

**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİMDALI**

**UNİLATERAL DİYABETİK AYAK ÜLSERİ GELİŞİMİNDE
POLİNÖROPATİNİN ETKİSİ**

Dr. F. Cansel KARAYALÇIN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hacer BOZDEMİR

ADANA-2007

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Nöroloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yakup Sarıca'ya, tezimin hazırlanmasında ve çalışma süresince desteğini ve katkılarının esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Hacer Bozdemir'e, eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma, ayrıca tezimde önemli katkıları bulunan Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim görevlisi Dr.Yaşar Sertdemir'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET ve ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	VIII
ABSTRACT – KEYWORDS	IX
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Diyabetes Mellitus (DM) Tanısı ve Sınıflaması.....	2
2.2. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları	5
Diyabetes Mellitus Akut Komplikasyonları.....	5
Diyabetes Mellitus Kronik Komplikasyonları	6
1. Makrovasküler Komplikasyonlar	6
2. Mikrovasküler Komplikasyonlar	7
2.1.Oftalmik Komplikasyonlar	7
2.2. Diyabetik Nefropati.....	7
2.3. Diyabetik Nöropati.....	7
Diyabetik Nöropati Patogenezi.....	8
1. Metabolik Bozukluk	9
2. Mikrovasküler Hasar.....	10
3. İmmünolojik Yetmezlik	10
4. Oksijen Serbest Radikalleri	11
5. Esansiyel Yağ Asit Metabolizma Bozukluğu	11
Diyabetik Polinöropati Sınıflaması ve Klinik Bulguları	11
1. Kronik Nöropati.....	13
Distal Simetrik Polinöropati	13
Diyabetik Otonomik Nöropati	13
2. Akut Polinöropati	14
3. Asimetrik Nöropati	15

4. Mononöropati	16
Polinöropatide Ağrı	17
Diyabetik Ayak Ülseri	18
Diyabetik Polinöropati Tanısı	22
1. EMG- ENG incelemeleri, F yanıtı ve H refleksi	22
2. Otonomik Fonksiyon Testleri (Sempatik Deri Yanıtı)	23
Diyabetik Polinöropati Tedavi Yaklaşımları.....	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Verilerin Toplanması	26
3.2. Verilerin Değerlendirilmesi.....	29
3.3. İstatistiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR.....	30
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	60
7. KAYNAKLAR.....	61
8. ÖZGEÇMİŞ	67

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1: Diyabetes mellitus sınıflaması	3
Tablo 2: Diyabetes mellitus tanı kriterleri	4
Tablo 3: Diyabetik polinöropati sınıflaması	12
Tablo 4: Sinir ileti değerlerinin normal sınırları	28
Tablo 5: Hastaların demografik özellikleri	30
Tablo 6: Olguların ayak ülserlerinin özellikleri	31
Tablo 7: Wagner klasifikasyonu	31
Tablo 8: Vizüel analog skalası	32
Tablo 9: Nörolojik muayene bulguları	33
Tablo 10: Olguların biyokimyasal değerleri	33
Tablo 11: Olguların periferik dolaşımının değerlendirilmesi	34
Tablo 12: Sese karşı sempatik deri yanıtı	35
Tablo 13: Ağrılı uyarana karşı sempatik deri yanıtı	35
Tablo 14: Elektronörografi özet bulguları	37
Tablo 15: Üst ekstremitte elektronörografi bulguları	38
Tablo 16: Alt ekstremitte elektronörografi bulguları	39
Tablo 17: Üst ekstremitte sinir ileti değerlerinin polinöropati derecesi ile ilişkisi	40
Tablo 18: Alt ekstremitte sinir ileti değerlerinin polinöropati derecesi ile ilişkisi	41
Tablo 19: Üst ekstremitte sinir ileti değerlerinin periferik arter hastalığı ile ilişkisi	42
Tablo 20: Alt ekstremitte sinir ileti değerlerinin periferik arter hastalığı ile ilişkisi	42
Tablo 21: Üst ekstremitte sinir ileti değerlerinin sempatik deri yanıtı ile ilişkisi	43
Tablo 22: Alt ekstremitte sinir ileti değerlerinin sempatik deri yanıtı ile ilişkisi	44
Tablo 23: Sempatik deri yanıtı ile VAS değerinin ilişkisi	44
Tablo 24: Sinir ileti hızlarının hastalık süresi, VAS, yara boyutu, wagner, AKŞ ve HbA1C ile ilişkisi	46
Tablo 25: Elektronörografi bulguları ile kas gücü derecesinin ilişkisi	48

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1: Diyabetik nöropati gelişim patofizyolojisi	8
Şekil 2: Diyabetik nöropati gelişiminde metabolik yol.....	9
Şekil 3: Diyabetik nöropati gelişiminde myoinositol yolu.....	10
Şekil 4: Diyabetik ayak ülseri gelişimi.....	20

KISALTMALAR

DM	: Diyabetes Mellitus
GAD	: Glutamik asit dekarboksilaz
MODY	: Gençlerin Erişkin Tipte Başlayan Diyabeti (Maturity onset Diabetes of Adults)
ADA	: Amerikan Diyabet Derneği
İFG	: İmpaired fasting glucose (Bozulmuş açlık glukozu)
İGT	: İmpaired glucose tolerans (Bozulmuş glukoz toleransı)
TKŞ	: Tokluk kan şekeri
AKŞ	: Açlık kan şekeri
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
HbA1C	: Hemoglobin A1C, glikolize hemoglobin
DNP	: Diyabetik polinöropati
AGE	: Advanced glycosylated end product (glikolize protein)
SOD	: Superoksit dismutaz
DON	: Diyabetik otonomik nöropati
EMG	: Elektromyografi
ENG	: Elektronörografi
SDY	: Sempatik deri yanıtı
DTR	: Derin tendon refleksi
BMI	: Body mass indeksi (vücut kitle indeksi)
VAS	: Vizüel analog skala
PNP	: Polinöropati
LDL	: Low density lipoprotein (Düşük dansiteli lipoprotein)
PTN	: Posterior tibial sinir
SİH	: Sinir ileti hızı
DL	: Distal latans
Amp	: Amplitüd
m/sn	: Metre/saniye
msn	: milisaniye

MRA..... : Manyetik Rezonans Anjiografi

RDUSG : Renkli doppler ultrasound

ÖZET

Unilateral Diyabetik Ayak Ülseri Gelişiminde Polinöropatinin Etkisi

Unilateral diyabetik ayak ülseri olan olgularda elektrofizyolojik incelemeler ile polinöropati ve otonomik nöropati araştırılarak, bu parametrelerin diyabetik ayak ülseri gelişiminde belirleyici olup olamayacakları tartışılmıştır.

Çalışmaya unilateral ayak yarası olan 52 diyabetik hasta (31 kadın, 21 erkek ve yaş ortalaması 58.5) alınmıştır. Üst ekstremitede motor liflerin % 82, duysal liflerin ise % 85 oranında etkilendiği, alt ekstremitede ise motor liflerin yaralı tarafta % 90, sağlam tarafta ise % 79 oranında etkilendiği, duysal etkilenenin ise bilateral % 100 olduğu görülmüştür. H refleksi yaralı tarafta % 93.2, sağlam tarafta ise % 86.4 oranında etkilenmiştir. Fibüler sinir F yanıtı yaralı tarafta % 98.2, sağlam tarafta % 96.2, posterior tibial sinir F yanıtı ise yaralı tarafta % 96.2, sağlam tarafta % 91.2 oranında etkilenmiştir. Böylece duysal sinirlerin motor sinirlerden daha fazla etkilendiği ve etkilenmenin de alt ekstremitede daha belirgin olduğu görülmüştür.

Sinir ileti çalışmaları muayene ile saptanan polinöropati şiddeti ile paralellik göstermiştir. Elektrofizyolojik verilerin yaralı ve sağlam ayak arasında gösterdiği farklılığın anlamlı olduğu dikkati çekmiştir ($p < 0.005$).

Sempatik deri yanıtı (SDY) üst ekstremitede % 54, alt ekstremitede ise % 88 oranında anormallik göstermiştir. Bu oranın alt ekstremitelerde hem işitsel hem de ağrılı uyarana karşı üst ekstremitelerdekinden daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Ancak yaralı ve sağlam taraflar arasında SDY'de farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Vizüel analog skala (VAS) değeri ile SDY kıyaslandığında, otonomik tutulumun artışına paralel olarak, VAS skorunun da arttığı gözlenirken, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p:0.105$).

Sonuç olarak bulgularımız, diyabetik ayak ülseri öngörülmesinde, sinir ileti çalışmalarının önemli rol aldığını göstermiştir. Böylece diyabetik nöropatinin varlığı bilindiğinde ülser gelişimi de engellenebilir.

Anahtar kelimeler: Diyabetes mellitus, polinöropati, elektrofizyolojik incelemeler, ağrı eşiği.

ABSTRACT

The Effect of Polyneuropathy in the Development of Unilaterally Ulcerated Diabetic Foot

In this study, polyneuropathy and autonomic neuropathy were investigated by electrophysiological studies and these parameters were discussed whether predictive in the development of unilateral ulcerated diabetic foot.

Fifty-two diabetic patients with unilateral diabetic foot wound (31 females, 21 males and mean age 58.5 years) were included in the study. Motor fibers were affected 82 % while it was 85 % for sensorial fibers in the upper extremities, where motor fibers were affected 90 % in the injured site, 79 % in the healthy site and sensorial fibers were affected bilaterally in the lower extremities. H reflex was affected 93.2 % in the injured site and 86.4 % in the healthy site. F response of fibular nerve was affected 98.2% in the injured site and 96.2% in the healthy site, F response of posterior tibial nerve was affected 96.2 % in the injured site and 91.2 % in the healthy site. Sensorial fibers were affected more than motor fibers which was more prominent in the lower extremities.

The severity of polyneuropathy detected in physical examination was similar with the degree of polyneuropathy that was found in the nerve conduction studies. The electrophysiological data was statistically different among injured and healthy extremities ($p < 0.005$).

Sympathetic skin response (SSR) was 54 % abnormal in the upper extremity and 88 % in the lower extremity. This rate was seen to be higher in the lower extremity than upper extremity for both verbal and painful stimuli. But there was no difference between the SSRs of injured and healthy sites ($p > 0.05$).

When visual analog scale (VAS) values of pain and SSRs were compared, the increase of VAS scores and autonomic failure were parallel, but this was not statistically significant ($p = 0.105$).

Our data revealed that nerve conduction studies have an important value in the prediction of diabetic foot ulceration. By this way, development of ulceration may be prevented in documented diabetic neuropathy.

Key words: Diabetes mellitus, polyneuropathy, electrophysiological studies, pain threshold.

1. GİRİŞ

Diyabetes mellitus, tüm toplumda görülebilen, komplikasyonları nedeniyle yaşam kalitesini ve süresini etkileyen, kronik metabolik bir hastalıktır. Diyabete bağlı gelişen ayak ülserleri önemli morbidite ve mortalite nedeni olup hastaların en sık hastaneye yatış nedenlerinden biridir. Diyabete bağlı gelişen polinöropatilerin varlığının bilinmesi ya da tanılarının erken konulması durumunda, uygun tedavi protokolü ve hasta eğitimi ile ayak ülserlerinin önlenmesi mümkün olabilir^{1,2}.

Diyabetik ayak ülserinin gelişiminde nöropati ve periferik vasküler hastalıklar önemli risk faktörleridir. Periferik nöropati oranının diyabetes mellituslu olgularda % 82'lere kadar arttığı gösterilmiştir³. Yara gelişiminde somatik sinirler ile birlikte otonomik sinirlerin de tutulumunun etkili olduğu bilinmektedir. Diyabetes mellituslu olgularda SDY anormalliğinin % 76.2 olarak bildiren araştırmacılar olmuştur⁴. Periferik vasküler hastalık oranının ise yadsınamayacak kadar fazla olduğunu gösteren (% 40) çalışmalar vardır⁵.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda kötü glisemik kontrolün, nörolojik muayenede hiporefleksi ya da arefleksi saptanmasının, kas güçsüzlüğü varlığının, monofilament basınç duyumu ve vibrasyon duyumu eşliğinde azalmanın da ülser gelişimine predispozan faktörler oldukları gösterilmiştir^{1,6,7,8}.

Diyabetes mellitus hastalarının yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen kronik ağrı, olguların yaklaşık % 25'inde polinöropati ile birliktelik göstermektedir⁹. Ağrının daha çok küçük lif tutulumu ile ilişkili olduğu bilinmekte ve subjektif bir yakınma olan bu durum, vizüel analog skalası ile kolayca değerlendirilebilmektedir^{10,11}.

Bu çalışmada unilateral diyabetik ayak ülseri olan olgularda motor ve duysal sinir ileti hızlarının ölçümü ile polinöropati varlığı, ani ağrılı ve sesli uyarılar verilerek elde edilen sempatik deri yanıtı (SDY)'nin değerlendirilmesi ile de otonomik nöropati varlığı araştırılmıştır. Böylece yaralı ve sağlam taraflardan elde edilen veriler kıyaslanarak, sinir ileti hızlarının ve SDY yanıtlarının diyabetik ayak ülseri gelişiminde belirleyici olup olamayacağı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus Tanısı ve Sınıflaması

Diyabetes mellitus (DM), insülin eksikliği veya insülinin etkisiz kalması sonucu oluşan, birlikte karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozukluğunun eşlik ettiği hiperglisemi ile seyreden kronik metabolik bir sendromdur¹².

Diyabet; aşırı su içme ve idrara çıkma, mellitus ise şekerli idrar anlamına gelmektedir. Milattan sonra birinci yüzyılda Kapadokya'da yaşayan Aretaus bu hastalığın kollarda, bacaklarda erimeye yol açtığını belirterek, akıp boşalma anlamında "diyabet" kelimesini ilk olarak kullanmıştır¹³.

DM sık rastlanan bir hastalık olup, tüm toplum ve ırklarda görülebilmektedir. Sinsi seyirli olması nedeniyle kayıtların en iyi yapılabildiği ülkelerde bile gerçek prevalansı saptamak mümkün olamamaktadır. Prevalans bölgeler arasında farklılık göstermektedir¹⁴. İleri yaşta ve kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir¹².

Hastalığın patogenezi klinik tiplere göre farklılık göstermektedir. Tip I DM'de pankreasın β hücrelerinde genetik ve immünolojik faktörler sonucu gelişen harabiyet vardır. Tip II DM'de insüline karşı periferik direnç, insülin sekresyonunda azalma ve aşırı hepatik glukoz üretimi mevcuttur. İnsülin direncinin nedeni periferdeki insülin fonksiyonunun azalması ve hepatik glukoz üretiminin artmasıdır. Tüm bu olaylarda primer neden kesin bilinmemekle birlikte hastalığın çevresel ve genetik etkiler sonucu geliştiği düşünülmektedir^{15,16}.

Günümüzde uzlaşmanın en fazla sağlandığı diyabetes mellitus sınıflaması Amerikan Diyabet Derneği tarafından 2000 yılında kabul gören olmuştur (Tablo 1)¹⁶.

Tablo 1. Diyabetes Mellitus sınıflaması¹⁶

1) TİP I Diyabetes Mellitus
a. Otoimmün
b. İdyopatik
2) TİP II Diyabetes Mellitus
a. Periferik insülin direnci
b. İnsülin salınım yetersizliği
3) Diğer özel tipler
a. Beta hücre Fonksiyonu ile İlgili Genetik Bozukluklar
b. İnsülin Etkisi ile İlgili Genetik Bozukluklar
c. Egzokrin Pankreas Hastalıkları
d. Endokrinopatiler
e. İlaçlar
f. Enfeksiyonlar
g. İmmün kökenli DM
h. Gestasyonel DM

1. Tip I Diyabetes Mellitus

Tüm DM'li olguların % 5-10'unda görülen Tip I DM, pankreasın β hücrelerinin otoimmün hasarı sonucu gelişir. İmmün hasarın göstergesi olarak adacık ve insülin otoantikörleri ile glutamik asit dehidrogenaz (GAD) ve HLA otoantikörleri saptanabilir. Diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülme oranı yüksektir. Daha nadir görülen idyopatik formunda ise otoimmünite yoktur, beta hücre hasarının nedeni bulunamaz. Herediter özelliği olan ve nadiren gözlenen bu tip daha çok Afrika ve Asya ırklarında görülür. Tip I DM'li tüm hastalarda diyet ve oral antidiyabetik ilaçlara yeterli yanıt alınamaz ve olguların büyük kısmı insülin replasman tedavisine mutlak gereksinim duyarlar^{17,18}.

2. Tip II Diyabetes Mellitus

En sık görülen bu tip DM'li hastaların % 90'nını oluşturur. Değişik derecelerde insülin yetmezliği ve insülin direnci ile karakterizedir. Çoğunluğunu obeslerin

oluşturduğu hastalar, insülin replasmanına genellikle ihtiyaç göstermezler. Ketoasidozun nadiren görüldüğü hastaların büyük bölümü klasik DM semptomları ortaya çıkana dek yıllarca tanı almadan yaşarlar. Tip I DM'ye göre daha fazla genetik yatkınlık vardır. Tip II DM gelişiminde vücut kitle indeksinin 25 ve üzeri olması, ailede DM öyküsü ve/veya gestasyonel DM öyküsünün bulunması risk faktörü olarak kabul edilir^{16,19,20,21}.

DM Tanı Kriterleri

Olgular Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından 2003 yılında DM için kabul edilen tanı kriterlerine göre belirlenmiştir. Diyabetes mellitus tanısının konabilmesi için bir veya daha fazla ölçümde plazma açlık kan şekeri düzeyi ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L) olarak bulunması ve/veya oral glukoz tolerans testinde 2. saatte bakılan tokluk plazma şeker düzeyi ve 0-2 saatler arasındaki değerlerden en az birinin veya herhangi bir zamanda bakılan plazma tokluk şeker seviyesinin ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) olarak bulunması gerekmektedir. Anormal düzeyde saptanan kan şekeri değerinin bir kez daha kontrol edilmesi gereklidir. Açlık kan şekeri düzeyinin 100-125 mg/dL (5.6 - 6.9 mmol/L) arasında olması 'Bozulmuş Açlık Glukozu' (impaired fasting glukoz, İFG) olarak adlandırılır. Oral glukoz tolerans testinde 2. saat tokluk kan şekeri düzeyinin ≥ 140 mg/dL ve 200 mg/dL arasında saptanması ise 'Bozulmuş Glukoz Toleransı' (impaired glucose tolerans, İGT) olarak tanımlanır (Tablo 2).

Tablo 2. DM Tanı Kriterleri (ADA 2003)²²

Normoglisemi	İFG/İGT	DM
AKŞ < 100mg/dL	$100 \leq \text{AKŞ} < 126$ mg/dL (İFG)	$\text{AKŞ} \geq 126$ mg/dL
2.saat TKŞ < 140mg/dL	$140 \leq 2.\text{saat TKŞ} < 200$ (İGT)	2.saat TKŞ ≥ 200 mg/dL, herhangibir zamanda bakılan glukoz ≥ 200 mg/dL)

İFT: (İmpaired fasting glukoz) Bozulmuş açlık glukozu, İGT: (İmpaired glukoz tolerans) Bozulmuş glukoz toleransı

2.2. DİYABETES MELLİTUS KOMPLİKASYONLARI²³

1. Akut Komplikasyonlar

- Hipoglisemi
- Non ketotik hiperosmolar koma
- Diyabetik ketoasidoz

2. Kronik Komplikasyonlar

- Makrovasküler komplikasyonlar
- Mikrovasküler komplikasyonlar
 - Retinopati
 - Nefropati
 - Nöropati

DM'un AKUT KOMPLİKASYONLARI

1. Hipoglisemi

Plazma glukoz seviyesinin 50 mg/dL (2.8 mmol/L)'nin altına inmesi ile ortaya çıkan durumdur. Açlık hipoglisemisi diyabet tedavisinin en sık görülen komplikasyonudur. Sıklıkla nöroglükopenik tipte olan semptomlar ve klinik bulgular başağrısı, bulanık görme, parestezi, güçsüzlük, yorgunluk, konfüzyon, koordinasyon ve mental bozukluklar, davranış değişiklikleri, geçici hemiparezi, konvülsiyon ve koma şeklinde olabilir. Ayrıca taşikardi, sistolik kan basıncının yükselmesi, taşikardi, terleme, anksiyete, huzursuzluk, titreme, solukluk ve açlık hissi gibi sempatikoadrenerjik regülasyon bozukluklarına bağlı bulgular görülebilir^{20,23}.

2. Nonketotik Hiperosmolar Koma (NKHK)

Daha çok yaşlı Tip II DM olgularında görülür. Poliüri, ortostatik hipotansiyon, mental durum değişikliği, konvülsiyon ve koma ile karakterizedir. Genellikle sepsis, pnömoni veya başka enfeksiyonlar tarafından tetiklenir. Hiperglisemi osmotik diürezi indükler. Yetersiz sıvı alımı da intravasküler volüm azalmasını daha da artırır. Laboratuvar incelemelerinde en belirgin bulgu hiperglisemi (glukoz > 1000 mg/dL) prerenal azotemi ve hiperozmolalitedir (> 350 mosmol /L). Asidoz ve ketoneminin olmadığı olgularda tedavide rehidratasyon ve insülin infüzyonu yeterli olmaktadır^{21,23}.

3. Diyabetik Ketoasidoz

Tip 1 DM tanısını koyduran başlangıç olayı diyabetik ketoasidoz olabilir. Bu olgularda bulantı, kusma, karın ağrısı ve kussmaul solunumu, hiperglisemi, metabolik ketoasidoz, taşikardi ve hipotansiyon klasik bulgulardır. Bulgular insülin eksikliği ile beraber glukagon, katekolamin ve kortizol fazlalığı sonucu gelişir. İnsülin, glukagon oranının artması glukoneogenez, glikojenolizisi ve keton cisimlerinin oluşumunu arttırarak asidoza neden olur. Tedavisinde insülin infüzyonu ve sıvı replasmanı yapıldıktan sonra olayı tetikleyen faktörler araştırılmalıdır²³.

DM'İN KRONİK KOMPLİKASYONLARI

Diyabetin uzun süreçte gelişebilecek komplikasyonları tüm sistemlerde görülebilir. DM ile ilgili morbidite ve mortaliteden sıklıkla kronik komplikasyonlar sorumludur. Bu komplikasyonlar görme kaybı, renal yetmezlik, ayak ülserleri, gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler sistem semptomlarına ve seksual disfonksiyona yol açar²⁶. Hiperinsülinemi, hiperglisemi, ketonemi ve hiperlipidemi gibi metabolik değişikliklerin şiddeti ve süresi kronik komplikasyonların gelişiminde rol oynar. Tip II DM'de uzun süren asemptomatik hiperglisemi dönemi olabileceğinden tanı sırasında da komplikasyonlar görülebilir. Açlık plazma glukozu ve HbA1C düzeyleri normale yakın tutulabilen hastalarda komplikasyonların gelişme hızı düşüktür. Kronik komplikasyonlardan olan diyabetik nöropati periferik sinir sistemini etkileyen ve en çok harabiyete yol açan komplikasyondur^{24,27,28}.

