ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
1972

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın oluşmasının bütün safhalarında verdiği yakın destek ve değerli katkılarından dolayı tez danışmanım, değerli hocam, gerçek bilim insanı Prof. Dr. Yahya SAĞLIKER'e, teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim süresince değerli katkı ve desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murat SERT'e ve yetişmemde büyük katkıları olan diğer hocalarıma teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışmamın planlanması ve yürütülmesi sırasında çok büyük yardımları olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. M.Erkan KOZANOĞLU ve değerli abim Uzm. Dr. Bayram KELLE'ye, hastaların fizyoterapi seansları süresince yardımlarını esirgemeyen Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim dalındaki tüm arkadaşlarıma ve istatiksel analizin yapılmasında yardımcı olan Biyoistatistik uzmanı Çağla SARITÜRK'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca benden hiçbir zaman değerli desteklerini esirgemeyen babam, annem, kardeşim ve sevgili eşime de sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. İskender GÖKÇAY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR I
İÇİNDEKİLER II
TABLOLAR LİSTESİ IV
ŞEKİLLER LİSTESİ V
KISALTMALAR LİSTESİ VI
ÖZET VIII
ABSTRACT IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Diyabetes Mellitus (DM) 3
2.1.1. Tanımı 3
2.1.2. Epidemiyolojisi 3
2.1.3. Sınıflaması ve Tanısı 3
2.1.4. Prediyabet 7
2.1.5. Tip 1 Diyabetes Mellitus 8
2.1.6. Tip 2 Diyabetes Mellitus 9
2.1.7. MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young: Gençlerin Erişkin Tipi Diyabeti) 10
2.1.8. Gestasyonel Diyabetes Mellitus 11
2.1.9. Sekonder Diyabet 12
2.1.10. Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları 12
2.2. Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimulasyonu (TENS) 38
2.2.1. Etki Mekanizması 39
2.2.2. Parametreler 41
2.2.3. Tipler 42
2.2.3.1. Konvansiyonel (Geleneksel) TENS 43
2.2.3.2. Akupunktur Benzeri TENS 43
2.2.3.3. Kısa, Şiddetli (Hiperstimülasyon) TENS 43
2.2.3.4. Yüksek Yoğunluklu Ardıl Pulsasyonlu (patlayıcı uyaran) TENS 43

2.2.3.5. Modüle Edilmiş TENS 44
2.2.4. Endikasyonlar 44
2.2.5. Kontrendikasyon ve Komplikasyonlar 44
2.3. Kronik Böbrek Hastalığı 45
2.3.1. Fizyopatolojisi 48
2.3.1.1. Morfolojik Özellikler 49
2.3.1.2. Tranforming Growth Faktör - B 49
2.3.1.3. İnsulin-like Growth Faktör - 1 (IGF-l) 50
2.3.1.4. Platelet - Derived Growth Faktör (PDGF) 50
2.3.2. Risk Faktörleri 51
2.3.2.1. Proteinüri 52
2.3.2.2. Hiperlipidemi 52
2.3.2.3. Diyet Proteini ve Fosfatlar 53
2.3.2.4. İntersitisyel Nefrit 54
2.3.3. Klinik Özellikler 55
2.3.4. Tedavide Genel Prensipler 59
3. GEREÇ ve YÖNTEM 63
3.1. Hasta Grubunun Tanımlanması 63
3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri 64
3.3. İstatistiksel Analiz 65
4. BULGULAR 66
5. TARTIŞMA 75
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 82
KAYNAKLAR 83
ÖZGEÇMİŞ 93

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo No: **Sayfa No:**

Tablo 1. İdrarla Albümin Atılımındaki Değişiklikler. ... 19
Tablo 2. Diyabetik Nöropatide Olası Sorumlu Mekanizmalar ... 26
Tablo 3. Diyabetik Nöropatinin Sınıflandırılması ... 31
Tablo 4. Nöropati Semptom Skorlaması (NSS) ... 36
Tablo 5. Nöropati Sekel ve Bozukluk Skoru (NDS, NIS) ... 36
Tablo 6. TENS Tiplerinin Genel Özellikleri ... 42
Tablo 7. TENS Endikasyonları ... 44
Tablo 8. TENS Kontrendikasyonları ... 45
Tablo 9. ABD, Japonya ve Avrupa Ülkelerinde Kronik Böbrek Yetmezliği Nedenleri (%) ... 46
Tablo 10. Türkiye'deki SDBY Nedenleri (2003) ... 46
Tablo 11. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Evreleri ... 47
Tablo 12. KBH Ortaya Çıkışı ve SDBY İlerleyişine Etkili Faktörler ... 47
Tablo 13. Böbrek Hastalığında Risk Faktörleri ... 48
Tablo 14. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Klinik Özellikleri ... 57
Tablo 15. Hastaların Yaş Ortalamaları (yıl) ... 66
Tablo 16. Hastaların Hastalık Süreleri (yıl) ... 66
Tablo 17. Hastaların Periferik Polinöropati Süreleri (yıl) ... 66
Tablo 18. Hastaların Etyolojik Dağılımları ... 66
Tablo 19. Hastaların Komorbidite Durumları ... 67
Tablo 20. TENS Öncesi ve TENS Sonrası VAS Değerleri ... 67
Tablo 21. TENS Öncesi ve TENS Sonrası LANNS Değerleri ... 68
Tablo 22. TENS Öncesi ve TENS Sonrası Enerji Düzeyi Değişimleri ... 69
Tablo 23. TENS Öncesi ve TENS Sonrası Emosyonel Reaksiyon Değerleri ... 70
Tablo 24. TENS Öncesi ve TENS Sonrası Sosyal İzolasyon Değerleri ... 71
Tablo 25. TENS Öncesi ve TENS Sonrası Ağrı Değerleri ... 72
Tablo 26. TENS Öncesi ve TENS Sonrası Uyku Değerleri ... 73
Tablo 27. TENS Öncesi ve TENS Sonrası Fiziksel Mobilite Değerleri ... 74

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No: **Sayfa No:**

Şekil 1. Polyol yolunun şeması 27
Şekil 2. Nösiseptif sistem 40
Şekil 3. Kapı kontrol teorisi 41
Şekil 4. TENS uygulama tipleri 42
Şekil 5. Hastaların cinsiyet dağılımı 66
Şekil 6. TENS öncesi ve TENS sonrası VAS skorları 67
Şekil 7. TENS öncesi ve TENS sonrası LANNS skorları 68
Şekil 8. TENS öncesi ve TENS sonrası enerji düzeyi değişimleri 69
Şekil 9. TENS öncesi ve TENS sonrası emosyonel reaksiyon değişimleri 70
Şekil 10. TENS öncesi ve TENS sonrası sosyal izolasyon değerleri 71
Şekil 11. TENS öncesi ve TENS sonrası ağrı değerleri 72
Şekil 12. TENS öncesi ve TENS sonrası uyku değerleri 73
Şekil 13. TENS öncesi ve TENS sonrası fiziksel mobilite değerleri 74

KISALTMALAR LİSTESİ

DM : Diyabetes Mellitus
A.B.D. : Amerika Birleşik Devletleri
TURDEP-II : Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevelans Çalışması-II
IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu
WHO : Dünya Sağlık Örgütü
ADA : Amerikan Diyabet Birliği
IFG : Bozulmuş Açlık Glukozu
IGT : Bozulmuş Tokluk Glukozu
HbA1C : Glikolize Hemoglobin
GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus
OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi
EASD : Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
ICA : Adacık hücre antikoru
GAD : Glutamik Asit Dekarboksilaz
IAA : İnsülin Otoantikoru
ICSA : Adacık Hücresi Yüzey Antikoru
LADA : Erişkinlerin Geç Otoimmün Diyabeti
MODY : Gençlerde Görülen Erişkin Tipi Diyabet
HAPO : The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
DKA : Diyabetik Ketoasidoz
DCCT : Diabetes Control and Complications Trial
UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study
HHNK : Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Koma
ETDRS : The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
DN : Diyabetik Nefropati
GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı
UAE : Üriner Albumin Eksekresyonu
NHANES III : The Third National Health and Nutrition Examination Survey
ACE : Anjiotensin Converting Enzim

ARB : Anjiotensin Reseptör Blokeri
IDSA : Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti
IWGDF : Uluslararası Diyabetik Ayak Çalışma Grubu
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KVH : Kardiyovasküler Hastalık
MI : Myokard İnfarktüsü
ACC : American College of Cardiology
STZ : Streptozin
PKC : Protein Kinaz C
NGF : Nörotrofik Büyüme Faktörü
DTR : Derin Tendon Refleksi
EMG : Elektromyografi
NSS : Nöropati Semptom Skorlaması
PNP : Polinöropati
TENS : Transkutenöz Elektriksel Sinir Stimulasyonu
IFT : Girişimsel Akım Terapisi
MET : Mikroakım Elektrik Terapisi
GAMA : Gamaaminobütirikasit
KBH : Kronik Böbrek Hastalığı
SDBY : Son Dönem Böbrek Yetmezliği
RRT : Renal Replasman Tedavisi
TGF-b : Transforming Growth Faktör-beta
IGF-1 : İnsülin-like Growth Faktör-1
PDGF : Platelet-derived Growth Faktör
PTH : Parathormon
SAPD : Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
VAS : Vizüel Analog Skala
LANNS : Leeds Assessent of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale
NHP : Nottingham Sağlık Profili

ÖZET

Kronik Böbrek Hastalığı ve Diyabetes Mellitus'a Bağlı Periferik Polinöropatilerde Klinik ve Nörofizyolojik Bulgular İle Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonunun Etkinliği

Giriş: Diabetes mellitus ve KBY'ye bağlı gelişen polinöropatiler bu hastalıkların uzun dönemde oluşan komplikasyonlarındandır. Özellikle ağrılı polinöropati durumları hastaların yaşam kalitelerini ciddi şekilde düşürmektedir. Transkutenöz elektriksel sinir stimulasyonu ağrılı polinöropati tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Biz çalışmamızda ağrılı üremik ve/veya diyabetik polinöropati hastalarında transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonunun analjezik etkinliğinin hastaların yaşam kalitesi ve semptomlarındaki iyileşmesine katkısını belirlemeye çalıştık.

Materyal ve Metod: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji ve Endokrinoloji Bilimdalı polikliniklerine başvuran anamnez ve fizik muayene ile periferik polinöropatisi tespit edilen Diyabetes Mellitus ve Evre 4 ve 5 kronik böbrek hastalığı olan toplamda 60 hasta dahil edildi. Diyabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı hastaların hastalıkla ilgili semptomları, ilaç ve kullanımı, hastalık ve nöropati süreleri sorgulandı. Tüm olgulara genel fizik muayeneleri yapıldı ve rutin laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler, vitamin B12 ve folat düzeyleri istendi. Hastalar 3 hafta süresince 5 gün boyunca günde yarım saat olacak şekilde Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında fizyoterapistler tarafından Transkutenöz elektriksel sinir stimulasyonu tedavisine alındı. Tedavi öncesinde ve sonrasında hastalara uluslararası skalalar (Vizuel Analog Skala (VAS), Lanss (Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale), Nottingham Sağlık Profili (NHP)) uygulandı.

Bulgular: Hastaların tedavi öncesine göre tedavi sonrası VAS, Lanns skorlarında ve NHP de sorgulanan yaşam kalitesi ile ilgili olan birçok parametrede anlamlı olarak kabul edilen iyileşmeler tespit edilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda uygulanan transkutenöz elektriksel sinir stimulasyonu tedavisinin diyabetik ve kronik böbrek hastalığına bağlı ağrılı periferik polinöropatili hastaların semptomlarının hafifletilmesini sağladığı görüldü. Ayrıca hastaların yaşam kalitelerinde iyileşme yaptığı tespit edildi. Transkutenöz elektriksel sinir stimulasyonu tedavisi ilaç tedavisinin bir alternatifi olarak kullanılabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, transkutenöz elektriksel sinir stimulasyonu, kronik böbrek yetmezliği, polinöropati.

ABSTRACT

The Efficiency of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation With Clinical and Neurophysiological Findings in Peripheral Polyneuropathy Patients Associated With Chronic Renal Disease and Diabetes Mellitus

Introduction: The polyneuropathies associated with diabetes mellitus tye 2 and chronic renal disease are referred by long term complications. Especially, painfull polyneuropathy situations decrease the quality of the patient's lifes severely. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation is a method which is used in painfull polyneuropathy treatment. In our study, we tried to evaulate the analgesic efficiency of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in uremic & diabetic polyneuropathy patients' life quality and recovery of symptoms.

Material and Method: 60 patients admitted to the Cukurova University Faculty of Medicine, Nephrology and Endocrinology Outpatient Clinics between 2010 – 2012 who had been diagnosed peripheric polyneuropathy associated with Diabetes Mellitus and Stage 4 or 5 Chronic Renal Disease were included in this study.In Patients with diabetes mellitus type 2 and chronic renal disease, disease related symptoms, medication use, disease and neuropathy duration were recorded. General physical examination was performed and routine laboratory tests, vitamin b12 and folate levels were asked in all patients. Before and after the treatment of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation therapy international scalas (VAS, LANNS and NHP) were performed and recorded. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation therapy was applied to the patients 30 minutes daily for 3 weeks by physiotherapists in Departmant of Physical Therapy of Cukurova University.

Results: Significant recovery were assessed within patients life quality before and after the therapy which were evaulated by a lot of parameters of VAS, LANNS and NHP scalas.

Conclusion: In our study, The symptoms of painfull polyneuropathy patients are attenuated with Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation therapy. Besides, there were significant improvement in life quality of patients. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation therapy is an alternative therapy of drug theraphy in patients.

Key Words: Diabetes mellitus, transcutaneous electrical nerve stimulation, chronic renal disease, polyneuropathy.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Periferik nöropati, morbidite ve mortalite oranı yüksek olan, Diyabetes Mellitus ve Kronik Böbrek Hastalığı gibi hastalıkların seyrinde görülen en sık kronik komplikasyonlardır. Dünyada diyabetin en yaygın ve en sık özürlülüğe neden olan komplikasyonudur. Özellikle gelişmiş ülkelerde nöropatinin en yaygın formudur. Diyabetin diğer komplikasyonları arasında en sık hastaneye yatırılma nedenidir ve travmatik olmayan ampütasyonların % 50-75'inden sorumludur.

Tüm diyabetiklerin yaklaşık % 30-% 50'sinde görülür. Hastaların %11'i uyku bozukluğu, depresyon, yaşam kalitesinde azalmaya yol açan kronik ağrı semptomlarına sahiptir.

Diyabetik ve KBH'a bağlı nöropati semptomlarını geri döndüren veya ilerleyişi durduran bir tedavi henüz yoktur. Ağrılı diyabetik nöropati sıklıkla basit analjeziklerle tedaviye dirençlidir.

Tedavide trisiklik antidepresanlar, antiepileptikler ve narkotik analjezikleri içeren standart oral tedaviler ve bu tedavilere ek olarak kapsaisin gibi lokal ürünler kullanılmaktadır.

Tedavide tam başarı sağlanamamıştır. Bu başarısızlık sık görülen yan etkilerin ilaçların kullanımını sınırlandırmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS) semptomatik, akut ya da malign olmayan kronik ağrıyı gidermek için intakt deri üzerine yerleştirilen elektrodlar aracılığıyla elektriksel stimülasyon verilerek uygulanan bir yöntemdir. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon kliniklerinde fizyoterapistler, hemşireler ve ebeler tarafından rutin olarak kullanılmaktadır. Akut ve kronik, malign olmayan ağrıların semptomatik tedavisinde uygulandığı gibi, metastatik kemik ağrılarının palyatif tedavisinde de bu yöntemden yararlanılmaktadır. Analjezik etkisi yanı sıra, antiemetik ve kan akımını arttırarak doku iyileştirici etkisi olduğu da savunulmaktadır. Selektif olarak duyusal A beta liflerini uyararak, spinal kord seviyesinde beyine giden impulsların iletimini önler (kapı kontrol teorisi). Noninvaziv ve kolay uygulanabilir olması, düşük yan etki olasılığı ile potansiyel aşırı doz ya da toksisitesinin bulunmaması, ayrıca uzun dönem ilaç tedavisine oranla düşük maliyetli olması avantajlarıdır.

Günümüzde TENS tedavisi ağrılı diyabetik polinöropati tedavisinde uygulanmaya devam etmektedir. Fakat KBH'a bağlı nöropati tedavisinde kullanımı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Biz, çalışmamızda TENS tedavisinin semptomatik diyabetik ve KBH'a bağlı polinöropati tedavisindeki etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus (DM)

2.1.1. Tanımı

DM; İnsülin hormonunun mutlak yokluğu ya da göreceli olarak insülin etkisinin azalması sonucu gelişen, akut komplikasyonlarıyla ölüme neden olan, kronik komplikasyonlarıyla da yaşam kalitesini azaltan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizma bozukluklarıyla birlikte olan kronik metabolik bir hastalıktır[(1)]. Kontrolsüz diyabetten kaynaklanan hiperglisemi akut komplikasyonlar ile ölüme yol açabilir, uzun dönemde gelişen kronik komplikasyonları ile de yaşam kalitesini bozar.

2.1.2. Epidemiyolojisi

Son 20 yılda tüm dünyada diyabetes mellitus prevalansı dramatik olarak artmıştır. DM artışının yakın gelecekte de devam edeceği tahmin edilmektedir. Yaklaşık son 25 yıl içinde A.B.D'de Tip 2 DM prevalansı hemen hemen iki katına çıkmış ve Hindistan, Endonezya, Çin, Kore ve Tayland'da üç ila beş kat artış olmuştur. 2009 yılında tüm dünyadaki diyabet nüfusu 285 milyon iken bu sayının 2030 yılında 438 milyona ulaşması beklenmektedir[(2)].

Ülkemizde yapılan TURDEP-II çalışmasında diyabet sıklığının % 13,7'ye ulaştığı ve son 12 yılda diyabet oranının % 90 artığı saptanmıştır[(3)].

2007 de tüm *International Diabetes Federation* (IDF) üyesi ülkelerdeki 20- 79 yaşlarındaki erişkinlerin % 7,3 ünde diyabet olduğu tahmin edilmektedir. Diyabetli kişilerin sayısının gelecek on yılda ciddi bir şekilde artması beklenmektedir. 1985'de, tüm dünyada tahminen 30 milyon diyabetli mevcutken on yıl sonra bu sayı 150 milyonun üstüne yükselmiştir. 2025'den önce bu sayının 380 milyonun üstüne çıkacağı beklenmektedir ve günümüzde bütün dünyada DM pandemisinden söz edilmektedir[(4)].

2.1.3. Sınıflaması ve Tanısı

Diyabetin etyolojisinin ve patogenezinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla, hastalığın sınıflaması da sürekli yenilenmektedir. Diyabetin sınıflamasına ait ilk konsensüs kararı, 1979 yılında Ulusal Diyabet Çalışma Grubu tarafından yayınlanmış ve 1980 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından küçük değişikliklerle kabul

edilmiştir. Temel olarak dünya çapında diyabet popülasyonunun yaklaşık % 5'ini oluşturan pankreas hücrelerinin otoimmun harabiyeti sonucunda yaşam boyu insülin tedavisine gereksinim duyulan Tip 1 DM (insuline bağımlı DM) ve diyabet populasyonunun yaklaşık % 95'ini oluşturan sıklıkla insülin direnci ile tanımlanan prediyabetik durumdan aşikar diyabete ilerleyen Tip 2 DM (insülinden bağımsız DM) formları bulunur. Ancak tip 2 DM'li hastaların bir kısmının da zamanla insüline gereksinim duyması, nadir görülen bazı diyabet tiplerinin tanımlanması ve diyabetin patogenezine ait bilgilerin artması ile 1997 yılında Amarikan Diyabet Birliği (ADA) yeni tanı ve sınıflama kriterlerini yayınlamış ve 1999 da WHO bu kriterleri küçük revizyonlarla kabul etmiştir. Daha sonra 2003 yılında, bozulmuş açlık glikozu (IFG) tanısı için ADA tarafından küçük bir revizyon yapılmıştır. WHO ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2006 yılı sonlarında yayınlanan raporda ise 1999 kriterlerinin korunması benimsenmiştir. Son olarak 2010 yılında ADA, HbA1c nin DM tanısında kullanılmasını önermiştir. Buna göre diyabetin güncel sınıflaması ve tanı kriterleri aşağıda verilmiştir[7].

Diyabetes mellitus'un sınıflaması

I. Tip 1 DM (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β-hücre yıkımı vardır)

A. İmmün aracılıklı

B. İdiopatik

II. Tip 2 DM (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)

III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet)

IV. Diğer spesifik diyabet tipleri

A. ß-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)

- 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1)
- 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2)
- 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3)
- 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4)
- 17. Kromozom, HNF-1ß (MODY5)

- 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6)
- Mitokondriyal DNA
- Neonatal diyabet (Örn. Kir6.2 mutasyonuna bağlı diyabet)
- Diğerleri

B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler

- Leprechaunism
- Lipoatrofik diyabet
- Rabson-Mendenhall sendr.
- Tip A insülin direnci
- Diğerleri

C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları

- Fibrokalkulöz pankreatopati
- Hemokromatoz
- Kistik fibroz
- Neoplazi
- Pankreatit
- Travma/pankreatektomi
- Diğerleri

D. Endokrinopatiler

- Akromegali
- Primer Aldosteronoma
- Cushing sendromu
- Feokromositoma
- Glukagonoma
- Hipertiroidi
- Somatostatinoma
- Diğerleri

E. İlaç veya kimyasal ajanlar

- Atipik anti-psikotikler
- Anti-viral ilaçlar
- ß-adrenerjik agonistler
- Diazoksid

- Fenitoin
- Glukokortikoidler
- α-İnterferon
- Nikotinik asit
- Pentamidin
- Proteaz inhibitörleri
- Tiyazid grubu diüretikler
- Tiroid hormonu
- Vascor
- Diğerleri

G. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları

- Anti–insülin reseptör antikorları
- Stiffman sendromu
- Diğerleri

H. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları)

- Alström sendromu
- Down sendromu
- Friedreich tipi ataksi
- Huntington korea
- Klinefelter sendromu
- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- Miyotonik distrofi
- Porfiria
- Prader-Willi sendromu
- Turner sendromu
- Wolfram (DIDMOAD) sendromu
- Diğerleri

Diabetes mellitusun tanı kriterleri;

1. Semptomlar + Rastgele plazma glukozu ≥ 200mg/dl

Diyabete özgü semptomların (poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı v.b) varlığına ek olarak günün herhangi bir zamanında ölçülen plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) olması,

2. Semptomlar + Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl

Açlık plazma glukoz değerinin 126mg/dl (7.0 mmol/L) veya daha yüksek olması (Açlık: en az 8 saat hiç kalori alınmamış olması demektir)

3. Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 2.saat değeri ≥ 200mg/dl

75 gr glukoz ile yapılan OGTT sırasında 2.saat glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/L) olması.

4. HbA1C ≥6.5%

Yukarıdaki dört kriterden, herhangi birisinin varlığı, DM tanısı için yeterli bulunmuştur. Aşikar hiperglisemi semptomları bulunmayan hastalarda tanı testlerin tekrarlanması ile tanı doğrulanmalıdır[5,6,7].

2.1.4. Prediyabet

Daha önce, "Sınırda Diyabet" ya da "Latent Diyabet" diye anılan bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve bozulmuş açlık glukozu (IFG) artık "Prediyabet" olarak kabul edilmektedir. Her ikisi de diyabet ve kardiyovasküler hastalık için önemli risk faktörleridir[1]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve IDF'nin 2006 yılı raporunda açlık plazma glukozu (APG) 100-110 mg/dl arasında bulunan kişilerin çok az bir kısmında diyabet olabileceğinden ve bu sınırdaki kişilerde yapılması gerekecek OGTT'nin getireceği ek maliyetten hareketle, normal APG için üst sınırın 110 mg/dl olması gerektiği belirtilmiş ve 1999 yılı IFG tanımının 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. WHO/IDF raporunda ayrıca IFG/IGT kategorileri için "Glukoz Metabolizmasının Ara (Intermedier) Bozuklukları" teriminin kullanılması tavsiye edilmiştir. Buna karşılık Amerika Diyabet Cemyeti (ADA) ve Avrupa Diyabet Çalışma Grubu (EASD) 2007 yılında yayınlanan son konsensus raporlarında, 2003 yılındaki revizyona uygun olarak normal APG üst sınırının 100 mg/dl olmasını ve IFG/IGT kriterlerinin ve bu bozukluklar için kullanılan "Prediyabet" terimin değişmemesi

gerektiğini savunmuştur. Uluslar arası Diyabet Uzmanlar Komitesi HbA1C % 6,0-6,4 aralığında bulunan bireylerin diyabet açısından yüksek riskli olduklarını ve koruma programlarına alınmaları gerektiğini bildirmiştir. Ancak HbA1C'nin teknik ve standardizasyonundaki eksiklikler ve yüksek maliyeti dikkate alındığında, testin yüksek riskli bireylerin tanımlanmasında kullanımının ülkemiz için henüz uygun olmadığı düşünülmektedir[1].

2.1.5. Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabet absolü insülin eksikliğiyle sonlanan ß-hücre destrüksiyonu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Her yaşta görülebilse de, ağırlıklı olarak 30 yaşın altında ortaya çıkar. Çocukluk çağında en sık görülen kronik hastalıklardan birisidir ve dünyada sıklığı gittikçe artmaktadır[8]. 10-15 yaş grubunda görülme oranı daha yüksektir. Tip 1 diyabet, tüm diyabetiklerin yaklaşık % 7-10 kadarını kapsar[9].

Tip 1 diyabetin patogenezinde; uygun genetik zeminde çevresel faktörlerin etkisiyle ß hücrelerine yönelik başlayan otoimmün destrüksiyon ve bunu izleyerek gelişen enflamatuar olaylar (insülinitis) sorumludur. Bu kişiler ve akrabalarında addison hastalığı, çölyak hastalığı, otoimmün tiroidit, pernisiyöz anemi gibi diğer birçok otoimmün hastalık riski de artmıştır[9-11]. Otoimmün sürecin tetiklenmesinde enfeksiyöz ya da çevresel uyaranlar başlıca rolü oynarlar. Klinik semptomlar, sağlam beta hücre oranı % 20 civarına indikten sonra başlar[12].

Hastaların % 90'ında otoimmün (Tip 1A), % 10 kadarında non-otoimmün (Tip 1B) ß-hücre yıkımı mevcuttur. Otoimmün tipte, genetik yatkınlığı bulunan kişilerde çevresel tetikleyici faktörlerin (virusler, toksinler, emosyonel stres) etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici ß-hücre hasarı başlar. ß-hücre rezervi % 80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar ve başlangıçta kanda adacık otoantikorları pozitif bulunur. Bunlar endokrin pankreas hücrelerinin sitoplazmasına karşı adacık hücresi antikorları (ICA) ve/veya glutamik asit dekarboksilaza karşı gelişen antikorlar (anti GAD), insülin otoantikorları (IAA), tirozin fosfataza karşı gelişen antikorlar (IA-2, IA-2 beta) ve adacık hücresi yüzey antikorlarına (ICSA) karşı meydana gelmiş antikorlardır[13,14]. Non-otoimmün tipte ise, otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği gelişir ve kanda adacık otoantikorları bulunmaz[1].

Tip 1 diyabette klinik, beta hücresinde harabiyete neden olan otoimmün olayın hızı ve şiddetine göre değişkenlik gösterebilir. Bazı hastalarda, özellikle çocuklarda beta hücresinin ölümü çok hızlı olabilir ve hastalar ilk belirti olarak ketoasidoz tablosu ile tanınabilirler. Beta hücre harabiyetinin yavaş olduğu hastalarda ise diyabet uzun süre açlık glukozunun yüksekliği ile seyreder. Stres ve infeksiyon gibi hallerde, aşırı hiperglisemi ve ketoasidoz tablosu ile aniden kliniğin değiştiği bir formda olabilir. Bazen erişkinlerde beta hücre harabiyeti çok yavaş ilerleyen bir hızda olabilir ve ağır hiperglisemi veya ketoasidoz tablosunun yıllarca görülmediği bir şekilde karşımıza çıkabilir. Bu hastalar başlangıçta insülin gerektirmeseler de hastalığın ilerleyen dönemlerinde mutlaka insülin tedavisine ihtiyaç duyarlar. Bu şekilde ortaya çıkan 40 yaş altı, obez olmayan, ailesinde diyabet öyküsü olmayan hastalar sıklıkla Tip 2 diyabetmiş gibi izlenebilirler. Ancak gerçekte bu hastalar Tip 1 diyabet olup LADA (erişkinlerin geç otoimmün diyabeti) olarak adlandırılırlar. Ayrıca bu hastalarda GAD ve ICA da pozitiftir[15].

2.1.6. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 diyabet insülin direncinin ve insülin sekresyon bozukluğunun bir arada bulunması ile ortaya çıkan bir hastalıktır[14]. Çoğunlukla 30 yaş sonrası ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak özellikle son 10-15 yılda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan Tip 2 diyabet vakaları artmaya başlamıştır[1]. İleri yaş, obezite, fiziksel aktivite azlığı, gestasyonel diyabet öyküsü, HT ve HL olan kişilerde daha sık görülür. Sıklıkla kuvvetli bir genetik yatkınlık görülür, ancak genetiği komplekstir (poligenik) ve tam olarak tanımlanamamıştır. Tüm diyabetli hastaların % 85-90'lık kısmını oluşturur. Hastaların çoğu obezdir[14]. Obezite, diyabetin açığa çıkmasına, var olan diyabetin daha da kötüleşmesine neden olur[16].

Tip 2 diyabetin patogenezi karmaşık olup başlıca üç patofizyolojik fenomen ile karakterizedir.

• İnsülin duyarlılığında azalma veya insülin direnci

• Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu (insülin salgılanma defekti)

• Karaciğerde glukoz üretiminde artış[16]

Genellikle insülin direnci Tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir[1].

Beta hücresinde monogenetik defektlerle ilişkili diyabet formları arasında MODY (Maturity Onset Diyabetes Young) ve Mitokondriyal Diyabet yer almaktadır. MODY sıklıkla erken yaşta (genellikle 25 yaş öncesi) başlayan orta derecede hiperglisemi ile karakterizedir. İnsülin etkisinde ya hiç defekt yoktur ya da minimal defektler vardır. Bunun yanında insülin sekresyon bozukluğu da mevcuttur. Otozomal dominant geçişli olup diğer aile bireylerinde de diyabet öyküsü vardır. Otoantikorlar negatiftir[17]. Mitokondriyal Diyabette DNA nokta mutasyonları gösterilmiştir. Bu hastalarda DM yanında; sağırlık, miyopati, tiroid disfonksiyonu, hiperkalsemi ve büyüme hormonu eksikliği bulunur[16,18].

Diyabet tanısı konulduktan sonraki dönemlerde insülin direnci artışı ve beta hücre fonksiyonunda azalma progresif olarak devam etmektedir. Faz I adını alan bu dönemde, yaşam kalitesini arttırıcı yöntemler ve bazı oral ilaçlar uygulanarak glisemik kontrol elde edilmeye çalışılmakta, daha sonraki faz II döneminde glisemik kontrol sağlanması çeşitli oral ilaç kombinasyonları ile mümkün olabilmektedir. Son dönemde ise, insülin replasman tedavileri uygulanması gerekmektedir. Tip 2 diyabetiklerde sekonder direnç adını alan bu döneme geçişin % 2-5 hasta/yıl olduğu bildirilmektedir[19].

