



TC
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**TİP 1 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
HASTALIK SÜRESİ İLE ELEKTROFİZYOLOJİK
NÖROPATİ BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. AHMET HAKAN TAŞÇI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DÜZCE-2013



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**TİP 1 DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA
HASTALIK SÜRESİ İLE ELEKTROFİZYOLOJİK
NÖROPATİ BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. AHMET HAKAN TAŞÇI
NÖROLOJİ UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. AYHAN ÖZTÜRK

DÜZCE-2013

TEŞEKKÜR

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda hazırlamış olduğum tıpta uzmanlık tezimin tüm aşamalarında ve uzmanlık eğitimim süresince her türlü yardım ve desteğinden dolayı tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın Doç.Dr. Ayhan ÖZTÜRK başta olmak üzere, sayın Doç.Dr. Hulusi KEÇECİ, Yrd.Doç. Dr.Suber DİKİCİ, Yrd. Doç. Dr. Yıldız DEĞİRMENCİ ve Prof.Dr. İlknur ARSLANOĞLU'na da teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen sayın Dr.Osman AKGÜL, Dr. Mehmet ALTAN, Dr.Şeyma ÖZDEM, Dr. Hatice GÜMÜŞ, Dr.Şahidin ŞEN, Dr.Mustafa ŞEN, Dr.Nurten ERCAN ve Dr.Güven ARSLAN a teşekkür ederim. Ayrıca huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan kliniğimiz hemşire ve personeline de teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca her türlü zorlukta yardımını ve şefkatini esirgemeyen sevgili eşim Gonca Uğur TAŞÇI ve oğlum Arif Alp TAŞÇI' ya, her zaman desteğini gördüğüm ve benim bu günlere gelmemde büyük emek veren annem ve babama da teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Tip1 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Hastalığın Süresi İle Elektrofizyolojik Nöropati Bulgularının Karşılaştırılması

Amaç: Tip 1 diabetes mellitus (DM) çocukluk yaş grubunda sık görülen T-hücrelerinin aracılık ettiği hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Tip 1 DM de uzun dönemde görülen mikrovasküler komplikasyonları nefropati,retinopati ve nöropati oluşturmaktadır. Prepubertal dönemde geçirilen diyabet süresinin komplikasyon gelişimindeki etkisi literatürde halen tartışma konusudur.Ancak birçok çalışmada prepubertal diyabet süresinin komplikasyon gelişiminde önemli bir basamak rolü oynadığı iddia edilmektedir.Bu çalışmada tanı almış Tip 1 DM li hastalar hastalık süresine göre 0-3, 3-5, 5 yıl üstü olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Diyabetik nöropati varlığı açısından elektrofizyolojik nöropati araştırma yöntemleri ile hastaları birbirleri ve kontrol grubuyla karşılaştırdık.

Metod: Çalışmaya Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesinde takip edilen 60 Tip 1 DM lu hasta ile 20 sağlıklı çocuğun elektrofizyolojik sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Yapmış olduğumuz bu çalışmada ilk olarak alt ekstremitte duysal siniri olan sural sinir DL ının 3 yıldan sonra kontrol grubuna göre uzadığını gördük. Sural duysal sinir hızı ve amplitüdünde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da hastalık süresi uzadıkça azalma olduğunu gördük. Tibial ve peroneal DL açısından fark yoktu fakat hastalık süresi uzadıkça bu sinirlere ait DL'ın azaldığını bulduk. Median sinir motor DL ve amplitüdlere açısından da fark yoktu. Median sinir motor hızlar ise hastalık süresi uzadıkça azalmaktadır. Median duysal sinir distal latansında bir fark yoktu. Fakat süre uzadıkça amplitüd ve hız azalmaktadır. Bu sonuçlar bize erken dönem

diyabetik nöropatinin değerlendirmesinde ve tanısında sural duysal sinir iletiminin önemli rolü olduğunu göstermiştir.

Sonuç: Tip 1 DM de uzun dönemde görülen mikrovasküler komplikasyonlardan biri de periferik nöropatidir. Prepubertal diyabet süresinin komplikasyon gelişiminde önemli bir basamak rolü oynadığı öne sürölmektedir. Sinir ileti çalışmaları tanı koymada önemlidir. Diyabetik polinöropatide en erken alt ekstremitedeki duyu lifleri etkilenir. Bu nedenle, polinöropati tespiti için en hassas belirleyici parametre alt ekstremitte duysal sinir iletim çalışmalarıdır. Bizim çalışmamızda da ilk önce alt ekstremitte de sural duysal sinirin etkilendiğini gördük. Sinir ileti çalışmalarında periferik nöropati bulguları hastalık süresi uzadıkça daha belirginleşmektedir.