1. Makrovasküler Komplikasyonlar

1.1. Ateroskleroz

Diyabet olgularında arterioskleroz, koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı, serebral infarkt olarak kendini gösterir. Tip II DM'de yükselmiş insülin düzeyi ve artmış proinsülin sekresyonu aterojenik etki yapmaktadır. İleri yaşlarda görülen periferik ateroskleroz ekstremitelerde damarlarında daha belirgindir. Periferik arter hastalığına bağlı olarak hastalar yürüdükleri zaman uyluk ve ayak kaslarında ağrıdan yakınır. Genelde istirahat ve tipik olarak geceleri ortaya çıkan ağrılar hastayı uykudan uyandırabilir. İskemik ayakta deri atrofik, parlak, kıllar azalmış ve soğuktur²⁹.

1.2. Metabolik sendrom (Sendrom X)

İnsülin rezistansı, buna bağlı gelişen hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz, dislipidemi hipertansiyon ve trunkal obesiteyi içerir. Metabolik sendrom koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık için risk oluşturur. Tedavisinde diyet ve egzersiz ilk planda tutulmalıdır. Hipertansiyon tedavisinde ACE inhibitörleri tercih edilmelidir^{14,21}.

2. Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.1. DM'nin Oftalmik Komplikasyonları

Katarakt, glokom, kranial sinir paralizisi ve retinopati gelişebilir. En sık görülen ve diyabetik hastaların yaşam kalitesini düşüren komplikasyon diyabetik retinopatidir. Sıkı glisemik kontrol retinopati gelişimini geciktirir veya ilerlemesini yavaşlatır. Lazer fotokoagülasyon ile proliferatif retinopati tedavi edilebilir³⁰.

2.2. Diyabetik Nefropati

Tip I DM'de daha sık görülür. Diğer mikrovasküler komplikasyonlar gibi nefropati de kronik hiperglisemi ile ilişkilidir. İlk bulgusu mikroalbuminüri olan nefropati gelişiminde ailevi yatkınlık önemlidir. Mikroalbuminüri, albumin ekskresyonunun 24 saatlik idrarda 30-300 mg/gün veya spot idrarda kreatinin 30-300 ug/mg olmasıdır. Nefropatide ortaya çıkan en belirgin özellik glomerülosklerozdur. Glomerülosklerozun anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri ile yavaşlatıldığı gösterilmiştir. Bu nedenle mikroalbuminüri varlığında normotansif oldukları devrede ACE inhibitörleri başlanmalıdır. DM'li hastalarda diğer renal komplikasyonlar, hiporeninemik hipoaldesteronizm, kronik üriner sistem enfeksiyonları ve renal papiller nekrozdur³¹.

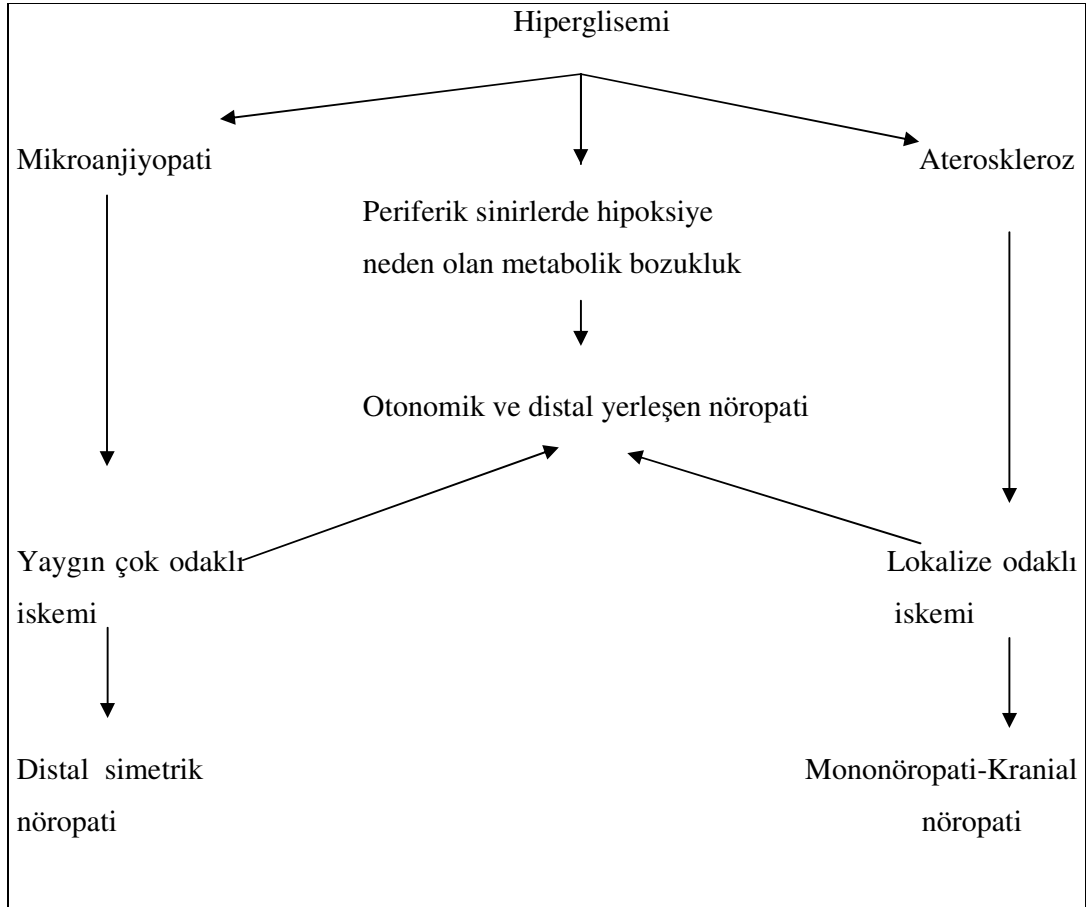
2.3. Diyabetik polinöropati

Diyabetik nöropati (DPNP), klinik olarak aşık olabileceği gibi subklinik olarak da seyredilen, periferik nöropatiye neden olabilecek diğer faktörlerin olmadığı, sadece DM zemininde gelişen bir hastalık olarak tanımlanabilir. Tip I ve Tip II DM'nin en sık görülen komplikasyonlarından. Nöropati Tip I DM'de geç dönemde ortaya çıkarken, Tip II'de erken dönemde de görülebilir. Prevelansı hastalık süresine göre değişmekle birlikte, yaklaşık olarak DM'li hastaların % 50'sinde diyabetik nöropati

gelişir^{32,33}. İlk DM tanısı konduğunda hastaların % 20'sinde nöropati gelişmiştir. Diyabet esas olarak kranial sinirler de dahil olmak üzere periferik sinir sisteminin farklı komponentlerini etkiler. Sinir lifi tiplerinin tümünü etkilemesine karşın daha çok kalın miyelinli lifleri tutmaya eğilimlidir. Hastalığın herhangi bir döneminde ince miyelinli ve miyelinsiz lifler de etkilenebilir^{34,35}.

DIYABETİK NÖROPATİ PATOGENEZİ

Metabolik ve iskemik faktörlerin beraber etkileşimi ile nöropati geliştiği düşünülmektedir. İskemik faktörlerde, endotelial disfonksiyonun önemli olduğu gösterilmiştir.



Şekil 1. Diyabetik Nöropati Gelişiminin patofizyolojik aşamaları³⁶

1. Metabolik Bozukluk

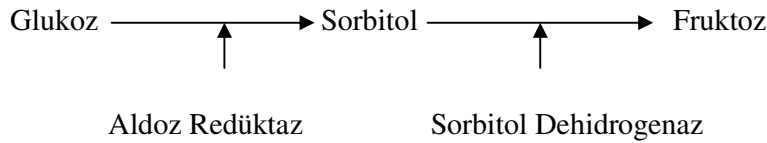
Diyabet hastalarında periferik sinirlerdeki erken değişikliklerin hipergliseminin direk etkisine bağlı olduğu düşünölmektedir. Glukoz metabolizmasıyla ilgili pek çok enzimatik ve nonenzimatik yollar vardır. Hiperglisemi vasköler hasar oluşturan mekanizmaları harekete geçirir. Bunlar proteinlerin nonenzimatik glikolizasyonu ve anormal myoinozitol mekanizması (poliol yolu) yoludur.^{35,37,38}

1.1. Proteinlerin non-enzimatik glikolizasyonu

DM'nin kronik komplikasyonlarının açlık hiperglisemisi ile ilişkisi vardır. Hiperglisemi metabolik yolların kullanılmasını provake eder. Bu yollardan biri proteinlerin non-enzimatik yolla glikolizasyonudur. Bu yolda glukoz proteinlere enzim yardımı olmadan kimyasal olarak bağlanır. Oluşan bileşikler hücre içinde ve yapısal proteinlerde kalıcı fonksiyonel hasara neden olur. Bu yolla glikolizasyona uğrayan proteinlere AGEs (advanced glycosylated end product) adı verilir. Bu proteinlerin en önemlisi Hemoglobin A1'dir. Glikolize ürünler örneğin LDL ve VLDL'nin makrofajlar tarafından tanınıp fagosite edilmesi çok uzun zaman alır. Böylece dolaşımda uzun süre kalırlar. Glikolize kollagenlerin de proteazlar tarafından yıkımı yavaşlar. Glikolize proteinlerin damar duvarında birikimi sonucu nitöz oksit aktivitesinde azalma meydana gelir. AGEs oluşumunun inhibitörü olan aminoguanidinin hayvan çalışmalarımda bu patolojileri önlediği gösterilmiştir.^{37,39}

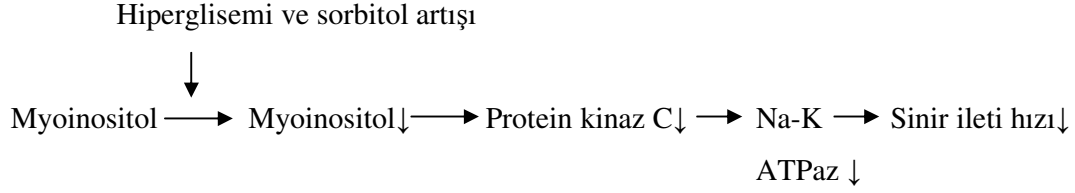
1.2. Anormal myoinositol yolu

Retina, renal glomeröller ve periferik sinir sisteminde glukozun hücre içine girişi insülden bağımsızdır. Hiperglisemi de bu dokularda glukoz konsantrasyonu artar. Hücre içinde bulunan glukozu affinitesi yüksek olan aldoz redüktaz enziminin aktivitesinde artış olur. Poliol yolu aktive olarak glukozdan sorbitol ve fruktoz sentez edilir (Şekil 2).



Şekil 2. Nöropati gelişiminde metabolik yol³⁶

Myoinozitol hem hayvansal hem de bitkisel gıdalarda bol bulunan 6 karbonlu polioldür. Glukoz myoinositol taşıyıcılarının kompetatif inhibitörüdür. Hiperglisemi durumunda hücre içi myoinositol miktarı azalır. Myoinozitol hücre zarında fosfoinositidlerin yapısında yer alır. Polioll yolu da hücre içi myoinozitol düzeyini azaltır. Myoinozitol eksikliğinde hücre zarına bağlı Na-K ATP az enzim aktivitesi bozulur ve periferik sinirlerde sinir ileti hızları yavaşlar^{37,38,40}. (Şekil 3)



Şekil 3. Diyabetik Nöropati patogenezinde myoinositol yolu³⁶

2. Mikrovasküler Hasar

Periferik sinirlerin beslenmesi, sinir trasesi boyunca longitudinal seyreden vazovazorumlar tarafından sağlanır. Hiperglisemi vasküler direnci artırır ve endonörol hipoksiye yol açar. Hipoksi Na-K ATPaz aktivitesini azaltır, aksonal transportu bozarak sinir ileti hızında yavaşlamaya neden olur. Uzun süreli DM'lilerde ateroskleroz da bulunmaktadır. Diyabetin neden olduğu mikroangiopatik süreci aterosklerozun etkilerinden ayırt etmek güçtür. Akut başlangıçlı fokal mononöropatiler ve oftalmoplejilerde iskeminin önemli rolü vardır⁴⁰.

3. İmmünolojik Yetmezlik

Diyabetik otonomik nöropatili hastaların sinirlerinde lenfosit infiltrasyonu saptanması immünojenik patogeneze varlığını düşündürmektedir. Tip 1 DM'lilerde pankreas adacık hücrelerine karşı gelişen otoantikörlerin varlığı immünolojik olayların varlığını göstermektedir. İmmün sistem spesifik olarak periferik sinirleri ve pankreası seçmektedir. Olası antijen, beta hücrelere spesifik glutamik asit dekarboksilazdır. Humoral mekanizmalar ise nöral mikrodamarların hasarıyla sonuçlanan kompleman aktivasyonu üzerinden diyabetik nöropati gelişimine katkıda bulunmaktadır^{37,38,40}.

4. Oksijen Serbest Radikalleri

Reaktif oksijen türevleri ve oksidatif stres nörotrofik desteği direk veya indirek yolla bozarlar. Serbest radikaller endotelyumda biriken nitröz oksit inhibisyonuna ve Schwann hücrelerinin apopitozisine aracılık ederek periferik sinir lifi kaybına neden olur. Oksidatif stres, glukozun aldoz redüktaz ile sorbitol oluşumunu hızlandırıp, superoksit dismutaz (SOD), glutasyon peroksidaz eksikliğine yol açar. SOD süperoksidi hidrojen peroksite detoksifiye eder. Hidrojen peroksit ise katalaz ve mitokondrial glutasyon peroksidaz ile suya çevrilir. Mitokondri de katalaz yoktur. Dolayısıyla reaktif oksijen türevlerini detoksifiye etmede glutasyon peroksidaz önemlidir. Hiperglisemide aldoz redüktaz enzim aktivasyonun artması ile glutasyon peroksidaz eksikliği ve sonuç olarak serbest radikal oluşumu artar^{37,41,42}.

5. Esansiyel Yağ Asit Metabolizma Bozukluğu

Periferik sinirlerde lipofilik antioksidanlar bulunur. Bunlar serbest radikal oluşumuna karşı koruyucudur. Gama-Linoleik asit de periferik sinirde lipofilik antioksidandır. Diyabetiklerde insülin aktivitesinin azalması nedeniyle linoleik asitin Gama-linoleik aside dönüşümü bozulmuştur. Diyabetiklerde artan serbest radikaller nedeniyle hasar meydana gelir^{37,38,42}.

DİYABETİK POLİNÖROPATİ SINIFLAMASI ve KLİNİK BULGULARI

Diyabetik polinöropatilerin en yaygın ve sık kullanılan sınıflandırması Thomas'ın önerdiği modifiye edilmiş sınıflandırmadır (Tablo 3)⁴².

Tablo 3. Diyabetik Polinöropati Sınıflaması⁴²

<ol style="list-style-type: none">1. Simetrik Jeneralize<ol style="list-style-type: none">1. Kronik PNP<ol style="list-style-type: none">1.1. Distal sensorimotor PNP<ul style="list-style-type: none">- Küçük lif ağırlıklı- Büyük lif ağırlıklı- Mikst tip1.2. Otonomik Nöropati2. Akut PNP<ul style="list-style-type: none">- Akut ağırlı PNP- Kaşektik PNP- Hiperinsülin nöropatisi2. Asimetrik Multifokal PNP<ul style="list-style-type: none">- Proksimal Diyabetik Nöropati (Amyotrofi)- Torakolumber Radikülopati3. Mononöropatiler<ul style="list-style-type: none">- Kranial nöropati- Ekstremitte nöropatileri- Mononöritis multipleks- Tuzak nöropati

Rochester diyabet çalışma grubuna göre, DPNP tipleri; distal simetrik PNP (% 50), mononöropati (% 25) ve otonomik nöropatilerdir (% 7). Diğer nöropatiler arasında yer alan torasik, lomber poliradikülopati ve kranial mononöropatilerin görülme oranı % 3 olarak belirtilmiştir. Diyabetik nöropatilerin sınıflaması etkilenen sinirlerin anatomik dağılım temelinde yapılır. Birçok diyabet hastasında klinik nöropati patternleri birlikte bulunur⁴³.

Subklinik nöropati, rutin klinik değerlendirmeyle ortaya konamayan nöropatiyi içerir. Erken tanıya yönelik olarak yapılan elektrofizyolojik ve klinik testlerle tanı konabilir. Bu dönemde daha çok küçük çaplı az miyelinli liflerin etkilenmesinin söz konusu olduğu düşünülmektedir. Klinik nöropati, rutin klinik değerlendirmeyle nöropati tanısının kolayca konabildiği olguları içerir. Diyabet süresinin uzaması ile duysal ve otonom nöropatiler genellikle progresyon gösterirken, mononöropatiler, radikülopatiler ve ağırlı nöropatiler ise kısa süreli ve daha hızlı düzelen klinik tablolar şeklinde karşımıza çıkarlar^{27,42,44}.

1.Kronik Nöropati

1.1. Distal Simetrik Duysal Polinöropati

Diyabetik polinöropatilerin en sık görülen tipidir. Tip II DM'de daha sık görülen PNP sıklıkla bilateral ve simetriktir. Uzun süre asemptomatik olan olgularda sinir iletim çalışmaları ile polinöropati varlığı tespit edilebilir. Küçük ve büyük lifler birlikte tutulmuştur. Küçük lif tutulumunun nöropatinin, hatta diyabetin başlangıcının bir habercisi olduğu düşünülmektedir. Rutin nörolojik muayenede belirgin bir anormallik saptanamayabilir. Küçük lif fonksiyonları standart elektrofizyolojik yöntemlerle de saptanamaz. Sempatik deri yanıtları gibi elektrofizyolojik testlerle küçük lif nöropatisi belirlenebilir. Spontan ağrının daha çok küçük lif nöropatisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ağrılı diyabetik nöropatide ince liflerin selektif tutuluşu gösterilmiştir. Büyük lif nöropatisinde duysal ve motor lifler tek ya da multipl etkilenmiştir. Büyük lifler vibrasyon, pozisyon, soğuk algılama ve motor yolun tanınmasında rol oynamaktadırlar. Genellikle küçük ve büyük lif nöropatisi birlikte dir. Distal simetrik sensorimotor PNP'de en sık karşılaşılan semptomlar; geceleri alt ekstremitelerde artan parestezi, soğukluk hissi ve ağrıdır. Eğer nosiseptif lifler tutulmuşsa duyu kaybı nedeniyle hastada ağrısız yaralanmalar sonucunda ayak ülserleri gelişebilir. Muayenede erken evrelerde eldiven çorap tarzı duyu kaybı ve buna paralel hiporefleksi veya arefleksi saptanır. İleri evrelerde distal el ve ayak kaslarında motor tutulum ve intrinsik kaslarda atrofi saptanır. Elektrofizyolojik bulgular hemen daima anormaldir. Daha çok aksonal dejenerasyon bulguları saptanmasına rağmen demyelinizasyonla giden ileti anormallikleri de görülür^{37,38,39,44,45,46}.

1.2. Diyabetik Otonomik Nöropati (DON)

Tip I ve II DM'de % 30'lara varan sıklıkta görülebilir. Sıklıkla distal simetrik sensorimotor polinöropati ile birlikte dir. Otonom disfonksiyon pek çok hastada hafif ya da subklinik semptomlarla seyrettiğinden sıklıkla atlanmaktadır. Ortaya çıkışı diyabetin süresi ile ilişkilidir. Diyabetik otonomik nöropati, otonomik innervasyonlu herhangi bir organı ya da sistemi etkileyebilir. Otonomik nöropati varlığında pupil çapı genellikle küçülmüş, akomodasyon refleksi ve/veya ışık refleksi kaybolmuştur, lakrimal bez sekresyonu sıklıkla etkilenmiştir^{47,48,49}.

Sudomotor fonksiyon bozukluklarına bağı olarak terleme disfonksiyonu, vazomotor anormallikler ve gustatory terleme ortaya çıkar. Sempatik denervasyonu olan hastalar yemek yeme sırasında yüzde, boyunda ve gövdenin üst kısmında aşırı terlemeden yakınrlar. Terleme bozukluğuna bağı olarak el ve ayak derisinde kuruma belirgindir. Vazomotor anormallikler sonucu vücut ısı değişikliğine vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyon yanıtları bozulur. Ekstremitte uçlarında soğukluk, solukluk vardır. Venovazomotor refleks kaybı sonucu ayaklarda ödem gelişir. Kuru cilt ve ödem ayak yarası gelişimine neden olur. Sudomotor disfonksiyon sempatik deri yanıtı amplitüdü ile değerlendirilir^{50,51,52}.

Vasküler sempatik denervasyon sonucu ortostatik hipotansiyon gelişebilir. Yatar durumdan dikey duruma gelindiğinde sistolik kan basıncında 30mmHg, diyastolik kan basıncında 15 mmHg 'den yüksek değerlik, ortostatik hipotansiyon olarak tanımlanır. Benzer şekilde nabız sayısının ayağa kalkıldığında en az 15 vuru artması beklenir. 15 vurudan az artış varlığında kardiyak otonomik nöropati varlığında düşünölmelidir^{48,49,53}.

Gastrointestinal otonomik tutulum varlığında en sık gastroparezi ve diyare görülür. Gastroparezi intermittan bulantı, kusma, erken doygunluk hissi, epigastrik ağrı ve postprandial şişkinlik hissi ile kendini gösterir. Bu hastalarda daha çok geceleri görölen, birkaç gün süren, epizodik diyare ve fekal inkontinans, aralarda da konstipasyon periodları vardır. Diyabetik otonomik nöropatili hastalarda, hipoglisemi sırasında glukagon ve epinefrine verilen yanıt bozulabilir. Otonomik tutulumu olan diyabetik erkeklerde erektil disfonksiyon sık görülür (% 30-60) ve sıklıkla da ilk bulgu olarak kendini gösterir. Diğer genitoüriner komplikasyonlar arasında idrar retansiyonu, taşma inkontinansı ve sık idrar yolu enfeksiyonu vardır^{42,47,48}.