2.1.7. MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young: Gençlerin Erişkin Tipi Diyabeti)

İnsüline bağımlı olmayan diyabetin erken yaşta başlayan ve otozomal dominant kalıtımla geçen alt grubudur. En az iki aile bireyinde 25 yaştan önce diyabet başlamalıdır. Ailelerin en az yarısında en az üç nesil boyunca vertikal bir geçişin olduğu otozomal kalıtım özelliği mevcuttur. Prevalansı Avrupa'da % 0,5-1 arasında değişmektedir[17]. Tip 2 diyabette ise hem insülin eksikliği hem de insülin direnci mevcuttur. Buna bağlı olarak Tip 2 diyabetten farkı genetik olarak programlanmış beta hücre disfonksiyonuna bağlı insülinin yetersiz salınmasıdır[20,21]. GLUT 2 glukoz transporteri ile beta hücresine taşınan glukoz, glukokinaz tarafından fosforlanarak ATP oluşur. ATP beta hücre membranındaki potasyum kanallarını kapatarak depolarizasyona

yol açar ve kalsiyumun hücre içine girişi ile insülin salgılanmaya başlar. MODY'de 7. kromozomun kısa kolunda bulunan glukokinaz geninde mutasyon mevcuttur. Sonuç olarak insülinin salgılanması için gereken glukoz eşiği anormal olarak yükselmekte ve diyabet gelişmektedir. Hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve açlık hiperglisemisi mevcuttur, ketoasidoz görülmez, obez değildirler. Açlık insülin düzeyi, normal guruba göre aynı olmasına rağmen hiperglisemiye göre nispeten düşüktür[17].

2.1.8. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel diyabet ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan değişik derecelerde glukoz intoleransıdır[22]. Bu tanım insülin veya medikal nütrisyonel tedavi kullanılmasından ya da glukoz intoleransının doğum sonrası devam edip etmemesinden bağımsızdır. Gebelik öncesi veya gebelikle birlikte başlayan fark edilmemiş glukoz intoleransı tanımı değiştirmez. Tüm gebeliklerin % 4'ünde gestasyonel diyabet görülür ve ABD'de yılda 135.000 vaka bildirilmektedir[23]. Gebeliğin bitiminden 6 hafta veya daha fazla zaman geçtikten sonra hastanın yeniden değerlendirilmesi gerekir. Vakaların büyük çoğunluğunda glukoz regülasyonu doğumdan sonra normale döner. GDM, anne ve fetusun morbidite ve mortalitesini arttırır ve sonraki gebeliklerde tekrarlayabilir. Bu hastaların uzun dönem takiplerinde Tip 2 DM sıklığının arttığı bildirilmiştir[24]. Erken dönemde tanınıp gerekli müdahalenin yapılması GDM'a bağımlı perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltırken, diğer taraftan maternal komplikasyonların önlenmesini sağlayabilir[25].

Gestasyonel diyabette tanı oral glukoz tolerans testine dayalıdır. Test öncesi ilk prenatal vizitte tüm gebelere risk değerlendirmesi yapılmalıdır. İleri yaş, ailede DM öyküsü, obezite, etnik köken, makrozomik bebek doğurma öyküsü, önceki gebeliklerde glukoz intoleransı gibi klinik özellikleri bakımından yüksek risk altındaki gebeler mümkün olan en kısa zamanda glukoz tolerans testi ile değerlendirilmelidir. Bu ilk taramada glukoz toleransı normal olan gebeler gebeliklerinin 24-28. haftalarında yeniden değerlendirilmelidir. Ortalama risk taşıyan kadınlar gebeliğin 24-28. haftalarında test edilmelidir. Düşük risk grubuna giren gebelere glukoz yüklemesi yapılmasına gerek yoktur[26].

50 gr. glukozlu tarama testinde gebeliğin 24-28. haftalarında rasgele bir zamanda (açlık-tokluk durumuna bakılmaksızın) 50 gr. glukozlu sıvı içirildikten 1 saat sonra kan glukoz düzeyi ≥140 mg/dl ise normal değildir.

75 gr. glukozlu OGTT; WHO ve bazı otörler, gebelerde de gebe olmayan erişkinler gibi 75 gr. glukozlu, 2 saatlik OGTT yapılmasını yeterli görmektedir. WHO gebelerde OGTT değerlendirmesinin tıpkı gebe olmayan yetişkinlerdeki gibi yapılmasını önermektedir[(14)].

HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Study) çalışmasının verilerine dayanılarak 2011 ADA önerilerinde gestasyonel diyabet tanı kriteri değişmiştir. Yeni tanı kriterine göre 24-28 hafta arasında her gebeye 75 gr. OGTT yapılması önerilmektedir. Testte her hangi bir değerin yüksek çıkması halinde gebelik diyabeti tanısı konur, ilave olarak 100 gr. OGTT yapmaya gerek yoktur[(27)]. Ancak henüz tüm ülke ve merkezlerde rutin uygulama yeri bulmamıştır.

2.1.9. Sekonder Diyabet

Değişik hastalıklarla diyabetin birleştiği bir durumdur. Bunlara örnek olarak pankreas harabiyeti, endokrin hastalıklar (Cushing sendromu, feokromositoma, akromegali, bazı ilaç ve kimyasal maddeler (diüretikler, glukokortikoidler, oral kontraseptifler, antineoplastik ajanlar) ve bir takım genetik hastalıklar (kistik fibrosiz, glikojen depo hastalıkları) gösterilebilir[(28)].

2.1.10. Diyabetes Mellitus’un Komplikasyonları

DM tüm sistemleri etkileyen kronik bir hastalıktır. Diyabetin kronik komplikasyonları oldukça yaygındır. DM’nin akut metabolik komplikasyonları ve kronik komplikasyonları vardır. Akut metabolik komplikasyonları arasında;diyabetik ketoasidoz (DKA) ve ketoasidoz koması, hipeeglisemik hiperozmolar nonketotik diyabetik koma, laktik asidoz koması ve daha çok bir tedavi komplikasyonu olarak oluşan hipoglisemi ve hipoglisemi koması sayılabilir. DM’un organ ve sistemlerde oluşturduğu değişiklikler DM’un mikrovasküler komplikasyonları (nöropati, nefropati, retinopati) ve makrovasküler komplikasyonları (ateroskleroz ve sekelleri, felç, miyokard infarktüsü, gangren) ana başlıkları altında toplanmaktadır. Patogenezinde hem mikro hem de makrovasküler hastalığın bulunduğu diyabetik ayak, bu

komplikasyonların en önemli morbidite nedenidir. Diyabette kronik komplikasyonların görülme sıklığını genetik yatkınlık, hastalığın süresi ve kontrol düzeyinin etkilediği bildirilmektedir. Son yıllarda yapılan DCCT ve UKPDS gibi prospektif çalışmalar, glisemik kontrolun sağlanmasıyla tüm diyabet tiplerinde diyabetin sekonder komplikasyonlarının azalacağını göstermişlerdir.

2.1.10.1. Akut Komplikasyonları

Diyabetik Ketoasidoz:

Hiperglisemi, ketonemi, ketonüri, glikozüri, artan anyop gap ile giden metabolik asidoz ile karakterize akut ve yaşamı tehdit eden bir diyabet komplikasyonudur. Daha çok Tip 1 diyabetiklerde görülmekle birlikte her iki tipte de görülebilmektedir. Oluşumunda en önemli olay mutlak veya rölatif insülin yetersizliği ve bununla birlikte artan kontr-insüliner hormon düzeyleridir. Mortalitesi ortalama % 2,5-9 arasında değişmektedir[29].

Hiperglisemik Hiperozmolar Nonketotik Koma (HHNK):

Ketoasidoz olmaksızın ileri derecede hiperglisemi, hiperozmolarite, dehidratasyon ve mental değişiklikler ile karakterize, mortalite oranı yüksek ve genelde ileri yaş grubunda görülen bir komplikasyondur[30]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre, HHNK görülme sıklığı her 100.000 vakada 17,5 oranındadır. Ortalama görülme yaşı 57-69 yıl olup vakaların % 70’i kadın, % 39’unda akut infeksiyon varlığı söz konusu olup, % 28’inin evde bakım hastası olduğu ve % 18’inde demans varlığı bildirilmektedir. Hastaların çoğunda Tip 2 diyabet öyküsü mevcut iken % 40’ında önceye ait hikaye alınmayabilir. Mortalite oranı % 12-46 olarak bildirilmekte, yaşla beraber mortalite oranı artmaktadır. Hiperozmolar komada progressif ve hızlı ilerleyen bir hiperglisemi, dehidratasyon, hiperozmolarite ve buna bağlı koma ve ölüm meydana gelir[31]. Bu vakalarda minimal de olsa bir endojen insülin rezervinin varlığı lipolizi engeller ve ketoz gelişmez. Konvülsiyon, derin ven trombozu, pulmoner emboli, böbrek yetmezliği gibi komplikasyonlar gelişebilir[32]. Tedavisi, komaya yol açan sebeplerin düzeltilmesi ve sıvı açığının yerine konulmasıdır. Tromboemboliyi önlemeye yönelik profilaksi amacıyla heparin verilmesi önerilmektedir[30].

Laktik Asidoz Koması:

Serum laktat ve hidrojen iyonlarının artmasına bağlı gelişen metabolik asidoz tablosudur. Diyabetik ketoasidozda vakaların yaklaşık % 10-15'inde kan laktat düzeyi 5 mmol/l'yi aşabilmektedir. Genellikle çok ağır gram negatif ve anaerobik enfeksiyonlara bağlı sepsis ve septik şok ve ağır doku hipoksisi olan vakalarda ortaya çıkar. Bazen biguanid türevi ilaçlar, salisilat, sodyum nitroprussid, etanol kullanımı da laktik asidoza yol açabilir. Nedeni ne olursa olsun vakaların % 50'sinden fazlası mortalite ile sonlanmaktadır[33].

Hipoglisemi:

Diyabetin akut komplikasyonlarından en sık görüleni hipoglisemidir. Diyabetiklerde hipoglisemi hemen daima tedavinin bir yan etkisi olarak ortaya çıkmaktadır. Hipoglisemi, insülin kullanan diyabetiklerde daha sık görülürken sülfonilüre kullananlarda daha nadir olarak ortaya çıkmaktadır. Hipoglisemi masum bir komplikasyon olmayıp kalıcı nörolojik sekellere sebep olabilir. Trombosit agregasyonunu arttırarak diyabetin vasküler komplikasyonlarını daha da ağırlaştırabilir. Tekrarlayan hipoglisemiler gerçek glisemi kontrolünün sağlanmasını önlemektedir. Dolayısıyla agresif tedaviye rağmen komplikasyonlar gelişebilir[34]. Hipoglisemi nedenleri arasında çok az yeme veya öğünleri ihmal etme, aşırı egsersiz yapma, çok fazla insülin veya oral antidiyabetik ilaç alımı vardır[35]. Kan glukoz yoğunluğunun 50 mg/dl altında olmasına hipoglisemi denir. Hipoglisemi prevalansını en iyi gösteren kanıt hastaların hipoglisemik prekoma veya koma ile acil servise başvurma oranıdır. Yapılan çalışmalarda, hastane şartlarında tedavi gören Tip1 diyabetli hastaların % 30-55'inin özellikle geceleri hipoglisemi geçirdiği saptanmıştır. Bu hastaların % 50'sinde gece kan şekeri değerleri 50 mg/dl altına düşmektedir. Tip 1 diyabetli hastalarda oluşan diyabetik hipoglisemik atak ve koma, Tip 2 diyabetli hastalarda daha sık fakat daha tehlikeli seyreder. Tip 1 diyabetli hasta ölümlerinin % 3-5'i hipoglisemik komaya bağlıdır. Tip 2 diyabetli ve oral antidiyabetik ilaç kullanan hastalardaki hipoglisemilerde mortalite oranı ise oldukça yüksek olup % 10-20 arasındadır[36].

Hipogliseminin en önemli ve etkin tedavisi oluşmadan önlemektir. Hipoglisemiler en çok ve ciddi olarak geceleri uykuda görülür. Gece hipoglisemilerden korunmanın bir yolu yatma saatinde 15-25 gr karbonhidratın ara öğün olarak

alınmasıdır. Hipoglisemideki bir hastanın normoglisemiye gelmesi için 20-30 gr karbonhidrat alması yeterlidir. Sülfonilüreye bağlı hipoglisemilerde hastaya intravenöz glukoz infüzyonu başlanır. Glukoz konsantrasyonu % 10'un altında olmamalı ve infüzyona hastanın şekeri normal düzeye gelse bile 36 saat devam edilmelidir. İnsüline bağlı hipoglisemilerde hastaya oral 20 gr glukoz verilir. Bu glukoz, kesme şeker ve meyve suyu şeklinde olabilir. Şuuru kapalı hastalarda glukagon 1mg subkutan veya intramüsküler verilir. Hasta hipoglisemiden çıkmazsa glukagon tekrarlanır. Hastalar hipoglisemi durumunda panik yapmamaları ve kan şekerini ölçmeleri konusunda eğitilmelidir[37].

2.1.10.2. Kronik Komplikasyonları

DM'un değişik organ ve sistemlerde oluşturduğu değişiklikler DM'un kronik komplikasyonlarını oluşturur . Bu komplikasyonlar arasında mikrovasküler (retinopati, nöropati, nefropati) ve makrovasküler hastalıklar yer alır[38]. Diyabetin uzun süreli komplikasyonlarından mortaliteye en fazla neden olan büyük damar hastalığıdır ve makroanjiopati olarak isimlendirilir. Diyabetin küçük damar hastalığına neden olması da mikroanjiopati olarak adlandırılır[39].

Bir çok çalışma, komplikasyonların tanıyı izleyen ilk yıllarda ortaya çıktığını veya tanı konduğunda hastaların komplikasyonlardan ve bunların sonuçlarından etkilenmiş olduklarını göstermektedir. DCCT çalışmasının sonuçları ve deneysel çalışmalar iyi bir glukoz kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir. Diyabetlilerin morbidite ve mortalite artışının asıl nedeni kardiyovasküler hastalıktır. Tip 2 diyabetlilerin çoğuna eşlik eden obezite, insülin direnci, hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), koagülasyon bozuklukları riskin artmasında rol oynamaktadır[35].

Diyabetik Retinopati: Günümüzde diyabetik retinopati bütün dünyada 20-65 yaş arasında körlük nedenlerinin başında gelip diyabetes mellitusun en önemli komplikasyonlarından birisidir. Modern tedavi yöntemleri ile diyabetlinin yaşam süresinin uzaması diyabetik retinopati görülme sıklığını arttırmaktadır[40,41]. Retinopatinin görülme sıklığı hastalığın süresine bağlıdır[40,42]. Diyabetlilerin tümünde retinopati gelişmez. Diyabetik popülasyonun yaklaşık % 25'inin diyabetik retinopatinin çeşitli formlarına sahip olduğu, bunların ancak % 5'inin ise proliferatif retinopati

denilen en şiddetli devrede olduğu bildirilmektedir[41]. Otuz yaşından önce diyabet tanısı almış bir kişide tanıdan 10 yıl sonra retinopati görülme oranı % 50 iken 30 yıl sonra bu oran % 90'dır[40]. Retinopati ve progresyonunu etkileyen faktörler arasında HL, anemi, gebelik, HT, sigara kullanımı, zayıf metabolik kontrol, albüminürinin varlığı ve geçirilen katarakt cerrahisi yer almaktadır[40,41,43]. Diyabetik retinopatide kapiller permeabilite artışı, kan vizkozitesinde artış ve trombosit agregasyonu artışı büyük önem taşır. Bunların sonucunda retinada mikrooklüzyonlar ve iskemik alanlar gelişir. Diyabetik retinopati şu şekilde sınıflandırılır[44]:

1. Non-proliferatif retinopati:

a) Background retinopati:

- Mikroanevrizma ve hemoraji
- Sert eksüda oluşumu
- Maküler ödem olabilir.

b) Preproliferatif retinopati:

- Venöz genişlemeler
- Atılmış pamuk görünümünde yumuşak eksüdalar
- Retina içi kanamalar
- Retina içi mikrovasküler oluşum (IRMA)

2. Proliferatif retinopati:

- Papilla ve retinada yeni damar oluşumu
- Vitreus içi kanamalar
- Fibro-vasküler proliferasyon
- Retina dekolmanı
- İriste yeni damar oluşumu (rubeozis iridis)

Nonproliferatif Retinopati; tüm diyabet tiplerinde en sık görülen retinopati şeklidir. En erken klinik bulgusu, küçük kırmızı noktalar şeklinde görülen ve Background Retinopatil olarak bilinen retinal kapillerlerdeki mikroanevrizmalardır. Kapiller duvarını çevreleyen perisit kaybı, ardından damar geçirgenliğinin artmasıyla periretinal hemoraji gerçekleşir. Arteriyoler tıkanma, sert eksuda ve makula ödemi meydana gelir. Tip 2 diyabetiklerde görmeyi en çok bozan makula ödemi olup retinopatinin her evresinde karşımıza çıkabilir. Daha sonra kapiller ve terminal arteriyollerin tıkanmasıyla iskeminin neticesinde proliferatif faz başlar[45].

Proliferatif Retinopati; oluşan retinal iskemi alanları, atılmış pamuk manzarası denilen yumuşak eksuda olarak adlandırılır. Karakteristik olarak neovaskülarizasyon denilen yeni damar oluşumu ve skarlar meydana gelir. Proliferatif fazın görme kaybı ile sonuçlanan iki ciddi komplikasyonu vardır. Vitreus hemorajisi ve retina dekolmanı. Diyabete bağlı görülen diğer hastalıklar; başta artmış katarakt riski ile birlikte, optik nöropati, oküler sinir paralizileri (III, IV, VI), otonomik pupiller disfonksiyon, glokom, retinal arter ve ven tıkanıklıklarıdır[45].

Diyabetik retinopatide tedavi; diyabetin ve varsa hipertansiyonun, hiperlipideminin regülasyonu ile başlar. Günümüzde diyabetik retinopatinin tedavisinde en etkili ve emin yöntem laser fotokoagülasyon tedavisidir. 1985 The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) raporlarına göre nonproliferatif diyabetik retinopati devresinde maküler ödemi tedavi etmek için uygulanan etkili ve yeterli laser tedavisi ile görme kaybı riski en az % 50 oranında azaltılabilmektedir.

1976 The Diabetic Retinopathy Study (DRS) raporlarına göre proliferatif diyabetik retinopati devresinde yapılan etkili ve yeterli laser tedavisi ile görme kaybı riski en az % 56 oranında azaltılabilmektedir. 1985 The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS) raporlarına göre erken vitrektomi ameliyatları ile görme kaybı riski 4 yılda % 44 oranında azaltılabilmektedir.

Diyabetik retinopati tedavisinde iyi metabolik kontrol, hasta takibi, erken tanı ile zamanında etkili ve yeterli bir laser uygulaması oldukça önemlidir[41]. Tip 1 diyabetli hastalarda tanıdan 5 yıl sonra başlayarak puberteden itibaren yılda bir retinopati taraması yapılmalıdır. Tip 2 diyabetlilerde tanıda retinopati taraması yapılmalı, başlangıçta retinopatisi olmayan ya da minimal retinopatisi bulunan hastalarda yılda bir, ileri evre hastalarda 3-6 ayda bir kontrol yapılmalıdır.

Diyabetik Nefropati: Diyabetik nefropati (DN) diyabetli hastalarda önemli bir morbitide ve mortalite nedenidir. Gelişmiş ülkelerde renal replasman ünitelerinde tedavi gören son dönem böbrek yetmezliği hastalarının 1/3'ini diyabetikler oluşturur. Avrupa ve Amerika'da Tip 1 diyabetli hastaların % 30-50'sinde, Tip 2 diyabetiklerin % 5-15'inde diyabetik nefropati gelişir[46]. DN, diğer böbrek hastalıkları olmadan diyabetli bir hastada sürekli idrar albümin çubuğunun pozitif olması veya 300 mg'dan fazla albumin ekstresyonudur[47]. Esas olarak kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm riskini artırır. Hiperglisemi, kan basıncı artışı ve genetik predispozisyon diyabetik nefropati

gelişiminde risk faktörleridir. Serum lipidlerinde artış, sigara içme alışkanlığı ve diyette protein miktarı ve kaynağı da risk faktörleri olarak rol oynamaktadır. Nefropati sıklığı diyabet süresi uzadıkça artış gösterir. Tip 1 diyabette mikroalbuminüri muayenesi tanıyı takiben 5. yılda başlayarak her yıl yapılmalıdır veya puberte veya metabolik kontrolün zayıf olduğu durumlarda daha erken başlanmalıdır. Tip 2 diyabetik hastalarda, tanı sırasında ve daha sonra her yıl yapılmalıdır[48].

Diyabetik böbrekte ilk etapta diffüz, daha sonra da eksüdatif lezyon gelişir. Arteriollerde hiyalinizasyon olur. Efferent arteriolde oluşan hiyalinizasyon diyabete özgü histopatolojik lezyondur. Diyabetik süreçte diffüz ve nodüler interkapiller glomerülosklerozz (Kimmelstiel-Wilson sendromu) dışında renal papilla nekrozu, kronik piyelonefrit, aterosklerotik renal arter darlığı, toksik nefropati gibi nedenlere bağlı olarak da renal tutulum görülebilir.

Diyabetik nefropati gelişim süreci 5 evredir:

Evre 1: Hiperfiltrasyon ve hipertrofi evresi: Diyabet tanısı konduğu anda mevcuttur . Hiperfiltrasyon (Glomerüler fİltrasyon hızı (GFR) >135 ml/dk 1.73 m^2) ile GFR % 20-40 artabilir ve egzersiz sırasında belirgin, üriner albümin ekskresyonu (UAE) artışı ile karakterizedir. Böbreklerin hipertrofik olduğu ultrasonografi ile de gösterilebilir. Bu dönemdeki değişikliklerin renal plazma akımı ve filtrasyon yüzeyinin artmasından kaynaklandığı, glomerüler bazal memranda hafif kalınlaşma dışında önemli bir morfolojik değişiklik olmadığı ortaya konulmuştur. Normogliseminin sağlanması ile birlikte nefropati daha ileri klinik evrelere geçmeden geriler[49].

Evre 2: Sessiz dönem: Klinik bulgu yoktur ama morfolojik degişiklikler yıllar boyu sessiz bir şekilde gelişir. GFR yavaşça azalarak normal sınırlara iner. Egzersiz sırasında belirgin UAE devam eder. Glomerüler bazal membranda kalınlaşma ve mezengiumda sınırlı ekspansiyondan ibaret morfolojik değişiklikler renal biyopsi ile gösterilebilir. Birçok hasta bu evreden 3. evreye geçmez. İyi glisemi ve hipertansiyon kontrolü ile düzelme gözlenebilir[50].

Evre 3: Baslangıç halinde (incipient) diyabetik nefropati dönemi (Mikroalbüminürik evre): Bu dönemde GFR normaldir. UAE mikroalbüminürik düzeyde, yani 30-300 mg/24 saat veya 20-200 mg/dk arasındadır. Aşikar nefropatinin habercisidir[50,51]. Mikroalbüminüri, diyabetik nefropatinin en erken ve klinik olarak takipte en iyi kullanılabilen bir bulgusudur[52,53]. Mikroalbüminüri, nefropati tanısında

kullanılan en erken belirteç olmasının yanısıra, Tip 1 ve 2 diyabetli hastaların artmış kardiyovasküler morbidite ve mortalite risklerini de göstermektedir[54,55]. Hastanın mikroalbüminürik olduğunu kanıtlamak için 6 ay içerisinde en az 3 adet 24 saatlik idrarda mikroalbüminüri tayin edip, en az ikisini pozitif bulmalıyız. İdrarla albümin atılımı ile ilgili kavramlar Tablo 1'de verilmiştir. Hematüri, konjestif kalp yetmezliği, egzersiz, aşırı protein alımı, ateş, kontrolsüz diyabet ve üriner sistem infeksiyonu mikroalbüminüri pozitifliğini artırır[50,51]. UAE ölçümü diyabetik nefropati tanısı için çok önemli olmakla birlikte, bazı Tip 1 veya Tip 2 diyabetik hastalarda UAE normal ancak GFR de azalma görülebilmektedir[56,57]. Tip 1 diyabetli hastalarda bu durum uzun süreli diyabeti, hipertansiyonu ve/veya retinopatisi olan kadın hastalarda daha sıktır [56]. NHANES III'de mikroalbuminürisi ve makroalbuminürisi ve retinopatisi olmayan Tip 2 diyabetli hastalarda GFR düşüklüğü (<60 ml/dak/1,73 m²) gözlenmiştir[58]. Renal biyopsi yapılmamış olmakla birlikte bu gözlem olasılıkla klasik diyabetik glomerülosklerozdan ziyade renal parenkimal hastalığa bağlıdır. Bu çalışma, Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalarda normoalbüminürinin GFR'deki azalmayı engellemediğini göstermektedir. Bu nedenle, diyabetik nefropati muayenesinde GFR ve UAE rutin olarak tayin edilmelidir[59].

Bu dönemde birçok hastada HT sınırına varmayan progresif kan basıncı artışı gözlenir. İyi glisemik kontrol, protein kısıtlaması (<0.8 gr/kg/gün) ve antihipertansif tedavi (özellikle anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri (ARB)) ile UAE artışı azaltılarak klinik nefropatiye gidiş süresi geciktirilebilir[50,51].

Tablo 1. İdrarla Albümin Atılımındaki Değişiklikler[59].

	24 saatlik örnek	**Kısa süreli örnek**	**Spot örnek**
Normal	<30mg	<20 ug/dk	<30 ug/mg kreatinin
Mikroalbuminüri	30-300 mg	20-200 ug/dk	30-300 ug/mg kreatinin
Klinik Albuminüri	>300 mg	>200 ug/dk	>300 ug/mg kreatinin

Evre 4: Klinik (aşikar) diyabetik nefropati dönemi: Klasik olarak persistan proteinüri (> 0.5 gr/gün) ile karakterizedir. Beraberinde HT da vardır ve HT tedavi edilmezse renal fonksiyon kaybı hızlanır. Morfolojik olarak glomerüllerde skleroz da

izlenmeye başlanır[62]. GFR'nin düşme hızı, ayda 1 ml/dk'dır. Antihipertansif tedavi ile GFR'deki azalma hızı % 60 azaltılabilir ve böylece üremi gelişim süreci geciktirilebilir. Tercih edilen antihipertansif, ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleridir.

Evre 5: Son Dönem Böbrek Yetmezliği: Üremi gelişmesi ile birlikte, sıvı retansiyonu, ödem gibi diğer komplikasyonlar da görülmeye başlar. Yaşlı hastalarda kalp yetersizliği ile birlikte otonom ve periferik nöropati görülür. Kan basıncını kontrol etmek güçleşir. Hemen hepsinde büyük damar komplikasyonları (mönckeberg sklerozu) gelişir. Koroner vasküler hastalık en sık ölüm nedenidir. GFR 15-20 ml/dk'nın altına indiğinde renal replasman tedavisi programına alınmalıdır[63].

Diyabetik nefropatinin tedavisi özellikle glisemi kontrolü, mikroalbüinüri ve HT tedavisi, fizyopatolojide yer alan faktörlerin tedavisi ve son dönem böbrek yetmezliğinin tedavisi aşamalarından oluşur[63,64].

Kan şekerinin düzelmesinde, yoğun insülin tedavisi ile mikroalbüminüri için risk % 39, aşikar proteinüri için risk % 54 oranında azalmaktadır. UKPDS Tip 2 DM'li hastalarda sıkı kan şekeri kontrolü ile mikroalbüminüride % 33 oranında, 12 yıl boyunca kreatinin değerleri iki katına ulaşan hasta sayısında % 74 oranında azalma elde edilmiştir. Bu çalışmada sıkı kan glukozu kontrolü ile nefropatinin oluşması ve progresyonunun gecikmesinin sağlanabileceği gösterilmiştir.

Hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı diyabetik nefropatiyi hızlandırır. Kan basıncı kontrolünde amaç verilen antihipertansif tedaviyle sadece yüksek kan basıncını düşürmek değil renal korumayı da sağlamaktır. Yoğun antihipertansif tedavi GFR'deki düşmeyi büyük ölçüde azaltır. Uygun antihipertansif tedavi, Tip 1 DM'de mortaliteyi % 94'ten % 45'e, aşikar nefropati geliştikten 16 yıl sonra diyaliz ve transplantasyon ihtiyacını % 73'ten % 16'ya düşürerek yaşam beklentisini anlamlı olarak arttırır. DN'li hastalarda tedavide seçilebilecek ilk ilaç grupları ACE inhibitörleri veya anjiotensin reseptör blokerleri şeklindedir. Kan basıncının proteinüri <1 gr/gün ise 130/80 mmHg'nin altına düşürülmesi, >1 gr/gün ise <125/75 mmHg altına indirilmesi gereklidir. Hipertansif diyabetiklerde ilaç tedavisinde ACE inhibitörleri, anjiotensin reseptör blokerleri dışında dihidropiridin olmayan kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, alfa blokerler kullanılabilir. Verapamil ve diltiazemle yapılan çalışmalarda, özellikle Tip 2 diabetli hastalarda proteinüriyi azalttıkları gösterilmiştir.

Diyetteki protein alımının azaltılmasının böbrek hastalığının gidişini yavaşlattığı gösterilmiştir. Günlük 0.85 gr/kg proteinli diyet alan diyabetik hastalarda bu protein kısıtlamasının GFR, kreatinin klirensi ve albüminüri üzerinde olumlu etkileri bildirilmiştir.

Diyabetik Ayak: Diyabetik ayak, DM'un en çok korkulan ve mortalite ve morbiditeyi arttıran önemli komplikasyonlarından birisidir[65,66]. Diyabetik ayak ülserleri nöropatik, iskemik veya hem iskemik hem nöropatik özellikte olabilir[67]. Enfeksiyon ve amputasyonlardan dolayı hastanın sağlığını kaybetmesine ve yüksek sağlık harcamalarına neden olmaktadır[68]. Diyabetik ayak, hastanın yaşam kalitesini belirgin şekilde azaltırken aynı zamanda yaşamı tehdit eden, sosyo ekonomik maliyet arttıran önemli bir halk sağlığı sorunudur[69].

Alt ekstiremite amputasyonlarının % 85'i diyabete bağlıdır[70]. Diyabetik hastalarda alt ekstremite amputasyon sıklığı diyabetik olmayanlara göre 15 kat daha yüksektir. Bir ekstremite amputasyonu geçiren hastanın diğer ekstremitede diyabetik ayak gelişimi ve amputasyon riski normal popülasyona göre oldukça fazladır[71,72]. ABD'de ortalama yıllık bacak amputasyon sayısı 55 bin civarındadır[70,73]. Amputasyon oranı ilerleyen yaşla artış gösterir ve erkeklerde daha fazladır[74].

Diyabetik ayak lezyonları, hastaneye yatış ve uzun süre yatak işgalinin en önemli nedenlerindendir. İngiltere'de hastaneye yatan tüm diyabetli hastaların % 50'sini diyabetik ayak lezyonlu hastalar oluşturmaktadır[73].

Diyabetik ayak lezyonlarının oluşmasında çok sayıda etkenin rolü vardır. Bu faktörler; nöropati, vasküler hastalık, infeksiyonlara karşı direncin azalmış olması, ayaktaki mekanik bozukluklar ve deformiteler, diyabetin diğer kronik komplikasyonları, yetersiz hasta eğitimi ve düzensiz ayak bakımı gibi faktörlerdir[75]. Diyabetin geç komplikasyonları olan periferik nöropati, periferik arter hastalığı ve ayak travmaları ülserlerin başlıca nedenleridir.