Anahtar sözcükler: Tip 1 diabetes mellitus, polinöropati, sinir ileti çalışması

SUMMARY

Comparison of Disease Duration and Electrophysiological Neuropathy Findings in Patients with Diabetes Mellitus Type 1

Objective: Type 1 diabetes mellitus (DM) in childhood T-cells as an intermediary for common chronic metabolic disorder characterized by hyperglycemia. Nephropathy, retinopathy and neuropathy create the long term microvascular complication in type 1 DM. Complications in the development of the effect of the literature prepubertal duration of diabetes is still controversial. But it is an important step in development of many studies in prepubertal duration of diabetes complication, must have played role.

In this study, patients with type 1 DM divided in to three groups (0-3,3-5,5 years above). Electrophysiological research methods for the presence of neuropathy, diabetic neuropathy patients and the control group were compared with each other.

Methods: Duzce University School of Medicine study followed 60 patients with type 1 DM electrophysiological results were compared to 20 healthy children.

Results: In this study, we have done with lower extremity sensory nerve, sural nerve distal latency (DL) lengthen the control group after 3 years have seen. Speed and amplitude of the sural sensory nerve, but not statistically significant reduction in duration of illness seen. There was no significant difference in tibial and peroneal DL, but decreases with duration of illness of these nerves have found. There was no difference in terms of median nerve motor DL and amplitude. The median nerve motor speed decreases with duration of illness. The median nerve motor speed decrease with duration of illness. But the longer the amplitude and velocity decreases. These results suggested that the early diagnosis of diabetic neuropathy, and sural sensory nerve conduction evaluation has shown that an important role.

Conclusion: One of the long-term microvascular complications in type 1 DM peripheral neuropathy. An important step in the development of prepubertal duration

of diabetes complications has been suggested to play a role. Nerve conduction studies are important for diagnosis. The earliest of lower extremity diabetic polyneuropathy sensory fibers are affected. Therefore, determining the most sensitive parameter for the detection of polyneuropathy sensory nerve conduction studies of the lower extremities. In our study, we saw the first lower limbs are affected by the sural sensory nerve. Nerve conduction studies, duration of illness became more prominent signs of peripheral neuropathy.

Key words: Type 1 diabetes mellitus, polyneuropathy, nerve conduction study

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
SUMMARY	IV
İÇİNDEKİLER	VI
SİMGE VE KISALTMALAR	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus' un Tarihçesi	3
2.2. Diyabetes Mellitus' un Tanımı	3
2.3. Diyabetes Mellitus' un Tanısı ve sınıflaması	4
2.4. Diyabetes Mellitus' un Komplikasyonları	5
2.5. Tip 1 Diyabetes Mellitus	6
2.5.1. Otoimmün Kaynaklı Tip 1 Diyabetes Mellitus	6
2.5.2. İdiopatik kaynaklı Tip 1 Diabetes Mellitus	7
2.5.3. Epidemiyoloji	7
2.5.4. Etiyopatogenez	7
2.5.5. Tanı	10
2.5.6. Klinik Belirti ve Bulgular	10
2.5.7. Ayırıcı Tanı	11
2.5.8. Tedavi	12
2.6. Diyabetik Nöropati	14
2.6.1. Tanım ve Tarihçe	14
2.6.2. Risk Faktörleri	15
2.6.3. Prevelans ve Tanı	15
2.6.4. Diyabetik Nöropatinin sınıflaması	16
2.6.5. Patogenez	18
2.6.6. Patoloji	20
2.6.7. Elektrofizyoloji	21

2.6.8. Tedavi	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. Çalışma Grubu	23
3.2. Çalışmaya Alınma kriterleri	23
3.3. Çalışmaya Alınmama kriterleri	24
3.4. Elektrofizyolojik İnceleme	24
3.5. İstatistiki Yöntem	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	38
7. KAYNAKLAR	39
8. ÖZGEÇMİŞ	47
9. EKLER	48

SİMGE VE KISALTMALAR

AGE : İleri glikolizasyon ürünleri

APG : Açlık plazma glukozu

ATP : Adenozintrifosfat

DL: Distal Latans

DAP :Duysal Aksiyon Potansiyel

DM: Diyabetes Mellitus

EMG : Elektromyografi

ENG: Elektronörografi

HB A1C : Hemoglobin A1c

HLA : İnsan lökosit antijeni

IAA : İnsulin otoantikoru

ICA : Adacık hücre antikoru

IFG : Bozulmuş açlık glukozu

IGT : Bozulmuş glukoz toleransı

Na/K ATPaz:Sodyum-potasyum-Adenozintrifosfat

OAD : Oral antidiyabetik

OGTT : Oral glukoz tolerans testi

PG : Plazma glukozu

PNP :Polinöropati

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (1).