2. Akut Polinöropatiler

2.1 Akut Ağrılı PNP

Akut distal duysal PNP, ağrılı PNP'lerin prototipidir. El ve ayaklarda şiddetli yanıcı ağrı ile başlar. Hiperestezi ve buna karşılık eldiven-çorap tarzı duyu kusuru vardır. Genellikle kronik simetrik duysal nöropatiye süperpoze gelişir. Bu hastalarda depresyon siktir. Ağrının nedeni myelinsiz ve küçük myelinli A-delta ve C liflerinin, geniş myelinli liflere göre orantısız yitimidir. Ağrının tedavisi zor olmasına karşın altı ay içinde düzelen olgular da vardır^{41,54,55}.

2.2. Hiperinsülin Nöropatisi

Hiperglisemi nedeniyle yüksek dozda ve genelde ilk kez insülin kullananlarda ya da insüline başlandıktan yaklaşık bir ay sonra ortaya çıkar. İnsülinin periferik sinirlerde geçici hipoksiye yol açması sonucu geliştiği düşünülmekte ve insülinin daha düşük dozlarda verilmesi ile düzelmektedir^{42,50}.

2.3. Kaşektik Nöropati

Genelde DM kontrolü güç olan kadınlarda ortaya çıkar. Hızlı, istem dışı kilo kaybı vardır. İnsülin tedavisi ile dramatik olarak düzelir⁴².

3. Asimetrik Multifokal Nöropati

3.1. Diyabetik Amyotrofi

Diyabetik amiyotrofi, diyabetik miyelopati, diyabetik femoral nöropati, pleksopati ve proksimal motor nöropati bu sendromu tanımlamaktadır. Tercih edilen adlandırma ise proksimal motor nöropati veya radikülopleksopatidir. Proksimal motor nöropatinin insidansı Tip II diyabetiklerde % 1,1 olarak bildirilmektedir^{42,43,46}.

Daha çok Tip II diyabetli, yaşlı ve erkek hastalarda, birkaç gün ya da birkaç hafta içinde hızla başlar. Tipik olarak alt ekstremitte proksimal kaslarında ağrı ve güçsüzlük vardır. Kas harabiyeti tek taraflı veya iki taraflı olabilir, ancak genellikle bilateral asimetrik tutulur. Başlangıç semptomları ön uylukta ağrı, takiben kuadriseps güçsüzlüğüdür. Birkaç hafta içinde güçsüzlük maksimum olur. Nörolojik muayenede kuadriseps kasında güçsüzlük ve ciddi atrofi vardır. En sık etkilenen kaslar L3 ve L4 köklerinden innerve olan kaslardır. Hafif duysal etkilenme vardır, patella refleksi korunmuş ya da kaybolmuştur. İyileşme süresi 6 ay-2 yıl arasında değişir. İmmünoterapi yarar sağlayabilmekte ve iyileşmeyi hızlandırabilmektedir. Ayırıcı tanıda pleksusun malign infiltrasyonu mutlaka dışlanmalıdır. Diyabetik pleksopatili hastalarda elektromiyografide denervasyon ve reinnervasyon bulguları vardır. Kronik dönemde EMG ön boynuz motor nöron tutulumu şeklinde olabilir^{42,50,55,56}.

3.2. Torakolumber Radikülopati

Orta veya alt torakal kökler unilateral veya bilateral tutulabilir. İlk semptomu ağrıdır. Ağrının olduğu dermatomda hipo ve hiperestezi görülebilir. Patogenez

aydınlatılamamıştır. Bazen bant şeklinde anhidroz vardır. Olgular aylar içinde spontan düzelme gösterirler^{42,50,57}.

4. Mononöropati

Mononöropatilerin mikroskobik vaskülit ve takiben sinir iskemisi veya enfarktı sonucu geliştiği bilinmektedir. Fokal iskemi segmental demiyelinizasyonla sonuçlanmakta ve takiben remiyelinizasyon görülmektedir. Remiyelinizasyon gecikmesinin diyabetin indüklediği Schwann hücresi disfonksiyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir⁴².

4.1. Kranial Nöropati

İzole III. ve VI. sinir tutulumu olur. Klinik olarak tek taraflı alında ve gözde ağrı ve saatler içinde gelişen diplopi vardır. Akomodasyon ve ışık refleksi genellikle korunmuştur. Kranial mononöropati tanısı intrakranial kitle ekarte edildikten sonra konulmalıdır. Fokal mikroanjiopatiye sekonder kranial sinirde iskemi sonucu ortaya çıkarlar. Bu nöropatiler iyi glisemik kontrol haricinde başka tedaviye gerek kalmaksızın sıklıkla 6-12 haftada düzelirler^{35,36}.

Optik sinir etkilenmesine bağlı anterior iskemik optik nöropati gelişebilir. Ağrısız ve ani gelişen tek gözde oluşan görme kaybı ile kendini gösterir. Optik sinirde şişme ve afferent pupil defekti vardır.

4.2. Periferik Mononöropati

Periferik mononöropatilerde etkilenen sinirin dağılım alanında akut başlangıçlı ağrı, parestezi ve motor güçsüzlük vardır. Sıklıkla baskı bölgelerinde ortaya çıkar. Peroneal, median, ulnar, siyatik ve femoral sinirler sıklıkla etkilenir. Tip II diyabeti olan yaşlı hastalarda daha sık görülür^{35,42}.

4.3. Mononöropati Multipleks

Farklı zamanlarda ve farklı lokalizasyonlarda iki veya daha fazla sinirde, baskın olarak motor aksonların etkilendiği diyabetik polinöropatilerdir. Üst veya alt ekstremitelerde asimetrik güçsüzlük, progresif duysal kayıp ve arefleksi ile seyreder.

Sıklıkla distal polinöropati eşlik eder. Zamanla kısmi düzelme olsa da tam iyileşme görülmez^{35,42}.

4.4. Tuzak Nöropatiler

Diyabetlilerde tuzak nöropati insidansı çok daha yüksektir. Karpal tünel sendromu normal popülasyonda en sık görülen median sinir tuzak nöropatisidir. Diyabetik hastalarda aksoplazmik aksın bozuk olduğu bilinmektedir. Karpal tünel gibi dar kanalların içinde ise bu aksoplazmik akım sinir disfonksiyonuna neden olan diğer sebeplerle birlikte daha da bozular. Tuzak nöropati görülen sinirlerdeki patolojik değişiklikler, mikrovasküler faktörlerden çok mekanik faktörlerin ön planda olduğunu düşündürmektedir. Karpal tünel sendromunun başlıca semptomları el fleksiyonu ve yakalama pozisyonuyla median sinir innervasyon alanında artış gösteren parestezi, ağrı, duyu kusuru ve güçsüzlüktür. Yakınmalar gece artış gösterir. Tanıda klinik özellikler, provakasyon testleri (Phalen ve Tinel testleri) ve elektrofizyoloji önemlidir^{35,42,55}.

POLİNÖROPATİDE AĞRI

DM'de sık karşılaşılan ve hastaların yaşam kalitesini etkileyen ağrı sık hastaneye başvuru sebebidir. Periferik ve kranial sinirlerdeki çıplak sinir uçları nosiseptörlerdir. Bunlar mekanik, termal ve kimyasal uyarılara karşı duyarlıdır. Myelinsiz yavaş ileten C lifleri kronik, yanıcı ağrıyı, ince myelinli A delta lifleri keskin kısa süreli ağrıyı taşır. Bu lifler medulla spinaliste 1,2 ve 5. laminalarda sinaps yapar. Burdan karşı taraf spinotalamik traktus ve spinotalamoretiküler traktus içinde talamusun ventroposterolateral nükleusuna ulaşırlar. Traktus spinotalamikus keskin, bıçak saplanır tarzındaki ağrıdan, spino-talamiko-retiküler traktus ise derin, lokalize edilemeyen ağrının iletilmesinden sorumludur^{58,59,60,61}.

DM'de ağrı mekanizması 3 kategoride ele alınabilir.

1- Dokunun hasarlanması ile salınan inflamatuvar kimyasal mediatörler reseptörleri uyararak ağrıya neden olur. Bu ağrı nosiseptif ağrıdır⁶².

2- Nosiseptörlerin travma veya hastalığa bağlı stimülasyonu olmadan gerçekleşen, periferik veya santral sinir sisteminin disfonksiyonu sonucu gelişen ağrı nöropatik veya dizestetik ağrı olarak adlandırılır. Diyabet vazonevromlarda mikrovasküler değişiklikler yaparak iskemik nöropatiye neden olur. İskemide kalın

lifler ince liflere oranla daha fazla etkilenir. Bu ayırımı periferde ağrı duyusunun artmasına neden olur. İskemi dışında nöropatik ağrı, aksonal dejenerasyon-rejenerasyon, aksonal atrofi, dorsal kök ganglionlarındaki spontan uyarılar sonucu gelişebilir. Nöropatik ağrı prevelansı yaşla birlikte artar. Üç ay boyunca süreklilik gösteren ağrı kronik ağrıdır. Diyabetik hastalarda kronik ağrı görülme oranı % 25, diyabetik olmayanlarda % 15 dir. Diyabetik hastaların % 7.5'inde kronik nöropatik ağrı vardır. Nöropatik ağrı, yüzeysel ve derin olarak ikiye ayrılır. Yüzeysel dizestetik veya deafferentasyon ağrı; hızlı elektrik çarpması şeklinde, yanıcı, keskin ve aralıklı ağrıdır. Nöroseptörlerin hasarı sonucu gelişir. Derin gövde ağrısı ise sızlama ve bıçak saplanır tarzıdır. Nöroseptörlerin fizyolojik stimülasyonu ile geliştiği düşünülmektedir. Spinal kök bası ve brakial neurit ağrısı derin ağrıdır. Üçüncü bir ağrı tipinin kramp ve spazmla giden kas ağrısı olduğu düşünülmektedir. Diyabetiklerde ağrı en çok diffüz nöropatilerle birlikte görülür ve ağrı en sık ayaklardadır. Diyabetik amyotrofik ağrı karakteristiktir. Diyabetik kranial nöropatilerde de % 50 oranında ağrı vardır^{61,63}.

3- Hiperaleji veya alodini, ağrılı uyaran olmadan ağrı dokunma ile ağrı hissedilmesidir⁶¹.

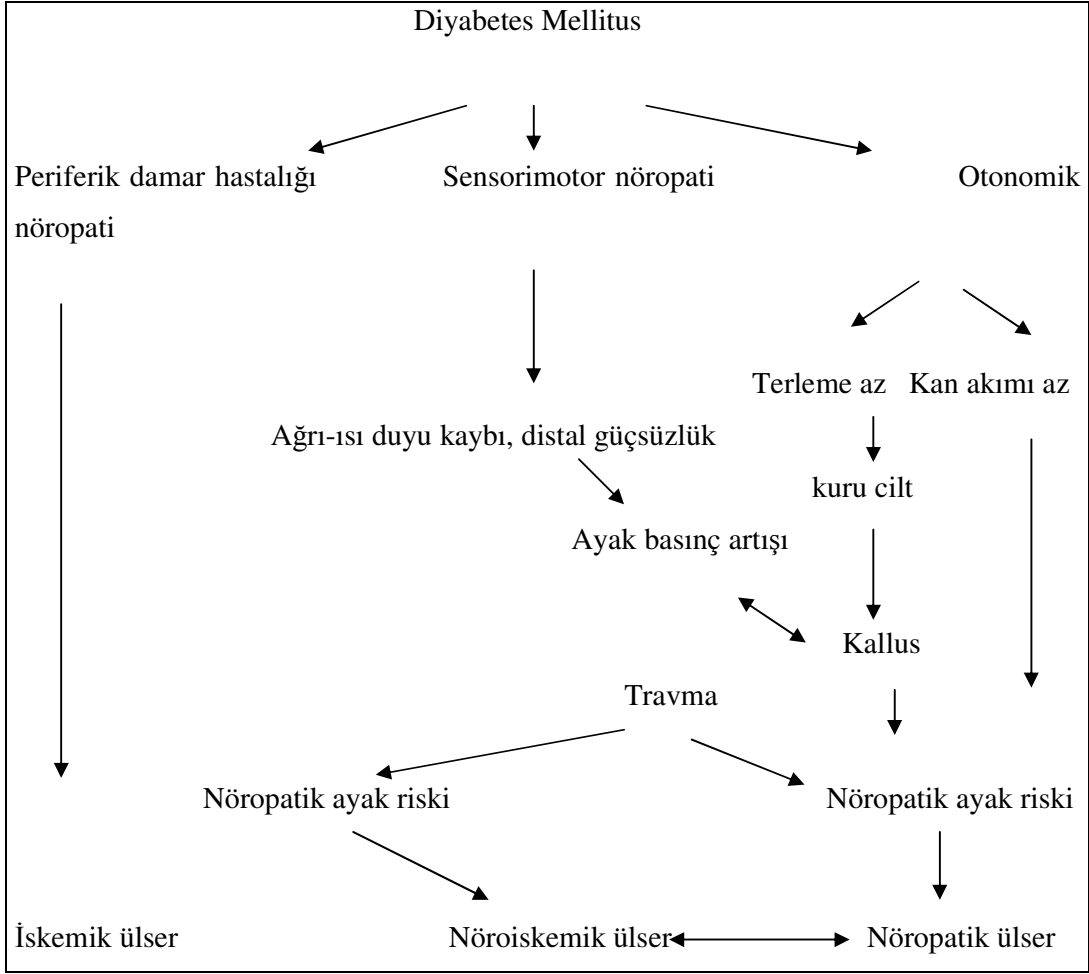
Ağrı subjektif bir yakındır. Emosyonla yakın ilişkilidir. Ağrının farklı durumları birçok teknik ile ölçülebilir. Likert skala; 'yok'- 'hafif'- 'orta' – 'çok' – 'şiddetli' olarak ağrıyı sözel olarak derecelendirir. Numerik oranlama skalası birden ona kadar derecelenmiş horizontal çizgide hastadan ağrısının derecesini işaretlemesi istenir. Sürekli kromatik analog skalada ağrının şiddeti ile artan renk değişikliği gösterilir. Çocuklar için ise gülen, ağlayan yüz resimleri gösterilir. Vizüel analog skor ise 100mm'lik çizgide hiç ağrının olmadığı ve çok şiddetli ağrının olduğu noktalar gösterilerek, hastadan ağrısının derecesini işaretlemesi istenir. Daha sonra işaretli yer ölçülür ve 10 üzerinden derecelendirilir. Hastayı yönlendirmemesi nedeniyle en çok kullanılan ağrı ölçeğidir¹¹.

DIYABETİK AYAK ÜLSERİ

Diyabetik ayak yarası gelişiminde nöropati önemli etyolojik bir faktördür. Diyabetik hastaların % 15'inde yaşamlarının bir döneminde ayak yarası gelişebilir. Alt ekstremite amputasyonlarının % 80'nden fazlası diyabetik ayakla ilişkilidir. Diyabetik hastaların en sık hastaneye yatış nedenidir. Ayak ülserleri, maliyetinin yüksek olması,

önemli morbidite ve mortalite nedeni olması ve önlenbilir olması nedeniyle önem taşır^{6,56,64,74,75}.

Nöropati varlığı ve travma yara gelişimine neden olur. Diyabetik ayak yaraları; nöropatik, nöroiskemik ve iskemik olarak üç grupta incelenebilir. % 90 oranda nöropatik ve nöroiskemik ayak birlikte bulunur. Eldiven - çorap tarzı duyu kusuru ve ağrı duyusu kaybına neden olan sensorimotor polinöropati yara gelişimini kolaylaştıran önemli bir nedendir. Otonomik ve somatik sinir liflerinde hasar sonucu ağrı, ısı, vibrasyon ve pozisyon duyuları bozulur. Nöropatik semptomlar duysal kayıp ile orantılı değildir. Bu nedenle duysal kaybın olmaması nöropati varlığını ve ülser gelişme riskini ekarte ettirmez. Nörolojik muayenenin dikkatli yapılması gerekir. Sempatik otonomik nöropati alt ekstremitede terlemeyi azaltarak kuru ve çatlak cilt oluşumuna neden olur. Oluşan bu çatlaklardan enfeksiyöz ajanlar vücuda kolaylıkla girebilirler. Hiperglisemi de nötrofil fonksiyonunu bozarak enfeksiyonun kolay gelişmesine yol açar. Yara gelişiminde diğer etyolojik nedenler; plantar kallus oluşumu, deformite gelişmesi ve periferik damar hastalığıdır. Proprioseptif duyuların kaybına bağlı olarak gelişen charcot eklemi ve motor nöropati birlikteliği anormal plantar basınç noktasının gelişmesine neden olur. Bu basınç noktaları ağrı duyusu olmadığından yara gelişmesinde önem taşır. Ayakkabıların yarattığı sürtünme de ayakta ülser gelişimini hızlandırır. Periferik arter hastalığı diyabetiklerde hem makro hem de mikrovasküler düzeydedir. Tüm bu süreçler diyabetik ayak yarası ve enfeksiyon gelişimine zemin hazırlar^{56,64,65,66}(Şekil 4).



Şekil 4. Diyabetik ayak yarası gelişimi⁵⁶

Diyabetik Ayak Klinik Bulguları

Diyabetik ayağın klinik bulguları, iskemik ve nöropatik orijine göre değişir. Nöropatik ülser etrafı kalın, nekrotik dokusu az, granülasyon dokusu fazla olan ülserlerdir. Ayak sıcak ve cilt pembedir. Klasik olarak ayak başparmağı distal uçunda gelişir. Nöroiskemik ülser ise en sık 1. metatars başı medial yüzde ve 5. metatars başı lateral yüzünde gözlenir. Yara nekrotik bir odak ile başlar. Seröz drenaj sıktır. Ülserlerin yaklaşık % 80'ni nöropatiktir ve % 35'inde iskemik neden de bulunur. Nöropatik ve iskemik ayağın ayırıcı tanısında ilk basamak, periferik vasküler yapıları değerlendirmektir. Alt ekstremitte muayenesinde A.dorsalis pedis ve A.tibialis posterior nabızları alınıyorsa iskeminin belirgin olmadığı düşünülür. Ayak bileği sistolik basıncının, brakial sistolik basınca oranı olan 'basınç indeksi' normalde 1'den büyük

olmalıdır. İndeks <0.9 ise anjiyografi ile periferik arter hastalığı bulunması % 95'tir. İndeksin düşük saptanması yara gelişeceğini göstermez ancak kardiyovasküler hastalık açısından risk olduğunu belirtir. Ödemli ayaklarda periferik nabazanlar alınamayabilir. Bu durumda doppler USG ile basınç ölçümleri yapılmalıdır. Ayak sırtından ölçülen transkutanöz oksijen basıncı <30 mmHg'nın altında olması iskemi varlığını destekler. Anjiyografi iskemik ayakta yol gösterici diğer bir inceleme yöntemidir. DM süresi ile periferik arter hastalığı gelişme riski ile doğru orantılıdır. 5 yıllık DM'lilerde göre rölatif risk 1.4 iken 25 yıldan fazla DM öyküsü olanlarda bu risk 4.5 olarak saptanmıştır^{67,68,69,70}.

Diyabetik ayak yaraları Wagner tarafından sınıflandırılmıştır. Sınıflama tedavinin düzenlenmesi açısından önemlidir. Bu sınıflamanın dezavantajı, grade 1-3 'te iskemi hakkında bilgi vermemesidir. Ancak şu an için kullanılan ve amputasyon riskini belirten önemli bir sınıflama⁷¹.

Grade 0: yüksek riskte olmasına rağmen ayak ülseri yok

Grade 1: Sadece cilde sınırlı yüzeysel açık ülser

Grade 2: Derin ülser

Grade 3: Derin ülser ve sekonder enfeksiyon

Grade 4: Lokalize gangren

Grade 5: Tüm ayağı kapsayan geniş ülserasyonla birlikte gangren

Diyabetik Ayak Gelişiminde Risk Faktörleri^{64,65,72,73}.

1) Daha önce ayak yarası öyküsü olması da predispozan faktördür. Parmak aralarında eski yara izine bakılmalıdır.

2) Cilt ve eklem deformiteleri, kallus oluşumu ve ödem yara gelişimine predispozan faktörler arasındadır. Deformiteler, basınç noktalarının değişmesine, basıncın belli bir noktada toplanmasına ve burada yara oluşmasına neden olur.

3) Semmes –Weinstein 5.07 monofilaman testleri ile duyu muayenesi yapılabilir. Monofilamanlar ile cilde 10 gramlık basınç uygulanır. Basıncın hasta tarafında hissedilmediği bölgede ülser gelişme riski fazladır.

4) 4.21 U ve yukarısında cilt basınç eşiğine sahip hastalarda % 84 oranda yara geliştiği gösterilmiş.

5) Elektronörografik testler ile daha fazla etkilenen tarafta yaranın önceden gelişebileceği tahmin edilebilir.

DİYABETİK POLİNÖROPATİ TANISI

Klinik bulgular ve anamnez değer taşımaya karşın elektrofizyolojik testler tanıyı doğrulamaktadır. Klinik tablo diyabetik nöropatiye uyuyorsa, altta yatan başka bir neden yoksa ve hasta diyabet kriterlerini dolduruyorsa, bu durumda nöropatinin diyabetle ilişkili olduğu düşünülür^{32, 35}.

Elektrofizyolojik Testler

Elektrofizyolojik testler diyabetik hastaların değerlendirilmesinde en önemli objektif yöntemlerden biridir. Bu yöntemler klinik tanının doğrulanmasında, diyabetteki karakteristik elektrofizyolojik değişikliklerin tanımlanmasında, hastalığın progresyonunun ya da remisyonunun izlenmesinde ve asemptomatik vakaların saptanmasında önemlidir^{42,46}.

1. EMG- ENG incelemeleri, F yanıtı ve H refleksi

EMG incelemesinde özellikle tutulan distal kaslarda, fibrilasyon potansiyellerinin saptanması nörojenik tutulumun erken bir belirtisi olarak kabul edilir. Aynı şekilde asemptomatik yaşlı hastalarda paravertebral kaslarda fibrilasyon potansiyellerinin saptanması da subklinik motor nöropatinin erken bir bulgusu olabilir⁴².

Polinöropati tanısında sinir ileti hızlarının ölçümü daha çok bilgi verir. Standart bir elektrofizyolojik değerlendirmede median, ulnar, peroneal ve posterior tibial sinirlerin distal motor latansı, ileti hızı, amplitüdü; ulnar, median ve sural sinirlerin afferent liflerinin duysal latansı, ileti hızı ve amplitüdü değerlendirilir. Bunun yanında F yanıtı, H refleksi latansına bakılır. Distal simetrik polinöropatide sinir ileti hızları alt ekstremitelerde distalinde daha belirgin olmak üzere yavaşlamıştır. Sural sensorial ve peroneal motor sinir ileti hızı distal simetrik polinöropati için oldukça sensitiftir. Distal motor sinir uyarımı ile de M yanıtı amplitütünde küçülme saptanabilir. Tamamen duysal semptom ve bulgulara sahip hastalarda dahi elektrofizyolojik olarak motor tutulum bulguları saptanabilir. Duysal sinirlerde aksonal dejenerasyon ve büyük çaplı lif kaybına bağlı aksiyon potansiyeli amplitütünde azalma veya kayıp saptanır^{42,46,76}.