Diyabetik ayak sendromu, diyabetik nöropati ve vasküler yetersizliğe bağlı olarak ortaya çıkar. Özellikle diyabetik nöropati diyabetik ayak gelişmesinde çok önemlidir[68,76,77]. Nöropati, somatik, sensorial ve otonom hasara neden olur. Sensorial kayıp sonrası ayaktaki deformiteye yol açan zorlamalar hasta fark edemeden devam eder.

Tipik nöropatik diyabetik ülser ayağın plantar yüzünde, maksimum basınç alanlarında meydana gelir. Bu ülserlerin yerinde eritem, kabarcıklar veya kalluslar gelişir. Bu kallus da kapillerde baskıya ve doku azalmasına neden olarak nekroz ve ülserasyonlar ortaya çıkar. Diyabetik ayak ülserlerinin ve infeksiyonlarının en sık görülen komplikasyonu osteomiyelittir. Osteomiyelit varlığının erken teşhisi hastalığın ilerlemesinin engellenmesi ve amputasyon oranlarının düşmesinde önemli role sahiptir. Birçok ayak ülseri sınıflaması olmasına rağmen hiçbiri uluslararası kabul görmemiştir. Wagner-Megitt sınıflaması yarayı ülserin derinliğine ve gangrenin genişliğine göre sınıflara ayırmıştır[108].

Grade 0: Sağlam deri ile birlikte kemik çıkıntısı ve/veya kallus oluşumu (ülserasyon için riskli)

Grade 1: Derin dokulara yayılımı olmayan yüzeysel ülser

Grade 2: Tendon, kemik, ligaman veya eklemleri tutan derin ülser

Grade 3: Apse ve/veya osteomiyeliti içeren derin ülser

Grade 4: Parmakları ve/veya metatarsı tutan gangren

Grade 5: Kurtarılamayacak düzeyde ve amputasyon gerektiren topuk ve/veya ayağın bütününün gangreni

Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Cemiyeti (IDSA) ve Uluslararası Diabetik Ayak Çalışma Grubu (IWGDF) tarafından oluşturulan konseyin 2004 yılı kılavuzunda diyabetik ayak infeksiyonları hafif (sadece subkutan dokular ile sınırlı), orta (daha geniş veya daha derin dokuları tutan) ve ağır (sistemik infeksiyon bulguları ve metabolik bozukluğu olan) ülserler olarak sınıflandırılmıştır.

Diyabetik ayak yaralarında en önemli patojenler: Gram pozitif koklar (özellikle Staf. aureus), β-hemolitik streptokoklar (özellikle grup B) ve koagulaz negatif stafilokoklardır. Gram pozitif koklar çoğunlukla monomikrobiyal infeksiyona neden olmakla birlikte kronik ülserlerde veya daha önce tedavi verilmiş yaralarda mikst infeksiyon şeklinde de karşımıza çıkabilir. Anaerob bakteriler daha nadir etmenler olmakla birlikte, özellikle iskemik ve gangrenli yaralarda mikst infeksiyon olarak gözlenebilir. Pseudomonas ve enterokok suşları çoğu zaman kolonizan ajanlardır.

Yara bakımı, antibiyotik tedavisi, ayağı basınçtan koruma ve sıkı glisemik kontrol tedavinin esasını teşkil eder. Alt ekstremite ülseri olan tüm hastalar aterosklerotik arter hastalığı riskini azaltan kanıta dayalı tüm tedavilerden fayda

görürler. Bu kapsamda sigaranın bırakılması, diyet ve gerektiğinde LDL hedefine ulaşmak için anti-hiperlipidemik tedavi, anti-trombosit ilaç tedavisi ve optimum glisemi ve HT kontrolü yer alır. Diyabetik ayak ülserleri multidisipliner yaklaşımla değerlendirilmelidir. Hastalar endokrinoloji, infeksiyon hastalıkları, ortopedi, plastik cerrahi, damar cerrahisi, fizik tedavi, diyetisyen ve diyabetik ayak hemşiresinin olduğu bir ortamda değerlendirilmeli ve tedavileri planlanmalıdır.

Korunma, diyabetik ayak nekrozu ve amputasyon riskini en çok düşüren yöntemdir. Ayakta oluşan kallusun uzaklaştırılması ve küçük lokal infeksiyonlarının zaman kaybedilmeden antibiyotik kullanılarak iyileştirilmesi önemlidir. Diyabetik hastanın eğitimi, diyabetik ayak yarasının önlenebilirliği ve tedavisi açısından en önemli unsurdur. Hastanın her tıbbi kontrolünde ayak muayenesinin yapılması önemlidir. Debridman ve uygun doku transferleri ile yapılan diyabetik yara onarımları, majör ekstremite amputasyonlarına sebep olan ciddi enfeksiyon oranlarında da belirgin azalmalar sağlayabilmektedir.

Makrovasküler Hastalık: Makrovasküler hastalık başlığı altında koroner arter hastalığı (KAH), inme ve periferik arter hastalıkları yer almaktadır ve genel olarak kardiyovasküler hastalıklar (KVH) olarak belirtilir. Diyabette makrovasküler hastalık HT, aile öyküsü, sigara içiciliği, hiperlipoproteineminin varlığı sonucu kolaylaşan bir durumdur. Diyabetik hastalarda büyük damar hastalığının yol açtığı kardiyovasküler, serebral ve periferik damar lezyonları en önde gelen ölüm sebebidir. Büyük damar hastalığı diyabetik hastalarda daha erken başlar ve daha sık görülür. Tip 2 diyabetik hastalarda, genel popülasyona oranla kardiyovasküler hastalık risk oranı 2-4 kat artmıştır[(79)].

Makrovasküler değişikliklerin ilk adımında arteroskleroz vardır. Arteroskleroz tüm toplumda bazı risk faktörlerin etkisiyle, yaşla birlikte artan bir sorundur. Diyabetlilerde; hiperglisemi, lipid artışı, insülin direnci, obezite ve hipertansiyona bağlı olarak daha sık ortaya çıkar ve daha hızlı ilerler[(80)]. Hiperglisemi (özellikle postprandiyal hiperglisemi bağımsız bir risk faktörü olarak), glikolize son ürünlerde artışa yol açarak, poliol yolunda meydana gelen değişiklikler ve protein kinaz C aktivasyonu yolu ile kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi artırır[(81,82)].

Büyük damarlardaki arterosklerotik değişiklikler ve trombüs oluşumu tıkanmayla birlikte olabilir. Böyle bir durumda alt ekstiremitenin büyük bir segmentinin

gangreni ortaya çıkar ve vasküler tıkanmanın derecesine ve seviyesine bağlı olarak gangrenin ilerlemesi ile ampütasyon sıklığı artar. Kapiller basal membran kalınlaşması diyabetik makrovasküler hastalığın en önemli bulgusudur. Miyokard infarktüsü (MI) insidansı, felç riski ve periferik hastalık gelişme riski diyabete bağlı olarak iki kat artmıştır.

MI gelişme riski diyabetik hastalarda her yaşta artmıştır. Bu nedenle National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP, ATP III) diyabeti kardiyovasküler risk faktörleri içerisinde koroner arter hastalığı eşdeğeri kabul etmiştir[83]. Diyabetin en sık görülen kronik komplikasyonu, aterosklerotik kalp hastalığıdır[84]. Diyabette koroner arter hastalığı birden çok damar hastalığı şeklinde olup, distal damarların tutulumu daha fazladır. Diyabetiklerde MI genellikle komplikasyonlu seyreder, kalp yetmezliği çok sıktır. Diyabetik miyokardiyopati; valvüler, hipertansif, konjenital bir kalp hastalığı olmaksızın, ani olarak görülen kalp yetmezliğinin nedeni olabilir. Aşağıdaki özelliklere sahip diyabetli hastalar KAH açısından yüksek riskli kabul edilmelidir:

Yaşı ≥45 olan erkek ve ≥50 olan kadın diyabetliler

Ayrıca yaşı <45 olan erkek ve <50 olan kadın diyabetlilerde aşağıdaki sorunlardan en az birinin bulunması:

- Makrovasküler hastalık (sessiz miyokard infarktüsü, sessiz iskemi, periferik arter hastalığı bulguları, karotis arter hastalığı veya serebrovasküler olay) Mikrovasküler hastalık (özellikle nefropati ve retinopati)

- KAH açısından çok sayıda ilave risk faktörleri bulunması (ailevi erken koroner olay veya birinci derece akrabalarda serebrovasküler olay)

- Tek bir risk faktörünün aşırı derecede olması (örneğin LDL-kolesterol >200 mg/dl veya sistolik KB >180 mmHg)

- Diyabet süresi uzun (>15 yıl) olan 40 yaş üzeri diyabetliler

Diyabetli hastalarda akut koroner sendroma eşlik eden belirti ve bulgular hafif veya atipik olabilir. Bunun olası nedeni, zemindeki otonom ve duysal nöropatilerdir. Bu nedenle, diyabetli hastalarda sessiz miyokard iskemisi ve MI sıklığı yüksektir[120]. Bu nedenle etkinliği kanıtlanmamış olmakla birlikte diyabetik hastalarda tarama önerilerinde bulunulmuştur. Bu koruma amaçlı programlar ile antiiskemik tedaviye

erken başlanması ve revaskülarizasyon gereksinimi olabilecek hastaların erkenden fark edilmesi yolu ile KAH'a bağlı mortalite ve morbiditenin azaltılması hedeflenmektedir.

ADA ve American College of Cardiology (ACC) bu doğrultuda bir kılavuz yayınlamışlardır. Ancak 1998 tarama kılavuzunda kardiyovasküler risk faktörlerinden en az ikisine sahip asemptomatik Tip 2 diyabetik bireylerde tarama yapılması önerilirken geçen zaman içerisinde yapılan pek çok çalışma bu öneriyi yetersiz kılmıştır. Bu doğrultuda asemptomatik Tip 2 diyabetik hastalarda MI veya kardiyak ölüm riski artışını belirlemeye yardımcı olan, aterosklerotik hastalık (alt ekstremite, serebral, renal veya mezenterik arterlerde), mikroalbuminüri, kronik böbrek hastalığı, kardiyak otonom nöropati, retinopati, uzun süreli kontrolsüz kan şekeri yüksekliği, açıklanamayan nefes darlığı gibi klinik özelliklerin varlığı tarama gerektirebilir.

Diyabetik Nöropatinin (DN) Tanımı: DN, diabetes mellitus varlığında oluşan, periferik sinir sisteminin somatik veya otonom bölümlerinin klinik veya subklinik olarak tespit edilebilir bir bozukluğudur. Nöropati gelişme riski tip 2 diyabet, yaş, diyabet süresi ve diyabete bağlı oluşan medikal komplikasyonlar ile artar. Diyabetik nöropati sinir sisteminin her bölgesini etkiler, en az tutulan bölge beyindir[(85-87)].

Uzun sürede (kan şekerinin düzenlenme düzeyine de bağlı olarak) hastaların yaklaşık yarısında nöropati gelişmektedir Nöropati nadiren ölüme yol açar, ancak morbiditenin en önemli nedenidir. Ağrılı diyabetik nöropati gelişmiş ülkelerdeki en sık nöropati nedenidir ve nontravmatik ampütasyonların % 50-75'inden sorumludur. Diyabetik ayak sorunlarının etyolojisinde en önemli nedendir[(87)].

Periferal nöropati periferal sinirlerin bozukluklarını ifade eden genel bir isimdir. Periferal nöropatinin nedenleri arasında sinirlerin fakir beslenmesi, basınç veya travmaya maruz kalma ile çeşitli hastalıklar sayılabilir. Periferal nöropati motor, duyusal ve otonom sinirleri etkileyebilmektedir[(86-88)].

Diyabetik Nöropati Epidemiyolojisi: Diyabetik nöropatinin gerçek prevelansı çok değişken oranlarda bildirilmiştir (% 10-90).

Tip 1 diyabetiklerde % 1.4, Tip 2 diyabetiklerde ise yaklaşık olarak % 14.1 oranında görülmektedir. Yapılan birçok prospektif çalışma nöropati prevalansının hastalığın süresiyle arttığını göstermiştir. Her iki cinsi eşit olarak etkiler. Tip 1 ve Tip 2 diyabetiklerde simetrik nöropatinin prevelansı benzer iken, fokal sendromlar Tip 2 diyabetlilerde daha sık görülür[(89)].

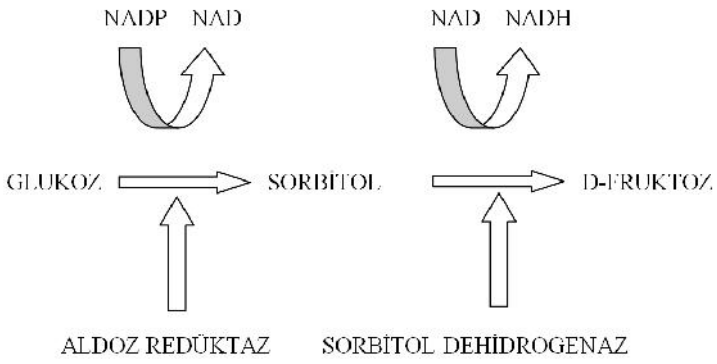
Diyabetik Nöropatinin Etiyopatogenezi: Diyabetik nöropatinin klinik olarak tanımlanması 19. yüzyılın ikinci yarısına dayanmasına rağmen, hastalığın patogenezi ile ilgili bilgilerimiz fokal diyabetik nöropatide beklenmedik bir biçimde inflamatuar lezyonların saptanması ile ancak çok kısa süre önce birikmeye başlamıştır[(90)]. Diyabetik nöropati patogenezinde birçok mekanizma öne sürülmüştür. Bunlar: direkt sinir hasarı yapan metabolik süreçler, endonöral mikrovasküler hasar, otoimmün inflamasyon ve azalmış nörotrofik destektir[(91)].

Erken evrelerde küçük sinir lifleri etkilenirken ilerleyen dönemlerde büyük sinir liflerininde tutulumu gözlenir ve histopatolojik verilere ek olarak ileti hızlarında yavaşlama ve vibrasyon eşiğinde azalma görülür. Distal lif kaybı bozulmuş glukoz toleransı olan olguların baldırlarından alınan cilt biyopsilerinde de saptanmıştır. Bu evrede uyluk bölgesinin korunmuş olması da sinir uzunluğunun patogenezdeki rolünü desteklemektedir. Erken evrede belirgin lif kaybı başlamadan önce sinir vasküler yapılarında mikroanjiopatik değişiklikler ortaya çıkmaktadır[(93)].

Tablo 2'de diyabetik nöropati patogenezinde sorumlu mekanizmalar özetlenmiştir[(86, 92)].

Tablo 2. Diyabetik Nöropatide Olası Sorumlu Mekanizmalar

A. Metabolik etyolojiyi düşündüren bozukluklar Sorbitol birikimi Hücrelerde serbest radikallerin artışı İntraaksonal proteinlerin sentez ve taşınma hızında düşme Nöron hücresi Na-K ATP az' ında azalma Protein kinaz C aktivasyonu Arka kök ganglionuna azalmış aminoasit girişi Myelin glikolipid ve aminoasit girişinin azalması Periferik sinirde non-enzimatik protein glukozilasyonun artması Aşırı glikojen birikimi Sinir hipoksisi İnozitol-lipid mekanizmasında bozukluk
B. Vasküler etyolojiyi düşündüren bozukluklar Bazal membran kalınlaşması Endotelyal hücre şişmesi ve proliferasyonu Tıkayıcı trombüsler Kapillerlerin kapanması Epinöral damar aterosklerozu Azalmış eritrosit yapı eksikliği
C. Diğerleri Artmış sinir ödemi Artmış kan sinir permeabilitesi Azalmış endojen sinir büyüme faktörü İnsülin yetmezliği


NADP NAD
NAD NADH
GLUKOZ
SORBİTOL
D-FRUKTOZ
ALDOZ REDÜKTAZ
SORBİTOL DEHİDROGENAZ

myoinozitol ve taurinin azalmasına, bu da Na-K ATP'az aktivitesi azalımına ve sinir ileti hızının düşmesine neden olur[96].

Aldoz redüktaz enzim aktivitesindeki artışı ile nikotinamid difosfataz (NADPH) deposu azalır. NADPH bağımlı diğer enzim aktiviteleri, özellikle glutatyon azalması sonucu endotelyal hücrelerin oksidatif hasara özellikle hidrojen peroksite duyarlılığı artar. Glukoz transportu için insülin gerektirmeyen bazı dokularda (sinirler, lensler, böbrekler ve kan damarları) hiperglisemi intrasellüler dokuda glukoz artışına neden olabilir. Bu fazla glukoz aldoz redüktaz enzimi ile bir poliol olan sorbitole ve daha sonra fruktoza metabolize olur. Bu değişiklik iki istenmeyen etkiye sebep olur. Birincisi biriken sorbitol ve fruktoz intrasellüler osmolariteyi artırarak su akımına ve sonunda osmotik hücre hasarına neden olur.

Lensten osmotik olarak çekilen su şişme ve opasiteye neden olur. İkinci olarak sorbitol birikimi myoinozitol içeriğinde azalma ve Na/K adenozin trifosfataz (ATPaz) da bozulmaya neden olur. Bu mekanizma Schwann hücrelerindeki ve retinal kapillerlerin perisitlerindeki hasardan sorumlu olabilir; periferik nöropati ve mikroanevrizmalara neden olur. Aldoz redüktaz inhibitörleri uygulayarak diyabetik nöropatiyi tedavi etmeyi amaçlayan çalışmalar yüz güldürücü olmamıştır[97,98].

Diyabetik Nöropatide Nörotrofik Faktörler: İlk nörotrofik faktör olan büyüme faktörü (NGF) Levi-Montalcini, Hamburger ve Cohen tarafından nöronların morfolojik yapılarını korumaları ve büyümelerini araştıran çalışmalarının sonucunda bulunmuştur[99]. NGF, hedef organ (nöron) tarafından salgılanmakta ve akson terminallerindeki reseptörlerine bağlandıktan sonra retrograd taşıma ile geriye doğru taşınmaktadır[100]. Bu sistem diğer endokrinolojik sistemlerden hedef organın aynı zamanda salgılayıcı organ olması nedeniyle farkılılık gösterirken daha çok vücut savunma sisteminde görev alan hücreler ile benzerlik göstermektedir[101].

Nörotrofik faktörler iki değişik reseptör üzerinden etki gösterirler; yüksek bağlanma gösterdikleri tirozin kinaz (Trk) reseptörleri ve daha düşük bağlanma gösterdikleri pan-nörotrofik reseptör p75'tir. Trk reseptörleri tirozin kinaz reseptörleridir, dimerlerinde p75 NTR vardır veya yoktur. Trk'ların ligand aracılığıyla aktivasyonu reseptörün dimerizasyonuna ve farklı rezidülerin fosforilasyonuna neden olur, bu da çeşitli sinyalizasyon yolaklarının aktivasyonunu sağlar. Bu yolakların gelişim sırasında aktivasyonu apoptozisi bloke eder ve hücre yaşamını ve

farklılaşmasını sağlar. Yetişkin nöronlarında bu yolakların aktivasyonu nöronal yanıt vermeyi ve sinaptik fonksiyonu düzenliyor ve ağrı iletim sisteminde önemli sonuçlara yol açıyor. P75 reseptörü trk'nın yokluğunda sentezlenirse ya da p75 /trkA oranı yüksekse, nörotrofinler yolakları p75 yönüne kaydırır (dNK, NF kB) ve apoptozise neden olur. Sensör nöronların terminallerinde eksprese edilen trk'ları aktive ederek canlıda nörotrofinler hedef dokuda üretilir[102].

Nörotrofik faktörler, sinir hücrelerinde sağkalımı destekleyen ve besleyici etkiler gösteren küçük proteinlerdir. Gelişme esnasında bu faktörlerin hedef hücreler (örneğin iskelet kası hücreleri) ilişkili nöronlara (medulla spinalis nöronları) zarar vermesini önlemede kritik roller oynarlar[104]. Bu faktörlerin sinir hücrelerinin "yaşam kalitesini" belirlemede de önemli rollerinin olduğu bilinmektedir. Nörotrofik faktörler, nöronların gelişimini, protein sentezi gibi nöronların gelişim ve fonksiyonları ile alakalı metabolik olayları gerçekleştirmelerini, nörotransmitter sentezleyerek salıverme kapasitelerini kontrol eder. Böylece nörotrofik faktörler kişinin bütün yaşam evresi boyunca nöronal fonksiyonlarını sağlıklı olarak devam ettirmesinde önemli roller oynarlar[103,104].

Diyabetik Nöropatide Vasküler Hipotezler: Multifokal seyirli nöropatilerin en önemli nedenlerinden birisi sinirleri besleyen küçük damarların hastalığıdır. Histopatolojik olarak damar duvarlarında kalınlaşma ve endonöral küçük damar duvarında daralma görülür. Diyabetik lumbosakral pleksopatisi olan hastaların sinir biyopsilerinde mikroanjiopatiye sekonder iskemik değişikliklerin varlığı gösterilmiştir (aksonal dejenerasyon, multifokal sinir lifi kaybı, fokal perinöral fibroz ve kalınlaşma, hasar nöromaları, neovaskülarizasyon). Mikrovasküler hasar aksonal hasarın yanı sıra akson distrofisine bağlı sekonder segmental demyelinizasyona da neden olur[105,106].

Sonuç olarak azalmış nöronal kan akımı, artmış olan damar direnci ve bozulmuş vasküler permeabilite ile giden mikrovasküler yetmezlik nöropatide rol alabilir.

Diyabetik Nöropatide Otoimmünite: Tip 1 diyabette adacık hücre antijenine karşı oluşan otoantikorlar hastalığın başından itibaren azalmasına rağmen, nöropatisi olan hastalarda yüksek titrede belirlenmiştir.

Bu nedenle diyabetik nöropati etyopatogenezinde otoimmünitenin rolu olduğu düşünülmektedir[98]. Diyabetik nöropatili hastalarda IL-6 seviyesi daha yüksek titrelerde bulunmuştur. CAM p-selektin düzeyinin yüksek olması diyabetik nöropatinin gelişme

ve prognozu hakkında yol gösterici olabilir. Diyabetik nöropatili hastalarda nöronal rejenerasyonda rol alan laminin beta2 ekspresyonu azalmış bulunmuştur.

Proteinlerin Nonenzimatik Glukozilasyonu ve AGE oluşumu: Hiperglisemi; kovalent, nonenzimatik glukozilasyon sonucunda proteinlerden ilerlemiş glikasyon son ürünleri olan AGE'lerin oluşmasına neden olur. AGE birikimi ile nitrik oksit aktivitesinde azalma, sitokin ve büyüme faktöründe artış, endotelyal disfonksiyon, azalmış sinir kan akımı ve iskemiyle ilişkilidir.

Diyabetik Polinöropatide Glukoz Otooksidasyonu: Glukoz otooksidasyonu oksidatif stresi artırır. Eser miktardaki serbest demir ve bakır gibi metallerle katalize edilerek reaktif oksijen radikal oluşumuna yol açar. Serbest radikaller mikrovasküler hasarla sinir iletiminde yavaşlama yapar.

Diyabetik Nöropati Kliniği: Tutulan doku veya organda gelişen disfonksiyon kliniğe yansıyacaktır. En sık görülen yakınma el ve ayaklarda çorap-eldiven tarzında yanma- uyuşma ile kendini gösteren kronik sinsi seyirli nöropatidir.

Nöropatik ağrıya eşlik eden başlıca semptomlar şunlardır:

Hiperaljezi: Normalde ağrılı olan uyarana karşı verilen yanıtın artmasıdır.

Allodini: Normalde ağrılı olmayan bir uyaranın ağrıya neden olmasıdır.

Hiperestezi: Özel duyular haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın artmasıdır.

Hipoestezi: Özel duyular haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın azalmasıdır.

Dizestezi: Kendiliğinden veya uyarı ile ortaya çıkan anormal bir duyudur.

Parestezi: Kendiliğinden veya uyarı ile ortaya çıkan hoş olmayan bir duyudur.

Hiperpati: Tekrarlanan uyaranlara karşı eşiğin düşerek cevabın artması[(107)].

Tablo 3. Diyabetik Nöropatinin Sınıflandırılması [107]

A. Subklinik nöropati	B. Klinik nöropati
1. Anormal diagnostik testler a. Sinir ileti hızında azalma b. Uyarılmış kas veya sinir aksiyon potansiyelinin azalması	**1. Yaygın nöropati** a) Distal simetrik sensorimotor polinöropati (İnce lif nöropatisi, Kalın lif nöropatisi, Karışık tip) b) Otonom nöropati (Anormal pupil fonksiyonu[myozis ve dilatasyon bozuklukları], Lakrimal gland disfonksiyonlar, Kardiyovasküler bozukluklar [Ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi, ağrısız miyokard infarktüsü, uzamış QT düzeyine bağlı ani ölüm] Sudomotor fonksiyon bozukluğu, Genitoüriner otonomik nöropati [Mesane fonksiyon bozukluğu, Seksüel fonksiyon bozukluğu], termoregülatör bozukluklar[Azalmış, artmış veya gustator terleme, nöropotik ödem], solunum kontrol bozuklukları) c) Gastrointestinal otonomik nöropati (Mide atonisi, Safra kesesi atonisi, Diyabetik ishal, Hipogliseminin varlığından habersizlik, Hipoglisemiye duyarsızlık)
2. Anormal kantitatif duyu testi a) Vibrasyon-dokunma b) Sıcak-soğuk testi	2. Fokal nöropati a) Mononöropati b) Mononöropati multipleks c) Radikülopati (L2, L3, L4 kökleri; diyabetik amyotrofi, T4-T12 kökleri; diyabetik torasik radikülopati, S1 (S2) kökleri, C5-C6 (C7, T1) kökleri) d) Kranial nöropati e) Pleksopati
3. Anormal otonomik fonksiyon testleri a) Sinüs aritmisi b) Sudomotor fonksiyonunda azalma c) Pupiller latans artması	

Distal simetrik polinöropatiler: Diyabetik nöropatinin en sık raslanan klinik tipidir. Genellikle sinsi başlar ama ani ortaya çıkabilir. Sensoryal veya motor, her iki lif tipini de tutan özellikte olmakla birlikte ağırlıklı tutulum sensoryaldir. Sıklıkla alt ekstremitelerde simetrik duyu kaybı ile karakterizedir. Üst ekstremite tutulumu ve motor defisit genelde pek görülmez, çünkü uzun sinirler daha erken etkilenir.

Küçük Lif Nöropatisi (C-Fiber): Küçük lif tutulumunda daha ziyade alt ekstremitlerde ağrı ve paresteziler vardır. Semptomlar geceleri artar ve daha ziyade ayaklarda olur. Ağrı şiddeti ve karakteri farklıdır. Ağrı yanıcı ve kesici olarak tanımlanır. Ağrılar o kadar dayanılmaz olabilir ki hastalarda intihar girişimi yaratabilir. Zedelenen bu sinirlerin tahribatı tam olduğunda bu parasteziler kaybolur. Derin tendon refleksler (DTR) ve motor muayeneler normaldir. Etiyolojide nörovasküler dolaşımın bozulmasının yanı sıra belli nöral antijene sahip cilt sinir liflerinde azalma sözkonusudur. Hastalarda termal eşikte ve otonom testlerde gerileme, ayak ülseri riskinde artış, normal elektromyografi (EMG), giderek hissizlik, otonom etkilenmeye

bağlı terlemede azalma, kuru cilt ve vozomotor bozukluklar nedeniyle soğuk ayak vardır. Ayak ülseri ve gangren en önemli risktir[107,108].

Büyük Lif Nöropatisi (A Delta Fiber): Hem duyu hem de motor sinirleri tutar. Küçük liflerin aksine bunlar miyelinli olup başparmaktan başlar ve ilk sinapsisleri medulla oblangatadadır. En önce atake olan liflerdir çünkü en uzun olanlardır. Myelinli lifler oldukları için elektromiyogramda subklinik anormallikler saptanır. Kan akımında bozukluk yoktur ve ayaklar sıcaktır. Ayak kemiklerinde osteopeni vardır. Ataksi; düşme eğilimini ve fraktür riskini artırır. Mikst ve otonom tutulumda ağrı-ısı duyusu kaybı, Charcot eklemi, ağrısız mesane retansiyonu ve Argyll-Robertson pupili oluşur (diyabetik psödotabes). DTR'leri azalır. Myelinlidirler ve EMG ile değişiklik fark edilebilir. Diyabetik periferik otonomik nöropati ile birlikte periferik vasküler hastalık, travmatik ayak ülserine yol açar.

Çoğu hastada ince ve kalın lif nöropatileri birliktedir. Kalın lif tutuluşunda daha yüksek, ince lif tutuluşunda daha alçak düzeyde çorap tarzı bir nöropati sözkonusudur. El ve ayak küçük kaslarında atrofi tipiktir[108].

Proksimal diyabetik nöropati (diyabetik amyotrofi, femoral nöropati): Akut veya subakut, gürültülü, sıklıkla asimetrik başlangıçla dikkati çeker. Genellikle bir alt ekstremitede, örneğin kalça ya da uylukta şiddetli ağrı ile başlar ve günler içerisinde kuvvetsizlik ve atrofi görülür. İliopsoas, obturator ve adduktor kaslar tutulurken gluteus maksimus ve minimus korunur. Nadiren beraberinde üst eksremitede de tutulum olur. Akut ağrıyı izleyen proksimal ve distal zaaf ile giden klinik tablo birçok kere kompresif santral radikülopati ile karışır.

Trunkal monöropati (radikülopati): Tek taraflı, asimetrik olarak sinir kökünün etkilendiği bir sensoriyel nöropatidir. Daha ziyade yaşlı ve uzun süreli diyabetiklerde görülür. Her iki cinste eşit görülür. Genellikle periferik nöropatiyle ilişkilidir ve diyabetik kaşeksiye benzeyebilir. Tutulan kök bölgesindeki hiperestezi nedeniyle akut abdominal veya torasik ağrı ile karışabilir. Zonadaki erken ağrı veya neoplazi ağrılarına benzer. İç organ kökenli ağrılar ve herpes zoster enfeksiyonu ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Gece ağrı artabilir. Ortalama üç ayda düzelir[86].

Kraniyal nöropatiler: Akut başlangıçlı 3 ve 6. sinir felçleri genellikle ileri yaşlarda glisemi kontrolü kötü olan hastalarda ortaya çıkar. Genellikle hastaların yarısında ağrı yoktur. En sık 3. kafa çifti tutulur. Göz çevresinde şiddetli ağrı ile başlar.

Ptoz vardır. Diyabetik 3. sinir felcine genellikle pupilla katılmaz ve böylece kranial anevrizmadan ayrılır. 6. sinir daha az, 4. kafa çifti nadir etkilenir. 7. kafa çifti tutuluşuna bağlı izole yüz felci olabilir. Nadiren diğer kraniyal sinirlerde tutulabilir.

Aylar içerisinde spontan ve tam düzelme gösterirler[107].

Tuzak nöropatileri: Yavaş seyirli, ilerleyicidirler ve cerrahi müdahale gerektirebilirler. En çok rastlanan tuzak nöropatileri median, radial, ulnar, lateral kütanöz ve ana peroneal sinirlerde tutulumdur. Median etkilenmede ilk 3 parmakta, ulnar tutuluşta küçük ve yüzük parmaklarda his kaybı olur. Karpal tünel sendromuna diyabetiklerde iki misli sık rastlanır. Hastalarda yakınmalar giderek kola yayılabilir[109].

İzole Periferik Sinir Nöropatileri: Özellikle ulnar, mediyan, radiyal, femoral ve bacağın lateral kütan dallarını tutar. Genellikle motor ve sensoriyal tutuluş beraberdir. Özellikle risk altındaki sinirler fibula başında peroneal sinir, dirsekte ulnar sinir, bilekte mediyan sinir, bacakta lateral kutan sinir ve peroneal sinirdir. Kraniyal sinir tutuluşundan daha yavaş iyileşirler ama genellikle 6-8 haftada düzelebilirler[107].