Tip 1 diyabetes mellitus (DM) çocukluk çağındaki kronik hastalıkların en sık görülenlerinden biri olup, çocuklarda ve genç erişkinlerde en sık rastlanan diyabet tipidir. Pankreastaki beta hücrelerince üretilen insülinin mutlak yetersizliği sonucu ortaya çıkar. Ortaya çıkışında genetik, çevresel ve otoimmün faktörlerin rolü vardır. Hastalık 5-7 yaş ve puberte döneminde pik yapar (2).

Diyabetin tedavisinde gerek insülin gerekse oral antidiyabetik (OAD) ilaçların düzenli olarak kullanılmaları, diyabetli hastaların yaşam sürelerini belirgin olarak uzatmıştır, diyabetli yaşam süresinin artmasına bağlı gelişen kronik komplikasyonlar diyabetin en önemli mortalite ve morbilite nedenleri arasındadır. Periferik nöropati diyabetik hastalarda çok sık rastlanan diyabetin kronik komplikasyonlarından birisidir. Sinir disfonksiyonunun patogenezinde metabolik faktörlerin ve hipergliseminin rolü saptanmış fakat hangi basamakta etkili olduğu tam olarak anlaşılamamıştır (3). Metabolik faktörlere bağlı olarak aksonal disfonksiyon, sodyum-potasyum ATPaz (Na/K ATPaz) aktivitesinde azalma, anaerobik glikolizde artma, poliollerin birikmesi, protein glikasyonunda artma, myoinositol miktarındaki azalma ve mikroanjiopatiye bağlı sinir iskemisi ortaya çıkar. Hiperglisemi ise sinir kan akımını azaltarak endonöral hipoksi meydana getirmekte ve oksidatif stres ile sinir hücreleri ve membranlarında yıkım meydana gelmektedir (4-8).

Diyabetik polinöropati (PNP) ile ilgili çalışmalar göstermiştir ki en duyarlı objektif, güvenilir ve non invaziv tetkik sinir ileti çalışmalarıdır. Sinir ileti çalışmaları sadece anormalliğin derecesini değil aynı zamanda genel olarak klinik gidişteki değişimleri ve ilaç etkinliğini belirlemek için de kullanılır (3,4).

Klinik olarak daha çok alt ekstremitede duysal şikayetlerin olduğu eldiven çorap tarzı nöropati saptanır ve elektrofizyolojik olarak da ortaya konur. Subklinik olgularda yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda da aynı şekilde sinir ileti hızlarında patoloji saptanabilir (3).

Bu alışmada Düzce Üniversitesi Tıp Fakóltesinde takip edilen Tip 1 DM' lu hastalar hastalık süresine göre 3 gruba (0-3, 3-5, 5 yıl üstü) ayrılıp diyabetik nöropati varlığı açısından rutin elektrofizyolojik nöropati araştırma yöntemleri ile birbirleri ve kontrol grubuyla hastalık süresi ve hastalarda elektrofizyolojik incelemelerdeki değışkenliği göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Diyabetin Tarihçesi

Diabetes eski yunancada “sifon” anlamına gelir ve aşırı idrar yapımını anlatır. Mellitus ise yine yunancada “bal” anlamına gelen “mel” kelimesinden geliştirilmiştir (9). Hastalığa ilk kez diyabet (“daibetes=sifon, süzme, süzülme) adını M.S 130-200 yıllarında yaşayan Kapadokya’lı hekim Aretheaus vermiştir. Willis 1670 yılında, diyabetiklerin idrarın tatlı bir tadı olması nedeniyle hastalığa “Diyabetes mellitus (mellitus=bal) adını vermiştir (10). 1815’de Chevreul idrardaki bu sekerin “Glukoz” olduğunu açıkladı. 19. yüzyılda Claude- Bernard karaciğerde glikojen olarak depolandığını tespit etti. 1869’da Paul Langerhans pankreastaki adacık hücrelerini tanımladı. 1889’da Oskar Minkowski deneyleri ile Diabetes mellitustan sorumlu organın pankreas olduğunu gösterdi. 1921 yılında Banting ve Best insulini keşfettiler. 1955 yılında oral antidiyabetik ilaçlar (Tolbutamid) kullanıma girdi. 1973’de saflaştırılmış ve antikör oluşturmeyen insulin tipleri geliştirildi. Günümüzde “Rekombinant DNA” teknolojisi ile tamamen sentez ürünü olan insan insulini üretilmiştir (11-13).