F yanıtı antidromik olarak uyarılan ön boynuzdan elde edilen gecikmiş kas yanıtıdır. Diyabette F yanıtında yavaşlama en erken görülen bulgulardandır. F yanıtı sinirin proksimal segmenti boyunca yer alan hasarları tespit amacıyla kullanılır. Bu sebeple diyabetes mellitus, kronik renal yetmezlik gibi periferik sinir sistemini yaygın olarak tutan hastalıklarda gecikmiş yanıt bulunur^{42,76}.

H refleksi ve bunun oluşturduğu H dalgası, afferenti alfa motor nöron, efferenti Ia duysal lif olan, monosinaptik bir reflekstir. Aşıl refleksinin elektrofizyolojik değeri olarak kabul edilir. H refleksi polinöropatide yavaşlamış veya kayıp olarak bulunabilir. Ancak S1 kök tutulumunda da gecikmiş veya kayıptır^{42,67}.

2. Otonomik Fonksiyon Testleri (Sempatik Deri Yanıtı)

Sempatik deri yanıtları (SDY), dışardan gelen veya vücutta oluşan beklenmeyen bir uyarana cevap olarak deride oluşan geçici elektriksel potansiyel değişikliğinin kaydı olarak tanımlanır. SDY somatosempatik reflekslerle sempatik sudomotor fonksiyonları yansıtan testlerdir. Periferik sempatik kolinerjik (sudomotor) fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılır. Progresif otonomik yetmezlik sendromlarında, termoregülasyonun etkilenebileceği hastalıklarda, otonomik veya küçük lif tutulumu olan periferik nöropatilerde ve distal küçük lif nöropatilerinde tanı değeri vardır. Avuç içi ve ayak tabanı derisinde ani, kalıcı olmayan uyarana ortaya çıkan elektrik potansiyel kaydedilir. Yanıtın latansından çok amplitüdü önemlidir. Efferent iletimi küçük miyelinsiz C liflerinden oluşan sudomotor yollar oluşturur. SDY yaşa bağlı olarak değişir. Normalde 60 yaş altında tüm el ve ayaklarda elde edilirken, 60 yaş üstünde ayakların % 50'sinde, ellerin ise % 73'ünde elde edilir. Diyabetiklerde anormalliği % 66-83 oranında, distal küçük lif nöropatisinde de % 10 oranında görülür. Semikantitatif, hızlı ve kolay bir yöntem olmasına rağmen, latans ve amplitüd değerlerinin analizi sık değişkenlik gözlenmesi nedeni ile çok anlamlı değildir. SDY çabuk habitüe olur. Stres, cilt ısı, yaş gibi faktörler sıklıkla yanıtı etkiler. Diyabetik nöropatide distal sempatik disfonksiyon ve vagal testlerdeki bozukluklarla korele olduğu saptanmıştır. Özellikle diyabetik nöropatide oluşan sempatik disfonksiyonun araştırılması için değerli bir test olduğu konusunda görüş birliği vardır^{47,48,77}.

DİYABETİK POLİNÖROPATİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Diyabetik polinöropati oluşumunun engellenmesi ya da kesin tedavi olanağı mümkün değildir. Ancak nöropati gelişimini yavaşlatan, semptomların şiddetini azaltan ve nöropatinin komplikasyonları bazı önlenmlere engellenebilir. Tedavi; glisemik kontrol, non-glisemik kontrol, otonomik bulguların semptomatik tedavisi, ayak bakımı ve ağrı tedavisi olarak beş başlık altında incelenebilir⁷⁸.

1. Glisemik Kontrol

Diyabetik PNP'nin önlenmesinde en önemli tedavi kan şekeri kontrolüdür. Diyabetes Control and Complication Trial (DCCT) çalışmalarına göre tip 1 DM'de on yıllık sıkı glisemi kontrolü ile nöropatinin % 60 oranda azaldığı gösterilmiştir⁵⁹.

2. Non glisemik Kontrol

Kan şekerinin kontrol edilmesinin yanı sıra hipergliseminin toksik etkilerini azaltmak amacı ile aldoz redüktaz inhibitörleri ve anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri gibi değişik ilaçlardan yararlanılabilir.

Uygun diyet uygulanımı, sigaranın bırakılması ve egzersiz ile multifaktorial risk faktörlerinin azaltılması sağlanabilir. Aminoguanidin, hiperglisemi ile tetiklenen AGE oluşumunu deneysel olarak azalttığı gösterilmiştir⁷⁹. Nitrik asit agonisti L- arginin, gama linoleik asitten zengin diyetin endonörol kan akımını düzelttiği de deneysel çalışmalar ile gösterilmiştir⁷⁸.

3. Diyabetik ayak tedavisi ve ayak bakımı

Yara gelişiminin önlenmesi için günlük ayak kontrolü yapılmalıdır. Ciltteki çatlaklara, plantar kallus formasyonuna ve tırnak etrafındaki enfeksiyon gelişimine dikkat edilmelidir. Sıvı silikonlar kallus oluşumunun etrafına enjekte edilerek plantar basınç azaltılabilir. Yara gelişmişse ekstremitayı amputasyondan korumak için mümkün olduğunca hızlı davranılmalıdır⁷⁵.

Wagner sınıflamasına göre tedavi protokolü⁷¹.

Evre 0: Ayakkabı modifikasyonu

Evre 1: Lokal yara tedavisi ve ayakkabı modifikasyonu

Evre 2: Tam temas alçı ve ayakkabı modifikasyonu

Evre 3: Debridman, lokal tedavi ve antibiyotik

Evre 4: Antibiyotik, lokal amputasyon, hiperbarik oksijen tedavisi

Evre 5: Amputasyon, antibiyoterapi ve rehabilitasyon

Topikal hiperbarik oksijen tedavisi, oksijenin parsiyel basıncını artırarak hümmoral savunma sisteminin aerobik fazını indükler ve yara iyileşmesini hızlandırır.

4. Otonomik Bulguların Tedavisi

Gastroparezi varlığında öğünlerin az ve sık olarak yenmesi, domperidon kullanılması önerilir. Diyare gelişiminde rehidratasyon ve barsak motilitesini azaltan ilaçlar (loperamid, kodein), konstipasyonda laksatifler kullanılabilir. Postural hipotansiyonda fludrokortizon, indometazin kullanımı etkilidir. Eretil disfonksiyonda sildenafil kullanılabilir^{47,53}.

5. Ağrı Tedavisi

Antidepresanlardan özellikle trisiklikler en sık kullanılan ilaçlardır. Amitriptilin, imipramin, nortriptilin kullanılabilir. Antikonvülsanlardan, karbamazepin, gabapentin, pregabalin ve lamotrigine kullanılabilir. Antiaritmikler, meksiletin ve lidokain diğer ilaçlardan yanıt alınmadığında kullanılabilir. Etkisi kısa sürelidir ve kardiyak yan etkileri yönünden dikkat edilmelidir. Topikal ajan olarak da kırmızı biberden elde edilen kapsaisin tercih edilebilir. Nonsteroid antiinflamatuvarlar nefrotoksisiteye dikkat edilerek kullanılabilir⁸⁰.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Verilerin Toplanması

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Endokrinoloji Kliniğinde diyabetes mellitus tanısı ile izlenen ve unilateral diyabetik ayak yarası komplikasyonu gelişen olgular alınmıştır.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

- 1- Polinöropatiye neden olabilecek diyabetes mellitus dışında bilinen başka hastalığın olmaması
- 2- Daha önce diğer ayakta yara gelişmemiş olması
- 3- Diyabetik ayak nedeniyle henüz amputasyon uygulanmamış olması
- 4- Ayak yarasının ENG ölçümü için yerleştirilen yüzeysel elektrod ve sitümülátöre engel oluşturacak boyutta ve lokalizasyonda olmaması

Tüm olguların ayrıntılı olarak nörolojik ve sistemik muayeneleri tamamlanmıştır. Polinöropati muayene bulgularına göre derecelendirilmiştir. Polinöropati derecelendirmesi yüzeysel dokunma duyusu, derin duyu, DTR ve kas gücü muayenesine göre yapılmıştır. Derin duyu muayenesinde 128 Hz'lik diyapozon ile bakılan vibrasyon duyumu ile Romberg ve eklem pozisyonu duyumu dikkate alınmıştır. Muayenede dikkate alınan parametrelerden DTR, yüzeysel dokunma duyusu ve derin duyudan bir ya da ikisinde etkilenme olduğunda hafif şiddette polinöropati, her üçünde de etkilenme olduğunda orta şiddette polinöropati, her üç parametrede etkilenmeye ek olarak distal kaslarda motor defisit varlığı ise ağır şiddette polinöropati olarak değerlendirilmiştir. Kas gücü muayenesi 5 üzerinden değerlendirilmiştir. Beş tam kuvvet, 0 ise plejik durum olarak yorumlanmıştır.

Alt ekstremitelerde nabazanları zayıf alınan veya alınamayan olgulara iki yanlı alt ekstremitte renkli doppler ultrasonografi (RDUSG) incelemesi yapılmış, inceleme sonucuna göre periferik arter hastalığı şüphesi olan olgulara ek olarak alt ekstremitte manyetik rezonans anjiyografi (MRA) veya dijital substraksiyon anjiyografi (DSA) incelemeleri yapılmıştır. Alt ekstremitelerde nabazanları alınamayan ve görüntüleme yöntemleriyle alt ekstremitelerde vasküler stenoz, yetmezlik ve/veya obstrüksiyon gösterilen hastalarda periferik arter hastalığı olduğu kabul edilmiştir. Hastalarda

ateroskleroza eğilim nedeniyle bu incelemelere ek olarak karotis ve vertebral sistem RDUSG incelemesi de gerekli olgularda tamamlanmıştır.

Medelec Synergy elektromyografi cihazı ile gerçekleştirilen sinir iletim hızı ölçümleri sırasında oda ısısının 22⁰C, vücut sıcaklığının ise 36⁰C'nin üzerinde olmasına dikkat edilmiştir. Yüzeysel elektrod kullanılarak yapılan elektronörografi (ENG) incelemesinde, üst ekstremitede sağda N. Medianus ve N. Ulnarisin duysal ve motor ileti hızları, alt ekstremitede ise bilateral N. Fibularis ve N. Tibialis posteriorun motor ileti hızları, H-refleksi, F yanıtı ve N. Suralis ortodromik duysal ileti hızları değerlendirilmiştir. Yüksek ses ve ağırlı uyaranlar verilerek, üst ve alt ekstremitelerde sempatik deri yanıtı kayıtlamaları gerçekleştirilmiştir.

Üst ekstremitede N. Medianus duysal iletim hızı üçüncü parmağa yüzeysel ring elektrod yerleştirdikten sonra, el bileğinden submaksimal stimulus verilerek, N. Ulnarisin duysal iletimi için ise ring elektrod V. parmağa yerleştirilip el bileği medialinden submaksimal stimulus verilerek ölçülmüştür. N. Medianus ve N. Ulnarisin motor iletim hızları değerlendirilmesinde, median sinir için M. Abduktor pollisis brevis kasına, N. Ulnaris için ise M. Abduktor digiti minimi kasına yüzeysel elektrod yerleştirilip, el bileği ve dirsek düzeylerinden verilen stimulusa yanıt olarak elde edilen bileşik kas aksiyon potansiyeli kayıtlaması yapılmıştır.

Alt ekstremitede N. Fibularisin değerlendirilmesinde yüzeysel elektrod ayak dorsal yüzünde M. Ekstensör digitorum brevis üzerine yerleştirildikten sonra, ayak bileği ve kapitulum fibula üzerinden verilen supramaksimal stimulus ile elde edilen aksiyon potansiyelinin latansı kaydedilmiştir. N. Tibialis posteriorun değerlendirilmesi için stimulus iç malleol ve fossadan verilerek M. abduktor hallusis brevis kasından elde edilen aksiyon potansiyelin latansları ölçülmüştür. Her iki sinir için supramaksimal uyarı ile F yanıtı ölçülmüştür. N. Tibialis posterior popliteal çukurdan submaksimal uyarılarak gastroknemius kasından H refleksi ölçülmüştür. Sural sinir duysal ileti çalışmasında kalfin posterolateralinden submaksimal stimulusla uyarı verilmiş ve yaklaşık 14 cm uzaklıkta, lateral malleol posterioruna yerleştirilen yüzeysel elektrot ile de kayıt yapılmıştır.

Üst ve alt ekstremitelerde incelenen motor ve duysal sinirlere ait sinir ileti çalışmalarının kabul edilen normal değerleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 4. Sinir ileti değerlerinin normal sınırları⁸¹

	Duysal	Motor	
	İleti hızı (m/sn)	Distal latans (msn)	İleti hızı (m/sn)
N. Medianus	> 45	< 4.5	> 50
N. Ulnaris	> 45	< 4.0	> 50
	İleti hızı (m/sn)	Distal latans (msn)	F yanıtı (msn)
N.Tibialis post.	> 40	< 7	< 53
N. Fibularis	> 42	< 6	< 53
N. Suralis	≥ 40 m/sn		
H-Refleks	≤ 34 msn		

Sempatik deri yanıtı (SSR) kayıtlaması için hasta sessiz ve loş bir odada rahat bir şekilde yatırılmıştır. Yüzeysel elektrotlar her iki avuç içine ve ayak sırtına yerleştirilip, düzensiz aralıklarla ya da hasta tarafından beklenmeyen zamanlarda ani taktıl ve ağırlı (iğne ucu ile) uyarılar verilerek elde edilen yanıtlar kaydedilmiştir. Buna göre, üst ve alt ekstremitelerde SDY'nin hiç alınmadığı hastalarda şiddetli, alt ekstremitelerde alınmayıp da üst ekstremitelerde alındığı hastalarda ise orta derecede otonomik tutulum olduğu kabul edilmiştir. SDY'nin dört ekstremitede de alınabildiği hastalar ise normal olarak değerlendirilmiştir.

Ağrı eşiği vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirilmiştir. VAS için 10 cm uzunluğunda, başlangıç ve bitiş noktası işaretlenen bir cetvel üzerinde hastadan ağrısını ne kadar hissettiğini işaretlemesi istenmiş ve ağrı eşiği değerlendirilmiştir. On en şiddetli ağrıyı, 0 ise hiç ağrı olmadığını göstermiştir. VAS 10-8 şiddetli ağrı, 7-4 orta şiddette ağrı, 3-1 ise hafif ağrıyı göstermektedir¹¹.

Diyabetik ayak yarasının yeri, çapı, ne kadar zamandır var olduğu değerlendirilerek Wagner klasifikasyonuna göre derecelendirilmiştir. En şiddetli yara 5, en hafif yara ise 1 ile derecelendirilmiştir⁷¹.

Vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri, glikolize hemoglobin değeri, HDL ve LDL düzeyi, BUN ve serum kreatinin düzeyi her bir hastada ölçülmüştür.

3.2. Verilerin değerlendirilmesi

Alt ekstremitede yaralı taraf ve sağlam taraftan elde edilen sinir iletim hızları, distal latans, H refleksi ve F yanıtı değerleri kıyaslanmıştır. Bazı olgularda polinöropatinin şiddetine paralel olarak anlamlı yanıt alınmamıştır. İstatistiksel değerlendirme yapılırken bu değerler, sinir iletim hızı için en yavaş yanıtta bir değer aşağı kabul edilmiştir. Distal latans, H-refleksi ve F yanıtı için ise en yüksek değerden bir değer yukarı alınmıştır. Ortalamalar alınırken ise sadece uyartılabilen değerlerin ortalaması alınmıştır.

ENG bulguları ile HbA1c, açlık kan şeker düzeyi, DM ve yara süresi, VAS, Wagner klasifikasyonu, kas gücü muayenesi, DTR düzeyi, vibrasyon ve yüzeyel dokunma duyusu bulguları, SDY karşılaştırılmıştır. Sempatik deri yanıtlarının değerlendirmesinde yaralı ve sağlam taraflar kıyaslanmıştır.

3.3. İstatistiksel analiz

Veriler SPSS v14.0 ile analiz edilmiştir. Kesikli değişkenlerin grup karşılaştırmaları için Ki-Kare. yaralı ile sağlam tarafta elde edilen yanıtların uyumu için McNemar. ölçüm değerlerinin grup karşılaştırmaları için Wilcoxon. korelasyon analizinde Spearman korelasyon testleri uygulanmıştır. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya unilateral diyabetik ayak yarası ile klinikte yatırılarak izlenen, 31 (% 59.6) kadın, 21 (% 40.4) erkek, toplam 52 hasta alınmıştır. Yaş ortalaması kadınlarda 59 (24-83), erkeklerde 58 (36-75)'dir. Diyabetes mellitus süresi ortalama 14 yıl olan olguların 40 (% 76.9)'ının ailesinde de DM olduğu görülmüştür. Body mass indeks (BMI) kadınlarda 27,6 (18-40), erkeklerde 25 (19-35)'tir. Kadın ve erkekler yaş gruplarına göre karşılaştırıldıklarında, aralarında BMI ve DM süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri

		n	%
Yaş grupları	20-40	3	6
	41-60	28	54
	61 ↑	21	40
Toplam		52	100
Cinsiyet	kadın	31	59.6
	erkek	21	40.4
Toplam		52	100
Ailede DM öyküsü	var	40	76.9
	yok	12	23.1
	Kadın n = 31	Erkek n = 21	
	Ort (min - max)	Ort (min - max)	p
Yaş	59 (24 - 83)	58 (36 - 75)	0,763
DM süresi	14 (2 - 30)	14 (1 - 30)	0,828
BMI	27,6 (18 - 40)	25 (19 - 35)	0,109

Olguların 27 (% 52)'sinin sağ, 25 (% 48)'inin ise sol ayağında diyabete bağlı yara tesbit edilmiştir. Diyabetik ayak yarasının 12 (% 23) hastada aynı ayakta iki, geriye kalan 40 (% 77) hastada bir tane olduğu görülmüştür. Yara süresi ortalama 115 (3-1030) gün, çapı ise 17,6 (2-130) cm'dir. Wagner klasifikasyonuna göre yaranın şiddeti ortalama 2,1 (1-4) 'dir. Wagner derecesi 1 olan 15 (% 28,8), 2 olan 19 (% 36,5), 3 olan 13 (% 13,25) ve 4 olan 5 (% 9,6) hasta vardır (Tablo 6,7).

Tablo 6. Olguların ayak ülserlerinin özellikleri

		n	%
Yara lokalizasyonu	Sağ ayak	27	52
	Sol ayak	25	48
Yara sayısı	Bir	40	76.9
	İki ve ↑	12	23
Ort (min-maks)			
Yara süresi (gün)	115 (3-1080)		
Yara çapı (cm)	17.6 (2-130)		
VAS	5.7 (0-10)		
Wagner	2.1 (1-4)		

Tablo 7. Wagner Klasifikasyonu

	n	%
1 (yüzeysel yara)	15	28,8
2	19	36,5
3	13	25
4	5	9,6
5 (en derin yara)	0	0
Toplam	52	100

Ağrı eşiği vizüel analog skoru (VAS) ile değerlendirildiğinde VAS ortalama 5,7 (0-10)'dir. VAS 0 olan 10 hasta (% 19,2), 1 ve 3 olan 1'er hasta (% 1,9), 4 olan 2 (% 3,8), 5 olan 8 (% 15,4), 6 olan 9 (% 17,3), 7 olan 7 (% 13,5), 8 ve 9 olan 5'er (% 9,6), 10 olan ise 4 (% 7,7) hasta vardır. Burada görüldüğü üzere olguların % 19'unun ağrı yakınmasının olmadığı, ancak ağrı semptomunun % 7.6 hastada hafif, % 46.2 hastada orta, geriye kalan % 26.9 hasta ise ağır olduğu saptanmıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Vizüel analog skalası

VAS skor	n	%
0	10	19,2
1	1	1,9
2	0	0
3	1	1,9
4	2	3,8
5	8	15,4
6	9	17,3
7	7	13,5
8	5	9,6
9	5	9,6
10	4	7,7
Toplam	52	100

Olguların nörolojik muayeneleri değerlendirildiğinde; beş (% 9.6) hastada sekel hemiparezi sendrom bulguları, 1 (% 2) hastada izole III. kranial sinir parezisi saptanmıştır. Derin tendon refleksleri 40 (% 76,9) hastada abolik, 6 (% 11,5) hastada ise hipoaktif olarak bulunmuş ve sonuçta 46 (% 88.4) hastada arefleksi ya da hiporefleksi olduğu belirlenmiştir. Derin duyu etkilenmesi 51 (% 98) hastada dikkati çekmiştir. Kırkyedi (% 90) hastada ise ekstremitelerin distalinde hipoestezi saptanmıştır. Nörolojik muayene bulgularına göre polinöropati derecelendirildiğinde, 3 hastada hafif, 20 hastada orta, 29 hastada ise ağır polinöropati olduğu görülmüştür. Burada da görüldüğü üzere olguların yarısından fazlasının (% 55.7) polinöropatilerinin ağır olduğu dikkati çekmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Nörolojik muayene bulguları

		n	%
Kranial sinir muayenesi	Santral fasial paralizi	5	9
	Eksternal oftalmoparezi	1	2
DTR	Hiperaktif	4	7.7
	Hipoaktif	6	11.5
	Arefleksi	40	76.9
Vibrasyon duyumu	Azalmış/yitik	51	98
Yüzeyel dokuma	Anormal	47	90
Motor defisit	Hemiparezi	5	9.6
	Paraparezi	26	50
	Kuadriparezi	3	5.9
PNP derecesi	Hafif	3	5.6
	Orta	20	38.6
	Şiddetli	29	55.8

Açlık kan şekeri düzeyi ortalama 230 mg/dl olarak bulunmuştur. HbA1c ortalaması da 9.6 mg/dl saptanmıştır. Bu değerler hastaların kan şekerinin kontrol altında olmadığını göstermektedir. Yaraya genellikle eşlik eden enfeksiyon nedeniyle de CRP, sedimantasyon ve beyaz küre değerleri de yüksek saptanmıştır. Hastalarda ayrıca trigliserid ve LDL değerlerinin de yüksek olduğu gözlenmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Olguların biyokimyasal değerleri

	Ort ± SD	Min - Maks
AKŞ	230 ± 103	87 - 582
HbA1c	9,6 ± 2,6	5.8 - 18
Sedimantasyon	44 ± 26	2 - 116
BUN	23 ± 12	7 - 72
Kreatinin	1.0 ± 0.6	0.4 - 1.9
CRP	51 ± 56	3.1 - 238
LDL	97 ± 31	42 - 172
Trigliserid	164 ± 115	53 - 636
Beyaz küre	10,8 ± 5,3	4.8 - 29.3

Alt ekstremitte renkli doppler incelemesi 26 (% 52) hastada normal değerlendirilirken, 5 (% 10) hastada aterosklerotik değişiklikler ve geriye kalan 19 (% 20,4) hastada ise stenoz (% 40-90) olduğu görülmüştür. Alt ekstremitte RDUSG ve periferik nabazan muayenesi birlikte değerlendirildiğinde; 21 (% 40) hastada periferik arter hastalığı saptanmıştır. Karotis renkli doppler incelemesi, 10 (% 20,4) hastada normal, 33 (% 67,3) hastada ateroskleroz, 6 (% 12,2) hastada ise stenoz (% 40-90) ile uyumlu bulunmuştur (Tablo 11).