Otonom nöropati: Tüm organları etkileyebilir, sinsi başlayabilir. Görülme sıklığı hastanın yaşı ve diyabet yılı ile artar. Başlıca pupil, ter bezleri, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem, adrenal medullar sistem ve kardiyovasküler sistem etkilenebilir. Tanıdan sonraki ilk yılda bile ortaya çıkabilir. Genellikle uzun vagal sinir lifi hasarı kısa sempatik hasardan önce ortaya çıkar. Defekt genelde vazal hareketlerdeki amplitüd düşüklüğü ile ilgilidir ve erken yaşlanmanın belirtisidir[110].

Otonom sinir sisteminin değerlendirilmesinde klinik testler (postural kan basıncı ve nabız değişiklikleri, elektrokardiyografideki R-R interval ölçümleri, valsalva manevrası, isometrik egsersizle kan basıncı değişiklikleri, terleme testi, soğuk immersiyon testi, apneik fasial immersiyon testi ve pupil innervasyonunun değerlendirilmesi ile elektrofizyolojik testler (Sempatik deri yanıtları, eksternal üretral sfinkter EMG'si, bulbokavernöz refleks, serebral uyarılmış potansiyeller, üroflowmetri) yardımcıdır[110].

Postural hipotansiyon en sık bulgudur. Posture bağlı olarak ortaya çıkan baş dönmesi ve senkopla karakterlidir. Hipovolemi ve sempatoadrenal yetersizlik ortostatik hipotansiyon nedenidir. Ortostatik hipotansiyon ayağa kalkmakla sistolik KB'nın 30 mmHg, diastolik kan basıncı 15 mmHg düşmesidir. Sistolik ve diastolik kan basıncındaki düşmeyi ayakta ani gelişen kompansatuar taşikardi izlemez.

Kardiak sempatik sisteme ait ağrı lifleri tutulabileceğinden sessiz myokard enfarktüsü oluşabilir. Otonom nöropatinin en ağır komplikasyonu kardiyak sempatik innervasyondaki bozukluklara bağlı olarak gelişen Q-T mesafesi uzaması sonucu gelişen aritmi ve ani ölümlerdir[111].

Genitoüriner tutulumla atonik mesane, taşma inkontinansı, impotans, ejekülasyon yetersizliği, azalmış vajinal salgılama olur. Diyabetik nöropatisi olan hastaların % 82'inde asemptomatik nörojenik mesane vardır. İmpotans kronik diyabeti olan erkeklerin % 75'inde gelişir. Erigent sinirlerin parasempatik liflerindeki harabiyet, bu sinirlerin penis arterlerini dilate ederek penisin korpora kavernoza ve korpus spongiosumunun kanla angorjmanını sağlar, komplet ve irreversibl impotansa neden olur. Libido genelde normaldir[111].

Gastrointestinal tutulumda özofagus peristaltizm bozukluğu, gastrik hipomotilite, pilorospazm, kabızlık, diyare olur. Vagus nöropatisi mide boşalmasını geciktirir. Midenin asit salınımını bozar. Mide boşalmasındaki gecikme kan şekeri ayarlamasını zorlaştırır, nöropatisi olan hastaların % 90'nı konstipasyondan yakınır. Genelde intermitant olup diare ile alternatif olarak ortaya çıkar. Günlük gaita miktarı 200 gr üzerindedir. Motilite bozukluğu mide ve ince barsak stazına neden olur. Bu staz bakterilerin üremesini kolaylaştırır. İnce barsağın üst kısmındaki bakteriler safra tuzlarının konjugasyonunu ve miçel formasyonunu önleyerek steatore ve diyareye neden olur. Sıkı glisemik kontrol diyabetin gastrointestinal sistem bulgularını azaltabilir[109,111].

Pupillerde otonomik tutulum sonucu miyozis ve ışığa duyarsızlık ile sonuçlanan Argyll-Robertson pupili gelişir. Otonom nöropati gelişen hastalar metabolik olarak hipoglisemiyi algılayamazlar ve bu hastalarda hipoglisemiye yanıtsızlık sözkonusudur[107,108].

Diyabetik Nöropatide Tanı ve Ayırıcı Tanı: Diyabetik nöropati tanısı nonspesifik, başka durumlarda da rastlanan özellikleri nedeniyle zordur. Genellikle önce sensoriyal, daha sonra motor tutulumu görülür. Nöropati tanısında dikkatli nörolojik muayene ve tam bir medikal anamnez oldukça önemlidir. Diyabetik nöropatide standardize kriterler geliştirmek için Konsensus Oluşturma Konferansı diyabetik nöropatinin teşhisinde kullanılmak amacıyla aşağıdaki beş ölçümü önermiştir:

* Klinik ölçümler

* Elektrodiagnostik değerlendirme

* Morfolojik ve biyokimyasal analizler

* Kantitatif duysal testler

* Otonom sinir sistemi testleri[112].

Klinik Ölçümler: Diyabette nörolojik bozukluğun varlığı ya da yokluğunu saptarlar. Nörolojik bozukluğun nöropatik olmayan nedenlerini ekarte ederler. Diyabetik nöropatinin farklı tiplerini ayırt ederler ve sınıflarlar. Progresyonu izler ve araştırma sonuçlarıyla klinik arasında ilişki kurarlar[113].

Klinik kriterler aşağıdakileri içermektedir:

- Genel tıbbi özgeçmiş ve nörolojik özgeçmiş

- Nörolojik muayene: Duysal (ağrı, ince duyu, vibrasyon, pozisyon), motor (normal=0, zayıf=1-4), refleks (var ya da yok)

- Otonom fonksiyonların muayenesi (derin nefeste kalp hızı değişiklikleri, postürel kan basıncı yanıtı).

- Semptomların varlığı ya da yokluğunda orta dereceli bulgular

- Orta derecede semptomların varlığında hafif bulgular

Hem semptomların şiddeti hem de nöropatik kayıplar Nöropati Semptom Skoru (NSS) ve Nöropati Sekel ve Bozukluk Skoru (NDS, NIS) gibi geçerli olan puanlarla değerlendirilmelidir[114].

Elektrodiagnostik Ölçümler: Diyabetik haslatalarda nöropati gelişimini belirlemek için, Nöropati Semptom Skoru (Tablo 4) ve Nöropatik sekel-bozukluk skalası (Tablo 5) kullanılmaktadır.

Ayrıca Diyabetik nöropatide elektrodiagnostik ölçümler de sık kullanılmakta olup sinir ileti hızı ve konvansiyonel iğne elektromyografisi en sık kullanılan iki yöntemdir.

Elektromiyografi ile üst ve alt ekstremitelerde motor ve sensoryel sinir ileti hızları ölçülebilir. Diyabetik nöropatinin erken döneminde olguların yaklaşık % 30’unda denervasyon potansiyelleri pozitif olabilir. Hastalığın daha kronik gidişinde ise hafif ya da orta derecede motor ünite potansiyelleri sürelerinde artış gözlenebilir. Duysal sinir hasarını da elektrofizyolojik olarak değerlendirmek mümkündür. Elektrofizyolojik testler diyabetik nöropati için spesifik sonuç vermez ama nöropatinin

varlığı, derecesi ve takipte işe yararlar. Tedaviye yanıtta çok duyarlı değildirler. Diyabetik poliradikülopatide, proksimal motor nöropatide ve pleksopatide önemli bilgi verir[115].

Tablo 4. Nöropati Semptom Skorlaması (NSS)

Yanma, uyuşukluk ya da karıncalanma	2
Bitkinlik, kramp ya da ağrı	1
Dağılım	2
Ayaklar	1
Baldırlar	0
Diğer	2
Gece alevlenme	1
Gündüz ve gece	1
Uykudan uyandırma	
Azalma	2
Yürümeyle	1
Ayakta durmayla	0
Oturma ya da yatmayla	

NSS skoru: 3-4= Hafif semptomlar, 5-6= Orta dereceli semptomlar, 7-9= Şiddetli semptomlar

Tablo 5Nöropati Sekel ve Bozukluk Skoru (NDS, NIS)

Ayak bileği refleksleri
Vibrasyon algılama eşiği
İğne batma duyumu
Sıcaklık duyumu
Refleksler: Normal=0, Azalmış=1, Yok=2 (her bir taraf için)
Duysal: Var=0, Azalmış ya da yok=1 (her bir taraf için)

NDS skoru: 3-4=Hafif bulgular, 5-6=Orta dereceli bulgular, 7-9= Şiddetli bulgular

Morfolojik ve Biyokimyasal Ölçümler: Deri ve Sinir Biyopsisi: Rutin olarak kullanılmayan ancak yapılan tüm konvansiyonel yöntemlere rağmen tanı konamayan hastalarda sural sinir biyopsisi yapılabilir. Sural sinir biyopsisi tecrübeli patologlar tarafından değerlendirildiğinde, başka tip bir nöropatiyi ayırmada da yardımcı olabilir.

Klinik çalışmalarda deri biyopsisi küçük lif patolojilerini ayırtetmede yararlı olur PGP boyama ile cilt liflerindeki kayıp gösterilebilir. Deri biyopsisi 3 mm punch biopsilerin alt extremitede çeşitli yerlerden (bacak, baldır) ve ön koldan minimal invaziv olarak alınması şeklindedir. Böylece proksimal/distal epidermal sinir lifleri değerlendirilir[116].

Kantitatif Duysal Test: Kantitatif duysal test (QST-quantitative sensory testing) belirli bir modalite için güvenilir olarak saptanan minimal enerji olarak tanımlanan tam duysal eşiğin saptanmasıdır. Periferik Sinir Derneği, dokunma basıncı, vibrasyon, soğuk-sıcak duyusu, ısı ağrısı, soğuk ağrısı ve mekanik ağrıyı saptama eşiklerinin deri duyarlılığını nitelendirmek için kullanılmasını önermektedir[116].

Diyabetik Nöropatide Tedavi: Kısmen dayanılmaz ölçüde nöropatik ağrı ile birlikte bulunması ve önemli bir morbidite, mortalite artışı ve yaşam kalitesinin azalmasından sorumlu olması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturan PNP, dört diyabetik hastadan en az birini etkilemektedir.

Tedavi dört temel unsura dayanmaktadır:

1) Normoglisemiyi hedefleyen nedene yönelik tedavi

2) Patojenik mekanizmalara dayanan tedavi

3) Semptomatik tedavi

4) Risk faktörleri ve komplikasyonların önlenmesi[117].

Normoglisemiyi Hedefleyen Nedene Yönelik Tedavi: Bugün için diyabetik nöropatinin önlenmesi ve tedavisinde en etkin yöntem kan glikoz düzeyinin iyi kontrol altında tutulmasıdır. Yoğun diyabet tedavisinin, kronik diyabetik komplikasyonların önlenmesi ve ilerlemesi üzerinde gösterdiği etkilerin değerlendirildiği, uzun dönemli yedi prospektif araştırma yayınlanmıştır. Bu araştırmaların bulguları, tip 1 diyabetik hastalarda, yoğun diyabet tedavisinin PNP ve otonom nöropati gelişimini geciktirdiğini, ancak tamamen önlemediğini göstermektedir[118].

Optimal glisemik kontrolün elde edilmesine yönelik girişimler, diyabetik sınırlar içindeki belirli bir HbA1c eşiğini hedeflememeli, ancak "olabildiğince fazla sayıda diyabetik hastada, mümkün olduğunca erken dönemde normal glisemiye ulaşma hedefi güçlü bir olasılıktır" yaklaşımı izlenmelidir. Genel olarak yoğun diyabet tedavisi kilo alma riskinin orta derecede artışıyla ve hipoglisemiyle bağlantılıdır[119,120].

Patojenik mekanizmalara dayanan tedavi: Kısa süre önce yapılan deneysel araştırmaların bulguları, diyabetik nöropatinin çoğul faktörlü bir patogenezi olduğunu desteklemektedir. Klinik açıdan bakıldığında, çeşitli patogenetik mekanizmalara

dayanarak, bazıları randomize klinik çalışmalarda değerlendirilen tedavi yaklaşımları oluşturulmuştur.

Bu ilaçlar, semptomatik ağrı tedavisine yönelik olmaktan çok, altta yatan nöropatik süreçleri olumlu yönde etkilemek üzere tasarlanmıştır. ALA ve epalrestat semptomatik distal simetrik PNP tedavisinde kullanılmaktadır.

Ağrılı nöropatinin semptomatik tedavisi: Diyabetik nöropatiyle bağlantılı ağrı özellikle uyku ve yaşamdan alınan zevki önemli ölçüde engellemesi nedeniyle yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etki göstermektedir. Ağrı, sıklıkla hastaları tedavi talebi için motive etmesi nedeniyle, büyük klinik önem taşıyan subjektif bir semptomdur. Diyabetik PNP'deki ağrılı semptomlar, dikkate değer bir tedavi sorunu oluşturabilmektedir. Tek bir terapötik ajanın etkinliği kural oluşturmamaktadır ve basit analjezikler ağrıyı kontrol altına almak için çoğunlukla yetersiz kalmaktadır. Daha önce çeşitli tedavi şemaları önerilmiş, ancak bunların hiçbirinin geçerliliği onaylanmamıştır. Bununla birlikte mevcut tedavilerin hastalar basamaklı bir biçimde sunulması konusunda bir görüş birliği söz konusudur. Etkili ağrı tedavisi için ağrının giderilmesi ile maksimum etki görülmeksizin ortaya çıkan yan etkiler arasındaki olumlu denge göz önünde bulundurulmaktadır. Uygun tedavi seçimi konusunda herhangi bir karar vermeden önce, doğal öykünün tahmin edilmesine olanak sağlayacak şekilde, altta yatan nöropatik manifestasyonun tanısı konmalıdır. Diyabetik nöropatinin patojenik mekanizmalara dayanarak elde edilen ajanların aksine, semptomatik tedavisi için kullanılan ajanlar, altta yatan nöropatiyi olumlu yönde etkilemeksizin, ağrıyı modüle etmektedir. Ağrılı diyabetik nöropati için optimal diyabet kontrolü, alfa lipoik asit, trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri, antikonvülzanlar, opioidler, kapsaisin ve fizik tedavi etkili ve uygulanabilen tedavi seçenekleri arasındadır[121,122,123].

2.2. Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimulasyonu (TENS)

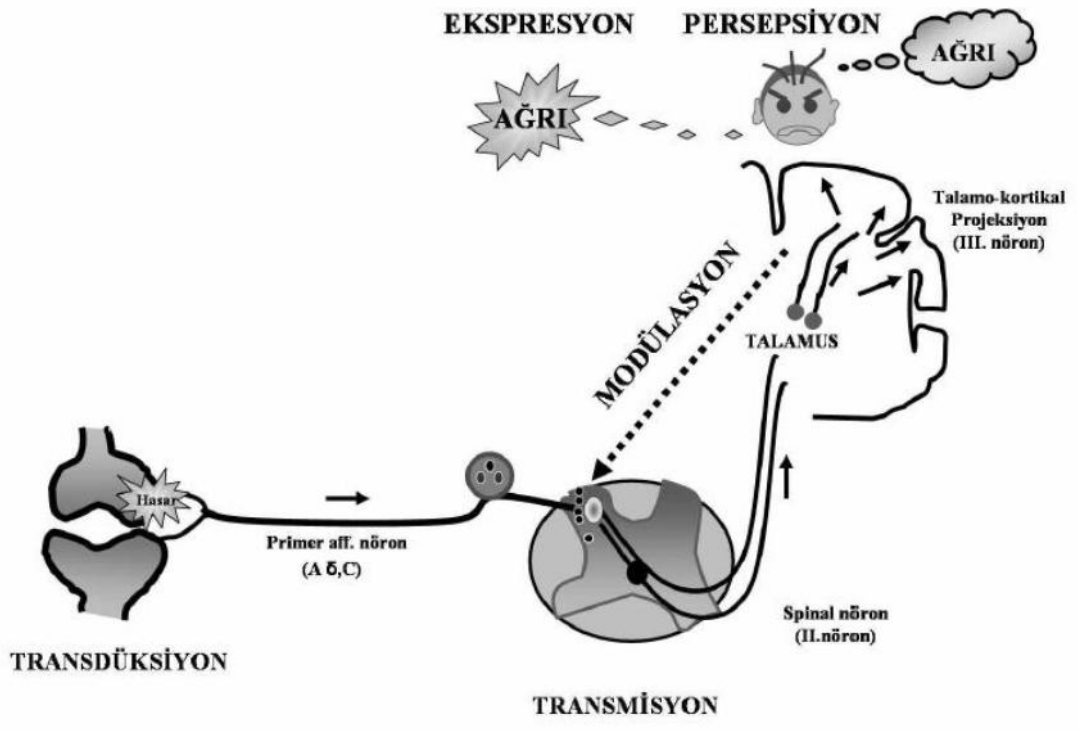
TENS portabl bir akım jeneratöründen gelen elektrik akımlarını, sağlam deriye karbon ya da içeriği yapışkanlı olan elektropedler aracılıyla ileten cihaz olarak tanımlanmaktadır. Bu genel terim içinde TENS benzeri cihazları da içinde barındırmaktadır. Bunlardan bazıları; girişimsel akım terapisi (IFT), mikroakım elektrik

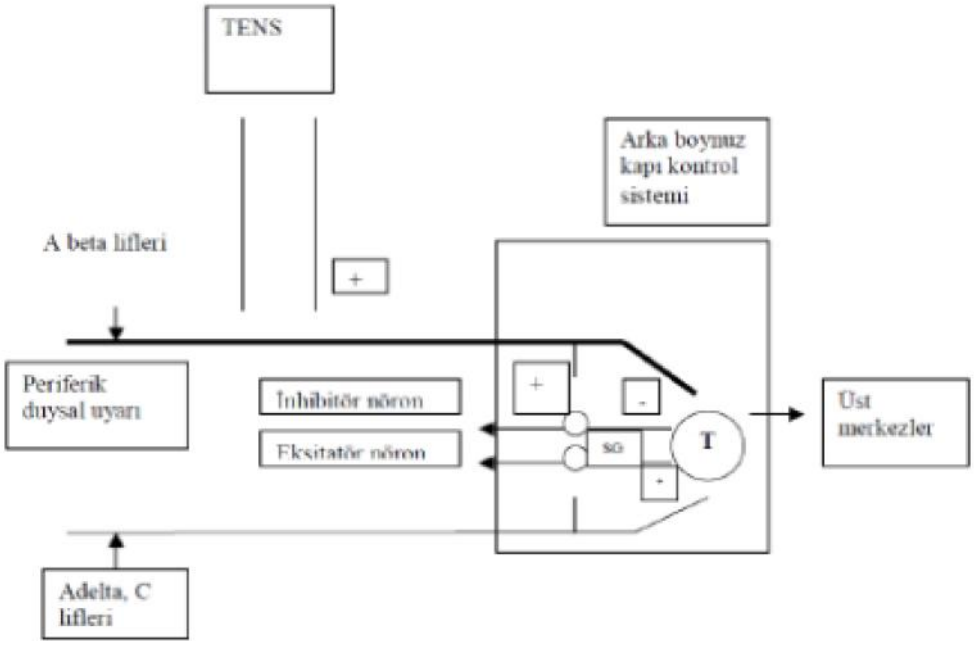
terapisi (MET), yüksek voltajlı frekanslı (galvanik) akımlar (HVPC), TENS-pens (özel yüksek voltajlı), transkraniyal elektriksel stimulasyon (TCES, özel Limoge akımları), Codetron, transkutanöz spinal elektroanaljezi (TSE), etkili potansiyel stimülasyon (APS), H-dalga (HWT) terapisidir[124]. Bu nedenle semptomatik ağrı kesici amaçlı kullanılan elektriksel stimulasyon olarak adlandırılması klinik tanımına daha uygundur[125].

2.2.1. Etki Mekanizması

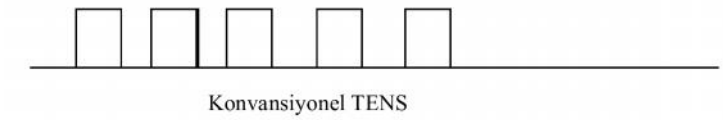
Kapı kontrol teorisi, endojen analjezi sistemi, anormal uyarılmış nöronların inhibisyonu ve afferent uyarıların yenilenmesi TENS'in ağrı algılamasını nasıl etkilediğini açıklamak için öne sürülen teorilerden bazılarıdır[126].

TENS'in etki mekanizmasının anlaşılabilmesi için, ağrı duyusunu alan ve kortekse taşıyan sensoriyal nöronlardan oluşan nosiseptif sistemin bilinmesi gerekir. Periferden kortekse kadar uzanan bu sistem; primer afferent sensoriyal nöron (I. Nöron grubu), spinal nöron (II. nöron grubu) ve talamo-kortikal projeksiyon nöron grubu (III. nöron grubu) olarak üç ana sensoriyal nöron grubundan oluşur (Şekil 2). Primer sensoryal afferent liflerin perifer uçları (nosiseptör) deri, subkutan doku, periost, eklem kapsülü, kas (çizgili ve düz), adventisya, plevra ve peritonda bulunur. Sensoriyal nöronlar; kalın çaplı, hızlı iletimli, düşük eşikli, mekanik uyarılara hassas olan A-beta lifleri, ince miyelinli, orta kalınlıkta, orta ileti hızındaki A-delta lifleri ve miyelinsiz, ince çaplı, yavaş iletimli C liflerinden oluşur. Bu lifler medulla spinalisin dorsal boynuzunda (lamina I ve II, substantia gelatinosa) sonlanırlar[127].

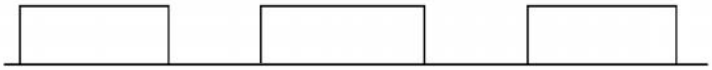

EKSPRESYON
PERSEPSİYON
AĞRI
AĞRI
Talamo-kortikal
Projeksiyon
(III. nöron)
MODÜLASYON
TALAMUS
Hasar
Primer aff. nöron
(A δ,C)
Spinal nöron
(II.nöron)
TRANSDÜKSİYON
TRANSMİSYON


TENS
Arka boynuz kapı kontrol sistemi
A beta lifleri
+
Periferik duysal uyarı
İnhibitör nöron
Eksitatör nöron
+
-
SG
T
+
Üst merkezler
Adelta, C lifleri

Tip	Frekans (Hz)	Dalga Genişliği (msn)	Amplitüd (mAmp)
Konvansiyonel	50-100	<200	Düşük
Akupunktura benzer	10-10	200-300	Yüksek
Kısa şiddetli (hiperstimulasyon)	50-100	100-200	Yüksek
Yüksek yoğunluklu	50-100	75-100	Yüksek
Ardıl pulsasyonlu (Patlayıcı uyaranlar)	1-10		
Modüle edilmiş	Değişken	<200	Değişken

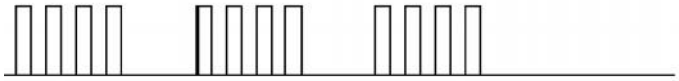


Konvansiyonel TENS



Konvansiyonel TENS

Kısa Yoğun TENS



Patlayıcı Burst TENS

Module TENS

2.2.3.1. Konvansiyonel (Geleneksel) TENS

Yüksek frekanslı, kısa akım geçiş süreli ve düşük amplitüdlü uyarı veren bu tip en yaygın kullanılan uygulama şeklidir. Frekansı genellikle 10-200 Hz, dalga boyu 100-200 msn kadar ve amplitüd yoğunluğu kontraksiyon oluşmadan, aşırı rahatsızlık hissi vermeden, hafif karıncalanma oluşturacak şiddette, 1-100 mA arasında uygulanır. Asıl kalın lifleri uyarır. Etkisi 30 dakikada başlar ve benzer şekilde tedavi kesildikten kısa bir süre sonra kaybolur. Tedavi ağrı devam ettiği sürece tüm gün uygulanabilir ancak 30 dakikalık aralıklarla verilmesi tavsiye edilmektedir. Analjezi süresi değişken olmakla birlikte 20 dakika süreyle uygulanan konvansiyonel TENS'in saatlerce süren analjezi sağladığı belirtilmektedir[126,133].

2.2.3.2. Akupunktur Benzeri TENS

Düşük frekans, yüksek şiddetle uyarı verir. Frekans 1-10 Hz, dalga boyu 0-200 ms olarak ayarlanır. Akım şiddeti hastanın tolere edebileceği maksimum yüksekliktedir ve genellikle gözle görülür bir kas kontraksiyonuna yol açar. Küçük çaplı C liflerini etkiler. Bu ağrının kontrol altına alınması birkaç saate kadar gecikebilir, ancak etkisi tedavi kesildikten sonra birkaç saat daha devam eder. Konvansiyonel TENS'e göre etkisi daha geç ortaya çıkar ve etkinliği daha uzun sürer ancak hastalar tarafından kolay tolere edilemediği için konvansiyonel TENS'e yanıt vermeyen hastalarda önerilmektedir. Tedavi süresi genellikle 30-60 dakikadır. Bu tip stimülasyonun endojen endorfin salınımını sağladığı düşünülmektedir[126,129].

2.2.3.3. Kısa, Şiddetli (Hiperstimülasyon) TENS

Yüksek frekansta ve yüksek şiddette uygulanır. Frekans 50-150 Hz, dalga boyu 100-200 msn, amplitüd tetanik veya belirgin kas kontraksiyonu oluşturur. Tedavi süreleri nadiren 15-30 dakikadan fazla tolere edilebilir[132].

2.2.3.4. Yüksek Yoğunluklu Ardıl Pulsasyonlu (patlayıcı uyaran) TENS

Yüksek (50-100 Hz) ve alçak frekanslı (1-10Hz) birbirini izleyen uyarılar verilir. Gözle görülür kas kontraksiyonuna neden olur. Ağrının azalmaya başlaması birkaç saate kadar gecikebilir ve tedavi kesildikten sonra saatlerce devam edebilir. Tedavi süresi 30-60 dakika arasındadır[129].

2.2.3.5. Modüle Edilmiş TENS

Tedavi sırasında frekans, dalga boyu, amplitüd gibi parametreler cihaz tarafından sürekli değiştirilir. Böylece hem konvansiyonel şekil, hem de akupunktur benzeri TENS aynı anda uygulanmış olur. En büyük avantajı hem yüzeyel hem derin sinir liflerini uyarmasıdır[132].

2.2.4. Endikasyonlar

Analjezik etkisi ile akut ve kronik ağrı tedavisinde kullanılan TENS, ayrıca anti-emetik etkisi ve kan akımını arttırması nedeniyle birçok alanda kullanılmaktadır. Endikasyonlar Tablo 7'de belirtilmiştir.

Tablo 7. TENS Endikasyonları

Akut ağrı	Kronik ağrı	Anti-emetik etki	Kan akımını arttırıcı etki
Postoperatif ağrı Doğum ağrısı Dismenore Muskuloskeletal ağrı Kemik kırıkları Dental prosedürler	Sırt ve bel ağrısı Periferik sinir yaralanmaları Postherpetik nevralji Trigeminal nevralji Kozalji Artrit Anjina pektoris Fasiyal sinir ağrısı Metastatik kemik ağrıları	Opioid tedavisine sekonder postoperatif bulantı kusma Kemoterapiye sekonder bulantı-kusma Sabah kusmaları Araç tutması	Rekonstruktif cerrahide iskeminin azaltılması Raynauld Hastalığı ya da diabetik nöropatiye bağlı semptomların azaltılması Ülser ve yara iyileşmesi

2.2.5. Kontrendikasyon ve Komplikasyonlar

Tanı konulmamış ağrı durumunda TENS önerilmemektedir. Genel olarak uygulama bölgesinde cilt intakt değilse ya da nöropati mevcutsa kullanılmamalıdır. Kalp pili olanlarda stimulasyon cihazı etkileyeceğinden önerilmese de, monitorizasyon ve dikkatli takip ile uygulanabileceği belirtilmiştir. Gebelik, epilepsi ve boyun bölgesinde uygulama yapılmaması önerilmektedir (Tablo 8).

TENS'in komplikasyonları oldukça nadirdir. Daha önceleri kullanılan karbon elektropedlere bağlı ciltte irritasyon % 33 kadar görülmüştür, fakat günümüzde kendinden yapışan, tek kullanımlık elektropedlerle bu komplikasyon oldukça nadir izlenmektedir[126].

Tablo 8. TENS Kontrendikasyonları

Hastalık	Nedeni
Tanımlanmamış ağrı	
Kalp pili kullanımı	Kalp pili ile TENS uyarımı karışabilir.
Kardiyak hastalık	Kardiyak sorunu olan hastalarda göğüs ön duvarı üzerine uygulanmamalıdır.
Boyun ön kısmı	Hipotansif vazovagal reflekse neden olabileceğinden karotis sinüs üzerinde veya yakınına uygulanmamalıdır.
Gebelik	Embriyo üzerine etkileri bilinmediğinden gebeliğin ilk 3 ayında ve uterus üzerindeki ciltte kullanılmamalıdır.
Epilepsi, geçici iskemik atak ve serebrovasküler olay	Baş ve boyun bölgesinde tedaviden kaçınılmalıdır.
Bölgesel alan sınırlamaları	Gözler ve mukozalar üzerine uygulanmamalıdır.
Nöropati, dermatit, egzema	Uygulama bölgesinde bulunuyorsa kullanılmamalıdır.
Ciltte irritasyon ve kızarıklık	Uygulama sırasında oluşursa kullanılmamalıdır.

2.3. Kronik Böbrek Hastalığı

Kronik böbrek hastalığı (KBH) ilerleyici bir böbrek hastalığı varlığında, böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonlarının kalıcı kaybı olarak tanımlanabilir[133]. Daha ayrıntılı bir tanımla; KBH; üç ay veya daha uzun süren böbrek hasarı veya glomerüler filtrasyon hızının (GFH) <60 ml/dak./1,73 m^2 olması durumu, böbrek hasarı ise patolojik anormalliklerin veya hasar göstergelerinin (kan veya idrar testleri veya görüntüleme çalışmaları gibi) varlığı olarak tanımlanmaktadır[134]. KBH, mutlak nefron sayısı ve fonksiyonlarındaki azalma ile sonuçlanan ve sıklıkla son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) götüren pek çok etyolojik sebebi olan, patofizyolojik bir süreçtir.

Kronik böbrek hastalığına yol açan primer nedenin saptanması her zaman mümkün olmaz. Böbrek hastalıklarının genellikle sinsi bir şekilde seyretmesi ve hekime ancak SDBY'nin geliştiği aşamada başvurulması bu durumun önde gelen sebebidir. SDBY geliştiği zaman ise böbrek biyopsisi yapmanın bir endikasyonu yoktur. Ayrıca, biyopsi yapılsa bile, çoğu kez nonspesifik bulgular ile karşılaşılır ve altta yatan sebep ortaya çıkarılamaz. O sebeple, ülkeden ülkeye degişmek üzere, KBH'lı hastaların % 20 ile % 35'inde altta yatan primer olayın saptanabilmesi mümkün olmaz. KBH birçok nedenle gelişebilir. Obstrüktif üropati, primer interstisyel nefrit ve iskemik nefropati gibi nonglomerüler hastalıklar sıklıkla yeni başlayan hipertansiyon ya da asemptomatik hematüri nedeni ile yapılan araştırma esnasında saptanır. Proteinüri ya da nefrotik sendromla ortaya çıkan fakat infeksiyon, kollajen-vasküler hastalık veya malignite bulgusu olmayan hastalarda idyopatik glomerülonefrit olasılığı vardır. Primer böbrek

hastalıgı olan hastalar ya asemptomatik ya da kronik böbrek hastalıgının non-spesifik semptomlarına sahip oldukları için, tanı için sıklıkla böbrek biyopsisi gerekir. Sekonder böbrek hastalıkları tam bir anamnez ve fizik muayene ile birlikte rutin kan analizleri olguların % 60-70'den fazlasında KBH'nın etyolojisini ortaya koyar. Hipertansiyon ve diyabet genellikle KBH'na neden olmadan önce en az 10 yıllık hikâyeye sahiptir. SDBY'ne neden olan hipertansiyon, sıklıkla kontrolsüz ve akselere hipertansiyondur. Anamnez, analjezikler ya da ağır metaller gibi nefrotoksinlere maruz kalmayı veya lupus, orak hücreli anemi ya da malignite gibi sistemik hastalıklara ait bulguları ortaya çıkabilir[135].