2.2 Diyabetin Tanımı

DM, çeşitli etiyolojik nedenlerle insülinin yetersiz salınması ve/veya yetersiz etkisi sonucu ortaya çıkan, kronik hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozukluğudur (14,15). Genetik ve çevresel faktörlerden dolayı farklı toplumlarda prevalansı değişkenlik göstermektedir (16,17). Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi (TÜDEP) çalışmasında diyabet sıklığı 20-80 yaş grubunda %7.2 olarak belirlenmiştir. Yaşam süresi, 40-49 yaşları arasında diyabet ortaya çıkanlarda 10 yıl, 60-69 yaşları arasında ortaya çıkanlarda ise 3-5 yıl kısalmaktadır (18). Diyabet sadece bireyin kendini değil oluşturduğu akut ve kronik komplikasyonlarla toplumu da olumsuz yönde etkiler. Bu etkileme tıbbi olmanın yanında sosyal ve ekonomik açılardan da önemlidir (19).

2.3. Diyabetin tanısı ve Sınıflandırması

DM tanısı klinik ve laboratuvar bulgularına dayanır. Klasik klinik bulgular; poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu ve noktüri iken, daha az görülen bulgular bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar vetekrarlayan mantar enfeksiyonlarıdır. Laboratuvar bulguları; hiperglisemi, glikozüri ve yüksekglükolize hemoglobin (HbA1c) dir. Laboratuvar testlerinden hiperglisemi ve glikozüri anlık değerleri gösterirken, HbA1c daha uzun (2-5hafta) bir periyottaki değişiklikleri ifade eder.

Tablo 1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri

	Aşikar DM	İzole IFG	İzole IGT	IFG+IGT	DM Riski Yüksek	
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 g/dl	<100 mg/dl 100	100-125 mg/dl	-	
OGTT 2.stPG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-	
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-	
A1C	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-46 mmol/mol)	

DM genetik özellikleri, patogenezi, etyolojik faktörler ve klinik seyri göre sınıflandırılmıştır. Diyabet sınıflandırmasında dört klinik tip bulunmaktadır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu-2011 den alınan Tablo 2 de görülmektedir.

Tablo 2 : Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır)	
İmmün aracılıklı İdiyopatik	
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) 20. Kromozom , HNF-4β (MODY1) 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) 9. Kromozom, CEL (MODY8) 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) 11. Kromozom, INS (MODY10) Mitokondriyal DNA 11. Kromozom, Neonatal DM (Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler Leprechaunism Lipoatrofik diyabet Rabson-Mendenhall sendr. Tip A insülin direnci Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları Fibrokalkülöz pankreatopati Hemokromatoz Kistik fibroz Neoplazi Pankreatit Travma/pankreatektomi Diğerleri D. Endokrinopatiler Akromegali Aldosteronoma Cushing sendr. Feokromositoma, Glukagonoma Hipertiroidi Somatostatinoma Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar Atipik anti-psikotikler Anti-viral ilaçlar (HIV tedavisi) α-adrenerjik agonistler Diazoksid Fenitoin Glukokortikoidler α-İnterferon Nikotinik asit Pentamidin Proteaz inhibitörleri Tiyazid grubu diüretikler Tiroid hormonu Vacor Diğerleri (post transplant diyabet) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları Anti--insülin reseptör antikorları Stiff-man sendr. Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (Monogenik diyabet formları) Alström sendr. Down sendr. Friedreich tipi ataksi Huntington korea Klinefelter sendr. Laurence-Moon-Biedl sendr. Miyotonik distrofi Porfiriya Prader-Willi sendr. Turner sendr. Wolfram (DIDMOAD) sendr. Diğerleri

2.4 Diyabetin Komplikasyonları

Hastalığın seyri sırasında gerek hastalığın temel özelliklerinden olan hiperglisemi ve birtakım kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan toksik maddelere, gerekse tedavinin yan etkilerine bağlı olarak akut ve kronik komplikasyonlar gelişmektedir (16).