Tablo 11. Olguların periferik dolaşımının değerlendirilmesi

		n	%
Alt ekstremitte RDUSG	normal	26	52
	ateroskleroz	5	10
	stenoz (% 40-90)	19	20,4
Karotis RDUSG	normal	10	20,4
	ateroskleroz	33	67,3
	stenoz	6	12,2
Periferik arter hastalığı	var	21	40
	yok	31	60

Sempatik Deri Yanıtları

Ani sese karşı, üst ekstremitte yaralı tarafta 20 (% 38), sağlam tarafta 17 (% 33) olguda anlamlı yanıt alınamamıştır. Alt ekstremitte ise yaralı tarafta 44 (% 75), sağlam tarafta ise 42 (% 81) hastadan yanıt alınamamıştır. Ağrılı uyarana karşı üstte bilateral 28 (% 54)'er hastada yanıt alınamamıştır. Alt ekstremitte de ise yaralı tarafta 46 (% 88), sağlam tarafta ise 44 (% 75) hastada yanıt alınamamıştır. Her iki uyarana ile de yaralı ve sağlam taraflar arasında istatistiksel olarak farklılık görülmediği, ancak alt ekstremitte otonomik tutulum bulguların üst ekstremitteye göre daha fazla olduğu dikkati çekmiştir (Tablo 12, 13).

Tablo 12. Sese karşı Sempatik Deri Yanıtı

	Yaralı ayak		Sağlam ayak		p
	n	%	n	%	
Üst ekstremitte					0,250
Yanıt var	32	62	35	67	
Yanıt yok	20	38	17	33	
Toplam	52	100	52	100	
Alt ekstremitte					0,500
Yanıt var	8	15	10	19	
Yanıt yok	44	75	42	81	
toplam	52	100	52	100	

Tablo13. Ağrılı uyarana karşı sempatik deri yanıtı

	Yaralı ayak		Sağlam ayak		p
	n	%	n	%	
Üst ekstremitte					1,00
Yanıt var	24	46	24	46	
Yanıt yok	28	54	28	54	
Toplam	52	100	52	100	
Alt ekstremitte					0,5
Yanıt var	6	12	8	15	
Yanıt yok	46	88	44	75	
Toplam	52	100	52	100	

Elektronörografi bulguları

Median sinirin duysal dalı 29 (% 55) hastada uyarılanmamış, 19 (% 36.5) hastada ise bu sinirin duysal iletim hızında yavaşlama görülmüş ve sadece 4 (% 15.4) hastada normal değerler elde edilmiştir. Median sinirin motor dalı 1 (% 1.9) hastada uyarılanmamıştır. Median motor distal latans 34 (% 65) hastada gecikmiş, motor iletim hızı ise 42 (% 80) hastada yavaşlamış olarak bulunmuştur. Bu sinirin duysal dalının 44 (% 84.6), motor dalının ise 43 (% 82.6) olguda etkilendiği, duysal etkilenmenin daha belirgin olduğu görülmüştür. Ulnar sinirin duysal dalı 16 (% 30.7) hastada uyarılanmamış, 28 (% 54) hastada iletim hızı yavaşlamıştır. Otuz (% 58) hastanın ise motor iletim hızı yavaşlamıştır. Hem median hem de ulnar sinirler birlikte değerlendirildiklerinde, duysal etkilenmenin daha fazla olduğu dikkati çekmektedir (Tablo 14).

Fibular sinir, diyabetik ayak yarası olan tarafta 29 (% 56.7), sağlam tarafta ise 12 (% 23) hastada uyarılanmamıştır. Motor iletim hızının yaralı tarafta 18 (% 35),

sağlam tarafta 29 (% 56) hastada yavaşladığı görülmüştür. Sonuçta fibuler sinir yaralı tarafta 47 (% 90.3), sağlam tarafta ise 41 (% 78.8) hastada etkilenmiştir. Burada da periferik sinir tutulumunun diyabetik ayak yarasının olduğu tarafta daha belirgin olduğu görülmektedir. Posterior tibial sinirin motor iletim hızının yaralı tarafta 28 (% 53.5), sağlam tarafta 11 (21) hastada uyartılamamıştır. Motor iletim hızının ise yaralı tarafta 18 (% 35), sağlam tarafta 28 (% 53) hastada yavaşladığı görülmüştür. Yine aynı şekilde fibuler sinirde olduğu gibi, posterior tibial sinirin de hastalıklı tarafta daha fazla etkilendiği gözlenirken, fibuler ve posterior tibial sinirlerin etkilenmeleri karşılaştırıldığında fibüler sinirin daha fazla etkilendiği görülmektedir.

Fibular sinir uyarımı ile F yanıtı hasta tarafta 48 (% 92), sağlam tarafta ise 42 (% 80) hastada alınamamıştır. F yanıtı yaralı tarafta 3 (% 5.8), sağlam tarafta ise 8 (% 15), hastada gecikmiş olarak bulunmuştur. Posterior tibial sinir uyarımı ile F yanıtı yaralı tarafta 47 (% 90.5), sağlam tarafta ise 33 (% 63.5) hastada alınamamıştır. Bu yanıt yaralı tarafta 3 (% 5.7), sağlam tarafta ise 15 (% 28.7) hastada gecikmiş olarak bulunmuştur. Burada da diyabetik ayağın olduğu tarafta etkilenmenin daha fazla olduğu görülmektedir.

H refleksi yaralı tarafta 37 (% 71), sağlam tarafta 26 (% 50) hastada elde edilememiştir. Yaralı tarafta 11 (% 21.2), sağlam tarafta ise 19 (% 36.5) hastada gecikmiş olarak bulunmuştur. Yaralı tarafta H refleksinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha çok etkilendiği gözlenmektedir.

Sural sinir duysal aksiyon potansiyeli hem yaralı hem de sağlam tarafta 48 (% 92.3)'er hastada alınamamıştır Sinirin uyartılabildiği 4 hastada ise iletim hızı yavaşlamış olarak kaydedilmiştir. Sonuç olarak, tüm olgularda sural sinirin bilateral eşit oranda etkilendiği dikkati çekmekte, ayrıca bulgular duysal etkilenmenin alt ekstremitede bilateral simetrik ya da eşit olduğunu göstermektedir (Tablo 14).

Tablo 14. Elektronörografi bulguları

		Yanıt alınamayan		Latans gecikmesi		Normal yanıt	
		n	%	n	%	n	%
N.Medianus motor dl.		1	1.9	34	65	17	33
N.Ulnaris motor dl		0	0	14	27	38	73
N.Fibularis distal latans	yaralı	29	56	12	23	11	21
	sağlam	12	23	22	42	18	35
PTN dl	yaralı	28	53	6	11	18	35
	sağlam	11	21	5	10	36	69
		Yanıt alınamayan		İletim yavaşlaması		Normal yanıt	
		n	%	n	%	n	%
N.Medianus motor ih.		1	1.9	42	80	9	18
N. Medianus duysal ih.		29	55	19	36.6	4	15.4
N. Ulnaris motor ih.		0	0	30	58	22	42
N. Ulnaris duysal ih.		16	30.7	28	54	8	15.3
N. Fibularis ih.	yaralı	29	55	18	35	5	10
	sağlam	12	23	29	56.7	11	21
PTN ih.	yaralı	28	53.5	18	35	6	11.5
	sağlam	11	21	28	54	13	25
N.Suralis ih.	yaralı	48	92.3	4	7.7	0	0
	sağlam	48	92.3	4	7.7	0	0
		Yanıt alınamayan		Gecikmiş yanıt		Normal yanıt	
		n	%	n	%	n	%
Fibular sinir F yanıt	yaralı	48	92	3	5.7	1	1.9
	sağlam	42	80	8	15	2	3.8
PTN F yanıt	yaralı	47	90.5	3	5.7	2	3.8
	sağlam	33	63.5	15	28.7	4	7.8
H refleksi	yaralı	37	71	11	21.1	4	7.7
	sağlam	26	50	19	36.5	7	13.6

N: nervus, dl: distal latans, ih: iletim hızı, PTN: posterior tibial sinir

Tüm olgular birlikte irdelendiğinde; median sinirin hem motor hem de duysal dallarında distal latansın geciktiği, iletim hızının da yavaşladığı görülmektedir. Ulnar sinirin ise motor ve duysal dallarında distal latansların normal olduğu değerlerde bile iletim hızlarının belirgin şekilde yavaşladığı görülmektedir (Tablo 15).

Tablo 15. Üst ekstremite elektronörografi bulguları

	Duysal		Motor	
	Distal latans (msn) Ort (min-maks)	İletim hızı (m/sn) Ort (min-maks)	Distal latans (msn) Ort (min-maks)	İletim hızı (m/sn) Ort (min-maks)
N. Medianus	(n = 23) 4.5 (3.05 - 6.7)	(n = 23) 41.4 (29.6 - 55.7)	(n = 51) 5.1 (3.3 - 10.4)	(n = 51) 44.8 (26.5- 69.4)
N. ulnaris	(n = 36) 3.78 (2.40 - 6.10)	(n = 36) 39.7 (23.0- 54.2))	(n = 52) 3.7 (2.15 - 6.2)	(n = 52) 46.4 (34.0- 60.0)

msn: milisaniye, m/sn: metre/saniye, ort: ortalama, min: minimum, maks: maksimum

Alt ekstremite yaralı ve sağlam tarafta fibular sinir, posterior tibial sinir ve sural sinir distal latansları ve sinir ileti hızları, H refleksi ve F yanıtları karşılaştırılmıştır. Sinir ileti hızları karşılaştırılırken uyartılmayan değerler, uyartılıp elde edilen en düşük değerden bir düşük değer olarak kabul edilmiştir. H refleksi ve F yanıtı ve distal latanslar ise en yüksek değerden bir üst değer kabul edilmiştir. Sinirlerin uyartılmaması polinöropatinin şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Yaralı tarafta sinirlerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha az oranda uyartılabildiği gözlenmiştir. Sağlam tarafta polinöropati şiddetinin daha az olmasına bağlı olarak sinirlerin daha fazla uyartılabildiği görülmüştür. Posterior tibial sinir distal latans ortalaması sağlam tarafta yaralı tarafa göre daha uzamış olarak bulunsa da, uyartılmayan değerler de göz önüne alındığında, yaralı tarafta sağlam tarafa göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde gecikmiş olduğu görülmüştür. Posterior tibial sinir ileti hızı ortalaması sağlam tarafta daha yavaşlamış bulunmasına rağmen yine uyartılmayan değerler de göz önüne alındığında yaralı tarafta ileti hızı ortalamasının daha yavaş olduğu görülmektedir ($p = 0,005$). Posterior tibial sinir uyarımı ile F yanıtı ile H refleksi ortalaması sağlam tarafta daha gecikmiş bulunmasına rağmen uyartılmayan değerler ile birlikte yaralı tarafta istatistiksel olarak daha gecikmiş bulunmuştur ($p = 0,003$). Sural sinir her iki tarafta da sadece 4'er hastada uyartılabilmiş, geriye kalan 48 hastada bilateral anlamlı yanıt elde edilememiştir. Sonuçta sağlam tarafta sural sinir iletim hızı ortalaması daha hızlı bulunmuş olmasına karşın bu değer istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir ($p = 0,893$) (Tablo:16).

Tablo 16. Alt ekstremitede elektronörografi bulguları

		Yaralı taraf n Ort (min-maks)	Sağlam taraf n Ort (min-maks)	p
N. Fibularis	Distal lat. (msn)	(n = 23) 6.4 (4.6-11.7)	(n = 41) 6.7 (3.9-12.9)	0.005
	İleti hızı (m/sn)	(n = 23) 36.7 (16.6-52.5)	(n = 41) 36.1 (14.8-52.3)	0.003
N. Tibialis Posterior	Distal lat. (msn)	(n = 24) 6.5 (4.3-11.0)	(n = 41) 6.1 (4.2-8.3)	0.001
	İleti hızı (m/sn)	(n = 24) 35.3 (16.6-43.4)	(n = 41) 37.3 (23.5-51.0)	0.005
N. Fibularis F-yanıtı	(msn)	(n = 4) 57.2 (50.2-67.0)	(n = 10) 55.3 (34.0-68.6)	0.004
N.tibialis posterior F-yanıtı	(msn)	(n = 5) 55.9 (44.0-65.0)	(n = 19) 58.7 (41.3-68.0)	0.008
H-refleksi	(msn)	(n = 15) 35.5 (26.9 - 46.0)	(n = 26) 36.4 (27.6 - 48.0)	0.002
N. Suralis	İleti hızı (m/sn)	(n = 4) 33.3 (29.0 - 35.0)	(n = 4) 38.9 (30.2 - 37.0)	0.893

(sadece uyartılabilen değerlerin ortalaması alınmıştır)

N: Nervus, lat: latans, ort: ortalama, min: minimum, Maks: maksimum, msn: milisaniye, m/sn: metre/saniye,

Polinöropati hafif-orta-şiddetli olarak derecelendirildiğinde; polinöropatinin 3 (% 5.76) olguda hafif, 20 (% 38.5) olguda orta ve 29 (% 55.74) olguda şiddetli olduğu görülmüştür. PNP'nin derecesi ile ENG bulguları kıyaslandığında, şiddetli PNP varlığında sinirlerin daha az oranda uyartılabildiği görülmüştür. Median ve ulnar sinirlerin motor dallarının distal latanslarının PNP derecesi ile paralellik göstererek geciktiği, motor ve duysal ileti hızlarının da yavaşladığı dikkati çekmiştir. Öte yandan bu değer sadece median sinirin motor iletim hızı için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Polinöropati şiddetinin artmasına paralel olarak, fibuler ve posterior tibial

sinirlerin distal latanslarının uzadığı, F yanıtının ve H refleksin geciktiği görülmüş ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir (Tablo 17).

Tablo 17. Üst ekstremitte sinir ileti değerlerinin polinöropati derecesi ile ilişkisi

	Hafif PNP		Orta PNP		Şiddetli PNP		p
	n	ort	n	ort	n	ort	
Sağ N. Medianus							
Motor distal latans (msn)	3	3.7	19	5.0	29	5.4	0.066
Motor iletim hızı (m/sn)	3	60.8	19	44.2	29	43.5	0.025
Duysal distal latans (msn)	2	3.2	8	4.5	13	4.6	0.939
Duysal iletim hızı (m/sn)	2	53.1	8	40.5	13	40.1	0.248
Sağ N. Ulnaris							
Motor distal latans (msn)	3	2.5	20	3.6	29	3.8	0.052
Motor iletim hızı (m/sn)	3	51.4	20	47.8	29	45.2	0.164
Duysal distal latans (msn)	3	2.7	11	3.8	21	3.9	0.199
Duysal iletim hızı (m/sn)	3	44.7	11	40.8	21	38.4	0.301

N: Nervus, ort: ortalama, msn: milisaniye, m/sn: metre/saniye,

Tablo 18. Alt ekstremite sinir ileti değerlerinin polinöropati derecesi ile ilişkisi

	Yaralı taraf						p	Sağlam taraf						p
	PNP derece							PNP derece						
	Hafif		Orta		şiddetli			Hafif		Orta		şiddetli		
n	ort	n	ort	n	ort	n	ort	n	ort	n	ort			
N. Fibularis														
Distal latans (msn)	3	5.1	13	6.2	7	7.2	0.001	3	5.3	17	5.9	22	7.5	0.01
İletim hızı (m/sn)	3	7.4	13	36.1	7	34.0	0.001	3	44.7	17	37.4	22	35.3	0.063
F yanıtı (msn)	0	0	4	59.4	0	0	0.032	0	0	6	59.2	4	51.7	0.501
N.Tibialis posterior														
Distal latans (msn)	3	5.0	13	6.3	8	6.8	0.003	3	4.6	17	6.0	21	6.4	0.006
İletim hızı (m/sn)	3	41.2	13	33.7	8	33.6	0.002	3	43.5	17	37.0	21	36.4	0.029
F yanıtı (msn)	2	44.5	3	63.5	0	0	0.001	2	47.5	10	59.3	7	61.0	0.038
H refleksi (msn)	3	29.8	4	34.9	8	37.8	0.002	3	31.4	13	36.8	10	37.2	0.007
N. Suralis														
(m/sn)	2	4.7	2	32.0	0	0	0.001	2	32.4	2	43.3	0	0	0.001

N: Nervus, ort: ortalama, msn: milisaniye, m/sn: metre/saniye,

Periferik arter hastalığı varlığı, periferik nabazanların alınmadığı veya alt ekstremite RDUSG ya da MRA ile obstruksiyonun gösterildiğı hastalarda var olarak kabul edilmiş ve olguların 21 (% 40)'inde periferik arter hastalığı saptanmıştır. Periferik arter hastalığı var olan ve olmayanların ENG bulguları kıyaslandığında, periferik arter hastalığının median ve ulnar sinirlerin motor ve duysal dallarının, hem distal latansları hem de iletim hızlarında anlamlı farklılık yaratmadığı görülmüştür (Tablo 19). Benzer şekilde alt ekstremite ENG incelemesinde yaralı ve sağlam tarafta yapılan kayıtlamalar ile, fibuler ve posterior tibial sinirlerin distal latansları ve iletim hızlarına periferik arter hastalığının etkisinin olup olmadığı değerlendirildiğinde, periferik arter hastalığının tanımlanan sinirlerin iletimlerine anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştür ($p > 0.005$). Karşılaştırmalar sural sinir, F yanıtı ve H refleksi ile de

yapıldığında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 20). Sonuçta periferik arter hastalığının olgularımızda saptadığımız polinöropatiye hatta diyabetik ayak yarasının olduğu tarafa elektrofizyolojik olarak anlamlı etkisinin olmadığı görülmektedir.

Tablo 19. Üst ekstremité sinir ileti değerlerinin periferik arter hastalığı ile ilişkisi

	Periferik arter hastalığı var		Periferik arter hastalığı yok		p
	n	ort	n	ort	
Sağ N. Medianus					
Motor distal latans (msn)	21	5.1	30	5.0	1.00
Motor iletim hızı (m/sn)	21	44.5	30	45.0	0.47
Duysal distal latans (msn)	11	4.1	12	4.8	0.75
Duysal iletim hızı (m/sn)	11	44.2	12	38.7	0.12
Sağ N. Ulnaris					
Motor distal latans (msn)	21	3.8	31	3.5	0.27
Motor iletim hızı (m/sn)	21	47.5	31	45.9	0.37
Duysal distal latans (msn)	12	3.8	23	3.8	0.19
Duysal iletim hızı (m/sn)	12	39.8	23	39.6	0.95

N: Nervus, ort: ortalama, msn: milisaniye, m/sn: metre/saniye,

Tablo 20. Alt ekstremité sinir ileti değerlerinin periferik arter hastalığı ile ilişkisi

	Yaralı taraf				P	Sağlam taraf				P
	Arter hastalığı var		Arter hastalığı yok			Arter hastalığı var		Arter hastalığı yok		
	(n)	(ort)	(n)	(ort)		(n)	(ort)	(n)	(ort)	
N. Fibularis										
Distal latans (msn)	7	6.1	16	6.5	0.09	17	6.7	24	6.6	1.00
İletim hızı (m/sn)	7	34.6	16	37.9	0.12	17	37.2	24	36.6	0.69
F yanıtı (msn)	0	0	4	57.1	0.09	4	58.4	6	53.2	0.92
N. Tibialis posterior										
Distal latans (msn)	7	6.4	17	6.3	0.11	17	6.1	24	6.1	0.91
İletim hızı (m/sn)	7	37.4	17	33.5	0.25	17	39.2	24	35.6	0.08
F yanıtı (msn)	0	0	5	53.9	0.31	9	57.9	10	59.4	0.25
H refleksi (ms)	7	36.2	8	34.8	0.65	12	36.0	14	36.6	0.49
N. Suralis (m/sn)	0	0	5	33.3	0.06	0	0	5	33.2	0.37

N: Nervus, ort: ortalama, msn: milisaniye, m/sn: metre/saniye

SDY tüm ekstremitelerde alınmıyorsa normal, dört ekstremiteden birinde alınmıyorsa hafif, hiçbir ekstremitede alınmıyorsa şiddetli otonomik tutulum olarak ele alınmıştır. Bu klasifikasyona göre otonomik tutulumu şiddetli olan 16 (% 30.7), hafif düzeyde olan 30 (57.6) hasta belirlenmiştir. Altı hastada (% 11.5) normal SDY bulguları saptanmıştır. Sempatik deri yanıtları ile median, ulnar, fibuler ve posterior tibial sinirlerin ENG bulguları karşılaştırıldığında median ve ulnar sinirlerin motor dallarının distal latans ortalaması, SDY normal olduğunda daha kısa ve sinir iletiminin de daha hızlı olduğu saptanmıştır. SDY hafif ya da şiddetli etkilenme gösterdiğinde ise median ve ulnar sinirlerin distal latans ortalamasının daha geç, iletim hızlarının ise daha yavaşlamış olduğu görülmüştür. Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.005$). Alt ekstremitede ise fibular sinir distal latansının SDY etkilenme derecesi ile paralellik göstererek geciktiği, iletim hızının da yavaşladığı saptanmıştır. Yaralı tarafta posterior tibial sinir distal latansının hafif SDY etkilenmesinde geciktiği, iletim hızının da daha yavaş olduğu saptanmıştır. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p:0.006$). F yanıtı ve H refleksinin de normal SDY varlığında daha kısa olduğu saptanmıştır. Ayrıca uyartılmayan değerlerin şiddetli SDY etkilenmesi ile ilişkili olduğu görülmüştür (Tablo 21,22). Burada görüldüğü üzere diyabetik ayak yarası tanımlanan olgularda, somatik sinirler ile birlikte otonomik sinirlerin de etkilendiği, hatta otonomik tutulumun periferik sinir etkilenmesi ile paralellik gösterdiği dikkati çekmiştir.