Bu nedenlerin sıklığı ülkelere göre degişmektedir. Amerika Birlesik Devletleri (ABD)'nde SDBY nedenleri arasında diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon ilk sıralarda yer almaktadır. (Tablo 9) [136, 137, 138, 139]. Ülkemizdeki SDBY sebepleri Tablo 10'da verilmiştir[140,141,142].

Tablo 9. ABD, Japonya ve Avrupa Ülkelerinde Kronik Böbrek Yetmezliği Nedenleri (%)

Etyoloji	ABD	Avrupa	Japonya
Kronik glomerülonefrit	8.3	13.9	33.4
Diyabetes mellitus	44.4	20.1	35.7
Hipertansiyon	26.3	16.3	7.3
Ürolojik nedenler	1.6	-	-
Kistik hastalık	2.3	5.8	2.4
Kronik interstisyel nefrit	-	10.3	-
Diğerleri (nedeni belli)	11.1	14.5	11.1
Nedeni belli olmayanlar	5.9	19	10.1

Tablo 10. Türkiye'deki SDBY Nedenleri (2003)

Etiyoloji	% Oranı
Kr. Glomerülonefrit	% 15,9
Diyabetes mellitus	% 22,8
Hipertansiyon	% 16,7
Ürolojik nedenler	% 9,5
Kistik hastalık	% 2,8
Kronik interstisyel nefrit	% 5,9
Diğerleri (nedeni belli)	% 8,2
Nedeni belli olmayanlar	% 18,2

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. KBH'dan etkilenmeyen organ veya sistem yok gibidir. Klinik açıdan KBH, asemptomatik böbrek fonksiyon azalmasından, üremiye kadar degişen bir spektrum gösterir. Böbrek yetmezliğinin evreleri birbiri içine girmiş olup kesin sınırlarla ayrılması mümkün değildir. Ancak, fonksiyonel değişikliklere göre evrelendirmek klinik açıdan yararlıdır (Tablo 11). KBH'nın erken evresinde sadece böbreğin fonksiyonel rezervinde azalma vardır. Böbreğin eksresyon, biyolojik ve regülatuar fonksiyonları genellikle iyi olduğu için klinik belirti veya bulgu görülmez. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dk'nın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir.

Tablo 11. Son Dönem Böbrek Yetmezliği Evreleri

Evre 1	GFR 90 ml/dk	Böbrek hasarı ile birlikte normal veya artmış, GFR
Evre 2	GFR 60-89 ml/dk	Kanıtlanmış böbrek hasarı
Evre 3	GFR 30-59 ml/dk	Orta derecede böbrek hastalığı
Evre 4	GFR 15-29 ml/dk	Şiddetli böbrek hastalığı
Evre 5	GFR < 15 ml/dk	Son dönem böbrek yetmezliği

Böbreğin kronik hastalıklarının % 90'ından fazlası SDBY ile sonuçlanır (Tablo 12)[139].

Tablo 12. KBH Ortaya Çıkışı ve SDBY İlerleyişine Etkili Faktörler

• Etnik köken ve ırk	• Cinsiyet	• Düşük sosyoekonomik düz
• Sigara içmek	• Alkol alışkanlığı	• Aile öyküsü
• Analjezik bağımlılığı	• Uyuşturucu alışkanlığı	• İleri yaş
• Oksidatif stres	• Hiperlipidemi	• İnsülin direnci
• Anemi	• Proteinuri	• Yüksek kan basıncı

SDBY, böbrek fonksiyonlarının geriye dönüşümsüz kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz ve transplantasyon gibi renal replasman tedavilerinin (RRT) uygulandığı klinik bir tablodur.

Üremi ise akut veya KBH sonucu oluşan ve tüm organlardaki fonksiyon bozukluğunu yansıtan klinik ve laboratuar bir sendromu tanımlar. Akut hasarlanmayı takiben böbrek, fonksiyonlarını tekrar düzelebilir.

2.3.1. Fizyopatolojisi

Terminal dönem böbrek histolojik bulgular, asıl patolojiyi belirtmekte yetersiz kalır.

Bu gözlem, primer lezyonun terminal dönem böbrek hastalığınınn meydana gelişinde tek sebep olmadığını, başka sorumlu mekanizmaların morfolojik yanıtlara yol açtığı fikrini destekler. Fazla miktarlarda ekstraselüler matriks birikmesi sonucunda glomerüller sklerotik bir hal almıştır. Periglomerüler bölge ve interstisiyum sklerotiktir. Interstisiyumda ayrıca makrofaj ve lenfosit intfiltrasyonu ile birlikte imflamasyon vardır. Tubuluslar, çoğunluk itibariyle atrofiktir, kalan fonksiyonel tubuluslar ise hipertrofiktir. Total böbrek kitlesinin zarar görmesinden sonra, adaptif değişiklikler, kalan nefronların da bozulmasına yol açar (Hemodinamik Teori). Bu teoriye göre kompansatuvar glomerüler hiperperfüzyon ve hiperfiltrasyon, glomerüler hipertansiyonla birlikte, proteinürinin artmasına ve progressif glomerüler skleroza yol açar. Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmaların sonuçlarına göre, diyet proteinin kısıtlanması ve hipertansiyonun azaltılması, hastalığın progresyonunu önlemekte veya yavaşlatmaktadır. Bu sonuçlar hiperfiltrasyon ve glomerüler hipertansiyonun azalması ile açıklanmaktadır[143]. KBH fizyopatolojisini incelemek için geliştirilen sıçan modelleri kullanılarak, hastalık için diğer risk faktörleri (progression parameters) de açıklığa kavuşturulmuştur (Tablo 13).

Tablo 13. Böbrek Hastalığında Risk Faktörleri

1. Sistemik Hipertansiyon
2. Glomerüler Hipertansiyon
3. Proteinüri
4. Hiperlipidemi
5. Diyet proteini
6. Intraglomüler koagulasyon
7. Interstisiyel nefrit

2.3.1.1. Morfolojik Özellikler

Morfoloji olarak progresif böbrek hastalığı iki büyük patolojik olay içerir:

1) Mezenşimal bölgenin genişlemesi dolayısıyla glomerüler kapillerler daralmıştır. Mezenşimal bölgedeki genişleme mezanşimal matriks birikmesindendir. Bu matriks içinde tip IV ve V kollajen, fibronektin, laminin, heparin sülfat, kondroitin sulfat proteoglikanlar mevcuttur[144]. Bunlardan başka mezanşimal hücre poliferasyonu ve kemik iliğinden gelen makrofajların birikmesi de söz konusudur[145]. Mezenşimal hücrelerin poliferasyonu, ekstrasellüler matriksin birikmesi ve makrofaj infiltrasyon birbirleri ile ilgili olaylardır.

2) İkinci komponent, ekstrasellüler matriksin progressif yıkılmasıdır[146]. Morfometrik çalışmalar, insan böbrek dokusunda renal disfonksiyonun yaygınlığı ile tubulo-interstisyel hastalığın derecesi arasında çarpıcı bir korelasyon olduğunu göstermiştir[147,148]. Obstrüktif üropati, analjezik böbreği, piyelonefrit gibi olaylarda lezyon, tubulointersitisyumdadır. Bu hastalıklarda insterstisiyel hastalık, böbrek fonksiyonları kaybında merkezi bir rol oynar. İster primer, ister sekonder olsun, interstisyumdaki değişiklikler, glomerüler mezenşimde olduğu gibi, interstisiyel fibroblastların poliferasyonu, matriks depolanmasını artması, makrofaj ve lenfosit infiltrasyonunu içerir. Moleküler faktörler mezenşimal ve interstisyel hücre poliferasyonu ve ekstrasellüler matriks depolanmasından çeşitli hormonlar, growth faktörler, sitokinler ve biyolojik olarak aktif lipidler sorumludur. Bu bilgiler, büyük ölçüde in vitro çalışmalardan elde edilmıştir, fakat immünohistokimyasal, in-situ hibridizasyon ve transgenik hayvanlarda yapılan invivo çalışmalar da vardır.

2.3.1.2. Tranforming Growth Faktör - B

Makrofaj ve trombositleride içeren bazı hücrelerde sentez edilen 25 kDa büyüklüğünde homodimer bir moleküldür[149]. TGF-B keza glomerül mezenşim hücrelerinde de sentez edilir. Bu peptid, hedef hücrenin poliferasyon durumuna bağlı olarak ve diğer growth faktörlerin varlığı veya yokluğu ile ilgi olarak bifonksiyonel modülatör gibi etki eder. Tüm glomerüler hücre tipleri ve renal interstisiyel fibroblastlar dahil çoğu hücreler, TGF-B için reseptör ihtiva ederler. TGF-B kültürlerde mezenşimal hücre proliferasyonunu inhibe eder, fakat bu hücrelerin kollagen ve fibronektin sentezini uyardığı gösterilmiştir[150].

Antitimosit serum injeksiyonu yapılarak 1-28 gün içinde mezanşioproliferatif glomerulonefrit oluşturulmuş sıçan modellerinde, glomerüllerde proteoglikan sentezinin kontrollerin 50 katı kadar arttığı gösterilmiştir.

Fibronektin sentezi de artar. Bu artışların, TGF-B ile durdurulduğu gösterilmiştir. Yine mezanşioproliferatif glomerülonefrit modellerinde TGF-B antikorlarının injeksiyonu ile hastalığın belirgin olarak durduruldugu gosterilmiştir[151].

2.3.1.3. İnsulin-like Growth Faktör - 1 (IGF-l)

IGF-1, karaciğerde sentez edilir ve dolaşımdaki miktarı growth hormon tarafından kontrol edilir. Esas olarak toplayıcı tüplerde bulunursada çeşitli tip fibroblastlar ve mezanşimal hücrelerde de sentez edilmektedir. Ayrıca, mezanşimal hücreler, endotel hücreleri, proksimal tüp hücreleri, intertisiyel fibrolastlar IGF-1 için reseptör içerirler. IGF-l, mezanşimal hücre kültürlerinde mitojenik olduğu için, IGF-l'in aşırı yapımı, transgenik hayvanlarda böbrek ve glomerülerin büyümesine yol açar.

Böbrek için zararlı diğer mekanizmalar söz konusu değilse tek başına IGF-1 'in morfoloji ve fonksiyonel zararı fazla değildir. IGF-1, böbrek dokusu subtotal çıkarıldığında, kalan böbrek dokusunda glomerülerin hipertrofik cevabına yol açar[150]. Diyette protein kısıtlaması yapılmış insan ve hayvanlarda, IGF-1'in plazma konsantrasyonu belirgin olarak azalır ve hastalık progresyonu geriler[21].

Glomerüler hipertrofik, glomerül sklerozu için bir risk faktörü oldugundan, IGF-1, gerek endokrin gerekse otokrin glomerüler growth faktör olarak patojenik bir role sahiptir. IGF-1, sonuç olarak hastalık progresyonunu arttırır.

2.3.1.4. Platelet - Derived Growth Faktör (PDGF)

Trombositlerin alfa granüllerinden salgılanan bu potent mitojen, aynı zamanda monosit, makrofaj ve renal kapiller endotel hücrelerinde de sentez edilir[156]. PDGF, mezanşim hücreleri, düz kas hücreleri ve interstisiyel hücreler için mitojendir[152].

Kronik rejeksiyon gösteren böbrek glomerüllerinde PDGF reseptörlerinin immun boyanmasının arttığı gösterilmiştir[154]. PDGF, böbrek epitel hücrelerinde de kollagen sentezini arttırmaktadır. Growth faktör ve sitokinlere cevap olarak matriks sentezinin ve hücre proliferasyonunun artması, hastalığın ilerlemesinde anahtar rol oynamaktadır. Hastalığın ilerlemesinde temel sorunlu olay glomerül hipertrofisidir.

Minimal-change lezyon ve fokal glomerüler sklerozda böbrek biyopsi örneklerinin morfometrik analizleri, glomerüler sklerozda glomerüllerin daha büyük olduğunu göstermiştir. Glomerül büyüklüğü ve progresyon arasındaki benzer korelasyon, tip 1 diabetes mellitus, obezite ve kronik reflü nefropatide de gösterilmiştir[155]. Bu çalışmalar "Oligomeganephronia" hipotezini ortaya çıkarmıştır. Bu hastalıkda nefron sayısında belirli azalma vardır. Büyümüş nefroların glomerüleri ağır fokal gIomerüler skleroza dönüşür[156].

2.3.2. Risk Faktörleri

Sistemik ve glomerüler hipertansiyon genetik hipertansif sıçanlarda altta yatan renal bir patoloji olmadan da proteinüri ve gIomerülosklerozz vardır. Altta yatan bir böbrek hastalığı hipertansiyonla komplike olgusunda böbrek hastalıgının gidişinin süratle kötüleştiğinin kuvvetli delilleri vardır. Bu sonuçlar, nefrotosik serum nefriti, immun kompleks hastalığı, diyabetik nefropati, subtotal nefrektomi nedeniyle hipertansif kılınmış deney hayvanlarındaki çalışmalara dayanmaktadır. Son zamanlara kadar, sistemik hipertansiyonun böbrek yapı ve fonksiyonlarına ters etkisini vazokonstrüksiyon ve arterioler nefrosklerozis nedeniyle olduğu düşünülüyordu.

Sıçan modellerinde yapılan çalışmalar, tek bir glomerüler hiperperfüzyon yapmak ve glomerül kapiller basıncını artırmak suretiyle hipertansiyon oluşturulduğunu göstermektedir. Sistemik hipertansiyon minimal veya hafifçe yükseldiğinde, glomerüler perfüzyon ve glomerüler kapiller basıncın artması benzer olaya dayanmaktadır ve antihipertansif tedaviyle kan basıncının kontrolu glomerüler hasarın azalmasına bu mekanizmayla etki etmektedir[157].

Antihipertansif tedavinin faydalı etkilerinin bilinmesine rağmen, moleküler veya sellüler seviyede mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Glomerüller hipertrofi oluşturulan hayvan modellerinde glomerüler kapiller basıncın % 500 kadar arttığı ölçülmüştür. Bu mekanik stimülasyon, hücre şekli, bölünmesi ve hücre biyokimyasında değişiklikler gibi biyolojik cevapları başlatabilir ve bu da ekstrasellüler matriks sentezine yol açar[158]. Glomerüler hipertansiyon ve hiperfiltrasyon, glomerül endotel, epitel ve mezenşim hücrelerinde değişikliklere yol açar. Keza mekanik etki endotel hücrelerinde hasara yol açarak trombositlerin aktive olmasına ve intraglomerüler koagulasyona yol açarak çevre hücreler için de mitojen ve modifiye edici olan PDFG ve

TGF-Alfa sentezine sebep olmasıyla birçok faktörün salınmasına sebep olur. Böbrek hastalığı ile birlikte hipertansiyon birlikte olduğunda, hipertansiyon ACEİ veya kalsiyum kanal blokerleri ile tedavi edildiğinde, intraglomerüler hemodinami ve glomerüler hipertrofinin düzeldiği gözlenmiştir. ACEİ, glomeruler kapiller basıncı, kalsiyum antagonistlerine göre daha fazla düşürür. Bu yüzden kronik böbrek yetmezliğinde kullanımları sınırlıdır.

Kalsiyum antagonistleri ise aterogenezisi ve trombosit agregasyonunu inhibe eder ve böbrekte reaktif oksijen radikalleri oluşumunu azaltır[159].

2.3.2.1. Proteinüri

Progressif böbrek hastalığı ile ilgili deneysel çalışmalar, subtotal nefrektomize ve streptozotosin ile oluşturulmuş diyabetle yapılır ki bunlarda hastalığın erken fazında glomerüler permeabilite bozukluğu vardır. Proteinüri, elektron ve ışık mikroskobunda gösterilebilen epitel ve mezenşim hücreleri harabiyetinde görülür[160]. Antihipertansif tedavi ve diyette protein kısıtlayıcı yaklaşımlar bu modellerde protienüriyi anlamlı şekilde azaltırlar. Böylece, proteinürinin glomerül hasarını gösteren bir işaretleyicimi yoksa eşlik eden bir bulgu mu olduğu sorusu akla gelir.

Proteinüri, glomerül ve proksimal tüp epitelinin bozulması ile çeşitli tip proteinlerin anormal filtrasyon bariyerinden geçmesi sonucu meydana gelir. Proksimal tubulusun reabzorptif kapasitesini aşan miktarda proteinüri, distal nefronda silendir oluşumuna ve epitelial hasara, bu da inflamasyona yol açar[160].

Bu hipotezi destekleyen bir model, "Puromycin Nephrosis"e tübülointerstisiyel hasarla proteinüri arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermektedir[160]. Çeşitli çalışmalar, proteinüri ile birlikte mezenşimde makromoleküllerin de tutulduğunu göstermiştir. Dolaşan makromoleküllerin mezenşimde atması, matriks sentezinin artması ve mezenşim hücre proliferasyonu için bir stimülüs teşkil eder[160].

Proteinüriyi azaltan antihipertansif tedavi ve diyette protein kısıtlanması gibi tedbirler, mezenşimal bölgede makromoleküllerın azalmasına yol açar.

2.3.2.2. Hiperlipidemi

Bazı hayvan türlerinde, diyetteki kolesterolün arttırılması, hafif glomerülosklerozz ve proteinüriye yol açar, ancak progressif böbrek lezyonu meydana

getirmez. Halbuki böbrek hastalığı olan deney hayvanlarında bu uygulama, progressif nefron yıkımına yol açar. Lipid düşürücu ilaçlar, glomerüler hasarı azaltır[161]. Bu etkiden sorumlu spesifik bir lipid veya lipoprotein bilinmemektedir. Spontan hiperlipemik obez Zucker sıçanlarında, çok erken yaşlarda mezenşim hücre sayısı ve mezenşimal matriksde artma söz konusudur. Bu erken lezyonlar antilipemik tedaviyle gerilerler.

Bu hayvanların böbrek mezenşiminde daha çok sayıda makrofajlar bulunur. Hiperkolesterolemi, monositlerin endotel hücrelerine yapışmalarının ve subendotelial mesafeye migrasyonlarını teşvik eder ayrıca, makrofajlar, LDL kolesterol tarafından aktive edilir ve biyolojik olarak aktif eikosannoidleri ve çeşitli peptid maddeleri salarlar. Okside LDL-kolesterol, mezenşim hücre kültürleri için sitotoksittir ve renal patolojinin progresyonunu sağlar. Erken çalışmalar, okside LDL'nin glomerüler injurideki patojenik rolünü göstermiştir ve probukol'ün bir antioksidan lipid düşürücü ajanı invivo protektif etkisini, dolaşımdaki kolestroldan bağımsız olarak meydana geldiğini göstermiştir[161].

Hiperkolesterolemiden bağımsız olarak diyetteki yağ asidi alımının değiştirilmesi, böbrek hastalığının gelişmesini modifiye eder. Subtotal nefrektomize hayvanlarda diyetle alınan araşidonik asit prekürsor linoleik asıtın az olması, renal fonsiyon bozuklugunu artırmaktadır[162]. Bu çalışmalar, araşidonik asit metabolitlerinin, özellikle prostoglandinlerin, yararlı etkilerini telkin etmektedir.

Diyette esansiyel yağ asitleri eksikliği, çeşitli deneysel böbrek modellerinde koruyucu etki yapmaktadır. Esansiyel yağ asitleri eksikligi, mezenşim ve interstisyumda makrofajların yerleşmesini önlemektedir[162].

2.3.2.3. Diyet Proteini ve Fosfatlar

Test edilen deney hayvanlarında diyetteki proteinin kısıtlaması, böbrek hastalığının ilerlemesini engellemektedir[163]. Bu koruyucu etki için çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür.

a. Hiperfiltrasyon ve glomerüler basıncın azalması sonucunda glomerüler hemodinamiğin düzelmesi,

b. Glomerüler eikosanoid yapımının azalması,

c. Proteinürinin azalarak selektif permabilitesinin korunması,

d. Hiperlipideminin azalması,

e. Dolaşımdaki ve muhtemelen intrarenal IGF-I'nın azalması,

f. Glomerüler hipertrofinin önlenmesi.

Bu faktörlerin her birinin tek tek etkisi iyi bilinmekle beraber, multifaktöriyel yararlarının muhtemel olduğu ileri sürülmektedir. Subtotal nefrektomili sıçan ve köpeklerde diyetle alınan fosfatın sınırlandırılması, kronik böbrek yetmezliğine gidişi yavaşlatmaktadır[164,165]. İnsanlarda diyet fosfatının azaltılması güçlük arzettiğinden, bunu test etmek zordur. Deney hayvanlarında kalsiyum ve fosforun tübüler lümen, parankim hücre sitoplâzması ve interstisyumda presipite olmasının hücre fonksiyonların bozduğu, kalsiyumun sitotoksik etki ile hücre ölümüne yol açtığı, intertisiyel inflamasyon ve müteakiben fibrozise yol açtığı gösterilmiştir[164,165].

İntraglomerüler koagulasyon trombosit agregasyonunun tromboksan inhibitörleri ile inhibisyonu veya heparin ve varfarinle intravasküler koagülasyonun önlenmesi, subtotal nefrektomize sıçanlarda rezidüel nefron yapı ve fonksiyonlarının korumaktadır[166]. Mamafih heparinin yararlı etkisinin antikoagülan özelliğinden kaynaklanmadığını, çünkü antikoagulan özelligi olmayan bir derivesinin de aynı koruyucu etkiye sahip olduğu bildirilmektedir.

Hücre kültürlerinde heparinin, mezenşimal hücrelerin çoğalmasını suprese ettiği ve mezenşimal matriks sentezini azaltığı gösterilmiştir[35]. Trombosit agregasyonunun önlenmesinin faydalı etkileri, PDGF ve diğer growth faktörlerin salınmasını önlemek yoluyladır. Trombin, endotel hücrelerini PDGF salgılamak üzere aktive ettiğinden, trombin oluşumunun önlemesi de koruyucu olacaktır.

2.3.2.4. İntersitisyel Nefrit

Hastalığın progresyon göstermesi için diğer bir risk faktörü interstisyel hasardır. Daha önce bahsedildiği gibi çeşitli deneysel modellerde ve insan böbrek patolojisinde esas lezyon tübülointerstisiyel bölgededir. Glomerüler lezyonla birlikte veya onu takip eden dönemde görülen tübulointerstisyel lezyonların sebebi iyi anlaşılamamıştır. Bu konuda çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür[36]. Bir olası mekanizma glomerüler veya kros reaksiyon veren bir antijenin olmasıdır. Böyle bir mekanizma tüp epitel hücreleri veya intertisiyel hücreleri destrüksiyona uğratan otoimmun bir olay başlatacaktır. İkinci olası bir mekanizma tübülointerstisiyel bölgede nefritojenik antijenlerin meydana gelmesidir.

Tüp epitel hücre yüzeylerinde Majör Histocompatibilite II. sınıf antijenlerinin olması bu olasılığı açıklamaktadır.

Üçüncü bir olasılık, glomerüllerden tübülointerstisiyel bölgeye, immün kompleksler ve bunlarla birlikte aktive edilmiş kompleman ve inflamatuar mediatörlerin, muhtemelen lenfatikler yoluyla geçmesidir. Bu mekanizma, infiltre tübülointerstisiyel bölgede akut iltihap hücreleri, makrofajlar ve T hücrelerinin bulunmasını açıklar. Sitokin ve growth faktörlerin etkileriyle epitelial ve interstisiyel hücre değişiklikleri terminal böbrek hastalığının tübülointerstisyel değişikliklerine yol açabilir diye düşünülmektedir.

Üremik Semptomların Patogenezi: Kronik böbrek hastalığı sadece böbrek islevlerinde değil tüm vücut işlevlerinde bozukluğa neden olur. Böbrek yetmezliği geliştikçe böbreklerin fizyolojik, biyokimyasal ve hormonal islevlerinde ilerleyici bir kayıp oluşur. Bunun sonucunda normalde sağlıklı böbrekler tarafından vücuttan atılan metabolitler birikmeye başlar[(168)].

Üremik semptomların patogenezinden çesitli toksinler sorumlu tutulmuştur. Üremide biriken solütler molekül ağırlıklarına göre düşük (300 dalton), orta (300-12.000 dalton) ve yüksek (>12.000 dalton) olmak üzere üç gruba ayrılır. Üremik semptomlardan, orta molekül ağırlıkla solütlerin daha çok sorumlu olduğu iddia edilmiştir. Böbrek yetmezliğinde orta molekül ağırlıkla solütlerin birikmesinin nedeni, bu maddelerin böbrek aracılığı ile atılması ve/veya böbrekte yıkılmasıdır.

2.3.3. Klinik Özellikler

Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. KBY'nden etkilenmeyen organ veya sistem yok kabul edilebilir. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir.

Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dakika olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Glomerüler filtrasyon değeri 5-10 ml/dakikaya inince SDBY'nden bahsedilir ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar. Böbreğin ilk bozulan fonksiyonlarından birisi idrarı konsantre etme yeteneğinin azalmasıdır; diurnal ritm bozulur ve hastalarda noktüri başlar. KBY olan

hastalarda SDBY'ne kadar su, sodyum ve potasyum dengesi normal koşullarda korunur ancak alt ve üst sınır limitleri azalmıştır. Örneğin sağlıklı bir insan kısa sürede 3 litre sıvı alsa kısa sürede bu sıvıyı vücuttan uzaklaştırabilirken bu miktar sıvı alımı kronik böbrek yetmezliği olan bir hastada hipervolemiye yol açabilir. Tuzsuz diyetle sağlıklı bir insanın idrarla tuz kaybı birkaç günde ihmal edilebilir düzeye gelirken kronik böbrek yetmezliği olan bir hasta tuz kaybetmeye devam eder ve kısa sürede hiponatremi gelişebilir.

Distal tübüli ve kolonda, aldosteron ve diğer faktörlerin etkisi ile potasyum dengesi korunmaya çalışılır ve glomerüler filtrasyon değeri 5 ml/dakikanın üzerinde iken hiperpotasemi nadiren gelişir.

Ancak infeksiyon, hemoliz veya beklemiş kan transfüzyonu gibi nedenlerle potasyum yüklenmesi durumlarında kolaylıkla hiperpotasemi gelişir.

Kompansatris mekanizmalar sonucu glomerüler filtrasyon değeri 30 ml/dakikanın üzerinde iken genellikle metabolik asidoz gelişmez yani sınırlı bir regülasyon vardır. Metabolik asidozun temel nedeni amonyum sentezinin yetersiz olmasıdır. Nefron başı üretilen amonyum artmasına rağmen nefron sayısı azaldığı için toplam amonyum üretimi azalmıştır. Glomerüler filtrasyon değeri 20-30 ml/dakika arasında iken anyon açığı normal metabolik asidoz gözlenirken glomerüler filtrasyon değerinin 20 ml/dakika altına inmesi durumunda anyon açığı artmış metabolik asidoz gelişir.

KBY seyrinde görülen iyon metabolizması bozuklukları sonucu gelişen metabolik kemik hastalığı için üremik kemik hastalığı terimi kullanılmaktadır. Üremik kemik hastalığı, yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığı (sekonder hiperparatiroidizm), osteomalazik tip kemik hastalığı, alüminyuma bağlı ve bağımsız düşük dönüşüm hızlı (adinamik) kemik hastalığı olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Mikst (mixed, karışık) formlar da görülebilmektedir.

Tablo 14. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Klinik Özellikleri

SIVI-ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI Hipovolemi, hipervolemi, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi
SİNİR SİSTEMİ Stupor, koma, konuşma bozuklukları, uyku bozuklukları, demans, konvülsiyon, polinöropati, başağrısı, sersemlik, irritabilite, kramp, konsantrasyon bozuklukları, yorgunluk, meningism, huzursuz bacak (restless leg) sendromu, tik, tremor, myoklonus, ter fonksiyonlarında bozulma, ruhsal bozukluklar
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM Hıçkırık, parotit, gastrit, iştahsızlık, stomatit, pankreatit, ülser, bulantı, kusma, gastrointestinal kanama, kronik hepatit, motilite bozuklukları, özafajit (kandida, herpes...), intestinal obstrüksiyon, perforasyon, asit
HEMATOLOJİ-İMMÜNOLOJİ Normokrom normositer anemi, eritrosit frajilitesinde artış, kanama, lenfopeni, infeksiyonlara yatkınlık, immün hastalıkların yatışması, kanser, mikrositik anemi (alüminyuma bağlı), aşıyla sağlanan immünitede azalma, tüberkülin gibi tanısal testlerde bozulma
KARDİYOVASKÜLER SİSTEM Perikardit, ödem, hipertansiyon, kardiyomyopati, hızlanmış atheroskleroz, aritmi, kapak hastalığı
PULMONER SİSTEM Plevral sıvı, üremik akciğer, pulmoner ödem
CİLT Kaşıntı, gecikmiş yara iyileşmesi, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, üremik döküntü, ülserasyon, cilt nekroz, kalsifilaksis
METABOLİK-ENDOKRİN SİSTEM Glukoz intoleransı, hiperlipidemi, hiperparatiroidi, büyüme geriliği, hipogonadizm, impotans, libido azalması, hiperürisemi, malnütrisyon, hiperprolaktinemi
KEMİK Üremik kemik hastalığı, hiperparatiroidi, amiloidoz (beta2-mikroglobülin), D vitamini metabolizması bozuklukları, artrit
DİĞER Susuzluk, kilo kaybı, hipotermi, üremik ağız kokusu, miyopati, yumuşak doku kalsifikasyonu, akkiz renal kistik hastalık, karpal tünel sendromu, noktüri

KBH'nın erken dönemlerinden itibaren fonksiyonel nefron sayısındaki azalma ile birlikte fosfat retansiyonuna yatkınlık gelişir. Bu durum sekonder hiperparatiroidizm ile kompanse edilir. Erken dönemde sekonder hiperparatiroidizm gelişiminden nefron başına düşen fosfat miktarının artması sonucu böbrek tübüli hücresinde 1-alfa hidroksilaz enziminin inhibe olması büyük oranda sorumlu tutulmaktadır. Bu enzimin aktivitesindeki azalma kalsitriol (1,25 dihidroksi D vit) düzeylerinde düşmeye neden olmaktadır. Kalsitriolun paratiroid bezinde reseptörleri vardır ve paratiroid hücrelerinin kalsiyuma duyarlılığını artırır, PTH mRNA sentezini baskılar. Genellikle glomerüler filtrasyon değerinin 25-30 ml/dk düzeylerine düşmesiyle sekonder hiperparatiroidizme rağmen kan fosfor düzeyleri yükselmeye başlar ve fizikokimyasal dengesizlik sonucu gelişen hipokalsemi hiperparatiroidizmi daha ağırlaştırır. Paratiroid hücrelerinde iyonize

kalsiyum düzeyini algılayan reseptörler gösterilmiş olup, fosfor için de özgül reseptörler olduğu sanılmaktadır[3].

Yüksek dönüşüm hızlı kemik hastalığının histolojik incelemesinde hem osteoblastik hem de osteoklastik aktivitede artış, fibrozis ve kist formasyonu gözlenebilir. Kemik, kas ve eklem ağrıları görülebilir, kırık oluşumu sık değildir.