Akut Komplikasyonlar: Ketotik hiperglisemik koma, Non-ketotik hiperglisemik koma, Hipoglisemi dir.

Kronik Komplikasyonlar: Makroanjiopati (Koroner arter hastalığı, İnme, Amputasyon) ve Mikroanjiopati (Retinopati, Nefropati, Nöropati) dir.

2.5 Tip 1 Diyabetes Mellitus

Tip 1 diyabet ciddi insülin eksikliği ile karakterize olup, yaşamı sürdürmek ve ketozisten korunmak için dışarıdan insülin desteğine ihtiyaç duyar. Bu nedenle diyabetin bu formu için insüline bağımlı diyabet tabiri kullanılmıştır. Hastalık genellikle çocukluk yaş grubunda başladığından “Juvenil diyabet” olarak ta tarif edilmiştir. Hastalar otoimmün kaynaklı tip 1 diyabet ve idiopatik tip 1 diyabet olmak üzere iki ayrı grupta incelenir (2, 15).

2.5.1 Otoimmün kaynaklı tip 1 diyabet (Tip 1A Diyabetes Mellitus)

Genetik yatkınlığı olan bireylerde pankreas β hücrelerinin yıkımı sonucunda oluşan otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın etiyolojisinde genetik yatkınlık, otoimmünite ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Bu tip diyabetin ailesel özelliği bilinmekte ancak kalıtım şekli Mendelian özellikler taşımamaktadır. Pankreas β hücrelerinin yıkımının sıklıkla 6 nolu kromozom üzerindeki HLA bölgesindeki genler ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Diyabet gelişimi ile HLA DR bölgesindeki klas 2 antijenleri kuvvetli korelasyon göstermektedir (15).

Tip 1 diyabette β hücre harabiyet hızı son derece değişkendir. Pankreas β hücreleri immün yıkımının belirleyicileri adacık hücre otoantikorları, insülin otoantikorları, glutamik asit dekarboksilaz (GAD) otoantikorları, tirozin fosfataz (IA-2) otoantikorlarıdır. Bu antikörler aşık diyabet gelişmeden yıllar önce saptanabilir (15).

2.5.2.İdiopatik Tip 1 Diyabet (Tip 1B Diabetes mellitus)

İdiopatik Tip 1 DM ;çocukluk yaş grubunda nadiren otoimmünite bulguları olmaksızın insülin eksikliğine bağlı diyabet saptanmaktadır. Bu formdan etkilenen hastalarda episodik diyabetik ketoasidoz oluşur ve bu episodik ketoasidoz periyotları arasında değişik derecede insülin eksikliği görülür (2).

2.5.3. Epidemiyoloji

Tip 1 DM insidansı yaş, ırk, coğrafi bölge ve mevsim ile değişkenlik gösterir. Yaşamın ilk altı ayında çok nadir görülür. İnsidans yaklaşık 9.ayda keskin olarak artmaya başlar, bu artış 12-14 yaşa kadar devam eder ve büyüme dönemi sonuna doğru azalır. Başlangıç yaşı kızlarda erkeklere göre yaklaşık 18 ay daha erkendir (20). En yüksek insidans Finlandiya’da 45/100000 olarak bildirilmiştir. En düşük insidans Kore’de 2/100000 olarak bildirilmiştir (21,20).

Tip 1 DM insidansında Ekvatora en uzak olan ve yıllık çevre ısısı en düşük ülkelerde Tip 1 DM sıklığı en yüksektir (22). Hemen tüm ülkelerde tip 1 diyabet insidansı artmakta olup, yaklaşık yıllık artışın ortalama %2-3 olduğu belirtilmektedir (2, 15, 23).

2.5.4 Etiyopatogeneze

Tip 1 DM ‘un etiyojisi çevresel faktörler, genetik yatkınlık ve otoimmünite olmak üzere üç ana gruba ayrılabilir.

a-) Çevresel Faktörler :

Otoimmün olayı başlatan veya beta hücre harabiyetinin ilerlemesine neden olan bir takım çevresel faktörler vardır. Etiyopatogeneze rol oynayan çevresel faktörler; Viral enfeksiyonlar (Rubella, kabakulak,polio,Ebstein-Barr),Stres faktörleri (fiziksel stres,travma),Nutrisyonel faktörler(neonatal dönemde inek sütü ile beslenme), Kimyasal ajanlar (kemirici hayvanlara karşı kullanılan zehirler,Nirtozaminler) (24).

b-) Genetik Yatkınlık :

Normal popülasyonda tip 1 DM gelişme oranı 4/1000 iken, tip 1 DM 'li hastaların birinci dereceden akrabalarında bu oran 1/20 dir. Aşağıdaki tablo 3 de tip 1 DM 'li bireyin akrabalarında hastalık gelişme riskleri ampirik olarak verilmiştir (24,25).