Tablo 21. Üst ekstremitede sinir ileti değerlerinin sempatik deri yanıtı ile ilişkisi

	Yok		Hafif		Şiddetli		p
	n	ort	n	ort	n	ort	
Sağ N. Medianus							
Motor distal latans (msn)	5	4.8	30	5.1	16	5.0	0.492
Motor iletim hızı (m/sn)	5	55.4	30	43.2	16	44.5	0.109
Duysal iletim hızı (m/sn)	3	38.9	16	40.6	4	46.1	0.403
Sağ N. Ulnaris							
Motor distal latans	6	3.1	30	3.8	16	3.6	0.252
Motor iletim hızı (m/sn)	6	51.1	30	46.7	16	44.5	0.123
Duysal iletim hızı (m/sn)	5	44.4	21	38.4	9	40.1	0.400

Tablo 22. Alt ekstremitte sinir ileti değerlerinin sempatik deri yanıtı ile ilişkisi

	Yaralı taraf otonomik etkilenme derecesi					Sağlam taraf otonomik etkilenme derecesi								
	Normal		Hafif		şiddetli	p	Normal		Hafif		şiddetli	p		
	n	ort	n	ort			n	ort	n	ort				
N. Fibularis														
Distal latans (msn)	6	5.5	13	6.6	6	6.7	0.003	5	5.1	25	6.9	12	7.0	0.200
İletim hızı (m/sn)	6	41.2	13	36.0	6	34.1	0.004	5	37.0	25	36.0	1	35.7	0.147
F yanıtı (msn)	2	52.8	2	61.4	0	0	0.025	7	51.0	3	61.8	0	0	0.974
N. Tibialis posterior														
Distal latans (msn)	6	5.7	14	6.8	5	5.9	0.010	5	5.3	22	6.1	14	6.2	0.331
İletim hızı (m/sn)	6	38.4	14	31.5	5	38.2	0.006	5	41.3	22	36.8	14	36.3	0.320
F yanıtı (msn)	2	44.5	3	62.8	0	0	0.081	3	51.5	9	60	7	59.5	0.184
H refleksi (msn)	4	32.9	7	36.1	4	37	0.066	4	32.7	15	37.2	7	36.5	0.384
N. Suralis (m/sn)	3	32.8	2	34.0	0	0	0.002	3	31.9	2	49.5	0	0	0.003

N: Nervus, ort: ortalama, msn: milisaniye, m/sn: metre/saniye,

Otonomik tutulum derecesi VAS ile kıyaslandığında ise SDY ile otonomik tutulum saptanmayan 6 hastanın VAS ortalaması 2.67, hafif şiddette otonomik tutulum olan olguların 5.33, şiddetli otonomik tutulum saptanmaların ise 6.50 olarak saptanmıştır. Olgularda otonomik tutulum derecesi arttığında VAS değerinin arttığı gözlenirken bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo 23).

Tablo 23. SDY derecesi ile VAS değerinin kıyaslanması

SDY tutulum derecesi	VAS ort (min- maks)	p
Normal n = 6	2.67 (0-10)	0.105
Hafif n = 30	5.33 (0-10)	
şiddetli n = 16	6.50 (0-10)	
Toplam n = 52	Toplam ort 5.7	

Elektronörografi bulguları ile yara boyutu-şiddeti, HbA1c, açlık kan şekeri düzeyi, VAS ve Wagner derecesi ile korelasyonu

Diyabetes mellitus süresi, yara süresi, yara boyutu, HbA1c, açlık kan şekeri, VAS ve Wagner derecesi ile ENG bulguları kıyaslanmıştır. Hastalık süresi arttığında

ulnar sinirin motor dalının distal latansı ile yaralı ve sağlam taraf fibular sinir distal latansının geciktiği gözlenmiştir. Bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $r = 0,291$, $p = 0,036$; $r = 0,395$, $p = 0,004$; $r = 0,316$, $p = 0,022$). Sağlam ve yaralı taraf fibular sinir iletim hızının ise hastalık süresi ile ters orantılı olduğu, hastalık süresi arttığında fibular sinir iletim hızının her iki tarafta da yavaşladığı gözlenmiştir. Bu kıyaslama da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($r = -0,287$, $p = 0,039$ ve $r = -0,275$, $p = 0,049$). Sonuçta hastalık süresinin artmasına paralel olarak, diyabetik ayağın olduğu taraf dışında karşı taraf ve üst ekstremitelerinde de iletim hızının yavaşlaması ile korelasyon göstermektedir.

VAS değerinin, yara boyutunun, yara süresinin ENG bulguları ile ilişkili olmadığı görülmüştür. Burada VAS artışı ve yara süresinin uzaması, düşünüldüğünün tersine alt ekstremitelerden çok üstte incelenen sinirlerde iletim hızı yavaşlaması ile anlam ifade etmektedir.

Wagner derecesi ile yaralı taraf, fibular sinir distal latansının ve posterior tibial sinir F yanıtının doğru orantılı, fibular sinir iletim hızı ve PTN iletim hızlarının ise ters orantılı oldukları görülmüştür (sırayla $r = 0,305$, $p = 0,028$; $r = 0,281$, $p = 0,043$; $r = -0,285$, $p = 0,040$; $r = -0,288$, $p = 0,038$). Burada Wagner derecesi ile posterior tibial sinirden çok, fibular sinirin etkilenmesinin paralellik gösterdiği dikkati çekmiştir.

Açlık kan şekeri düzeyi ile yaralı taraf fibular sinir F yanıtı, distal latansı, PTN F yanıtı ve H refleksi değerlerindeki gecikmeler paralellik göstermiştir ($r = 0,393$, $p = 0,004$; $r = 0,280$, $p = 0,044$; $r = 0,329$, $p = 0,017$; $r = 0,280$, $p = 0,45$). Ancak AKŞ düzeyinin PTN yaralı taraf H refleksi ile ilişkisi ters orantılı bulunmuştur. ($r = -0,308$, $p = 0,026$). Burada da diyabetik ayak yarası olan olgularda PTN'den çok fibular sinir etkilenmesinin ön planda olduğu görülmektedir.

HbA1C düzeyi ile fibular sinir F yanıtı ile doğru ilişkili bulunmuştur ($r = 0,359$, $p = 0,009$). HbA1c düzeyinin ulnar sinir iletim hızı ve yaralı taraf sural sinir iletim hızı ile ters orantılı olduğu görülmüştür ($r = -0,279$, $p = 0,045$; $r = 0,300$, $p = 0,031$), (Tablo 24). Bu kıyaslamada dikkat çekici özellik HbA1C değerindeki artışın duysal sinirleri daha fazla etkilediği olmuştur.

Tablo 24. Sinir ileti hızlarının hastalık süresi, VAS, yara boyutu, wagner, AKŞ ve HbA1c ile karşılaştırılması

	DM süre	VAS	Yaraboyut	Yara süre	wagner	AKŞ	HbA1c
N. Medianus							
Motor distal latans	r = .128 p = .366	r = -.024 p = .092	r = .092 p = .518	r = .034 p = .809	r = -.024 p = .865	r = .018 p = .897	r = .044 p = .756
Motor iletim hızı	r = -.133 p = .348	r = -.078 p = .582	r = .155 p = .272	r = .131 p = .353	r = -.092 p = .514	r = -.219 p = .119	r = -.155 p = .273
Duysal iletim hızı	r = -.059 p = .676	r = -.165 p = .242	r = .146 p = .303	r = .211 p = .134	r = .155 p = .273	r = -.169 p = .231	r = -.149 p = .292
N. Ulnaris							
Motor distal latans	r = ,291 p = ,036	r = -.013 p = .928	r = .157 p = .267	r = -.130 p = .359	r = .189 p = .180	r = .070 p = ,623	r = .128 p = .364
Motor iletim hızı	r = -.156 p = .270	r = -.002 p = .987	r = .004 p = .975	r = .065 p = .654	r = .212 p = .131	r = .013 p = ,925	r = .027 p = .852
Duysal iletim hızı	r = -.160 p = .259	r = -.234 p = .094	r = .197 p = .161	r = -,286 p = ,040	r = .058 p = .684	r = -.116 p = .412	r = -,279 p = ,045
N. Fibularis							
Distal latans sağlam	r = ,316 p = ,022	r = .071 p = .617	r = .123 p = .386	r = .061 p = .669	r = .057 p = .690	r = .036 p = .799	r = -.002 p = .987
Distal latans hasta	r = .151 p = .286	r = .266 p = .057	R = .129 p = .362	r = .037 p = .793	r = ,305 p = ,028	r = ,280 p = ,044	r = .207 p = .140
İletim hızı sağlam	r = -,287 p = ,039	r = -.168 p = .234	r = -.177 p = .209	r = -.202 p = .151	r = -.126 p = .375	r = -.185 p = .190	r = -.109 p = .441
İletim hızı hasta	r = -,275 p = ,049	r = -.134 p = .343	r = -.177 p = .209	r = -.007 p = .963	r = -,285 p = ,040	r = -,308 p = ,026	r = -.191 p = .175
F-yanıtı							
sağlam	r = .077 p = .589	r = .108 p = .444	r = .060 p = .671-	r = -.030 p = .834	r = .195 p = .165	r = ,393 p = ,004	r = ,359 p = ,009
hasta	r = -.109 p = .440	r = .197 p = .162	r = -.042 p = .770	r = -.032 p = .820	r = .251 p = .073	r = .192 p = .172	r = .169 p = .231
N. Tibialis posterior							
Distal latans sağlam	r = .264 p = .058	r = .126 p = .374	r = .068 p = .633	r = -.016 p = .913	r = .020 p = .886	r = .061 p = .666	r = .076 p = .593
Distal latans hasta	r = .192 p = .173	r = .117 p = .408	r = .198 p = .159	r = -.023 p = .871	r = .211 p = .133	r = .260 p = .062	r = .046 p = .747
İletim hızı sağlam	r = -.114 p = .423	r = -.098 p = .491	r = -.015 p = .915	r = .127 p = .370	r = .058 p = .685	r = -.087 p = .538	r = -.185 p = .189
İletim hızı hasta	r = -.142 p = .316	r = -.142 p = .317	r = -.165 p = .244	r = -.060 p = .671	r = -,288 p = ,038	r = -.230 p = .102	r = -.079 p = .578
F-yanıtı							
sağlam	r = .054 p = .704	r = .220 p = .117	r = .048 p = .733	r = .017 p = .906	r = .017 p = .902	r = .270 p = .053	r = .180 p = .201
hasta	r = -.060 p = .675	r = .247 p = .077	r = .091 p = .520	r = .020 p = .890	r = ,281 p = ,043	r = ,329 p = ,017	r = .242 p = .084
H-Refleksi							
sağlam	r = .105 p = .457	r = -.055 p = .698	r = -.055 p = .698	r = -.017 p = .903	r = .111 p = .432	r = .110 p = .436	r = .206 p = .143
hasta	r = .112 p = .428	r = .067 p = .636	r = .118 p = .404	r = -.009 p = .951	r = .083 p = .560	r = ,280 p = ,045	r = .136 p = .336
N. Suralis							
İletim hızı sağlam	r = .146 p = .300	r = .267 p = .055	r = .029 p = .840	r = .032 p = .821	r = .198 p = .160	r = .271 p = .052	r = .205 p = .145
İletim hızı hasta	r = .243 p = .083	r = .203 p = .148	r = .079 p = .579	r = .009 p = .949	r = .107 p = .450	r = .263 p = .059	r = -,300 p = ,031

(Min: minimum değer, maks: maksimum değer, SD: standart sapma, m: motor sinir, med: median

sinir, d: duysal, B-K: bilek-kas, Fib: fibular sinir, tib.ant: tibialis anterior, PTN: posterior tibial sinir)

Kas gücü ENG bulguları ile kıyaslandığında, kas güçsüzlüğünün derecesinin artmasına paralel olarak incelenen sinirin de etkilendiği görülmüş, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Motor defisit varlığında F yanıtı yitikliği ve H refleksinin elde edilemediği dikkati çekmiştir. Hastaların önemli bölümünde sural sinir uyarılamamıştır. Sural sinirin uyarıldığı olgularda kas gücünün tam olduğunu dikkati çekmiştir. Ayrıca kas gücünün derecesine paralel olarak sinir iletim hızının yavaşladığı ve distal latansın geciktiği görülmüştür. Ancak bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 25). Karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmese de, burada polinöropatinin yarattığı güçsüzlüğün, sinir iletim hızlarını da etkilediği ve iletim yavaşlamalarına neden olduğu hiç bir zaman yadsınamaz.

Tablo 25. Elektronörografi bulguları ile kas gücü derecesinin ilişkisi

	Kas gücü Derecesi				P
	Kas gücü: 2 Ort (min-max)	Kas gücü: 3 Ort (min-max)	Kas gücü: 4 Ort (min-max)	Kas gücü: 5 Ort (min-max)	
N. Fibularis					
Distal latans (msn) yaralı	n = 2 8.8 (4.7 - 11.8)	n = 3 6.9 (5.6 - 9)	n = 4 6.2 (4.6 - 11.7)	n = 17 5.9 (4.1 - 7.3)	0.105
Distal latans (msn) sağlam	n = 1 12.9	n = 6 6.8 (5.0 - 9.2)	n = 11 6.5 (4.9 - 11.3)	n = 22 6.3 (4.5 - 8.3)	0.100
İletim hızı (m/sn) yaralı	n = 2 27 (25 - 30)	n = 3 39 (36 - 40)	n = 4 36 (30 - 48)	n = 16 36 (23 - 42)	0.152
İletim hızı (m/sn) sağlam	n = 0	n = 6 29 (14.8 - 0.9)	n = 11 35 (27 - 42)	n = 21 35 (16 - 45)	0.226
F-yanıtı (msn)					
yaralı	n = 0	n = 0	n = 0	n = 4 54.0 (50 - 58)	0.596
sağlam	n = 0	n = 0	n = 3 59.8 (55 - 63)	n = 7 57 (34 - 68)	0.817
N. Tibialis posterior					
Distal latans (msn) yaralı	n = 2 8.0 (4.8 - 11)	n = 3 5.5 (4.7 - 6.7)	n = 4 5.7 (4.9 - 7.1)	n = 15 5.8 (4.3 - 7.4)	0.123
Distal latans (msn) sağlam	n = 3 8.0 (7.8 - 8.2)	n = 4 5.5 (5.2 - 6.2)	n = 11 6.1 (4.6 - 8.1)	n = 23 6.2 (4.2 - 7.2)	0.232
İletim hızı (m/sn) yaralı	n = 2 33 (28 - 38)	n = 3 30 (34 - 33)	n = 4 35 (29 - 37)	n = 15 33 (29 - 40)	0.227
İletim hızı (m/sn) sağlam	n = 3 30 (27-33)	n = 4 35.5 (30 - 39)	n = 11 35.9 (26 - 38)	n = 23 36.2 (16 - 41)	0.677
F-Yanıtı (msn)					
yaralı	n = 0	n = 0	n = 0	n = 5 53 (44 - 65)	0.084
sağlam	n = 0	n = 3 55.4 (51 - 59)	n = 6 62 (53 - 68)	n = 10 59 (41-68)	0.717
H-Refleksi (msn)					
yaralı	n = 0	n = 0	n = 7 35.2 (32 - 39)	n = 8 35.8 (27 - 46)	0.703
sağlam	n = 0	n = 2 32 (32 - 33)	n = 8 37 (34 - 50)	n = 16 36 (27 - 48)	0.680
N. Suralis					
İletim hızı (m/sn) yaralı	n = 0	n = 0	n = 0	n = 4 34 (33 - 35)	0.269
İletim hızı (m/sn) sağlam	n = 0	n = 0	n = 0	n = 4 40.9 (30-60)	0.269

N: Nervus, lat: latans, ort: ortalama, min: minumum, Maks: maksimum, msn: milisaniye, m/sn: metre/saniye,

5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus hastalarında hastalığın bir döneminde ayak ülseri gelişebilir. Diyabete bağlı hastaneye yatışların en sık nedenlerinden biri ülser gelişimidir. Non-travmatik ekstremite amputasyonlarının % 50 nedeni yine ayak ülserleridir^{74,82}. Ülseri olan diyabetik hastalarda mortalite, ülseri olmayan diyabetiklere göre iki kat fazladır. Nöropati ve periferik vasküler hastalık diyabetik ülser ve amputasyon gelişiminde major risk faktörüdür. Nöropati varlığında, dikkatli ayak bakımı ve hasta eğitimi ile ülser gelişimi % 50 oranda önlenir. Bu nedenle diyabet hastalarında, nöropatiyi tanıyıp, ayak ülserleri gelişmeden önleyici tedbirler almak morbidite ve mortaliteyi önlemek açısından çok önemlidir^{82,83}.

Periferik nöropati bir çok çalışmada ayak ülserasyonu için güçlü bir risk faktörü olarak gösterilmiş ve etkilenen hastaların % 80'inden fazlasında bildirilmiştir. Bugün bilinen tedavi yöntemleri ile ne yazık ki nöropati gelişimi önlenememektedir. Tüm diyabetik hastalar ayak ülseri gelişimi açısından incelenmeli ve riskleri araştırılmalıdır. Young ve arkadaşları aşil tendon tefleks yitiminin, monofilament basınç duyusunda ve vibrasyon duyusunda azalmanın ülser gelişimine predispozan olduğunu göstermişlerdir³. Caroline ve arkadaşları bugüne kadar yapılan en geniş çalışmayı oluşturan ve 1035 diyabetik hasta grubunda bir yıllık izlem yapılmış ve ülser insidansı % 7.2 olarak belirlenmiştir. Bu hastalarda vibrasyon duyumu eşliğinin azalması, kas güçsüzlüğü ve derin tendon refleksi kaybı birlikteliğinin ülser gelişiminde risk oluşturduğu gösterilmiştir⁶. Crawford ve arkadaşları elektronik veri tabanı kullanarak yaptıkları çalışmada ülser insidansı izlem süresine göre değişmekle birlikte, % 8-17 oranında olduğunu saptamışlardır⁸. Debra ve arkadaşları kötü glikemik kontrolün, monofilament test anormalliğinin ve düşük HDL düzeyinin ülser gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir¹. Pham ve arkadaşları ise aşil ve patella refleksi, vibrasyon duyumunu, sıcak-soğuk duyumu testinin ve yüzeysel dokunma duyusunun birlikte değerlendirildiği nörolojik disabilite skorunu pratiğe uyarlamışlardır⁷.

Çalışmaya 31 (% 59.6) kadın, 21 (% 40.4) erkek, toplam 52 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 58.6 olup, bilinen DM süresi ise ortalama 14 yıldır. Sadece bir hasta (% 1.9) tip 1 DM, diğer 51 hasta ise (% 98) tip 2 DM tanısı ile izlenmektedirler.

Tip 2 DM'li hastaların 40 (% 76.9)'ında aile de DM öyküsü olduğu belirlenmiştir. Ayrıca olguların tamamının diyabetik ayak yarası gelişmeden önce DM tanısı nedeniyle tedavi aldıkları görülmüştür. Hastaneye kabullerinden önceki tedavilerine bakıldığında, 10 (% 20) hastanın insülin, diğer 42 (% 80) hastanın ise oral antidiyabetik kullandığı öğrenilmiştir.

Kadın ve erkek hastaların demografik özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Tüm hastalarda tek tarafta yara varlığına dikkat edilmiş olup daha önce diğer tarafta ülser öyküsü olan veya amputasyon yapılan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Diyabetik ayak yarasının 12 (% 23) hastada aynı ayakta iki, geriye kalan 40 (% 76.9) hastada ise bir tane olduğu görülmüştür. Yara süresi ortalama 115 (3-1030) gün, çapı ise 17,6 (2-130) cm'dir. Yara süresinin bu kadar uzun olması, hastanemizin bölgede referans hastane olması nedeniyle hastaların sevk zinciri ile gelmesine bağlanabilir. Wagner klasifikasyonuna göre ülserlerin derecesi ortalama 2.1 olarak saptanmıştır. Wagner derecesi 5 olan hiç hastanın olmamasının nedeni Wagner 5'te tüm ayağı kapsayan geniş ülserasyonla birlikte gangren olması ve elektrofizyolojik incelemenin sağlıklı yapıp değerlendirilemeyeceği düşünülerek bu grup hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Ağrı eşiği vizüel analog skoru (VAS) ile değerlendirildiğinde VAS ortalama 5,7 (0-10) olarak saptanmıştır. On (% 19) hastada ağrı yakınması yokken, 4 (% 7.6) hastada hafif, 24 (% 46.2) hastada orta, geriye kalan 14 (% 26.9) hastada ise şiddetli ağrı saptanmıştır.

Çalışmada diyabetes mellitusa bağlı tek taraflı ayak ülseri olan hastalarda, nörolojik muayene bulguları ve elektronörografizyolojik incelemeler birlikte değerlendirilerek, polinöropatinin taraflar arasındaki şiddeti araştırılmıştır. Esas olarak burada yaralı ve sağlam taraf arasındaki sinir iletim çalışması değerleri karşılaştırılarak, iki taraf arasında elektrofizyolojik olarak fark olup olmadığı değerlendirilmiş, hatta önceden yapılan sinir iletim çalışmalarının diyabetik ayak ülseri gelişiminde belirleyici olup olamayacağı araştırılmıştır.

Diyabetik polinöropati tanısını koymadan önce polinöropatiye neden olabilecek diyabet dışındaki nedenleri dışlamak için kan üre azotu, serum B12 vitamin düzeyi ve serum kreatinin düzeyine bakılmalı, polinöropatiye yol açabilecek ilaç kullanımı gözden geçirilmelidir⁸. Bu çalışmada da kan biyokimyasal incelemeleri ile polinöropatiye yol

açabilecek olası diğer nedenler dışlanmıştır. Diyabet aterosklerozun önemli nedenidir. Bu nedenle hastalarda ateroskleroz varlığını araştırmak için alt ekstremitte, karotis ve vertebral renkli doppler USG incelemesi yapılmıştır. Alt ekstremitte RDUSG, 26 (% 52) hastada normal olarak değerlendirilirken, 5 (% 10) hastada aterosklerotik değişiklikler ve diğer 19 (% 20,4) hastada ise stenoz ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Reiber ve arkadaşları ayak ülser gelişiminde % 80 oranda nöropati, % 35 oranda ise iskemi varlığının yol açtığını göstermişlerdir⁵. Ateroskleroza sekonder gelişen periferik arter hastalığı varlığı, hastalarda alt ekstremitte nabızın muayenesi ve yapılabilen hastalarda alt ekstremitte renkli doppler incelemesi ile değerlendirilmiştir. Benzer olarak periferik arter hastalığı oranı bizim çalışmamızda da % 40 oranında saptanırken, nöropati oranı % 100'dür.