Serum kalsiyum ve fosfor değerlerinin çarpımı yüksekse (Ca X P > 60) şiddetli kaşıntı, metastatik kalsifikasyonlar, deri nekrozu gözlenebilir. Nadiren kuadriseps ve aşil tendon rüptürleri olabilir.

Osteomalazik kemik hastalığı daha nadir görülür. D vitamini eksikliği, malabsorbsiyon, epiteliyal 1-alfa hidroksilaz aktivitesindeki azalma, proteinüri nedeniyle D vitamini bağlayan proteinin kaybı gibi nedenlere bağlanmaktadır.

Kemik histolojisinde osteoid artışı ve mineralizasyon defekti izlenir. Kliniğe proksimal miyopati, kosta, pelvis ve vertebralarda patolojik kırıklar hakimdir. KBY, olan hastalar özellikle diyaliz hastaları alüminyum birikimi riski taşırlar.

Alüminyumun birikiminin nedeni klirensin azalması, alüminyum içeren fosfor bağlayıcı ilaçlar ve özellikle diyalizat ile yüksek alüminyum transferidir. Alüminyum eritropoietine dirençli anemi, diyaliz demansı şeklinde santral sinir sistemi değişiklikleri yanısıra düşük dönüşüm hızlı kemik hastalığına da yol açar. Hastalar yaygın kemik ve eklem ağrılarından yakınırlar, kas güçsüzlüğü ve spontan kırıklar görülebilir.

Düşük dönüşüm hızlı kemik hastalığı belirgin alüminyum depolanması olmaksızın da görülebilmektedir. Özellikle diyabetikler, ileri yaş grubu hastalar, paratiroidektomi yapılmış olanlar, SAPD (continuous ambulatory peritoneal dialysis, sürekli ayaktan periton diyalizi) hastaları ve kontrolsüz aktif D vitamini kullananlar risk altındadır. Patogenez tam olarak açıklanamamıştır. Klinik osteomalazik forma benzer.

Serum magnezyum düzeyi SDBY olan hastalarda yükselir ancak ek magnezyum yükü olmadığı sürece sorun çıkarmaz.

Ürik asit için sınırlı bir regülasyon vardır; glomerüler filtrasyon değeri 25-30 ml/dakikanın altına inince hiperürisemi ortaya çıkar.

Konjestif kalp yetmezliği ve kardiyomiyopati bu hastalarda en önemli ölüm nedenidir. Hipertansiyon, artmış koroner arter hastalığı riski, yüksek kalp atım hacmi, üremik toksinler, hipervolemi, aritmi, pulmoner tromboemboli ve hiperparatiroidi kalp yetmezliğini kolaylaştıran ve zemin hazırlayan faktörlerdir.

Perikardiyal tamponad da önemli bir ölüm nedenidir.

Üst gastrointestinal sistem kanaması tüm ölümlerin % 3-7'sinin nedenidir. Ayrıca anjiodisplazi ve pankreatit sıklığı artmıştır. Asit transüda veya eksüda niteliğinde olabilir.

KBY hastalarının günlük yaşam aktivitelerini, üretkenliklerini kısıtlayan en önemli nedenlerden birisi anemidir. Genellikle glomerüler filtrasyon değeri 30-35 ml/dk'nın altına inince hematokritte düşme başlar. Hastaların çoğunda düşük üretim hızına bağlı normokrom normositer anemi gözlenir.

Kanama eğilimini artıran önemli faktörler trombosit fonksiyon bozukluğu ve damar duvarı trombosit etkileşimi bozukluklarıdır.

Hastalarda ciddi infeksiyon olmasına rağmen ateş yükselmeyebilir, lökositoz ve lokal infeksiyon bulguları daha az olabilir.

Hipernefroma, uterus kanseri, multipl myeloma ve prostat kanseri riski artmıştır.

Miyopatinin en önemli nedeni D vitamini metabolizması bozukluklarıdır. Malnütrisyon bazı hastalarda önemli bir sorundur. Glukoz intoleransı ve insülin salınımındaki azalmaya rağmen insülin yıkılmasında azalma nedeni ile hastaların insülin ihtiyacı azalır hatta ortadan kalkar. Kanda artan lipid daha çok trigliserittir; üremide en sık görülen lipid anormalliği Tip IV hiperlipemidir. Büyüme hormonu artar, somatomedin düzeyi artar ama aktivitesi azalmıştır.

Hemodiyaliz hastalarında 5 yılda yaklaşık % 80, 8 yılda % 90 oranında akkiz renal kistik hastalık gelişir.

2.3.4. Tedavide Genel Prensipler

KBH sürecindeki bir hastaya klinik yaklaşım aşağıdaki unsurları kapsamalıdır:

1. Böbreklerin fonksiyonel rezervini doğru bir şekilde saptamak
2. Fonksiyonel kapasiteyi düşüren reversible faktörlerin düzeltilmesi
3. İlerlemenin durdurulması veya yavaşlatılması
4. Üremik komplikasyonların önlenmesi ve tedavisiyle yaşam süresinin artırılması
5. Altta yatan hastalığın tedavisi

Klinik pratikte glomerüler filtrasyon değerini saptamak için sıklıkla kreatinin klirensi kullanılır ve kreatinin klirensi böbreklerin fonksiyonel rezervi hakkında bilgi

verir. Renal arter darlığı, ekstrasellüler sıvı hacminde azalma, kalp yetmezliği, üriner tıkanma, reflü, infeksiyon, kontrolsüz kan basıncı yüksekliği, nefrotoksik maddelerin kullanımı, hiperürisemi, hiperkalsemi, hipokalemi gibi faktörler kronik böbrek yetmezliğinde böbrek fonksiyonlarının daha fazla bozulmasına yol açabilirler.

Bunların düzeltilmesiyle böbrek fonksiyonlarında iyileşmeler gözlenebilir. Bundan dolayı bu faktörlerin varlığı araştırılmalıdır.

KBH'nın ilerlemesini önlemek için primer hastalığın tedavisi yanı sıra alınabilecek genel önlemler de tanımlanmıştır. Bunların başında diyetin protein içeriğinin kısıtlanması gelmektedir. Ancak bu konu son yıllarda üzerinde en çok tartışılan konulardan birisidir. Klinik çalışmalar başta diyabetikler olmak üzere KBH sürecindeki hastalarda düşük proteinli diyetin yararını göstermiştir. KBH sürecindeki hastalara fazla protein verilmesi, glomerülosklerozu hızlandırır ve üremik semptomların ortaya çıkmasına neden olabilir.

Erişkin tip polikistik böbrek hastalığı olan hastalarda protein kısıtlamasının yararı tartışmalıdır.

Kreatinin klirensi 70-25 ml/dk arasında olan erken dönem hastalarına günlük 0,6-0,8 g/kg, en az % 75'i yüksek değerlikli protein içeren 35 kcal/kg/gün enerji veren düşük proteinli diyet tavsiye edilmektedir. Hızlı progresyon gösteren erken dönem hastalarına ve kreatinin klirensi <25 ml/dk olanlara 0,3-0,4 g/kg protein içeren çok düşük proteinli diyet verilebilir. Ancak çok düşük protein verilen hastaların esansiyel amino asit veya bunların azot içermeyen ketoanalogları ile desteklenmeleri gerekir. Diyalize girmeyen SDBY olan hastalarda da günlük protein alımı 0,3-0,4 g/kg'a indirilebilir ancak bu durumda da esansiyel amino asit desteği gereklidir. Son yıllarda, malnütrisyon gelişme riski nedeni ile protein kısıtlamasının yapılmaması şeklinde görüşler giderek ağırlık kazanmaktadır. Hemodiyaliz hastalarına 1 g/kg/gün ve sürekli ayaktan periton diyalizi hastalarına 1,2-1,5 g/kg/gün protein verilebilir. Malnütrisyondan kaçınmak için hastaların protein dışı kaynaklardan minimum 35 kcal/kg/gün enerji almaları sağlanmalıdır.

İlerleyici nefron kaybını önlemede üzerinde durulan diğer faktörler kan basıncı kontrolü ve hiperlipideminin düzeltilmesidir. KBH sürecindeki hastalarda kan basıncı 130/85 mmHg'nın altında tutulmalıdır. Birleşik Ulusal Komitenin 6. raporuna göre hipertansiyonla komplike diyabetik nefropatili olgularda kan basıncı 120/80 mmHg'ya

indirilmelidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda proteinüri günde 1 gramdan fazla ise hedef kan basıncı 125/75 mmHg ve 1 gramdan az ise hedef kan basıncı 130/85 mmHg olmalıdır. Klinik çalışmalar anjiotensin konverting enzim inhibitörü ilaçların ek avantajlar sağladığını göstermiştir. Bu grup ilaçlar glomerül içi basıncı ve proteinüriyi azaltırlar. Kontrendikasyon yoksa özellikle erken dönem hastalarında anjiotensin konverting enzim inhibitörleri tercih edilmelidir. Geç dönemdeki hastalarda (kreatinin klirensi<25ml/dk) ise glomerüler filtrasyon değerinde ani düşme ve hiperkalemi görülebileceği için yakın izlem ile kullanılmalıdır.

Hiperlipidemi için diyet tedavisi yetersiz kalırsa öncelikle HMG Co-A redüktaz inhibitörleri olmak üzere ilaç tedavisine başvurulabilir.

KBH'nın yaşamsal önemi olan en önemli komplikasyonları sıvı-elektrolit bozukluklarıdır. Bu nedenle tedavide temel amaç sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması ve korunması olmalıdır. Sıvı ve elektrolit tedavisinde hastanın böbrek yetmezliğinin derecesi göz önünde tutulmalıdır. Böbrek son dönem yetmezliğe kadar normal koşullarda sıvı, sodyum ve potasyum dengesini sağlar; bu nedenle SDBY'ne ulaşmamış hastalarda normal koşullarda sıvı, sodyum ve potasyum kısıtlamasına gerek yoktur ama bu hastalarda fazla sıvı, sodyum veya potasyum yüklenmesinin hiponatremi, hipervolemi, hiperpotasemi gibi sorunlara neden olacağı unutulmamalıdır.

İdrarla atılan günlük solüt yükün yaklaşık 600 mOsm ve bu hastalarda idrarın izostenürik (ozmolalitesi yaklaşık 300 mOsm/kg) olduğu hatırlanırsa solüt birikimi olmaması için hastanın günde 2 litre idrar çıkarması sağlanmalıdır. Akciğerler, dışkı ve ter ile de günde yaklaşık 1 litre sıvı kaybedilir. Hastalara solüt birikimini önlemek için günde en az 3 litre sıvı verilmelidir. Ödem, kalp yetmezliği veya kontrolsüz hipertansiyon dışında SDBY dönemine kadar tuz kısıtlamasına gerek yoktur; hatta tuz kaybeden nefrit varsa tuz desteği gereklidir. SDBY gelişince hastalara çıkardığı idrar miktarı göz önünde bulundurularak su, sodyum ve potasyum kısıtlaması gerekir.

Üremik kanamada tedavi yöntemleri aneminin düzeltilmesi, desmopressin, kriyopresipitat veya östrojen kullanılmasıdır.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ilaç dozları kreatinin klirensine göre düzenlenmelidir.

Diyalizle kaybedilen ilaçlar için diyaliz tedavisini takiben ek doz yapılmalıdır. Diyaliz hastalarında kreatinin klirensi genellikle 10 ml/dakikanın altındadır.

Hipermagnezemi ve karbonhidrat intoleransı için genellikle bir tedavi gerekmez.

Hiperürisemi sadece gut oluşturduğunda veya kan ürik asit düzeyi 13 mg/dl'yi geçtiğinde tedavi edilmelidir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Grubunun Tanımlanması

Bu çalışmaya 2010-2012 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Nefroloji ve Endokrinoloji Bilim Dallarının polikliniklerine başvuran anamnez ve fizik muayene ile periferik polinöropatisi tespit edilen Diyabetes Mellitus Tip 1 ve Tip 2 ve Evre 4-5 Kronik Böbrek Hastalığı olan toplam 72 hasta dahil edildi, 12 hasta çalışmayı yarıda bıraktı.

DM ve KBH'lı hastaların hastalıkla ilgili semptomları, ilaç kullanım öyküleri, hastalık ve nöropati süreleri sorgulandı. Tüm olgulara genel sistemik fizik muayene ve ayrıntılı nörolojik muayeneleri yapıldı. Tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler, CRP, vitamin B12 ve folat düzeyini içeren laboratuar tetkikleri istendi.

Çalışma başlamadan önce, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu' ndan onay alınarak ve çalışmaya katılan tüm hastalara gerekli bilgiler verilerek, bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınarak yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 60 hastaya TENS öncesinde ve 3 hafta süren TENS tedavisi sonrasında Vizuel Analog Skala (VAS), LANNS nöropatik ağrı skalası (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale) ve Nottingham Sağlık Profili (NHP) anketleri uygulandı ve elde edilen veriler kayıt altına alındı.

Vizuel Analog Skala (VAS): Son derece basit, etkin, tekrarlanabilen ve minimal araç gerektiren bir ağrı şiddeti ölçüm yöntemidir. Klinik ve laboratuar koşullarında ağrı şiddetinin hızlı bir şekilde ölçülmesinin istendiği durumlarda VAS sık kullanılır. Günümüzde VAS, ağrı şiddeti yanında affektif komponentinin ölçülmesinde de (ağrı nedeni ile kendinizi ne kadar kötü hissediyorsunuz?) sorusu eşliğinde kullanıldığından çok yönlü bir ölçüm olduğu kabul edilir.

VAS'ın kullanılması oldukça kolay olmakla beraber güvenilir verilerin elde edilebilmesi için VAS'ın özellikle de uç noktaların hastalara iyice açıklanması şarttır. (0: ağrım yok, 10:olabilecek en şiddetli ağrı veya hayal edilebilen en şidddetli ağrı). VAS, hastaya uygun, standardize edilmiş kısa ifadeler ile açıklanmalıdır. Özel bir anda ağrı şiddeti değişebileceği için belli zamanlarda ağrı şiddetinin ölçülmesi gerekir.

Lanss (Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale): Ağrıyı sınıflamak, diğer ağrı modellerinden ayırt etmek ve uygun tedavi edebilmek için

gereklidir. Lanss ağrı skalası ilk defa Bennett tarafından klinik olarak nöropatik ağrıyı nosiseptif ağrıdan ayırt etmek için kullanılmıştır. Uygulama suresinin kısalığı ve değerlendirme kolaylığı avantajıdır. Lanss ağrı skalasının türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Yücel A ve ark. tarafından 2004 yılında yapılmıştır.

Nottingham Sağlık Profili (NHP): Nottingham Sağlık Profili jenerik ölçekler arasında oldukça sık kullanılan bir değerlendirme formudur. Solunum sistemi ve romatizmal hastalıklarda sık kullanılmaktadır. 1985 yılında Hunt ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Orijinali ingilizce olup birçok dile çevrilmiş ve validasyonu yapılmıştır. Türkçe validasyonu Küçükdeveci ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Anket katılımcı tarafından yapılabilmekte ve sorulara evet/hayır cevabı verilmektedir. Puanlama 0-100 arasında yapılmaktadır. 6 alt gruptan ve 38 sorudan oluşmaktadır. Bu gruplar; ağrı, emosyonel reaksiyon, enerji düzeyi, uyku, sosyal izolasyon ve fiziksel mobilitedir. Her bir alt grupta *evet* cevabı verilen soru sayısı aynı alt gruptaki toplam soru sayısına bölünür ve sonuç 100 ile çarpılır. Her ayrı alt grup için 0-100 arası bir değer bulunur. 100 puan hesaplanan alt grup için en iyi genel yaşam kalitesi, 0 puan ise yine aynı alt grup için en kötü yaşam kalitesi olarak değerlendirilir.

Çalışmaya dahil edilen hastalara 3 hafta boyunca, her gün, günde yarım saat olmak üzere Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim dalında aynı terapist tarafından 100Hz, 40 A de konvansiyonel TENS uygulandı. 3 hafta sonunda hastaların tekrar semptomları sorgulandı ve fizik muayeneleri yapılarak elde edilen bilgiler kayıt altına alındı.

3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

1) Gebelik
2) Psikiyatrik Rahatsızlık(Psikoz vb.)
3) Demans
4) Alt extremitede vasküler yetmezlik
5) Serebrovasküler olay tanısı ve tedavisi
6) Kladikasyo İntermittant tanısı ve tedavisi
7) Epilepsi
8) Deride yüzeyel ülserasyon ve irritasyonu olanlar
9) Kalp Hastalığı

10) Vücudunda kalp pili vb. cihaz takılı olanlar

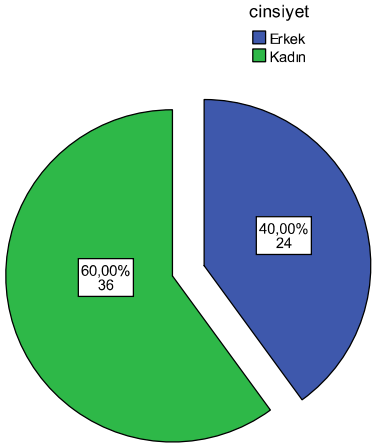
3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımların normalliği kontrol edildi. Ön test, son test gibi bağımlı değişkenlerin karşılaştırılmasında verilerimiz non parametrik dağılım gösterdiği için Wilcoxon ve Friedman testleri kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 den düşük olarak alındı.

	N	Ort±SS	Min-Max
Yaş	60	53,2±9,7	30-70

	N	Ort±SS	Min-Max
Hastalık Süresi	60	13,9±4,8	6-25

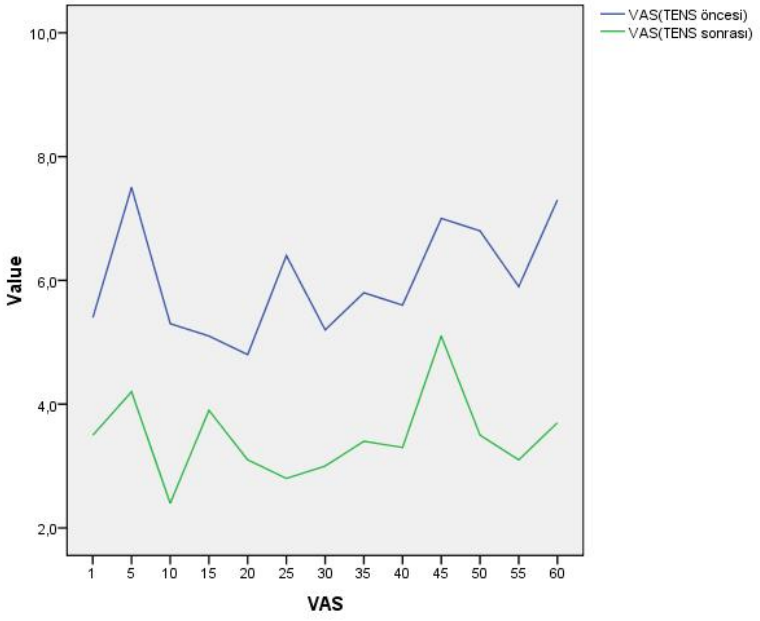
	N	Ort±SS	Min-Max
Nöropati Süresi	60	4,0±2,2	1-9



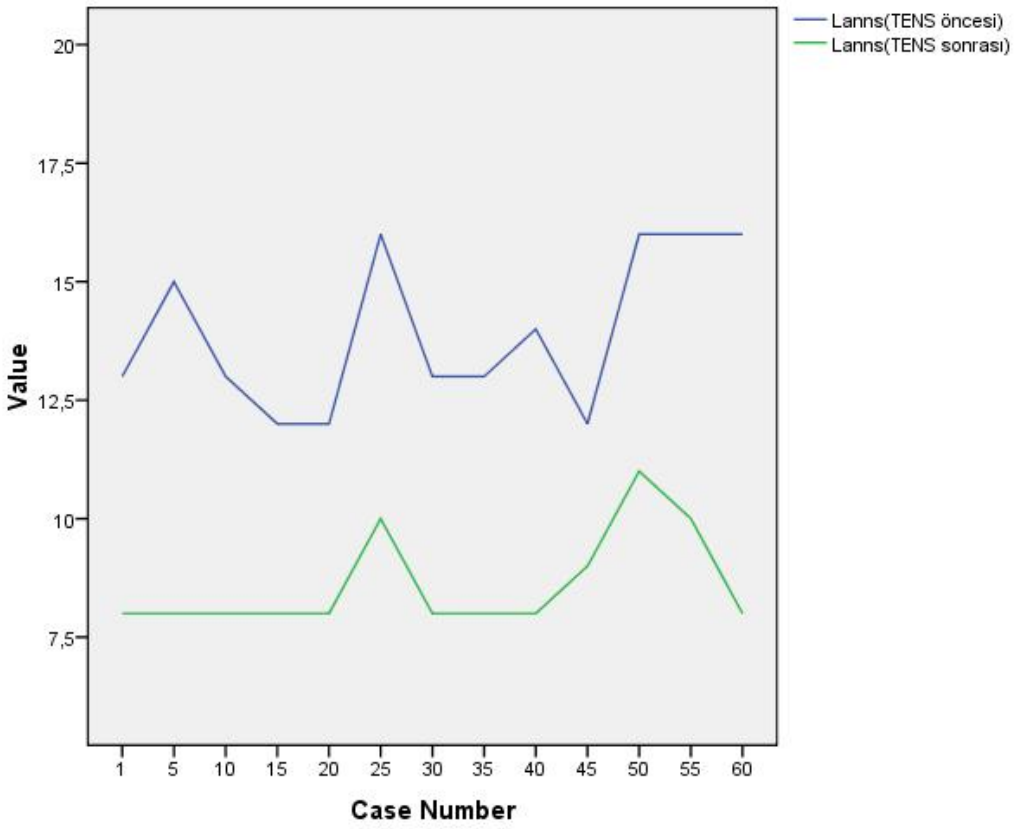
	n/N	%
DM	56/60	93,3
HT	41/60	68,3
KBH	11/60	18,3
KBY	7/60	11,6

	n	%
Hastalık		
DM	11	18,3
DM, HT	31	51,7
DM, HT, KBH	10	16,6
DM, KBY	4	6,7
KBH	1	1,7
KBY(GFR< % 5-15)	3	5,0
Total	60	100,0

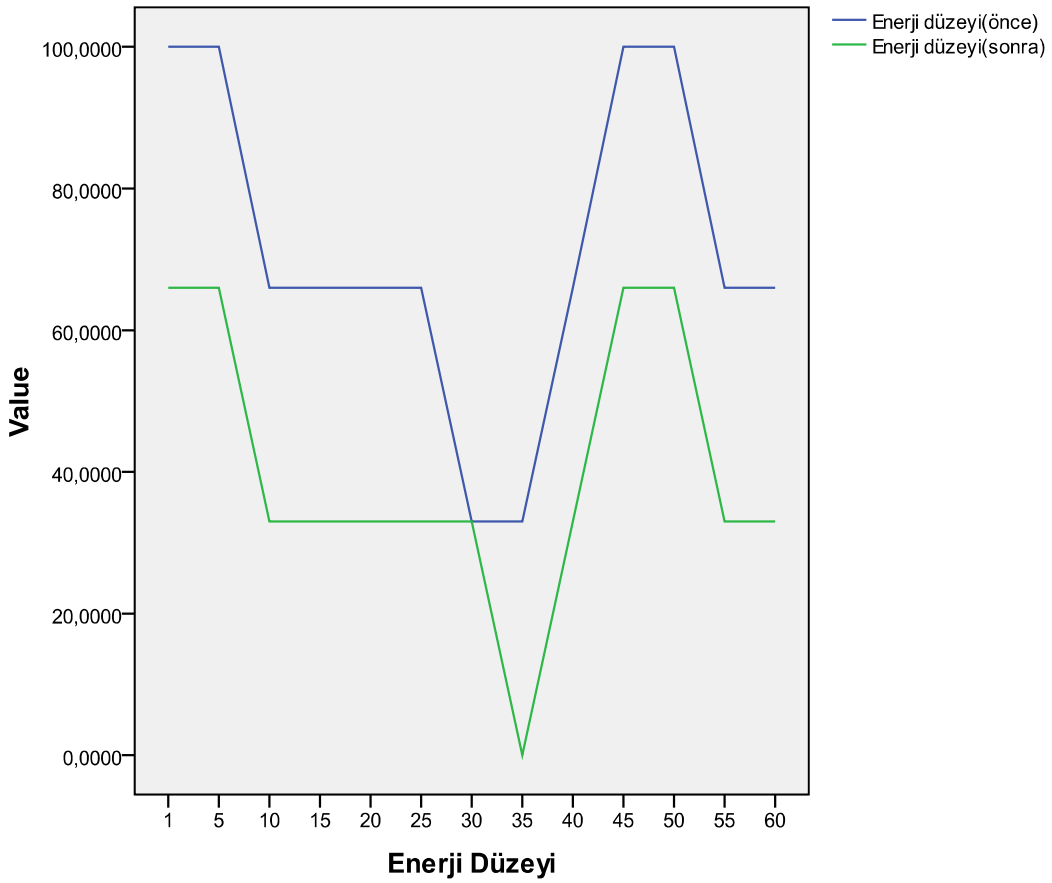
	VAS		
	TENS Öncesi	TENS Sonrası	p
N	60	60	
Ort±SS	6,7±1,2	3,9±0,9	<0,0001
Minimum	3,8	2,4	
Maximum	9,2	6,2	



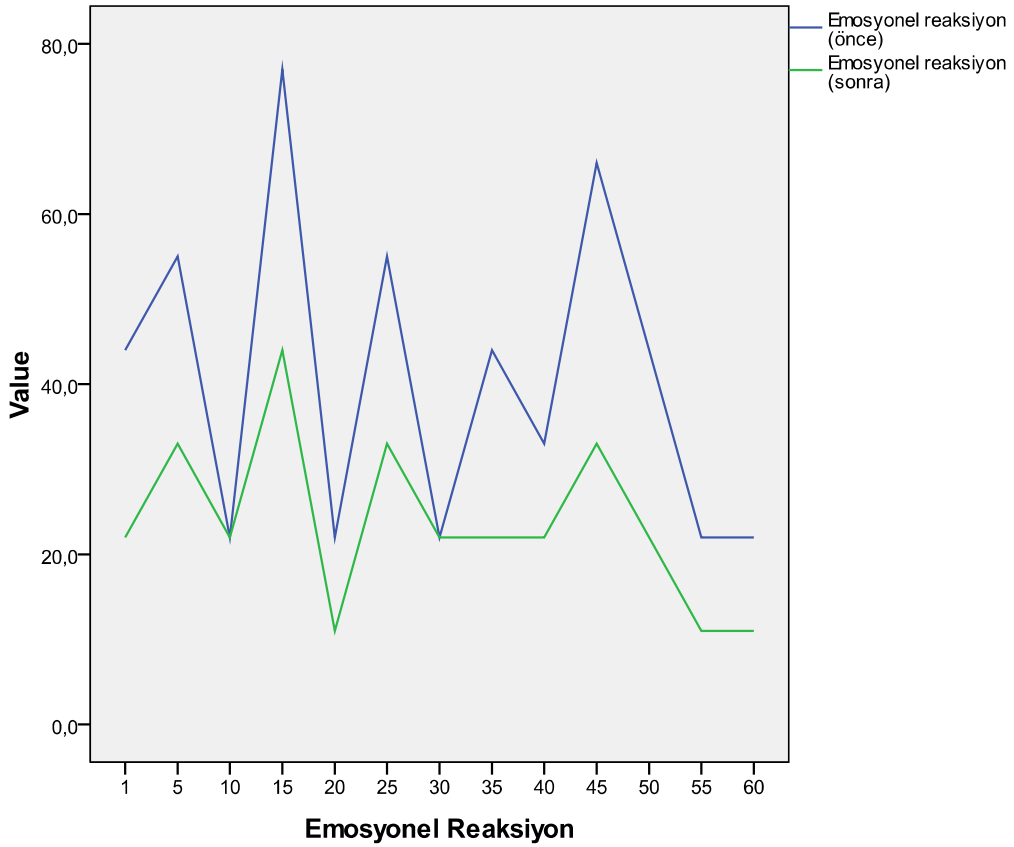
	LANNS		
	TENS Öncesi	TENS Sonrası	P
N	60	60	
Ort±SS	14,5±1,9	9,0±1,4	<0,0001
Minimum	12	6	
Maximum	20	12	



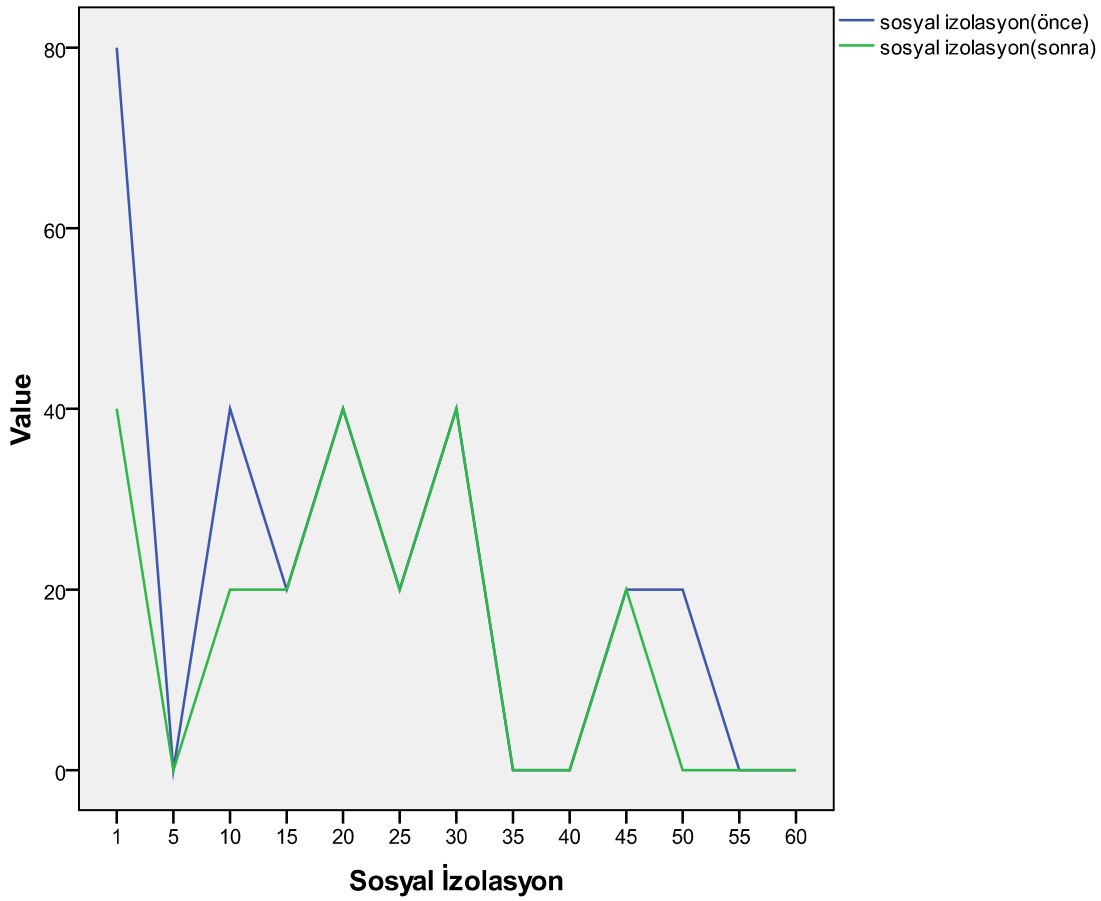
	Enerji Düzeyi		
	TENS Öncesi	TENS Sonrası	p
N	60	60	
Ort±SS	66,8±26,5	26,8±22,0	0,0001
Minimum	0	0	
Maximum	3	3	