Tablo 3: Tip 1 DM li hasta ile yakınlık derecesine göre hastalık gelişme riski

Diyabetli hasta ile yakınlık derecesi	Risk (%)
Genel popülasyon	0.4
Kardeş	5
Diyabetik babanın çocuğu	6.1
Diyabetik annenin çocuğu	2
Doğumda anne yaşı > 25	1.1
Doğumda anne yaşı < 25	3.6
Diyabetik anne ve babanın çocuğu	30
Tek yumurta ikizi	30-50
Çift yumurta ikizi	5

Tip 1 DM 'li hastalarda pankreasın beta hücrelerindeki yıkımın sıklıkla 6 nolu kromozomda bulunan insan lökosit antijeni(HLA) bölgesindeki genler ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Tip1 DM'li hastaların % 90 dan fazlası tek başına HLA DR3 veya HLA DR3 ile birlikte HLA DR4 taşımaktadır. Normal popülasyonda ise bu oran %40 tır. Ayrıca HLA DR2 mevcudiyetinin Tip 1 DM gelişiminden koruduğu bildirilmiştir (24,25).

c-) Otoimmünite:

Tip 1 DM patogenezinde otoimmünitenin rol oynadığını gösteren deliller vardır.Bunlar aşağıda özetlenmiştir (24,26).

1-) İnsülitis: Ölen şahısların histolojik incelemesinde Langenhars hücreleri etrafında lenfositik infiltrasyon tespit edilmiştir (24,26).

2-) Otoantikorların varlığı: Tip 1 DM' ile ilgili otoantikorların DM 'li hastalarda, yakınlarında ve normal popülasyonda görülme oranı tablo 4 te gösterilmiştir (24,26).

Tablo 4: Tip 1 DM ile ilgili antikorlar

Antikor	Yeni tanı tip 1 DM (%)	Yakınlarında (%)	Genel Populasyonda (%)
Adacık hücre Antikorları (ICA)	70 - 90	3-5	0.2-4
İnsülin Otoantikorları (IAA)	40 - 60	1-3	1
GAD - 65 antikorları	60 – 90	40	1.5
GAD – 67 antikprları	9 – 18	1	1
Sığır serum Albümini	100		0

3-) Tip 1 DM nin diğer otoimmün hastalıklarla birlikte seyretmesi.

4-) Pankreas transplantasyonundan sonra tekrar insülitis görülmesi.

5-) İmmünosüpresyon ile adacık hücrelerinin fonksiyonunun kısa süreli de olsa kontrol altında tutulması.

Otoimmünitenin başlaması immün sistemin kendi antijenlerine gösterdiği toleransın kaybedilmesi ve onları yabancı antijen gibi algılamasıyla başlar (24).

Tablo 5: Otoimmün olayının başlamasında rol oynayan mekanizmalar

ANTİJEN	- Daha önce tecrit edilmiş kendi antijenine maruz kalma - Kendi antijenlerinde gelişen değişiklikler - Moleküler benzerlik
ANTİJEN SUNUMU	-Klas I veya Klas II antijen ekspresyonunda artış - Antijenin MHC’ ye bağlanmasında değişiklikler - Antijen sunucu hücrelere ait anormallikler
REGÜLASYON	-Suppressör / Helper T hücre oranındaki değişiklikler - Süper antijenlere bağlı genel aktivasyon

Kişinin kendi antijenleri yapısal veya moleküler değişime uğrayarak yeni tanınan bir antijen haline gelebilir, kendi antijenleri ile yabancı bir antijenin moleküler benzerlik nedeni ile otoimmün olayı başlatmasıdır. Pankreatik antijen ile moleküler benzerlik gösteren yabancı antijenlere örnekler Tablo 6 'da gösterilmiştir (24).