Çalışmaya alınan hastaların diyabetes mellitus süresi ortalama 14 yıl olup tamamında klinik olarak polinöropati bulguları saptanmıştır. Nörolojik muayenede derin tendon refleksleri, dokunma, vibrasyon duyusu ve kas gücünün değerlendirildiği Michigan diyabetik polinöropati (DPN) skoru temel alınıp polinöropati muayene bulguları hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirilmiştir⁶. Buna göre hiçbir hastada normal muayene bulgusuna rastlanmazken olguların yarısından çoğunda (% 55.7) ağır, 20 (% 38)'sinde orta, 3 (% 5.7)'ünde ise hafif derecede polinöropatiye özgü muayene bulguları saptanmıştır. Olgularda polinöropatinin klinik olarak ağır olmasının en önemli nedeni DM sürelerinin uzun olması ve kötü glisemik kontrole sahip olmalarından kaynaklanmaktadır. Peters ve arkadaşlarının (2001) ülser gelişimi ve amputasyon riskinde HbA1c düzeyi yüksekliğinin ve DM süresinin etkili olduğunu belirttikleri gibi⁸⁵, olgularımızda da açlık kan şekeri düzeyi ortalama 230 mg/dl, ortalama HbA1c düzeyi ise 9.6 mg/dl idi. Bu değerler hastaların kötü glisemik kontrole sahip olduklarını gösteriyordu. Olguların CRP, sedimentasyon ve beyaz küre değerleri de yaraya genellikle enfeksiyonun eşlik etmesi nedeniyle yüksek saptanmıştır. Hastalarda ayrıca trigliserid ve LDL değerlerinin de yüksek olduğu gözlenmiştir.

Diyabetik ayak ülseri gelişiminde en az sensorimotor nöropati kadar otonomik nöropatinin de etkili olduğu bildirilmiştir⁴⁸. Olgularımızda otonomik nöropati varlığı SDY ile değerlendirilmiştir. Ancak otonomik disfonksiyon veya küçük lif tutuluşunun değerlendirilmesinde kullanılabilen SDY latans ve amplitüd değerlerinin analizinde sık

değişkenlik gözlenmesi nedeni ile çok anlamlı olamayacağından, sadece yanıtın alınamaması anlamlı kabul edilmiştir^{47,48}. Böylece üst ekstremitelerde % 33-54, alt ekstremitelerde ise % 75-88 arasında değişen oranlarda SDY'nin kayıtlanamadığı saptanmıştır. Bu oranın alt ekstremitelerde hem işitsel hem de ağrılı uyarana karşı üst ekstremitelerdekinden daha yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Buna rağmen yaralı ve sağlam taraflardaki oranlar karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu SDY'nin diyabetik ayak ülseri gelişiminin öngörülmesinde yeri olmadığının göstermekle birlikte diyabet hastalarında otonomik etkilenmenin de oldukça belirgin olduğu bu çalışmada da görüldüğü üzere yadsınamaz. Bilgilerimize göre literatürde SDY ile ülser ilişkisi ele alınmamıştır. Altı hastada (% 11.5) SDY tamamen normal elde edilmiştir. Literatüre bakıldığında Ravits ve arkadaşları asemptomatik diyabetik polinöropati ve semptomatik otonomik nöropati varlığında bile % 66-83 oranda SDY anormalliği göstermişlerdir⁴⁸. Özge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise diyabetiklerde SDY anormalliği % 76.2 oranında saptanmış⁴. Cacciatori ve arkadaşları sempatik periferik fonksiyon kaybının ülser gelişiminde önemli olduğunu ve SDY amplitüdünün diyabetik hastalarda kontrol gruba göre anlamlı derecede düşük olduğunu belirtip, somatik ve kardiyak otonomik nöropati bulguları yokluğunda bile periferik sempatik sistem bozukluğunun olabileceğini göstermişlerdir⁸⁴. Çalışmamızda ise SDY oranı alt ekstremitelerde literatürde bildirilenden daha yüksek oranda saptanmasına rağmen, polinöropatinin ileri evrede olduğu düşünüldüğünde üst ekstremitelerde SDY literatüre göre daha az oranda elde edilebilmiştir. Bunun nedeni uygulanan yöntemlerin farklı olması veya sonuçların farklı değerlendirilmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Bugüne kadar birçok çalışmada tip 1 ve tip 2 DM'li olgularda periferik ve otonomik nöropati prevalansının % 5-90 arasında değiştiği gösterilmiştir. Bu oranın bu kadar geniş olmasının nedeni demografik verilerin, kullanılan elektrofizyolojik yöntem ve tanı kriterlerinin farklı olmasına bağlanabilir⁸⁶. Rota ve arkadaşları yeni tanı alan diyabetik hastalarla yaptıkları elektrofizyolojik bir çalışmada, median, ulnar, peroneal, tibial ve sural sinir ileti hızları, motor ve duysal yanıt amplitütleri ve distal latanslarını değerlendirdiklerinde, hastaların % 62,2'sinde birden çok sinirde olmak üzere, % 82'sinde elektrofizyolojik olarak etkilenme saptamışlardır³. Yine İtalya'da yapılan çok merkezli (Fedele 1997) 8757 olguyu içeren bir prevalans çalışmasında diyabetik

nöropati oranı % 32,3 olarak bulunmuştur⁸⁷. Bizim çalışmamızda ise bir hasta dışındaki tüm olgularda (% 98) elektrofizyolojik olarak üst ve alt ekstremitelerde birden çok parametrede etkilenme saptanmıştır. Bir hastada sadece sural sinir ileti hızının yavaşladığı göz önüne alınırsa, çalışmadaki hastaların tümünde (% 100) elektrofizyolojik olarak değişiklik izlenmiştir. Sadece sural sinirde etkilenmesi olan hasta değerlendirildiğinde bu hastanın tip 1 DM'si olduğu görüldü. American Academy of Neurology grubunun diyabetik sensorimotor polinöropati tanı kriterlerine göre; bir veya daha fazla nöropatik semptom ve bulgu varlığı ile birlikte elektrofizyolojik olarak iki veya daha fazla sinirde en az üç parametrede etkilenme varlığında tanı konabilmektedir⁴⁴. Tüm hastalarımız bu kriterlere göre diyabetik sensorimotor polinöropati tanısını karşılamaktaydı. Çalışmamızda hasta grubunun tümünde elektrofizyolojik etkilenmenin olması, hasta grubunun oluşturulmasında diyabet süresi önemsenmeksizin diyabetik ayak ülseri varlığının dikkate alınmasına bağlanabilir. Yine diyabetik nöropati varlığının ayak ülseri gelişimi için bir risk faktörü olması nedeniyle, olguların tümünde elektrofizyolojik olarak etkilenmenin gösterilmesi şaşırtıcı değildir.

Sinir iletim çalışmaları üst ekstremitede tek yanlı (sağda), alt ekstremitede ise iki yanlı olarak yapılmıştır. Median sinirin duysal dalı 29 (% 55) hastada uyartılamamış, 19 (% 36.5) hastada ise bu sinirin duysal iletim hızında yavaşlama görülmüş ve ileti hızı sadece 4 (% 8) hastada normal değerlendirilmiştir. Böylece 48 (% 92) olguda median sinirin duysal dalının etkilendiği görülmektedir. Median sinirin motor dalı 1 (% 1.9) hastada uyartılamazken, iletim hızı ise 42 (% 80) hastada yavaşlamış olarak bulunmuştur. Bu sinirin duysal dalının 48 (% 92), motor dalının ise 43 (% 82.6) olguda etkilendiği görülmekte ve duysal etkilenmenin daha belirgin olduğu dikkati çekmektedir. Ulnar sinir duysal dalı 16 (% 30.7) hastada uyartılamamış, 28 (% 54) hastada iletim hızının yavaşladığı görülmüştür. Otuz (% 58) hastada ise motor iletim hızı yavaşlamıştır. Hem median hem de ulnar sinirler birlikte değerlendirildiklerinde, her iki sinirde de duysal dalların daha fazla etkilendiği ve bu etkilenmenin median sinirde daha fazla olduğu görülmektedir³.

Fibular sinir, diyabetik ayak yarası olan tarafta 29 (% 56), sağlam tarafta ise 12 (% 23) hastada uyartılamamıştır. Motor iletim hızının yaralı tarafta 18 (% 35), sağlam tarafta 29 (% 56) hastada yavaşladığı görülmüştür. Ancak veriler birlikte

değerlendirildiklerinde fibuler sinirin hastalıklı tarafta 47 (% 90.3), sağlam tarafta ise 41 (% 78.8) oranında etkilendiği dikkati çekmektedir. Posterior tibial sinir yaralı tarafta 28 (% 53), sağlam tarafta 11 (% 21) hastada uyarılmamıştır. PTN motor iletim hızının ise yaralı tarafta 18 (% 35), sağlam tarafta 28 (% 53) hastada yavaşladığı görülmüştür. Sonuçta PTN yaralı tarafta 46 (% 89.5), sağlam tarafta 41 (% 75) hastada etkilenmiştir. Fibuler ve posterior tibial sinirler birlikte değerlendirildiklerinde diyabetli olgularda posterior tibial sinirin daha fazla etkilendiği ve diyabetik ayak yarasının da elektrofizyolojik olarak polinöropatinin ağır olduğu tarafta geliştiği görülmektedir.

Fibular sinir uyarımı ile F yanıtı hasta tarafta 48 (% 92), sağlam tarafta ise 42 (% 80) hastada alınmadı. F yanıtı latansı yaralı tarafta 3 (% 5.8), sağlam tarafta ise 8 (% 15), hastada gecikmiş olarak bulunmuştur. Posterior tibial sinir uyarımı ile F yanıtı yaralı tarafta 47 (% 90.5), sağlam tarafta ise 33 (% 63.5) hastada alınmazken, latansı yaralı tarafta 3 (% 5.7), sağlam tarafta ise 15 (% 28.7) hastada ise gecikmiş olarak bulunmuştur. Yine benzer şekilde sinir ileti hızlarında olduğu gibi F yanıtı anormalliğinin de diyabetik ayak yarası olan tarafta daha belirgin olduğu görülmektedir. F yanıtının periferik nöropati için duyarlı bir belirteçtir ve sinir ileti hızları etkilenmeksizin F latansında uzama tespit edilebilir. Kimiko ve arkadaşları motor sinir ileti hızının F yanıtı latansına oranının diyabetik hastalarda yüksek olduğunu göstermişlerdir⁸⁸. Olgularımızda fibular sinire ait F yanıtı yaralı tarafta % 92, sağlam tarafta % 80, posterior tibial sinire ait F yanıtı da yaralı tarafta % 90,5, sağlam tarafta % 63,5 oranında kaydedilememiştir. Fibular ve posterior tibial sinirlere ait F yanıtlarının yaralı tarafta oldukça yüksek (> % 90) oranda elde edilememesi hastalık süresinin uzun olması ve hastaların önemli bölümünde nöropatinin orta ve ağır düzeyde olmasına bağlanabilir. Ancak yaralı ve sağlam taraflar arasındaki bu oran farklarının istatistiksel olarak anlamlı bulunması (p<0,05) F yanıtının uzamasının nöropati varlığında diyabetik ayak ülseri gelişimini öngörebileceğini akla getirebilmektedir. Ancak bu farkın posterior tibial sinirde daha belirgin olduğu, bu öngörücü değerlendirmede göz önünde bulundurulmalıdır.

Sural sinir duysal aksiyon potansiyeli hem yaralı hem de sağlam tarafta 48 (% 92.3)'er hastada alınmamıştır Sinirin uyarılabildiği 4 hastada ise iletim hızı

yavaşlamış olarak kaydedilmiştir. Burada görüldüğü üzere olgularımızda duysal sinirler ve özellikle de bu sinirlerden sural sinir en fazla anormallik göstermiştir.

Trujillo ve arkadaşlarının yaptığı on yıldan az süreli asemptomatik 50 diyabetik hasta ile yapılan çalışmada, H refleksinin % 22 oranda etkilendiği, bu etkilenmenin de kötü glisemik kontrol ile ilişkili olmadığı görülmüştür⁸⁹. Öte yandan Marya ve arkadaşlarının çalışmasında ise 50 DM'li hastada H refleksinin % 54 oranda etkilendiğini belirtip, subklinik nöropatinin tanınmasında H refleksi duyarlılığının önemli olduğunu belirtmişlerdir⁹⁰. Olgularımızda H refleksi yaralı tarafta 37 (% 71), sağlam tarafta 26 (% 50) hastada elde edilememiştir. Bu yanıt yaralı tarafta 11 (% 21.2), sağlam tarafta 19 (% 36.5), hastada gecikmiş olarak bulunmuştur. Çalışmamızda H refleksinin her iki alt ekstremitede % 86-90 oranında etkilendiği görülmesi muhtemelen olgularımızın polinöropati şiddetinin ileri olmasından kaynaklanmaktadır.

Olgularımızda H refleksinin F yanıtına göre daha az oranda etkilendiği görülmüştür. Refleksin elde edilememe oranlarının hem yaralı hem de sağlam tarafta düşük olmasına rağmen, yaralı ve sağlam taraf arasındaki oranlar karşılaştırıldığında yaralı taraftaki H refleksi etkilenmesinin daha fazla olduğu ve bu etkilenmenin de istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlenmiştir. Bu da yine F yanıtında olduğu gibi, H refleksinin de nöropati varlığında diyabetik ayak ülseri gelişimini öngörebileceğini akla getirebilmektedir.

Alt ekstremitelerde motor sinirlerin % 56 oranında hiç uyarılmadığı, uyarılmama oranının yaralı tarafta daha yüksek olduğu çalışmamızda gözlenmiştir. Alt ekstremitede sinir ileti hızlarının toplamda % 90 oranında etkilendiği görülmüştür. Duysal lifler ise alt ekstremitede % 100 oranında etkilenmiştir. Üst ekstremitede ise motor liflerin % 82, duysal liflerin ise % 85 oranında etkilendiği saptanmıştır. Duysal liflerin motor liflere göre daha fazla etkilendiği ve bu etkilenmenin alt ekstremitede daha belirgin olduğu saptanmıştır. Bu bulgu periferik nöropatinin alt ekstremitede belirgin olduğu görüşünü desteklemektedir^{32,33}.

İncelenen tüm sinirlerde ileti hızı ve diğer değerler yaralı ve sağlam tarafta karşılaştırıldığında, yaralı taraftaki etkilenmenin sağlam tarafa göre daha belirgin olduğu ve yine bu etkilenmenin istatistiksel olarak anlamlı olduğu izlenmiştir (p< 0,05).

Bu verilerin ışığında, diyabetik polinöropati varlığının ayak ülseri gelişimi için bir risk oluşturduğunun bilinmesine ve elektrofizyolojik olarak nöropatinin iki yanlı olduğunun gösterilmesine rağmen, elektrofizyolojik etkilenmenin belirgin olduğu tarafta ülser gelişim riskinin daha fazla olacağı düşünülmüştür. Ancak daha önce de belirtildiği gibi, sural sinire ait parametreler verilerin yetersizliği nedeniyle bu değerlendirmenin dışında tutulmuştur. Literatüre bakıldığında bu güne dek, unilateral diyabetik ayak ülserli hastalarda sağlam ve yaralı taraftaki sinir ileti değerlerinin karşılaştırılarak bu hastalarda asimetric etkilenmenin unilateral ülser gelişiminde predizpoze olup olmadığı araştırılmamıştır. Diyabetik olgularda fibular sinir ileti hızı yavaşlamasının yeni ayak ülseri gelişimini en iyi öngören parametre olduğu 6 yıllık bir izlem çalışmasında gösterilmiş, ancak alt ekstremitelerdeki diğer sinir ileti değerlerine değinilmemiştir⁹¹. Diyabetik polinöropatinin simetrik olduğu bilinmesine rağmen elektrofizyolojik olarak bir tarafın daha çok etkilenebileceği bilgilerimize göre ilk bu çalışmada gösterilmiştir. Daha fazla etkilenen tarafta daha erken ülser gelişmesinin nedeni ise nöropatinin şiddeti nedeniyle intrinsik kaslarda gelişen kas güçsüzlüğü ve buna bağlı gelişen ayak deformiteleri olabilir.

Polinöropati şiddetinin artmasına paralel olarak fibuler ve posterior tibial sinirlerin anlamlı düzeyde daha az oranda uyarılabildiği veya sinir ileti hızının yavaşladığı, distal latanslarının uzadığı, F yanıtının ve H refleksin geciktiği, duysal sinir ileti hızlarının yavaşladığı görülmüştür. Polinöropatinin klinik bulguları ile elektrofizyolojik etkilenmenin paralellik göstermesi literatürle uyumlu olarak bulunmuştur. Christer ve arkadaşlarının yaptıkları 7-8 yıllık izlem çalışmasında nörolojik disabilite skorunun sinir ileti değerleri ile ilişkili olduğu belirtilmiştir⁹². Benzer şekilde Baba ve arkadaşları nörolojik defisit skoru ile anormal sinir ileti hızının ilişkili olduğunu göstermişlerdir⁹³. Sinir ileti çalışması değerleri incelendiğinde hasta grubundaki diyabetik olguların hastalık süresinin sinir ileti değerleriyle ılımlı korelasyon gösterdiği, süre arttığında ileti değerlerinin yavaşladığı görülmüştür. Diyabet süresinin uzamasıyla duysal ve otonom nöropatilerin genellikle progresyon gösterdiği bilindiğinden, bu korelasyon literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir⁹⁴.

Periferik arter hastalığı ile ENG bulguları kıyaslandığında periferik arter hastalığı varlığının sinir ileti hızlarını değiştirmedeği görülmüştür. Diyabette mikro ve

makrovasküler sistemlerin periferik arter hastalığı tarafından etkilenmesi nedeniyle vazonervozumlardaki oklüzif değişikliklere bağlı gelişen fokal demyelinizasyon ve aksonal dejenerasyonun sinir ileti hızı yavaşlatması beklenebilir⁴⁰. Ancak hastalarımızın polinöropatilerinin şiddetli olması ve buna bağlı sinir ileti hızlarının zaten yavaş olması göz önüne alınmalıdır.

Diyabetik ayak yarası gelişiminde somatik sinirler ile birlikte otonomik sinir tutulumunun etkili olduğu gösterilmiştir^{47,48}. Olgularımızda otonomik ve somatik sinirlerin etkilenmeleri karşılaştırıldığında, alt ekstremitte fibular ve posterior tibial sinirlerin distal latanslarının, SDY'ın ılımlı etkilenmesine paralel olarak anlamlı derecede geciktiği, iletim hızının yavaşladığı, periferik sinirlerin uyarılamadığı olgularda ise şiddetli otonomik tutulumun olduğu dikkati çekmiştir. F yanıtı ve H refleksi latansının da, normal SDY varlığında normal olduğu saptanmıştır. Kihara ve arkadaşları otonomik disfonksiyon tanımlamadıkları halde, sensorimotor polinöropatili olgularında elektrofizyolojik olarak otonomik anormallik olduğunu göstermişlerdir⁹⁴. Çalışmamızda da otonomik ve somatik fonksiyonların birbirlerine paralel olarak etkilendiği görülmektedir. Otonomik tutulumun periferik sinir etkilenmesi ile paralellik göstermesinin nedeni nöropatinin progresif olarak bütün liflerde kayba neden olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Ağrı semptom derecesi ile sinir ileti değerleri kıyaslandığında, VAS artışı ile sadece ulnar duysal sinir ileti hızının yavaşladığı saptanırken diğer parametrelerle herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni ağrılı diyabetik polinöropatide sinir ileti ölçümü ile kalın liflerin değerlendirilmiş olması olabilir. Ancak periferik sinirlerde ağrı iletimi ince lifli A δ ve C lifleri ile gerçekleştiğinden sinir ileti hızları genelde normal bulunur ve mevcut ağrı açıklanamaz⁹⁵. Sorensen ve arkadaşları ince lif ve kalın lif tutulumunun her zaman eşit oranda olmadığını, küçük lif tutulumunun ağrı oluşumunda önemli rol aldığını göstermişlerdir¹⁰. Konvansiyonel elektrofizyolojik uygulamanın ağrılı nöropatide normal saptanabilmesi nedeni ile ağrılı polinöropatide küçük liflerin fonksiyonu SDY ile değerlendirilebilir. Çalışmamızda VAS ve otonomik tutulum derecesi karşılaştırıldığında, otonomik tutulum artışına paralel olarak, VAS skorunun da arttığı gözlenirken, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeni SDY yanıtının normal olduğu hastaların daha az sayıda

olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca otonomik tutulum çalışmamızda sadece SDY ile değerlendirilmiştir. Oysa otonom nöropati varlığı SDY dışında birçok test ile değerlendirilebilir.

Yara boyutunun sinir iletim hızları ile ilişkisi saptanmazken, Wagner derecesi artımı ile yaralı tarafta fibular sinir distal latansının geciktiği ve posterior tibial sinir F yanıtının geciktiği, fibular ve PTN iletim hızlarının ise yavaşladığı saptanmıştır. Bunun nedeni Wagner sınıflamasında yara boyutundan çok derinliğinin dikkate alınması olabilir. Wagner derecesinden posterior tibial sinirden çok, fibular sinirin etkilendiği görülmüştür. Sinir iletimlerine bakıldığında fibüler sinirin, posterior tibial sinire göre daha fazla etkilendiği görülmüştür. Bunun nedeni fibüler sinir başlangıç noktasının tibial sinire göre daha proksimalde olması ve daha uzun olmasından kaynaklanabilir.

Açlık kan şekeri düzeyi artışı ile yaralı taraf fibular sinir F yanıtı, distal latansı, PTN F yanıtı ve H refleksi değerlerinde gecikme saptanırken, HbA1C düzeyi artışı ile de ulnar sinir duysal iletim hızında, fibular sinir F yanıtında ve yaralı tarafta sural sinir iletim hızlarında yavaşlama görülmüştür. Böylece diyabet kontrolünün kötü olması ile nöropati şiddetinin arttığı bir kez daha doğrulanmıştır.