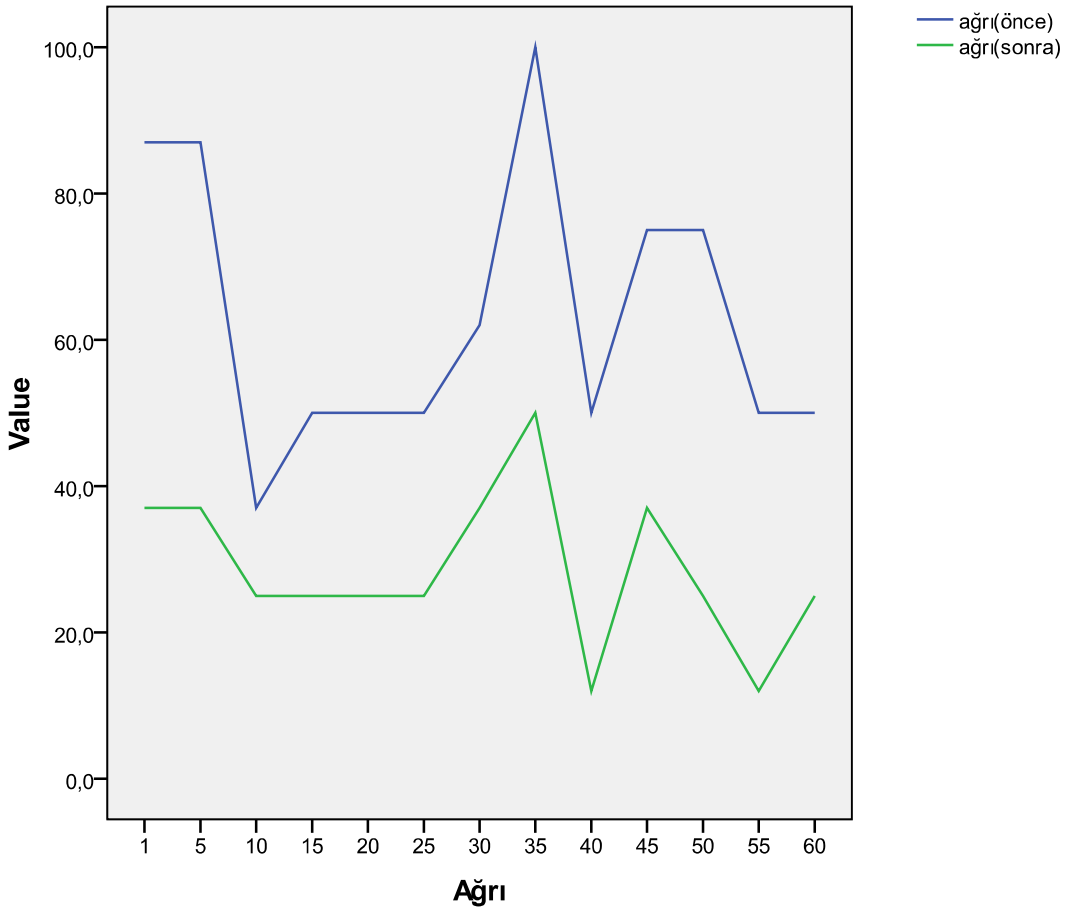
	Emosyonel Reaksiyon		
	TENS Öncesi	TENS Sonrası	P
N	60	60	
Ort±SS	37,6±17,1	22,2±11,2	<0,0001
Minimum	0	0	
Maximum	7	4	



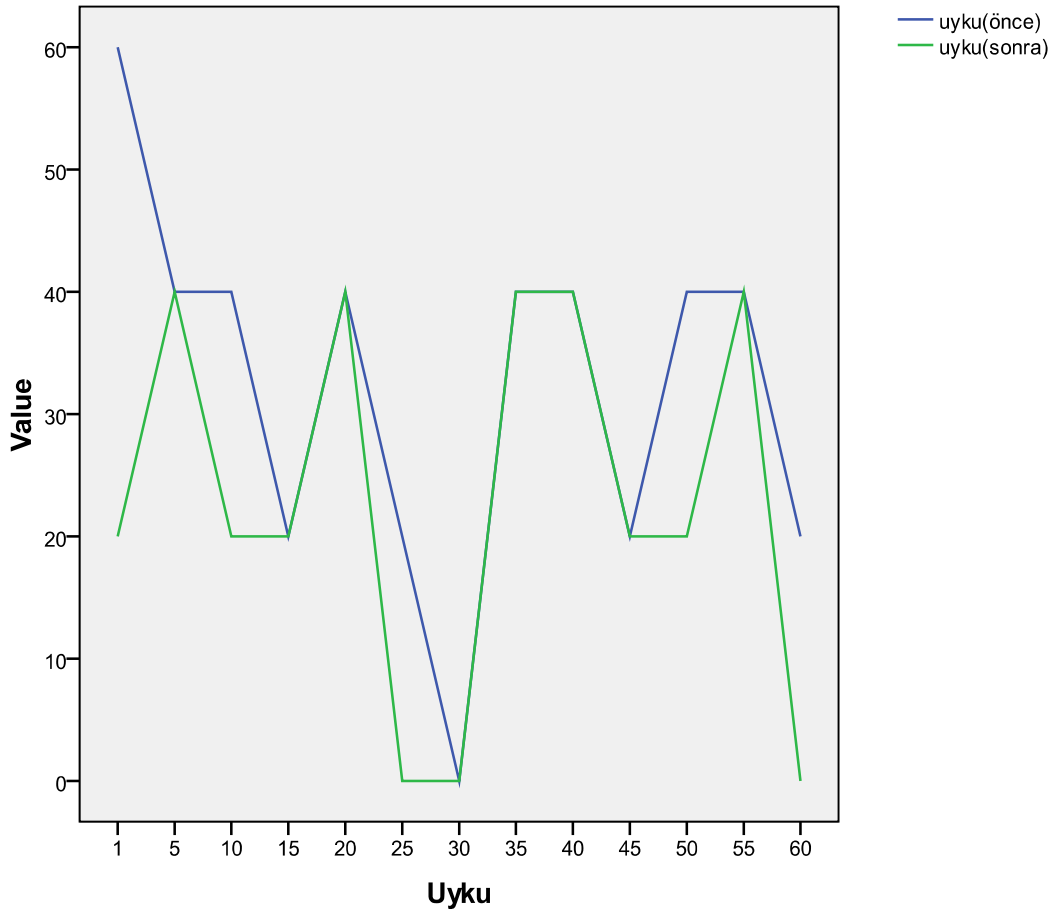
	Sosyal İzolasyon		
	TENS Öncesi	TENS Sonrası	p
N	60	60	
Ort±SS	15,4 ± 21,5	10,6±15,4	<0,0001
Minimum	0	0	
Maximum	4	3	



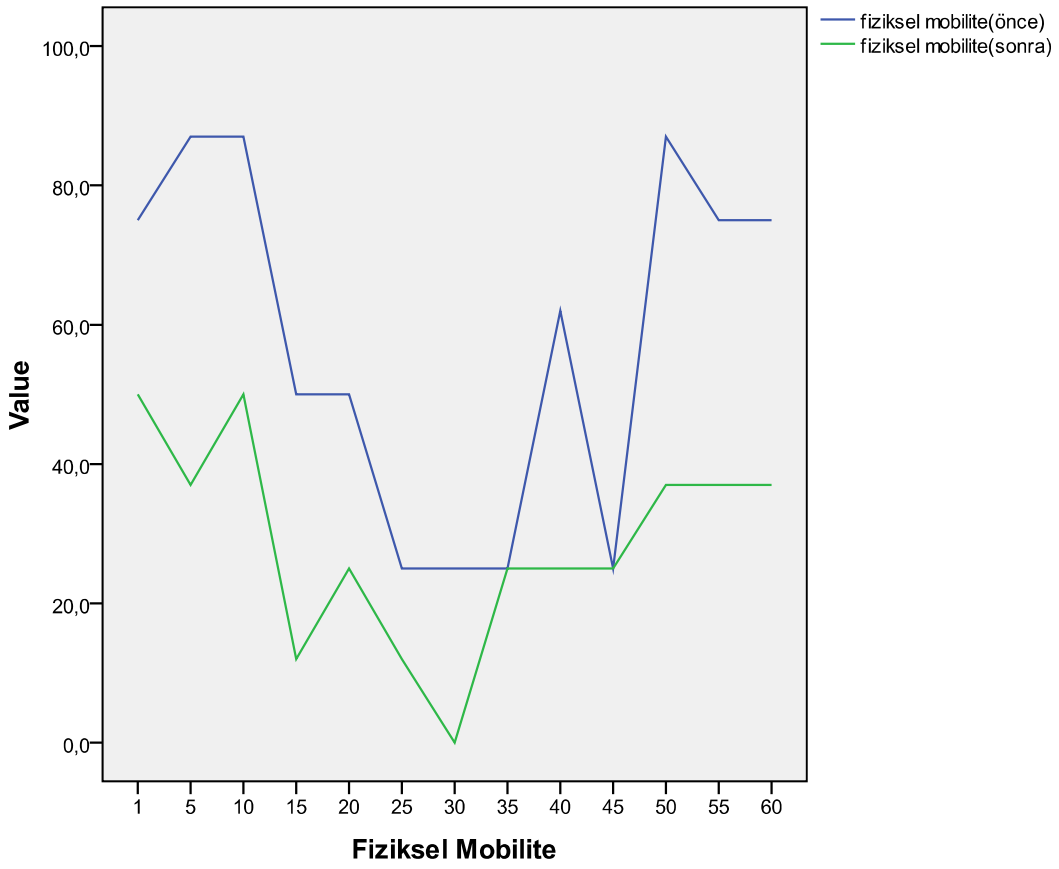
	Ağrı		
	TENS Öncesi	TENS Sonrası	P
N	60	60	
Ort±SS	65,3±18,6	27,9±12,5	<0,0001
Minimum	2	0	
Maximum	8	4	



	Uyku		
	TENS Öncesi	TENS Sonrası	p
N	60	60	
Ort±SS	27,0±17,5	17,7±14,3	<0,001
Minimum	0	0	
Maximum	3	3	



	Fiziksel Mobilite		
	TENS Öncesi	TENS Sonrası	p
N	60	60	
Ort±SS	53,7±19,8	22,7±12,8	<0,0001
Minimum	1	0	
Maximum	8	4	



5. TARTIŞMA

DN gelişmiş ülkelerdeki en sık rastlanan nöropati nedenidir. Non-travmatik amputasyonların % 50-75'inden sorumludur. Makrovasküler komplikasyonlarla birleştiğinde yüksek oranda morbidite ve mortaliteye yol açar.

DN prevalansının hastanede yatan grupta % 30, genel diyabet populasyonunda ise % 22 olduğu bildirilmiştir[1]. UKPDS ve DCCT sonuçlarına göre DN'nin yıllık insidansının % 2 olduğu bulunmuştur[2]. DN insidansının 25 yıllık diyabet süresi olanlarda ise % 50 ve yeni tanı almış tip 1-2 DM'lu hastalarda % 7 olduğu tesbit edilmiştir[3]. Avrupa ülkelerinde DSPN prevalansı klinik çalışmalarda % 22,7-28,5 oranında, popülasyon çalışmalarında ise % 41,6-47,6 arasındadır.

Sinir disfonksiyonunun patogenezinde metabolik faktörlerin ve hipergliseminin rolü saptanmış fakat hangi basamakta etkili olduğu tam olarak anlaşılamamıştır. Metabolik faktörlere bağlı olarak aksonal disfonksiyon, Na/K ATPaz aktivitesinde azalma, anaerobik glikolizde artma, poliollerin birikmesi, protein glikasyonunda artma, myoinositol miktarındaki azalma ve mikroanjiopatiye bağlı sinir iskemisi ortaya çıkarır[4]. Hiperglisemi ise sinir kan akımını azaltarak endonöral hipoksi meydana getirmekte ve oksitatif stres ile sinir hücreleri ve membranlarında yıkım oluşmaktadır[5-9].

Günümüzde hiperglisemi ve/veya diğer insülin yetmezliği metabolik bulgularının diyabetik periferal nöropati patogenezinde majör yeri olduğu kabul edilmektedir[10]. Ayrıca hipergliseminin ciddiyetiyle, azalmış sinir fonksiyonu arasında ve diyabetin süresiyle semptomatik nöropati prevalansı arasındaki ilişki glisemik kontrolun nöropati geliştirme riskini azalttığı fikrini ve "Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)" sonuçlarıyla geçerliliği kabul edilmiş hipotezi destekler. Hiperglisemiyle ilişkili mekanizmaların ortaya konulması sonrasında geliştirilen özelleşmiş tedavilerde, aldoz redüktaz inhibitörleri kullanarak polyol yolağı aktivasyonunun azaltılması, azalmış myoinozitolün yerine konulması, aminoguanidin tarafından ileri glikolizasyon son ürünleri oluşumunun azaltılması, sinir growth faktörüyle nörotropik faktör eksikliğinin düzeltilmesi, gamma linoleik asitle yağ asit metabolizması değişikliklerinin düzeltilmesi, vazodilatörlerle endonöral hipoksi etkilerinin engellenmesi ve diyabetik nöropatide kanıtlanmamış olsa da tiamin

eksikliğinin benfotiaminle yerine konulması amaçlanmaktadır. Ancak diyabetik nöropati gelişimi için tek risk faktörü hiperglisemi olmadığı için, diğer bilinen ve bilinmeyen risk faktörlerinin insülin eksikliğiyle birlikte hareket edip sinir liflerinde akut fonksiyonel anormallikleri ortaya çıkardığı ve bunu progresif yapısal lezyonların takip ettiğine inanılmaktadır. Sonuç olarak hiperglisemi ve serbest radikalle oluşan oksidatif stresin kan-sinir bariyerine zarar vererek diyabetik nöropati patogenezinde rol oynadığına dair çok sayıda kanıt vardır.

Semptomatik nöropatik ağrıda trisiklik antidepresanlar, antiepileptikler, narkotik analjezikleri içeren standart oral tedaviler ve kapsaisin gibi lokal ürünler kullanılmaktadır. Ancak sersemlik, letarji gibi sık görülen yan etkiler bu ajanların kullanımını önemli ölçüde sınırlandırmaktadır.

Kronik dirençli periferik nöropatiler Diyabetes Mellitus, Krnik Böbre Hastalığı ve Primer Hipertansiyona sahip hastalarda önde gelen rahatsızlıklardan biridir. Yüzyılladır bu hastalığın tedavisinde birçok metod kullanılmaktadır. Bunlar dindar dâhiler tarafından uygulanan elektrik enerjisi, yoga, transendental meditasyon, biyofeedback ve okyanusların altında yaşayan elektrik balıkları gibi metodlardır ve makul olarak bir miktar efektif etkileri mevcuttur.

Ayrıca nöropatik ağrının tedavisinde günümüzde birçok fizik tedavi modalitelerinden yararlanılmaktadır. TENS tedavisi de bunlardan sadece birisidir. TENS tedavisinin analjezik etkisinin fizyolojik mekanizmaları kesin olarak bilinmemektedir. Deneysel çalışmalarda, elektriksel uyarının endonörinal kan akımını arttırabileceği ve sinir ileti hızındaki kayıpları normale getirebileceği görülmüştür. Birçok klinik çalışmada elektrostimulasyon uygulanan alanlarda iyi bir klinik yanıt alındığı gösterilmiştir ve bunun santral sistemi içerisinde yer alan endojen opiod benzeri maddelerle(örneğin endorfin, enkefalin gibi) ve bu maddelerin C liflerinde ağrı iletisinin "kapı"sını (gate) kapatarak yapabileceği düşünülmüştür. Bir klinik çalışmada, TENS' in, CO_2 laser ile uyarılmış potansiyelleri olan 16 normal hastada etkileri incelenmiştir. Bunun sonucunda da TENS' in sıcağa olan cevabında subjektif olarak ve laser ile uyarılmış potansiyellerin amplitüdünde anlamlı olarak azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Forst et al.'in çalışmasında sıcağa, soğuğa ve sıcak ilişkili ağrı algılamasındaki eşiğin TENS grubunda arttığı gösterilmiştir. Birçok çalışmada da TENS in analjezik etkilerinin olduğu kanıtlanmaya çalışılmıştır.

Kumar ve Marshall'ın 1997 yılında yaptığı Randomize- kontrollü çalışmada 31 tip 2 diyabetik polinöropatili hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların bir kısmına 4 hafta süresince günde 30 dakika süresince TENS tedavisi uygulanmış, bir kısmına ise plasebo uygulanmıştır. TENS uygulanan gruptaki hastaların % 83'ünde ağrı ve diğer semptomlarda geçici rahatlama sağlanmış fakat bu etki TENS tedavisi sonlandırıldıktan 1 ay sonra yeniden ortaya çıkmıştır[(11)].

Kumar ve arkadaşlarının 1998 yılında yaptığı tek-kör, plasebo-kontrollü, randomize çift kol çalışmada tip2 diyabet mellitusu olan olan polinöropati hastalarında amitriptilin ile birlikte TENS etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmaya 26 hasta dahil edilmiş. Katılan tüm hastalara amitriptilin verilmiş. 20 hafta hastalar amitriptilin kullanmış. Daha sonra Amitiriptilin cevap vermeyen ve kontrol grubu randomize edilmiş. Hastalara 12 hafta boyunca günlik 30 dakika boyunca TENS tedavisi uygulanmış ve tedavi bitiminden 4 hafta sonra yeniden değerlendirilmiştir. TENS tedavisi amitriptilin cevapsız hastalarda ağrıyı azaltmada etkili bulunmuş ve ayrıca amitriptilin ile birlikte daha iyi semptomatik iyileşme sağlanmıştır. Katılımcıların yaklaşık % 85'inde yararlı etkiler görülmüş ve % 36'sı asemptomatik hale gelmiştir. Buna göre amitriptilin ile birlikte TENS tedavisi tek başına TENS tedavisine göre daha etkili olduğu görülmüştür. Yazarlar amitriptilin tedavisine devam edilmesine rağmen semptomların nüks etmesi nedeniyle TENS tedavisine cevap veren hastaların TENS tedavisine devam etmesi gerektiğini bildirmişlerdir[(12)].

Julka ve arkadaşları TENS tedavisinin uzun dönem etkilerini araştırmak amacıyla 1998 yılında retrospektif analiz yapmışlardır. Çalışmaya 54 hasta dahil edilmiş, 34 hasta çalışmaya devam etmiş, 20 hasta çalışma dışı kalmıştır. TENS cihazı evde hastalar tarafından günde 1,9 kez ve ortalama 34,7 dakika kullanılmış ve hastalar ortalama 1,7 yıl boyunca takip edilmiştir. Hastaların % 76'sında subjektif iyileşmenin % 44±4 olduğu rapor edilmiş. Bu çalışmada uzun süreli TENS kullanımında tedavi etkinliği devam ettiği görülmüştür[(13)].

Alman Çalışma grubunun 2004 yılında yaptığı çift-kör, randomize çalışmaya hafif-orta semptomatik diyabetik nöropatisi olan 19 hasta dahil edilmiş. Bu çalışmada plasebo tedavi ile TENS tedavisi karşılaştırılmıştır. Hastalara her gün günde en az yarım saat olacak şekilde her iki bacağa (common peroneal sinir üzerine) elektirik stimulasyonu uygulanmış. 6 haftalık tedavi sonrası hastalarda VAS ile değerlendirilen

ağrıda anlamlı iyileşmeler görülmüş ve ayrıca 6 ve 12 haftalarda yeni total semptom skorunda (NTSS-6) anlamlı iyileşmeler tespit edilmiş[14].

Meltem Bulut ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmaya tip 2 diyabetes mellitus tanısı almış periferik polinöropatili 40 hasta dahil edilmiştir. Hastalar iki gruba randomize edilerek TENS alanlar grup A, plasebo TENS alanlar grub B olarak ayrılmışlardır. Grup A daki hastalara elektrostimulasyon frekansı 80 Hz ve amplitüd parestezi oluşturacak ölçüde verilmiş, diğer gruba ise hiç elektrostimulasyon verilmedi. Her iki grupta TENS günde 30 dakika olarak 20 gün uygulandı. Hastalarda belli zaman aralıklarıyla VAS ve ağrı değerleri ölçülmüştür. Grup A daki hastaların 10. ve 20. günlerindeki VAS skorları grup B deki hastalara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Aynı şekilde başlangıçta her iki grup arasında ağrı dereceleri arasında anlamlı fark bulunmaz iken, çalışma sonunda grup A daki hastaların ağrı derecesi grup B deki hastaların ağrı derecesinden anlamlı derecede düşük bulmuşlardır[15].

March ve arkadaşlarının 1993 yılında yaptığı çalışmada alt bacak ağrısı olan 42 hasta randomize edilmiş ve bu hastalar elektroterapi grubu, plasebo grubu ve kontrol grubu olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Hastalara 10 hafta süresince, haftada 2 defa 30 dakika olacak şekilde TENS uygulanmıştır. 1 hafta sonra aktif elektroterapi alan gruptaki hastaların ağrısı plasebo grubu ile karşılaştırıldığında azalmış olduğu görülmüştür. Ancak, 3-6 aylık takip sonunda Gruplar arasında ağrı skorları açısından fark olmadığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak, TENS tedavisinin etkisinin kısa süreli ve TENS tedavisinin diğer farmakolojik ajanlar ile birlikte kullanılması gerektiği görülmüştür[16].

Forst ve arkadaşları 2004 yılında yaptığı çift kör, randomize çalışmada TENS veya plasebo TENS tedavisini alan hafif – orta semptomatik diyabetik nöropatisi olan 19 hastayı karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonunda Forst ve arkadaşlarının vardığı sonuç, ağrılı diyabetik nöropatide primer veya adjuvant tedavi için TENS uygun bir seçenek olduğu yönünde olmuştur[17].

Johanson ve arkadaşları 1980 yılında yaptıkları bir çalışmada, kronik ağrısı olan 72 hastaya 3 farklı periyotta (30, 60, 120 dakika) yüksek frekans TENS uygulamışlar. Hastaların ağrı skorlarında % 50 azalma saptamışlardır. Özellikle ağrı skorlarındaki iyileşme tedavinin 3.-6. günlerinde olduğu görülmüştür. Ağrı skorlarındaki en iyi iyileşme TENS tedavisi 120 dakika uygulanan hastalarda (% 50-100), minimal iyileşme

ise 30 dakika veya daha az TENS uygulanan hastalarda tespit edilmiştir (% 20). Çalışmada nörojenik ağrısı olanlar, extremitelerinde ağrısı olanlar, düşük BOS endorfin seviyelerine sahip olanlar ve elektrotları ana sinir yollarına yerleştirilenler TENS tedavisinde daha iyi yanıt almışlardır[18].

Oosterhof J ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı prospektif, randomize plasebo-kontrollu çalışmada kronik ağrıda TENS tedavisinin etkilerini araştırma amaçlanmıştır. Hastaları yüksek frekanslı TENS (n=81) ile placebo TENS(n=82) olarak 2 grubu ayırmışlar. Hastaların ağrı şiddetleri VAS ile değerlendirilmiş ve sonuç olarak TENS grubundaki % 58 hasta ve Placebo TENS grubundaki % 42,7 hastanın tedavi sonucunda memnun kaldıkları görülmüştür. Ağrı şiddetinde herhangi bir fark saptanmamıştır. Osteartrit ve alakalı hastalıkları (özellikle vertebral kolon hastalıklarında) olanlar veya periferal nöropatik ağrısı olan hastalar ise yüksek frekanslı TENS tedavisinden daha az memnun kalmışlardır. Kemik ve yumuşak doku yaralanmalarında (özellikle ameliyat sonrası ağrı durumlarında) en güzel sonuçlar alınmıştır. Tedavi modalitesi veya tedavi modelitesi ile ilgili etkileşimler sonucunda ağrının şiddetinde herhangi bir değişiklik olmamıştır. Sonuç olarak, yüksek frekanslı TENS tedavisinin kronik ağrıda etkisi netice beklentisine göre değişmektedir. Hastaların memnuniyeti öngörülürse, ağrının orijini sonuç ile alakalı olmaktadır. Ağrı karakterinin ağrı şiddetini ortaya çıkartan mekanizmaları ve ağrının kontrolü öngörülürse, tedavi modalitesinden bağımsız olacaktır[19].

Dong-mei Jin ve arkadaşları 2010 yılında 3 adet randomize-kontrollü çalışmanın metaanalizini yapmışlardır. Yapılan metaanalizde toplam 78 hasta incelenmiş. Çalışmanın sonuçlarına göre, 4-6 haftalık takip sonunda TENS alan gruptaki hastaların ortalama ağrı skorları plasebo TENS grubundaki hastalara göre anlamlı iyileşme göstermiştir, fakat 12 haftalık takip sonunda anlamlı bir fark bulunamamıştır.12 haftalık takipte, genel nöropatik semptomlardaki anlamlı, subjektif iyileşme TENS tedavisi ile ilişkilendirilmiştir. Sonuç olarak, semptomatik nöropati tedavisinde TENS tedavisi efektif ve güvenli bir seçenektir. Fakat diyabetik polinöropatide TENS tedavisinin uzun dönem etkileri için çok merkezli büyük çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır[20].

Yapılan bu çalışmalardan yola çıkarak biz de çalışmamızda semptomatik diyabetik ve üremik nöropatide TENS tedavisinin etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza semptomatik diyabetik ve üremik nöropatisi olan 60 hasta dahil ettik. Hastaların ağrı lokalizasyonları bacaklar ve ayaklardı. Çalışmada diğer çalışmalarda olduğu gibi hastaların semptomlarını sorgulamak amacıyla ağrı skalaları (VAS, LANNS vb,) kullandık. Aynı zamanda çalışmaya katılan hastaların yaşam kalitelerini değerlendirilmesi için de Nottingham Sağlık Profili (NHP) anketleri uyguladık. Bu anketleri TENS tedavisine başlamadan ve 3 haftalık tedavi bitiminde hastalara uyguladık ve elde edilen verileri kayıt altına aldık. Hastalar 3 hafta boyunca Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon B.D. da aynı fizyoterapist tarafından her gün günde 30 dakika TENS tedavisine alındı. Cihazın elektrotları hastaların bacak kısımlarına yerleştirildi. Hastalara 1-100 Hz aralığında, ortalama 40 A konvansiyonel TENS uygulandı.

Çalışmamızdaki sonuçlara göre, hastaların VAS skorları TENS tedavisi öncesinde 6,7±1,2 iken, TENS tedavisi sonunda bu değer 3,9±0,9'a geriledi. Tedavi sonrası elde edilen VAS skorları ile tedaviden önceki VAS değerlerinde anlamlı olarak düşüş tespit ettik ($p<0,0001$). Bulut ve arkadaşlarının 2010 yılında çalışmasında da VAS skorlarında aynı anlamlı düşüşler tespit etmişlerdir.

Aynı şekilde hastaların LANNS skorları da tedavi öncesi 14,5±1,9 iken, tedavi sonrası 9,0±1,4'a gerilemiştir. Bu değerlendirmede de LANNS skorlarında anlamlı bir düşüş tespit ettik. ($p<0,0001$)

Çalışmamızda hastaların yaşam kalitelerini değerlendirmek amacıyla yaptığımız Nottingham Sağlık Profili (NHP) anketinin sonuçlarına baktığımız zaman da, sorgulanan 6 parametrenin hepsinde anlamlı kabul edilen iyileşmeler tespit ettik. Hastaların enerji düzeyi ortalama değeri tedavi öncesi % 66,8±26,5 iken, tedavi sonrası % 26,8±22,0'e, emosyonel reaksiyon ortalama değeri tedavi öncesi % 37,6±17,1 iken, tedavi sonrası % 22,2±11,2'e, sosyal izolasyon ortalama değeri % 15,4 ± 21,5 iken, tedavi sonrası % 10,6±15,4'e, ağrı ortalama değeri % 65,3±18,6 iken, tedavi sonrası % 27,9±12,5'e, uyku ortalama değeri % 27,0±17,5 iken, tedavi sonrası % 17,7±14,3'e ve fiziksel mobilite ortalama değeri % 53,7±19,8 iken, tedavi sonrası % 22,7±12,8'e gerilemişlerdir.

Biz bu çalışmada geniş bir hasta sayısında oldukça ağır semptomatik diyabetik ve üremik nöropatili TENS tedavisinin kısa dönemde etkili olduğunu tespit ettik. Dünyada yapılan birçok çalışmada farklı yöntemlerle TENS tedavisi uygulanmıştır.

Bizim çalışmamızda konvansiyonel TENS ile kısa dönemde hastaların semptomlarında oldukça fazla rahatlama ve yaşam kalitelerinde iyileşme tespit ettik. Fakat yapılan çalışmalarda da görüldüğü gibi uzun dönemde hastaların semptomlarında tekrarlama ihtimalinin mevcut olabileceği düşündük. Ayrıca halihazırda zaten üremik nöropati tedavisinde TENS kullanımı ile yapılmış dünyada yeterince çalışma mevcut değildir. Bizim bu çalışmamız şimdiye kadar yapılan en kapsamlı ve en anlamlı sonuçlara sahiptir. Üremik nöropatide TENS kullanımı ile ilgili çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bilindiği gibi diyabetik ve üremik nöropati tedavisinde kullanılan kemoteröpatik ajanların pansitopeni, bulantı-kusma, sedasyon, ağız kuruluğu, hepatit, gastrit, nefrotoksisite, anormal EKG bulguları ve hipoglisemi gibi birçok yan etkisi mevcuttur. TENS tedavisi farmakolojik ajanların kontrendike olduğu durumlarda efektif bir seçenek olabilir. Aynı zamanda TENS tedavisi güvenli bir tedavi modalitesidir. Hem diyabetik hastalarda hem de üremik hastalarda TENS tedavisinin tam anlamıyla anlaşılabilmesi için çok merkezli büyük çalışmalara ihtiyaç vardır ve biz bu çalışmayı değişik perspektifleri ile devam ettirmeyi amaçlıyoruz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuçlar;

1. Çalışmamızda semptomatik diyabeti ve üremik polinöropatili hastalarda VAS skorlarında anlamlı düşüşler saptanmıştır.

2. Aynı zamanda hastaların LANNS skorlarında da anlamlı azalma saptanmıştır.

3. Hastaların yaşam kalitelerini değerlendirmek amacıyla uygulanan Nottingham Sağlık Profili (NHP) parametrelerinde de anlamlı iyileşmeler tespit edilmiştir.

4. Sonuç olarak ağrılı diyabetik periferal nöropati tedavisinde TENS uygulamasının ağrı ve polinöropatinin yanma, uyuşma, ağrı keskinliği, duyarlılık, ağrıya bağlı duyulan rahatsızlık, derin ve yüzeyel ağrı semptomlarının iyileşmesine katkısı olduğu kanısındayız.

Öneriler;

1. Üremik nöropatisi olan hastalarda TENS tedavisi ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır. Çok merkezli büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

2. Özellikle nöropatik ağrılar için kullanılan farmakolojik ajanların kontrendike olduğu durumlarda kısa dönemde etkili olan ve güvenilir bir yöntem olarak TENS tedavisi kullanılabilir.

3. Hastalar TENS tedavisi ile farmakolojik ajanlara bağlı olarak gelişen yan etkilere daha az maruz kalabilirler.

KAYNAKLAR

1- Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu, *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği,* **2011**

2- T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, 816, **2011**

3- TURDEP-II Çalışması (Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalısması-II), 2010

4- IDF Diabetes Atlas,. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, **2009,** 4th ed.

5- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **2007 Jan;**30 (Suppl 1):42-7.

6- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes, *Diabetes Care,* **2008;**31:12-54

7- 10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care,* **January 2011**, vol 34, suppl 1

8- Onkano P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia.* **1999;**42: 1395-1403.

9- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* **2008;**31: S55-S60

10- Davis RE, McCann VJ, Stanton KG. Type 1 diabetes and latent pernicious anaemia. *Med J Aust.* **1992 Feb 3;**156(3):160-162.

11- Lorini R, d'Annunzio G, Vitali L, Scaramuzza A. IDDM and autoimmune thyroid disease in the pediatric age group. *J Pediatr Endocrinol Metab.* **1996;**9: 89-94.

12- Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 16th ed. Section 1; Part 14; Ch 323. New York: McGraw-Hill; **2004.** p. 2156-2158.

13- Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a noninsulin dependent onset of disease. *Diabetes.* **1993;** 42: 259-262.

14- Aslan M, İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Sözen T, Ünal S, Ayvaz G. *İç Hastalıkları,* Diabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. 2. baskı. Güneş Kitabevi. **2003;** 2: 2279-2295, 2295-2299, 2321-2332.

15- Mücahit Özyazar. Tip I (İnsüline Bağımlı- Diabetes Mellitusun Patogenezi. *Cerrahpaşa İç Hastalıkları.* 1. Baskı, İstanbul Medikal Yayıncılık. **2005;** 1092–1095.

16- Goldstein JB, Müller-Wieland D. *Tip 2 Diyabet.* (Çev. ed: Akman C), A. Martin Dunitz London and New York, 1. baskı, **2004;** 3-11.

17- Yenigün M. *Her Yönüyle Diyabetes Mellitus.* Nobel Tip Kitabevi **2001** (2. Baskı); 51-61, 63-67, 69-81, 215-217, 237-43, 382-399.

18- **Reardon W, Ross RJ, Sweeney MG, Luxon LM, Pembrey ME, Harding AE, Trembath RC.** Diabetes mellitus associated with a pathogenic point mutation in mitochondrial DNA. *Lancet.* **1992;** 340(8832): 1376-79.

19- **Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu S.** *Diabetes Mellitus 2000,* Mayıs 2000 İstanbul: 17-27, Türk Diyabet Yıllığı. Türk Diyabet Cemiyeti ve Türkiye Diyabet Vakfı: **2002-2003.**

20- **Fajans SS.** *Maturity-onset diabetes of the Young* (MODY). Diab. Metab. Rev. **1989;** 5: 579-606.

21- **O'Rahilly S, Waiscoat JS, Turner RC.** Type 2 Diabetes Mellitus. New genetics for old nightmares. *Diabetologia.* **1988;**31:407-414.

22- **Metzger BE, Coustan DR.** Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* **1998;**21(Suppl 2): B1-167.

23- **American Diabetes Association.** Clinical Practice Recommendations. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* **2007;**30: 42-47.

24- **Hod M, Perri T, Bar J.** Gestational diabetes-past, present and future. Recommendations of the Fourth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Ching (1997- and the Multinational Multicenter Study) NIH-HAPO Study- for solving the problem. *Harefuah.* **2000;** 138(5): 369-373.

25- **Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS.** Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* **2005;**352:2477-2486.

26- **O'Sullivan JB, Mahan CM, Charles D, Dandrow RV.** Screening criterias for high risk gestational diabetic patients. *Am Obstet Gynecol.* **1973;**116: 895-900.

27- **Leary J, Pettitt DJ, Jovanovic L.** Gestational diabetes guidelines in a HAPO world. Best Pract Res *Clin Endocrinol Metab.* **2010;**24(4- :673-685.

28- **Haris MI.** Impaired glucose tolerance in the U.S.population. *Diyabetes Care.* **1989;**12: 464-474.

29- **Türk Diyabet Yıllığı.** Türk Diyabet Cemiyeti ve Türkiye Diyabet Vakfı. **2009-2010;** 129-137.

30- **Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu S.** Diabetes Mellitus 2000, Mayıs 2000 İstanbul: 17-27, Türk Diyabet Yıllığı. Türk Diyabet Cemiyeti ve Türkiye Diyabet Vakfı: **2002-2003.**

31- **Gürlek A.** Diyabetik Ketoasidozlu ve Hiperozmolar Koma Hastasına Yaklaşım. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism.* **2003;**7(1): 35-36.

32- **Aral Y.** Diyabetik Ketoasidoz ve Hiperglisemik Hiperosmolar Sendrom. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism.* **2003;**7(1): 40-48.

33- **Yenigün M.** *Her Yönüyle Diyabetes Mellitus.* Nobel Tip Kitabevi **2001** (2. Baskı); 51-61, 63-67, 69-81, 215-217, 237-43, 382-399.

34- **Yılmaz C, Saygılı F, Özgen Ag, Bayraktar F.** *Diyabet ve Hipoglisemi.* Vakalarla Diyabet, Servier Araştırma Grubu. **2001,** 2. baskı.

35- **Akalın S, Aslan M, Başkal N, Çorakçı A, Dinççağ N, Erbaş T, Hatun S, İlkova H, İmamoğlu S, Karadeniz S, Korugan Ü, Özer E, Tuncel E, Yeşil S, Yılmaz C, Yılmaz Mmt. ed: Yılmaz C, Yılmaz MT, İmamoğlu S.** *Diabetes Mellitus 2000,* Novo Nordisk, İstanbul, **2000.**

36- **Yenigün M.(Ed.):** *Her Yönü ile Diyabetes Mellitus,* Haseki Hastanesi Vakfı Yayını II, İstanbul, **1995.**

37- **Damcı T.** *Diyabetik Hastada Hipoglisemi.* İ.Ü. Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri. İç Hastalıklarında Aciller Sempozyum Dizisi, No:29. **2002;** 293-296.

38- **Anderealı TE, Bennett JC, Carpenter CCJ, Plum F.** *Cecil's Essentials Of Medicine* (4.Basım). Ed: TUZCU M. Çevik Matbaası, İstanbul, **2000;**533-551.

39- **Alper M, Öztürk M, Biricik S.** *Dahiliye-2* Endokrin Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, **2001;**731-749.

40- **Astam N**. Diyabetik Retinopati. *Galenos.* İstanbul, **1997;**7(81): 52-56.

41- **Akçicek F, Aral Y, Çetir B, Doyuran S, İmamoğlu S, Özmen B, Menteş J, Tüzün M, Yeşil S, Yılmaz C.** *Diabetes Mellitus.* Ed: Tüzün M, Tedavi 1997. Novo Nordisk, **1997.**

42- **American Diabetes Association.** Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* **2005;** 28: S4-S36.

43- **Silverstein J, Kingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, Deeb L, Grey M, Anderson B, Holzmesiter LA, Clark N.** Care of Children and Adolescents With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* **2005;**28: 186-212.

44- **Alello LM, Cavallerano JD.** *Ocular complications of diabetes mellitus in: Joskin's diabetes mellitus.* Eds: CR Kahn GC Weir, Iea Rebigen 1372 ed philedelphia, Baltimore, **1994;**771–773.

45- **Bayraktar MZ.** Diyabetik Retinopatinin Epidemiyolojisi, Editörler: Özkan Ş, Akar S. *Diyabetik Retinopati,* **2000;** bölüm 1, s.1–9. İstanbul.

46- **Herman WH.** Eye disease and nephopathy in NIDDM. *Diabetes care.* **1990;** 13: 24-29.

47- **Kurt M, Atmaca A, Gürlek A.** Diyabetik Nefropati. *Hacettepe Tıp Dergisi.* **2004;**3(1): 12-17.

48- **Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T.** Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes care.* **2005;** 28: 164–176.

49- **Erdoğan G.** *Diabetes Mellitusun Tedavisi,* 1. baskı, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, **1997;**62-63.

50- **Osterby R, Gundersen HJG.** Glomeruler size and structure in diabetes mellitus. 1. Early abnormalities. *Diabetologia.* **1990;**33: 407-410.

51- **Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Saelan H, Deckert H.** Prevelance of hypertension in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia.* **1990;**33: 407-410.

52- **Almdal T, Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Deckert T.** Predictive value of microalbuminuria in IDDM. A five-year follow-up studey. *Diabetes Care.* **1994;**17; 120–125.

53- **Viberti GC, Hill RD, Jarrett RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H.** Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insülin-dependent diabetes mellitus. *Lancet.* **1982;**1(8287): 1430-1432.

54- **Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL.** *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 15 th Edition. **2001;** S: 2109–2143.

55- **Bakris GL, Sowers JR.** Microalbuminuria in diabetes: focus on cardiovasculer and renal risk reduction. *Curr Diab Rep.* **2002;**2 (3): 258–262.

56- **Caramori ML, Fioretto P, Mauer M.** Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients is associated with more advanced diabetic lesions. *Diabetes.* **2003;** 52: 1036–1040.

57- **Mac Isaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G.** Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* **2004;**27: 195– 200.

58- **Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY.** Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* **2003;**289: 3273–3277.

59- **Mogensen CE.** Renal changes and nephropathy in diabetes. Hoechst Marion. Rousel. Bridgewater *NJ.* **1996;**S: 3-12.

60- **Nauer SM, Steffes MW, Ellis EN, Sutherland DE, Brown DM, Goetz FC.** Structural-functional relationship in diabetic nephropathy. *J Clin Invest.* **1984;**74(4): 1143-1155

61- **Büyük Devrim, Yılmaz MT, Satman İ, Dinçoğlu N, Karşıdağ K, Altuntaş Y.** *Diabetolojiye giriş,* laboratuvar ve klinik tanı kriterlerinin standardizasyonu, **1996.**

62- **Erdoğan S.(Ed.).** *Diyabet Hemşireliği Temel Bilgiler.* Diyabet Hemşireliği Derneği, İstanbul, **2002.**

63- **Tuğrul A.** Diyabetik Nefropati. *Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* **2002;**19(2): 113-121.

64- **Shaw JE, Zimmet PZ.** The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Reviews.***1999;**7: 245-252.

65- **Bozyer İ, Baybek H, Eksen M, Düzöz G, Yavaş S.** Muğla Devlet Hastanesi ve Sosyal Sigortalar Kurumu Muğla Hastanesi Dahiliye Kliniklerinde Yatan Diyabetli Hastaların Ayak Bakımına İlişkin Bilgi Düzeylerinin Belirlenmesi. *Uluslararası İnsan Bilimleri Dergisi.* **2004.**

66- **Viswanathan V, Madhavan S, Rajasekar S, Chamukuttan S, Ambady R.** Amputation prevention initiative in South India: positive impact of foot care education. *Diabetes Care.* **2005;** 28(5): 1019-1021.

67- **Yeşil S, Hatemi H.(Ed.).** *Klinik Endokrinoloji.* Endokrinolojik Hasta ve Cerrahi. Diyabetik Ayak ve Cerrahi Tedavisi. Ege Üniversitesi Basımevi, İzmir, **1998;** 2(2): 45-53.

68- **Redekop WK, Stolk EA, Kok E, Lovas K, Kalo Z, Busschbach JJ.** Diabetic foot ulcers and amputations: estimates of health utility for use in cost-effectiveness analyses of new treatments. *Diabetes Metab.* **2004;**30(6): 549-556.

69- **Tüzün M, Yılmaz C, Erboz S, Durmaz İ, Özyalçın H, Ulusoy S, Sesli E, Özinal M, Hamulu F, Çetinkalp S.** *Diyabetik Ayak ve Tedavisi.* Ed: Tüzün M. Asya Tıp Yayıncılık Ltd. Sti. İzmir, **1999.**

70- **Olgun N.** Diyabetik Ayak Yaraları ve Bakımı. *Hemşirelik Forumu Dergisi.* **1998;**1(3): 141-144.

71- **Demirbaş B, Güler S, Çakır B, Çulha C, Şahin İ, Serter R, Gürsoy G, Aral Y.** Diyabetik Ayaklı 124 Hastanın İncelenmesi. *Klinik Bilimler&Doktor.* **2001;**7(6): 727-729.

72- **Dinççağ A, Baktıroğlu S, Dinççağ N.** *Diyabetik Ayak:* Amputasyon Önleneblir mi?. *İst.Tıp Fak. Mecmuası.* **1999;**62:1

73- **Türkaslan T, Altındaş M.** Diyabetik Ayak Yaraları. *Türk Plastik Rekonstrüktif Estetik Cerrahisi Dergisi.* **2004;**121:51-57.

74- **Demir Y, Demir S, Gökçe Ç.** Diyabetik Ayak: Fizyopatolojisi, Tanısı ve Rekonstrüsiyon Öncesi Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Kocatepe Tıp Dergisi.* **2004;**5(3):1-12.

75- **Yöntem A, Çakır B.** Diyabetik Ayakta Risk Faktörleri ve Korunma. *Klinik Bilimler&Doktor Dergisi.* **2002;**8(3):294-303.

76- **Gündoğdu S, Açbay Ö.** Tip 2 Diyabetin Evreleri ve Takip Kriterleri. *Aktüel Tıp Diyabet Forumu Dergisi.* **2003;**8(2): 10-13.

77- **Kızıltan M, Karaali SF, Uzun N.** *Diyabetik Ayak Yaraları ve Nöropati İlişkisi.* Yeni Symposium. **2003;** 41(2): 64-70**.**

78- **Boulton AJM, Cavanagh PR, Rayman G.** *The Foot in Diabetes.* **2006.**

79- **Kahn CR, Weir GC, King GL, Moses AC, Smith RJ, Jacobson AM.** *Joslin's Diabetes Mellitus.* 14th Edition, **2005;** 332-340.

80- **Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, Holman RR.** Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ.* **1998;**316(7134): 823-828.

81- **Johnstone MT, Nesto R.** *Diabetes mellitus and heart disease.* In: Pickup JC, Williams G, editors. Joslin's Diabetes Mellitus. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; **2005.** p. 975-998.

82- **Öngen Z.** *Ateroskleroz patogenezi.* Erol Ç. editör. Klinik Kardiyoloji. Birinci baskı. Ankara: Nobel Yayınevi. **2004;**1-20.

83- Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP-Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* **2001;** 285: 2486-2497.

84- **Hamsten A, Steiner G.** Non-insulin-dependent diabetes mellitus and atherosclerosis: A lipoprotein perspective. *J Intern Med Suppl.* **1994;**736: 1-3.

85- **Dyck PJ.** Periferik Nöropati. Harati Y (çeviren). İstanbul Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı **1992;** 231-264.

86- **Davon A. Marcus.** Chronic pain. A primary Care Guide to Practical Management (2 nd edition) . Human Pres, Totawa, NJ, **2005;** 114-115.

87- International Diabetes Forum Website. Prevalence of diabetes. http: /www.idf.org/home/index.cfm.

88- **Michael JA (editor).** *Neurology and General Medicine* (3 rd edition). Churchill Livingston, Philadelphia **2001;** 342-347

89- UK Prospektus Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* **1998;** 317: 703-713.

90- **Yagihashi S, Wada R.** Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical signs and symptoms. *Diabetes Res Clin Pract.* **2007;**1: 184-189.

91- **Ertaş M.** *Nöroloji.* A. Emre Öge (editör), İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Yayınları Nobel kitabevi **2004;**617-618.

92- **Güvener N.** Temel İç Hastalıkları. İstanbul: Güneş Kitabevi İliçin G, Biberoğlu K, Ünal S, Akalın S, Süleymanlar G (editörler). **1997;**2: 21-25.

93- **Malik RA, Tesfaye S, Newrick PG, Walker D, Rajbhandari SM, Siddique I, et al.** Sural nevre pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia* **2005;** 48: 578-585.

94- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatmant on the development and progression of long-term complications in insülin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* **1993;** 329:977-986.

95- **Mc Nittp K, Newlon P, Vinik AI.** Diabetic neuropathies. Ed: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky SM. An overview of clinical aspects diabetes mellitus. New York **1996;** 737-750.

96- **İliçin G.** *Temel İç Hastalıkları.* Güneş kitabevi. İstanbul **1997;** 2: 25-32.

97- **Airey E, Bennett C, Nicolucci A, Williams R.** Aldose reductase inhibitors for the prevention and treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* **2002;**2: 2182-2183

98- **Korsching S, Thoenen H.** Nerve growth factor in sympathetic ganglia and corresponding target organs of the rat: Correlation with density of sympathetic innervations. Proc Natl Acad Sci. U.S.A, **1983;** 80: 3513-3516.

99- **Levi-Montalcini, Cohen S, Hamburger V.** A Nevre Growth-Stimulating Factor Isolated From Sarcom as 37 anb 180. Proc Natl Acad Sci U.S.A. **1954;** 40:1014-1017.

100- **Schuman EM.** Neurotropin regulation of synaptic transmission. *Curr Opin Neurobiol,* **1999;**9: 105-109.

101- **Greene LA, Kaplan DR.** Early events in neurotropin signaling via Trk and P 75 receptors. *Curr Opin Neurobiol,* **1995;** 5: 579-587.

102- **Barker PA, Shooter EM.** Distruption of NGF binding to low affinity neurotrophin receptor p75LNTR reduces NGFbinding TrkA on PC12 cells. *Neuron,* **1994;** 12: 203-215.

103- **Schulte-Herbrüggen O, Braun A, Rochlitzer S, Jockers-Scherübl MC, HellwegR.** Neurotrophic factors-a tool for therapeutic strategies in neurological, neuropsychiatric and neuroimmunological diseases. *Curr Med Chem* **2007;**14: 2318-2329.

104- **Price RD, Milne SA, Sharkey J, Matsuoka N.** Advances in small molecules promoting neurotrophic function. *Pharmacol Ther.* **2007;** 115: 292-306.

105- **Olney RK.** Clinical trials for polyneuropathy: the role of nerve conduction studies, quantitative sensory testing, and autonomic function testing. *J Clin neurophysiol* **1998;**15: 129-137.

106- **Ertekin C.** Polinöropatiler. Ertekin C (editör) . Klinik elektromiyografi. İzmir Ege üniversitesi Matbaası **1977;** 292-307.

107- **Andrew JM, Boulton, Joseps C, Vera B, Roy F, Eva LF.** Diabetic Neuropathies, A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* **2005;** 4: 956-962.

108- **Ziegler D.** Cardiovasküler Autonomic Neuropathy. Clinical manifestations and measurement. *Diabetes Review* **1999;**7: 342-357.

109- **Wuarin B, Zahnd GR, Kaufmann F, Burcklen L and Adler J.** Hyperalgesia in spontaneous and experimental animal models of diabetic neuropathy. *Diabetologia* **1987;** 30: 653-658.

110- **Vinik AI, Erbas T, Park TS, Pierce KK, Stansberry KB.** Methods for evaluation of peripheral neurovascular dysfunction. *Diabetes Technol Ther 3:***2003;**29-50.

111- **Boulton AJ.** Treaatment of symtomatic diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* **2003;** 19: 16-21.

112- **Yeşil S.** Diabetik nöropati ve tedavisi. *Aktüel Tıp Dergisi* **1997;** 1: 604-606

113- Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* **1992;**15:1080-1087.

114- Dyck PJ. Detection, characterization and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve* **1988;**11: 21-32.

115- Chong MS, Brandner B. Neurogenic agents and pain New strategies. *Biomed Pharmacother* **2006;** 60: 318-322.

116- Devor M. Sodium channels and mechanisms of Neuropathic pain. *J Pain* **2006;**7:3-12

117- Veves A, Backonja M, Malik RA. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain Med.* **2008 Sep;**9(6):660-74.

118- Ziegler D. Glycemic control: In Textbook of Diabetic Neuropathy. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, *Thieme,* **2003;**91-6. 48

119- Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Grene DA, et al. DCCT/EDIC Research Group: Neuropathy Among The Diabetes Control and Complications Trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* **2006;**29:340-4.

120- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glicemic threshold fort he development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* **1996;**45:1289-98.

121- Ziegler D. Treatment of neuropathic pain: In Textbook of Diabetic Neuropathy. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, Eds. Stuttgart, *Thieme,* **2003;**211-24.

122- Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. *MedGenMed.* **2007 May 15;**9(2) :36.

123- Jensen TS, Backonja MM, Hernández Jiménez S, Tesfaye S, Valensi P, Ziegler D. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diab Vasc Dis Res.* **2006 Sep;**3(2) :108-19.

124- Johnson M, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) And TENS-like Devises: Do They Provide Pain Relief?, Pain Reviews **2001;**8:121-158

125- Watson T, Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS), *Electroterapy.org,* **2010;**pg:1-10

126- Kaye V. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, Emedicine Specialties, Clinical Procedures, Anesthetic and Analgesic Techniques, **Apr 13, 2010;**pg:1-8

127- Aydınlı I. Ağrının Fizyopatolojisi, *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* **2005;**51 (Özel Ek B) :B8-B13

128- Melzack R, Wall P. D, Pain Mechanisms: A New Theory, *Science* **1965;**150:971-9

129- Erçalık C. Fibromiyalji Sendromunda Bilişsel Davranış Tedavisi Ve TENS Tedavilerinin Etkinliği, *Uzmanlık Tezi,* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi FTR Kliniği, İstanbul **2005**

130- DeSantana JM. et al. Effectiveness Of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation For Treatment Of Hiperalgesia And Pain, Current Rheumatology Reports **2008;**10:492-499

131- Sluka K A, Walsh D. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation: Basic Science Mechanisms And Clinical Effectiveness, *The Journal of Pain,* Vol:4, No:**3 (April) 2003;**pp 109-121

132- Gül K. Myofasial Ağrı Sendromlu Hastaların Tedavisinde Noninvaziv Ve İnvaziv Tekniklerin Karşılaştırılması, **Uzmanlık Tezi,** Fırat ÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD, Elazığ **2008;**33

133- El Nahas M. *Chronic renal failure and the uremic syndrome.* Progression of chronic renal failure. Johnson RJ, Freehally J (eds) In: Comprehensive Clinical Nephrology, USA: Mosby (Elsevier limited) 2nd edition Philadelphia, Pennsylvania, **2000;**pp: 843-856.

134- Erek E. ve ark. Türkiye'de Nefroloji-Dializ ve Transplantasyon Registry Raporu. **2004**

135- Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı. Ankara, **2000;**ss. 155-167.

136- United States Renal Data System. Annual Data Report, *Am J Kidney Dis,* **2003;**pp. 42-46.

137- Stengel B, Billon S, Dijk PC. et al. Trends in the incidence of renal replacment therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. Nephrol Dial Transplant, **2003;**18, pp: 1824-1833.

138- Wakai K., Nakai S., Kikuch K. Trends in incidence of end-stage renal disease in Japan, 1983-2000: age-adjusted and age-specific rates by gender and cause, *Nephrol Dial Transplant,* **2004;**19, pp: 2044-2052.

139- Lazarus JM, Brenner BM. *Chronic renal failure.* In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th edition. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc, **1998;**pp: 1513-1520.

140- Erek E. ve ark. Türk Nefroloji Dernegi Registry Raporu. **1999**

141- Erek E. ve ark. Türk Nefroloji Dernegi Registry Raporu. **2001**

142- Erek E. ve ark. Türk Nefroloji Dernegi Registry Raporu. **2003**

143- Levey As. Measurement of renal funktion in chronic renal disase. *Kidney Int,* **1990;**38, pp: 167-184.

144- Klahr. S, Schreiner G, lchikawa I. The progression of renal disease. *N.Eng L. Med,* **1988;**318, pp: 1657-1666.

145- Baldwin DS, Neugarten J. Blood pressure control and progression of renal insufficiency, In: Mitch WE, Brenner BM, eds. *The progressive nature of renal disease.* New York: Churchill Livingstone, **1990;**pp: 81-110.

146- Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression ofd iabetic nephropaty, *Br Med J,* **1982;**285: pp: 685-88.

147- Bjork S, Nyberg G, Mulec H, et al. Beneficial effecets of angiotensin eonverting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy, *Br Med J,* **1986;**293: pp: 471-474.

148- Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, et al. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney funetion in diabetic nephropaty, *Lancet,* **1983;**pp: 1175 -79.

149- Marre M, Leblanc H, Suarez L, Guyenne TT, Ménard J, Passa P. Converting enzyme inhibition and kidney function in normotensive diabetic patients with persistent microalbuminuria. *Br Med J* (Clin Res Ed). **1987 Jun 6;**294(6585):1448-52.

150- Bedogna V, Valvo E, Casagrande P, et aL. Effects of ACE inhibition in normotensive patients wich ehronie glomemlar disease and normal renal funetion. *Kidney Int* **1990;** pp: 38: 101-7

151- Bergström J, Alvestrand A, Bucht J, Gutierrez A. Hypertension and its control in progressive renal failure. In Davidson AM, ed. Nephrology, Volll. London: Bailliere Tindall, **1987:** pp: 1192-95.

152- Bergström J, Alvestrand A, Bucht J, Gutierrez A. Hypertension and its control in progressive renal failure. In Davidson AM, ed. Nephrology, Volll. London: Bailliere Tindall, **1987:** pp: 1192-95.

153- Cappelli, P, Del Rosso G, Di Paolo B, et aL. Glomemlar hypertension in the progression of ehronie renal failure role of low protein diet and angiotensin eonverting enzyme inhibitors. *Seand J Urol Nephrol* **1988;**108 (suppl):pp: 25-30.

154- Eliahou HE, Cohen D, Helberg B, et al: Effect of calcium channelblocker nisoldipine on the progression of chronic renal failure in man. *Am J Nephrol* **1988;** 8: pp: 285) 90.

155- Klahr S. The modification of diet in renal disease study. *N Eng J Med* **1989;**320:pp: 864 – 66

156- Williams PS, Fass G, Bone JM: Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. *QJ Med* **1988;** 67: pp:343–354

157- Hunicker LG. Studies of therapy of progressive renal failure in humans *Semin Nephrol* **1989;**9: pp: 380 -394.

158- Grundy SM: Management of hyperlipidemia of kidney disease. *Kidney Int* **1990;**37: pp: 847-53.

159- Zeller K, Whittaker E, Suiiivan L, Roskin P, Jacobson HR: Effeet of restricting dietary protein on progression of renal failure in patients with insulin- dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* **1991;**324 : pp: 78) 84.

160- Ihle BU, Beeker GJ) Withworth JA, Charlwood RA, Kineaid-Smith PS. The effeet of protein restrection on progression of renal insuffieieny. *N Eng J Med* **1989;** 321: pp: 1773 – 1777

161- Loeatelli F, Alberti D, Giraziani G: Prospective, randomised, muIticentre Trial of effect of protein restriction on progression of chronie renal insufficiency. *Lancet* **1991;** 337: pp: 1299-1304.

162- Klahr S, Harris K: Role of dietary lipids and renal eicosanoids on the progression of renal disease. *Kidney Int* **1989;** 36: pp: 527-531

163- Diamond JR: Brief review effecets of dietary interventions on glomerular pathopysiology. *Am J Physiol* **1990;**27: Fl-31.

164- Brown SA, Crowell WA, Barsanti JA, White JV, Fineo DR. Beneficial effeets of dietary mineral restriction in dogs with marked reduction of functional renal mass. *J Am Soe Nephrol* **1991;**1:pp: 1169-1179

165- Lau K. Nephrology forum: phosphate exeess and progressive renal failure the precipitation – calcification hypothesis. *Kidney Int* **1989;** 36: pp: 918-937.

166- Yee J, Kuncio GS, Neilson EG. Tubulointerstitial injury following glomerulonephritis. *Semin Nephrol.* **1991 May;**11(3):361-6.

167- Vanholder R, Vogeleere P, Ringoir S. Uremic toxicity: the middle moleculer hypotesis revisied. *Seminars in Nephrology* **1994;** 14: pp: 205-218

168- Shaw JE, Zimmet PZ. The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Rev* **1999;**7:245-52

169- 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) .

170- Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabete Metab* **1977;**3:97-107)

171- Ertekin C. *Diyabetik Nöropatiler*. Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik Türkiye **2006;**211-28.

172- American Diabetes Association, American Academy of Neurology. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neurupathy. *Diabetes Care* **1988;**11:592-7

173- Graf RD, Halter JB, Pfeifer MA, Halar H, Brozovich F, Porte D. Glycemic control and nerve conduction abnormalities in non-insulin-dependent diabetic subjects. *Ann Intern. Med.* **1994;**307-11

174- Allen C, Duck SC, Sufit RL, Swick HM, D'Alessio DJ. Glycemic control and peripheral nerve conduction in children and young adults after 5-6 month of IDDM. *Diabetes Care* **1992;**15(4):502-7

175- Kikkawa Y, Kuwabara S, Misawa S, Tamura N, Kitano Y. The acute effects of glycemic control on nerve conduction in human diabetics. *Clinical Neurophysiology* **2005;**116(2) :270-4

176- Ropper AH, Brown RH. *Diabetic Neuropathy,* Adams and Victor's Principles Of Neurology, USA **2006:**1134-6

177- Dyck PJ, Brown M, Greene D. Does improved control of glycaemia prevent or ameliorate diabetic polyneuropathy? *Ann. Neurol.* **1986;**19:288-93

178- Kumar D, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation. *Diabetes Care* **1997;**20: 1702–1705.

179- Kumar D, Alvaro MS, Julka IS, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy. Effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief. *Diabetes Care* **1998;**21: 1322–1325

180- Julka IS, Alvaro M, Kumar D. Beneficial effects of electrical stimulation on neuropathic symptoms in diabetes patients. *J Foot Ankle Surg* **1998;**37: 191–194

181- Forst T, Nguyen M, Forst S, Disselhoff B, Pohlmann T, Pfützner A. Impact of low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic neuropathy using the new Salutaris device. *Diabetes Nutr Metab* **2004;**17:163-168

182- Bulut M, Özcan A, Çakan T. Bektaş M. Çulha C. The Comparison of Effectiveness of TENS and Placebo TENS in Peripheral Neuropathic Pain in Patients with Type II Diabetes Mellitus, *Türkiye Klinikleri* **2011.**

183- Marchand S, Charest J, Li J, Chenard JR, Lavignolle B, Laurencelle L. Is TENS purely a placebo effect? A controlled study on chronic low back pain. *Pain* **1993;**54(1) :99-106

184- Forst T, Nguyen M, Forst S, Disselhoff B, Pohlmann T, Pfützner A. Impact of low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic neuropathy using the new Salutaris device. *Diabetes Nutr Metab* **2004;**17(3) :163-8

185- Johansson F, Almay BG, Von Knorring L, Terenius L. Predictors for the outcome of treatment with high frequency transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with chronic pain. *Pain* **1980;**9(1) :55-61.

186- Oosterhof J, Samwel HJ, de Boo TM, Wilder-Smith OH, Oostendorp RA, Crul BJ. Predicting outcome of TENS in chronic pain: a prospective, randomized, placebo controlled trial. *Pain* **2008;**136(1-2) :11-20.

187- Dong-mei Jin, Yun Xu, Deng-feng Geng' Tie-bin Yan, Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials, *Diabetes Research and Clinical Practice*, Volume 89, Issue 1, **July 2010;**Pages 10–15

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı	**: İskender GÖKÇAY**
Doğum Tarih ve Yeri	**:** 07.01.1983 Nevşehir
Medeni Durumu	**:** Evli, 1 çocuk babası
Adres	**:** Yurt Mah. 71475 Sok. Aytül Hanım Apt. No:18 Kat:4 D:7 Çukurova/Adana
Telefon	**:** 0 (541) 245 43 66
Fax	**: -**
E-mail	**:** drisk65@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi:	2007, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi	**: -**
Görev Yerleri	**:** Van Bahçesaray İlçe Hastanaesi Çukurova Ü.T.F. Balcalı Hastanesi İç Hastalıkları A.B.D.
Dernek Üyelikleri	**: -**
Alınan Burslar	**: -**
Yabancı Dil (ler)	**:** İngilizce
Diğer Hususlar	**: -**