Tablo 6: Yabancı antijenler ile pankreatik antijenlerin benzerliğine örnekler

Pankreatik antijen	Yabancı antijen
GAD	Koksaki virus PC2 proteini
ICA 69	Sığır serum albüminin ABBOS proteini
38 K	Sitomegalovirus

2. 5.5 Tanı

Çocuk ve adolesanlarda tip 1 diyabetin tanısı klasik klinik semptomlar ve biyokimyasal parametreler ile konur. Poliüri, polidipsi, polifaji, kilo kaybı, halsizlik, dehidratasyon, bilinç değişiklikleri ve koma gibi semptom ve bulgular tanıyı kuvvetle düşündürür. Glukozüri ve sıklıkla ketonüri hiperglisemiye eşlik eder. Kan glukoz düzeyi genellikle 200 mg/dl'nin üzerindedir. Erişkinlerde diyabetin tanısı için yaygın olarak kullanılan OGTT çocuklarda çok nadiren gereklidir. Çocukta poliüri, polidipsi, kilo kaybı gibi klasik diyabet semptomları ile herhangi bir zamanda alınan plazma glukoz değerinin 200 mg/dl veya üzerinde olması, eşlik eden glukozüri ve ketonüri ile birlikte tip 1 DM tanısı koydurur (2,15). Adacık antikoru (ICA), insülin otoantikoru (IAA), glutamik asit dekarboksilaz otoantikoru (GAD), tirozin fosfataz IA-2 ve IA-2b otoantikorları beta hücrelerinin immun kaynaklı harabiyetini gösteren belirleyicilerdir (2).

2.5.6 Klinik belirti ve bulgular

Çocuk ve adolesanda tip 1 DM 'nin 4 evresi vardır. Prediyabet, diyabetin ortaya çıkışı,kısmi remisyon ve kalıcı insülin bağımlılığı.

1-) Prediyabet Evresi: Klinik DM'un ortaya çıkmasından önce var olan ve aylar,yıllar sürebilen evredir. Prediyabet evresi süresince beta hücre harabiyeti ilerler ve insülin salgısı azalır (27).

2-) Diyabetin Ortaya Çıkış Evresi : Tip 1 DM en sık poliüri, polidipsi ve ketozis gelişimi ile akut olarak başlar.

Tip 1 DM'nin diğer başlangıç belirtileri yeni gelişen veya devam eden enürezis, kusma ile birlikte veya tek başına karın ağrısı, vajinal kandidiyazis, kilo alma veya kilo kaybı,halsizlik,irritabilite,okul başarısında düşme ve tekrarlayan deri enfeksiyonlarıdır.

3-) Kısmi Remisyon Evresi : Tip 1 DM tanısı konduktan sonra endojen pankreatik insülin salgısının devam ederek etkili olabildiği evredir. Glisemik kontrol kolay olduğu için bu dönem 'balayı' dönemi olarak da adlandırılır.

4-) Kalıcı Total İnsülin Bağımlılığı Evresi: Hastanın insülin enjeksiyonlarına tam bağımlı hale geldiği evredir (27).

2.5.7 Ayırıcı Tanı

Klinik bulgular semptomların varlığında herhangi bir saatte bakılan kan şekerinin 200 mg/dl'nin üzerinde olması ve buna eşlik eden idrarda glukozüri ve/veya ketonürinin varlığı diyabet tansı koydurur (28,29,2). Ancak obez olgularda öncelikli olarak tip 2 DM düşünülmeli ve ekarte edilmelidir (28). Ancak yaş, cinsiyet ve ırktan bağımsız olarak pubertal dönemde artan kilo nedeniyle yeni tanı alan tip 1 DM olguların %24'nün tanı anında obez olabilecekleri de bildirilmektedir (30). Tip 1 DM olguların çoğuna tanı için oral glukoz tolerans testinin yapılması gerekmemektedir (31,29).

Ayrıca obezitesi olmayan, diyabet konusunda şüphe taşımayan olgularda otoimmün antikorlara bakılmasının tanı için zorunlu olmadığı da bildirilmektedir (10). Ancak diyabeti stabil hale getirilen olgularda diyabette görülme sıklığı yüksek olan tiroid (anti-tiroid ve anti-peroksidaz) ve çöliak antikorlarının da (doku transglutaminaz Ig A ve total IgA) yıllık olarak araştırılması önerilmektedir (28,32,33). Tip 1 DM'de görülen glukozüri, renal tübülopati ile giden galaktozemi, pentozüri, fruktozüri, Fankoni sendromu gibi tübülopatiye neden olan patolojilerden

ayırt edilmelidir (29,2). Ağır stres durumlarında hiperglisemi ve glukozüri de görülebilmektedir. Stres hiperglisemilerinde, 800 mg/dl üzerine çıkan kan şekeri ölçümleri tanımlanmış olmasına karşın, kan şekeri düzeyleri nadiren 300–400 mg/dl ‘nin üzerine çıkmaktadır (29). Akut hastalık veya stressel faktörlere bağlı hiperglisemilerde bu durumlar ortadan kaldırıldıktan sonra OGTT’nin yapılması veya tip 1 DM’nin otoimmün belirleyicileri olan otoantikörlerin araştırılmasında önerilmektedir (29,2). Diyabet ön tanısı ile araştırılan olgularda hipergliseminin süresi konusunda, tedaviye başlama kararında ve izleminde HbA1c de önemli bir parametredir (28).