Carine ve arkadaşları diyabetik hasta, diyabetik nöropatili hasta ve ayak ülseri olan diyabetik hastaları sınıflayıp, bu gruplarda kas güçsüzlüğü ile alt ekstremit motor iletim hızlarını kıyaslamışlardır. Diyabetik nöropatili ve diyabetik ayak ülseri öyküsü olan gruplarda kas güçsüzlüğünün artması ile özellikle tibial sinir olmak üzere peroneal sinir iletim hızının da yavaşladığını saptamışlar, bunun ayak ülser gelişimi için bağımsız risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir⁹². Olgularımızda kas gücü ile ENG bulguları kıyaslandığında; kas güçsüzlüğünün derecesine ve klinik olarak polinöropatinin şiddetine bağlı olarak sinir iletim hızının yavaşladığı veya distal latansın geciktiği görülmüştür. Motor defisit varlığında F yanıtı yitilmesi ve H refleksinin elde edilemediği de dikkati çekmiştir. Andreassen ve arkadaşlarının yaptıkları 7-8 yıllık izlem çalışmasında nörolojik disabilite skorunun sinir iletim değerlerine göre kas güçsüzlüğünü belirlemede daha anlamlı olduğu gösterilmiştir⁹⁶. Bizim çalışmamızda ise kas güçsüzlüğü, motor iletim hızları dışında, F yanıtı, H refleksi ve sural sinir iletim hızı ile de ilişkili bulunmuştur. Ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bunun nedeni kas güçsüzlüğü olan hastaların yeterli sayıda olmaması olabilir.

Çalışmamızda elektronörografik incelemeler, fazla etkilenen tarafın ülser gelişimine daha yatkın olduğunu göstermiştir. Diyabetik polinöropatinin simetrik olduğu bilinmesine rağmen elektrofizyolojik olarak bir tarafın daha çok etkilenebileceği bilgilerimize göre ilk bu çalışmada gösterilmiştir. Daha fazla etkilenen tarafta daha erken ülser gelişmesinin nedeni ise nöropatinin şiddeti nedeniyle intrinsik kaslarda gelişen kas güçsüzlüğü ve buna bağlı ayak deformiteleri olabilir. Bu nedenle diyabetik sensorimotor polinöropatinin standart elektrofizyolojik incelemesinde her iki alt ekstremitede elde edilen değerler kıyaslanmalıdır. Hatta daha fazla etkilenmenin olduğu tarafta koruyucu önlem alınmalıdır^{2,96}.

Diyabetik hastalarda polinöropati gelişimini önlemek bugünkü tedavi yöntemleri ile mümkün değildir. Polinöropatiyi saptamak ve buna bağlı gelişebilecek komplikasyonları önlemek çok önemlidir. Bu nedenle yapılan elektrofizyolojik çalışmalar polinöropati şiddeti hakkında önemli veriler sağlamaktadır. Dikkatli bir nörolojik muayene ile de tanılabilen diyabetik polinöropati tanısında elektrofizyolojik çalışma pahalı bir yöntem gibi görünse de, polinöropatinin şiddetinin belirlenmesi ve diyabetik ayak ülseri öngörülmesinde yeri olması nedeniyle önem taşır. Diyabete bağlı ülser gelişimi öngörüldüğünde hasta eğitimi, diyabet tedavisi, yoğun ayak bakımı, özel ayakkabı kullanımı, hatta gereği halinde cerrahi tedavi uygulanması ile ülser gelişimi engellenebilir⁹⁶. Bu nedenle elektrofizyolojik incelemeler tüm diyabetik hastalara uygulanmalıdır.

6. SONUÇLAR

- 1) Diyabetik polinöropati, diyabete bağlı ayak ülseri gelişiminde önemli predispozan bir faktördür.
- 2) Diyabetik ayak ülseri olan hastaların % 98'inde tip II DM saptanırken, ancak % 2'sinde tip I DM saptanmıştır. Tip I DM varlığında nöropatinin daha ılımlı seyrettiği görülmüştür. Kötü glisemik kontrol varlığında nöropatinin şiddeti artmaktadır.
- 3) Diyabetik ayak ülserli olguların tümünde (% 100) elektrofizyolojik ve klinik olarak sensorimotor polinöropati saptanmış ve elektrofizyolojik olarak duysal lifler motor liflerden daha fazla etkilenmiştir.
- 4) Unilateral diyabetik ayak ülseri, elektrofizyolojik olarak tutulumun daha fazla olduğu tarafta gelişmiştir.
- 5) Posterior tibial sinir ve fibüler sinir distal latansı ve F yanıtının gecikmesi, sinir ileti hızlarının yavaşlaması, H refleksinin gecikmesi diyabetik ayak ülseri gelişiminde öngörücü olabilir.
- 6) Olguların % 88'inde otonomik nöropati varlığı gösterilmiş ve diyabetik ülseri gelişiminde otonom nöropatinin de önemli rolü olduğu görülmüştür. Otonomik etkilenme alt ekstremitede üst ekstremiteye göre daha belirgin olmasına karşın anlamlı taraf asimetrisi göstermemiştir. Böylece SDY unilateral ülser gelişimini öngörememiştir.
- 7) Kas güçsüzlüğünün derecesi elektrofizyolojik verilerle paralellik göstermiştir.
- 8) Diyabetik ayak ülserinde nöropati oranı % 100 olarak bulunmasına karşın, periferik arter hastalığı % 40 oranında saptanmıştır.
- 9) Diyabette önemli morbidite ve mortalite nedeni olan ayak ülser gelişimi, nöropatinin önceden tanınması ile engellenebilir. Bu nedenle diyabetes mellitus tanılı olgulara noninvaziv elektrofizyolojik incelemelerin planlanması, yaşam kalitesinin artmasına katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Litzelman DK, Marriott DJ, Vinicor F.** Independent physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM. *Diabetes Care*, **1997**;20:1273-1278.
2. **Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA.** Preventing foot ulcers in patients with diabetes. *JAMA*, **2005**;293:217-228.
3. **Rota E, Quadri R, Fanti E, Isoardo G, Poglio F, Tavella A, Paolasso I, Ciaramitaro P, Bergamasco B, Cocito D.** Electrophysiological findings of peripheral neuropathy in newly diagnosed type II diabetes mellitus. *Journal of the Peripheral Nervous System*, **2005**;10:348-353.
4. **Özge A, Saraçoğlu M, Gürtekin Y, Erenoğlu NY, Akyatan MN.** The sensitivity of sympathetic skin responses and standart electrophysiological methods in diagnosis of diabetic neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, **2000**;40:37-43.
5. **Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, et al.** Causal pathways for incident lower extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care*, **1999**;22:157-162.
6. **Abbott CA, Vileikyte L, Williamson S, Carrington AL, Boulton AJM.** Multicenter study of the incidence of and predictive risk factors for diabetic neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care*, **1998**;21:1071-1075.
7. **Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A.** Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration. A prospective multicenter trial. *Diabetes Care*, **2000**;23:606-611.
8. **Crawford F, Inkster M, Kleijnen J, Fahey T.** Predicting foot ulcers in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *QJM*, **2007**;100:65-86.
9. **Bowsher D.** Neurogenic pain syndromes and their management. *Br Med Bull*, **1991**;47:644-646.
10. **Sorensen L, Molyneaux L, Yue DK.** The relationship among pain, sensory loss, and small nerve fibers in diabetes. *Diabetes Care*, **2006**;29:883-887.
11. **Bellamy N.** Principles of Outcome Assrsment. In O Hochberg M, Silman A, Smolen J, Winblat M, Weisman M. *Rheumatology*. 3th Ed., Toronto: Mossby, **2003**;1:21-31.
12. **Pekşen Y.** Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi. Gülman B, Ed. *Diyabetik Ayak*. 2.Baskı, Samsun:Ofset, **2000**:11-26.
13. **Hatemi H.** Diabetes Mellitus Tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi*, **1996**;7:497-499.
14. **Laakso M.** Tip 2 Diyabet Epidemiyolojisi. Goldstein J B, Müller-Wieland D, *Tip 2 Diyabet*. 1. Baskı, İstanbul: And Yayıncılık, **2004**:1-7.
15. **Alvin C.** Diabetes Mellitus. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Lango D, *Harrison*. 15thEd., New York: McGraw-Hill Company, **2000**:2114-2125.
16. American Diabetes Association. Diagnosis and Clasification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, **2004**;27:5-14.

17. **Yönem A, Özata M.** *Diabetes Mellitus*. 1. Baskı, İstanbul: Ohan Matbaa, **2006**: 275-305.
18. **Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS.** Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med*, **2001**; 345:971-977.
19. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, **2001**; 24:5-20.
20. **Windebank AJ, Feldman EL.** Diabetes and the Nervous System. In: Aminoff MJ (ed). *Neurology and General Medicine*. 2nd Ed, New York: Churchill Livingstone, **2001**:341-364.
21. **Altıntaş Y.** Diabetes Mellitus Tanımı, Tanısı ve Sınıflaması. Yenigün M, Altıntaş Y. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*. Nobel, **2001**:51-53.
22. American Diabetes Association. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **2004**; 27:Suppl 1:11-14.
23. **Alberti KG, Zimmet.** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and complications. *Diabet Med*, **1998**;15:539-543.
24. **Rohlfing CL, Little RR, Wiedmeyer HM,** et al. Use of GHb (HbA1c) in screening for undiagnosed diabetes. *Diabetes Care*, **2000**; 23:187-190.
25. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of Intensive treatment of diabetes on the development and progression of long –term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, **1993**;329:977-986.
26. **Krolewski AS, Warram JH, Freire MB.** Epidemiology of late diabetic complications. *Endocrinol Metab Clin North Am*, **1996**;25:217-242.
27. **Jarmuzewska EA, Ghidoni A.** Study of the onset and progression of peripheral neuropathy and hipertansiyon in NIDDM. *Minerva Med*, **2000**; 91:1-15.
28. **Gries FA, Eckel J, Rösen P, Ziegler D.** Diabetes Mellitus. Gries F A, Cameron N, Low P, Ziegler D, Eds. *Diabetic Neuropathy*. 1, Stuttgart-NewYork: Thieme, **2003**:1-28.
29. **Ruchira G, Wiegers S.** Kardiyak ve Periferik Hastalık Değerlendirmesi. Goldstein B, Müller-Wieland D, Eds. *Tip 2 Diyabet* . 1. Baskı, İstanbul: And Yayıncılık, **2003**: 375-393.
30. **Sobacı G.** Diyabetik Retinopati. Özata M, Yönem A, Eds. *Endokrinoloji*. 1. Baskı, İstanbul: Ohan, **2006**: 353-358.
31. **Mogensen CE.** Tip 2 Diyabette Nefropati. Goldstein B, Müller-Wieland D, Eds. *Tip 2 Diyabet*. 1. Baskı, İstanbul: And Yayıncılık, **2003**:212-219.
32. **Boulton AJM, Malik RA.** Diabetic neuropathy. Prevention and treatment of diabetes and its complications. *Med Clin North Am*, **1998**;82:909-929.
33. **Boulton AJ, Vinik I, et al.** Diabetic Neuropathies. *Diabetes Care*, **2005**;28:956-962.
34. **Tunçbay T, Tunçbay E.** *Nöromusküler Hastalıklar*. 1. Baskı, İzmir: Ege Üniversitesi, **2000**:357-371.
35. **Thomas PK.** Clinical Features and Treatment of Diabetic Neuropathy. Gries F, Cameron N, Eds. *Diabetic Neuropathy*. 1, Stuttgart-NewYork: Thieme, **2003**:295-305.

36. **Tanyeri F.** Diabetes Mellitus. Gülman B. *Diyabetik Ayak*. 2.Baskı, Samsun: Ofset, **2000**:32-65.
37. **Sima A, Pierson C.** Pathogenesis and Pathology of Diabetic Neuropathy. Gries A, Cameron N, et al. Textbook of Diabetic Neuropathy. *Diabetic Neuropathy*. 1, Stuttgart-NewYork: Thieme, **2003**:97-114.
38. **Bozdemir H.** Diyabetik Otonomik Nöropati Kliniği. 1. Ulusal Diyabetik Nöropati Sempozyumu. Mersin, **2001**:143-153.
39. **Wada R.** Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy. *Acad Sci*, **2005**;1043:598-604.
40. **Kilo S, Berghoff M, Hilz M.** Endothelial control of the microcirculation in diabetic peripheral neuropathy. *Neurology*, **2000**;54:1246-48.
41. **Wunderlich RP, Peters EJJ, Bosma J, Armstrong DG.** Pathophysiology and treatment of painful diabetic neuropathy of the lower extremity. *South Med J*, **1998**;91:894-898.
42. **Ertekin C.** Diyabetik Nöropatiler Klinik ve Elektrofizyolojik Değerlendirme. 1. Baskı, İzmir:Meta, **2000**:4-11.
43. **Dyck PJ et al.** The Rochester Diabetic Neuropathy Study: Design criteria for types of neuropathy, selection bias and reproductibility of neuropathic tests. *Neurology*; **1991**;41:799-807.
44. **England J, Gronseth G.** Distal Symmetric polyneuropathy:A definition for clinical research. *American Academy of Neurology*, **2005**;64:199-207.
45. **Aring A, Jones D, Falko J.** Evaluation and Prevention of Diabetic Neuropathy. *American Family Physician*, **2005**;7:2123-2130.
46. **Boultan A.J.M,** et al, Diabetic Somatic Neuropathies, *Diabetes Care*, **2004**;27:1458-1487.
47. **Vinik A.I.,** et al, Diabetic Autonomic Neuropathy, *Diabetes Care*, **2003**;26:1553-1579.
48. **Ravits JM.** AAEM minimograph #48: Autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve*, **1997**;20: 919-937.
49. **Sarıca Y.** Diyabetik Otonomik Nöropati Kliniği. 1. *Ulusal Diyabetik Nöropati Sempozyum Kitabı*. Mersin, **2001**:154-163.
50. **Sima AAF, Thomas PK, İshii D, Vinik A.** Diabetic Neoropathies. *Diabetologia*, **1997**;40:71-77.
51. **Tataroğlu C.** Diyabetik Nöropatide Klinik Tanı Metodları. 1. *Ulusal Diyabetik Nöropati Sempozyumu Kitabı*. Mersin, **2002**;127-138.
52. **Low PA, Vernio S.** Autonomic Dysfunction in peripheral nerve disease. *Muscle Nerve*, **2003**;27: 646-661
53. **Spallone V. Menzinger G.** Diabetic Autonomic Neuropathy. Gries A, Cameron N, et al (eds). Textbook of Diabetic Neuropathy. *Diabetic Neuropathy*. 1, Stuttgart-NewYork: Thieme, **2003**:225-295.
54. **Younger DS, Rosoklija G, Hays AP.** Diabetic Peripheral Neuropathy. *Semin Neurol*, **1998**;18:95-104.

55. **Perkins BA, Bril V.** Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. *Clin Neurophysiol*, **2003**;114:1167-1175.
56. **Boulton A.J.M.** The Diabetic Foot. Gries A, Cameron N, et al.(eds). Textbook of Diabetic Neuropathy. *Diabetic Neuropathy*. 1, Stuttgart-NewYork: Thieme, **2003**:295-305.
57. **Partanen J, Niskanen L, et al.** Naturel history of peripheral neuropathy in patients with non-insülin dependent diabetes mellitus. *N engl J Med*,**1995**;333:89-94.
58. **Ziegler D, Mayer P, Gries FA.** Evaluation of thermal, pain and vibration sensation thresholds in newly diagnosed Type 1 diabetic patients. *J Neurol Nerosurg Psychiatry*, **1997**; 21:145-150.
59. **Amthor KF, Dahl-Jörgensen K, et al.** The effect of 8 years of strict glycaemic control on peripheral nerve function in IDDM patients: the Oslo Study. *Diabetologia*, **1994**;37:579-584.
60. **Yıldırım M, Pelin C, Zağyapan R.** Somatik Duyu Sistemleri. Yıldırım M (ed). *Korrelatif Nöroanatomi*. 24, İstanbul: Nobel, **2002**:204-206.
61. **Goldstein DJ, Lu Y, Dekte MJ, et al.** Duloxetine placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*, **2005**;116-119.
62. **Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al.** Gabapentin for the symtomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *JAMA*, **1998**; 280:1831-1837.
63. **Chan AW, MacFarlane JA, et al.** Chronic pain in patients with diabetes mellitus. *Pain Clin*, **1990**;3:147-159.
64. **Pham, H, Armstrong, DG, Harvey, C, et al.** Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care*, **2000**;23:606-611.
65. **Mayfield JA, Reiber GE, et al.** Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care*, **1998**;21:2161-2177.
66. **Boulton AJM.** Why bother educating the multidisciplinary team and the patient: the example of prevention of lower extremity amputation in diabetes. *Patient Educ Couns*, **1995**;26:183-188.
67. **Boulton AJM, Gries FA, et al.** Guidelines for the diagnosis and outpatient manegement of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*, **1998**;15:508-514.
68. **Jude EB, Boulton AJM.** End stage complications of diabetic neuropathy.*Diabetes Rev*, **1999**;7:395-410.
69. **Perkins BA, Grewal J, Ng E, Ngo M, Bril V.** Validation of a novel point-of-care nerve conduction device for the detection of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care*, **2006**;29:2023-2027.
70. **Fowkes FG.** The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. *Int J Epidemiol*, **1998**;17:248-252.
71. **O'Neal LW, Wagner FW.** *The Diabetic Foot*. St Louis: Mosby, **1983**:274-280.
72. **Vileikyte L.** Psychological aspects of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Rev*, **1999**;7:387-396.

73. **Frykberg RG, Lavery LA, et al.** Role of neuropathy and high foot pressures in diabetic foot ulceration. *Diabetes Care*, **1998**;21:1714-1719.
74. **Gergg EW, Sorlie P,** Prevalence of lower extremity disease with and without diabetes. *Diabetes Care*, **2004**;27:1591-1598.
75. **Bild DE, Selby JW, et al.** Lower extremity amputation in people with diabetes, Epidemiology and prevention. *Diabetes Care*, **1989**;12:24-27.
76. **Müslümanoğlu L.** Refleks çalışmaları. Akyüz G, Ed. *Elektrodiagnoz*, Ankara:Güneş, **2003**:86-89.
77. **Schondorf R.** The role of sympathetic skin responses in the assessment of autonomic function. Low PA. Clinical autonomic disorders. Boston : Little, Brown Company, **1993**: 231-241.
78. **Young MJ.** Classification of ulcers and its relevance to management. Boulton AJM, Connor H. The foot in diabetes.3rd ed. Chichester:John Wiley, **2000**:61-72.
79. **Goldberg, T, Cai, W, Peppia, M, et al.** Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc*, **2004**;104:1287-1290.
80. **Freedman G, Entero H, et al.** Practical treatment of pain in patients with chronic wounds: pathogenesis-guided management. *The American Journal of Surgery*, **2004**;188:31-35.
81. **Ertekin C.** *Klinik Elektromyografi*. 1. Baskı, İzmir: Ege Üniversitesi, **1977**:99-164.
82. **Sosenko JM, Kato M, et al.** Comparison of quantitative sensory-threshold measures for the association with foot ulceration in diabetic patients. *Diabetes Care*, **1990**;13:1057.
83. **Armstrong DG, Lavery LA.** Validation of a diabetic wound classification system. *Diabet Med*, **1998**;21:855-859.
84. **Cacciatori V, Delleria A, Bellavere F, Bongiovanni LG, Teatini F, Gemma ML, Muggeo M.** Comparative assessment of peripheral sympathetic function by postural vasoconstriction arteriolar reflex and sympathetic skin response in NIDDM patients. *Am J Med*, **1997**;102:365-370.
85. **Peters EJG, Lavery LA.** Effectiveness of the diabetic foot risk classification system of the international working group on diabetic foot. *Diabetes Care*, **2001**;24:1442-1447.
86. **Dyck PJ.** Detection, characterization and staging of polyneuropathy in diabetics. *Muscle Nerve*, **1988**;11:21-32.
87. **Fedele D, Comi G, Coscelli C, Cucinotta D, Feldman EL, Ghirlanda G, Greene DA, Negrin P, Santeusano.** A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. Italian Diabetic Neuropathy Committee. *Diabetes Care*, **1997**;20:836-843.
88. **Ohgaki K, Nakano K, Shigeta H, Kitagawa Y, Nakamura N, Iwamoto K, Makino M, Takanashi Y, Kajiyama S, Kondo M.** Ratio of motor nerve conduction velocity to F-wave conduction velocity in diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, **1998**;21:615-618.
89. **Trujillo-Hernandez B, Huerta M, Trujillo X, Vasquez C, Perez-Vargas D, Millan-Guerrero RO.** F-wave and H-reflex alterations in recently diagnosed diabetic patients. *J Clin Neuroscience*, **2005**;12:763-766.

90. **Marya RK, Chandran AP.** Roles of H refleks latancy studies in the diagnossis of subclinical diabetic neuropathy. *Indian J Physiol Pharmacol*, **1986**;30:133-138.
91. **Carrington AL, Shaw JE, Van Schie CHM, Abbott CA, Vileikyte L, Boulton AJM.** Can motor nerve conduction velocity predict foot problems in diabetic subjects over a 6-year outcome period? *Diabetes Care*, **2002**; 25:2010-2015.
92. **Van Schie CHM, Vermigli C, Carrington AL, Boulton A.** Muscle weakness and foot deformities in diabetes. Relationship to neuropathy and foot ulceration in Caucasian diabetic men. *Diabetes Care*, **2004**;27:1668-1673.
93. **Baba M, Ozaki I.** Electrophysiological changes in diabetic neuropathy: from subclinical alterations to disabling abnormalities. *Arch Physiol Biochem*, **2001**;109:234-240.
94. **Kihara M, Mitsui M, Nishikawa S, Nishimoto K, Takahashi M.** Comparison of electrophysiologic and autonomic tests in sensory diabetic neuropathy. *Clin Auton Res*, **1998**;8:213-220.
95. **Schüller TB, Hermann K, Baron R.** Quantitative assessment and correlation of sympathetic, parasympathetic, and afferent small fiber function in peripheral neuropathy. *J Neurol*, **2000**;247:267-272.
96. **Andreassen CS, Jakobsen J, Andersen H.** A progressive late complication in diabetic distal symmetric polyneuropathy. *Diabetes Care*, **2006**;55:806-812.

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad	: Fatma Cansel Karayalçın
Doğum Tarihi ve Yeri	: 31-08-1977, Erzin
Medeni Durumu	: Evli
Adres	: Beyazevler Mah. 20 sok. Bilgiç Apartmanı, No:6. Adana
Telefon	: 0 322 2241034
E.mail	: ckarayalcin@yahoo.com
Mezun Olduğu Lise	: İstiklal Makzume Anadolu Lisesi
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (1995-2001)
Görev Yerleri	: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Yabancı Dil	: İngilizce
Üyelikler	: Türk Nöroloji Derneği Çukurova Üniversitesi Mezunlar Derneği