2.5.8 Tedavi

Yeni tanıli tip 1 diyabetli olguların eğitimi karmaşık ve zaman alıcıdır (30). Tedavideki genel amaç, metabolik dengeyi sağlayarak kısa dönem (Hipoglisemi, Diyabetik ketoasidoz) ve uzun dönemde görülen komplikasyonları (Retinopati, nefropati, noropati v.s) minimuma indirmek olmalıdır (34). İnsülin tedavisinin tipi ve uygulama saatlerinin seçimi hastanın psikososyal gelişimini bozmayacak ve optimal metabolik kontrol sağlayacak şekilde bireyselleştirilmelidir (34,35). Multidisipliner yönetim için diyabet ekibi; pediatrik endokrinolog, psikolog, diyetisyen ve diyabet hemşiresinden oluşmalıdır. Diyabet ekibini oluşturan kişilere herhangi bir metabolik diyabet krizinde telefonla ulaşılabilir olunmalıdır (28,35,36).

Tip 1 diyabetli olgulara yaklaşım algoritması : İnsülin tedavisi, Nütrisyonel yaklaşım, Egzersiz, Glisemik kontrolün monitorizasyonu, Hastalık durumlarında yaklaşım, Diyabet konusunda ailenin eğitimi, Hastalara psikososyal açıdan yaklaşım ve değerlendirme. Diyabetle ilişkili komplikasyonların takibi ve taraması, Diyabet ile ilişkili hastalıkların takibi, Diyabet ile ilgili komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi şeklindedir (34,37,38)

a-) İnsülin Tedavisi :

Her tip 1 DM ‘li hastanın insülin tedavisi, hastaya ve aile yaşantısına göre düzenlenmelidir (2,30,34,35).

Tablo 7: İnsülin tipleri

İnsülinler	Başlama	Pik	Süre
Hızlı etkili			
Lispro	15- 30 dk	30-90 dk	3-5 saat
Aspart	15- 30 dk	30-90 dk	3-5 saat
Kısa etkili Regüler	30- 60 dk	2-4 saat	6-8 saat
Orta etkili			
NPH	1-4 saat	5-10 saat	10-16saat
Lente	3-4 saat	6-12 saat	12-18 saat
Uzun etkili			
Ultralente	1-4 saat	8-16 saat	18-22 saat
Pik yapmayan uzun etkili			
İnsülin Detemir	1-2 saat	Belirgin pik yok	20 saat>0.4 IU/kg
İnsülin Glargin	1-2 saat	Belirgin pik yok	20-24 saat

Tip 1 DM bulguları ile başvuran olgulara insülin tedavisinin uygulama yolu hastanın kliniğine göre değişkenlik göstermektedir. Diyabetik ketoasidoz ile başvuran olgularda ilk seçenek intravenöz yoldur. Başvuru esnasında kusması olmayan metabolik olarak stabil, asidozu olmayan olgulara insülin tedavisinin verilme tercihi subkutan yoldur (30,34). Günümüzde en sık kullanılan insülinler analog (Lispro, İnsülin aspart), soluble (kristalize insülin), orta (NPH insülin) ve uzun (İnsülin Detemir, İnsülin Glargin) etkili insülinlerdir (Tablo 7) (34,38,39). Ülkemizde Lente ve Ultralente insülin dışındaki tüm insülinler bulunmaktadır. Vücudun temel enerjisi glukozdur. Glukozun en önemli kaynağı diyetle alınan karbonhidratlardır. İnsülin, normalde insülin reseptörlerini aktive ederek intravasküler mesafedeki glukozun hücrelere girişini sağlamaktadır. Hücre içine giren glukoz enerji kaynağı olarak kullanıldığı gibi özellikle karaciğer, kas dokusu ve böbrekte glikojen olarak depo edilmekte veya lipogenezi aktive ederek lipid sentezini artırmaktadır. İnsülinin protein metabolizması üzerine de direkt ve indirekt etkileri

mevcuttur. Hücrelerin büyümesinde ve proliferasyonunda da önemli görevleri vardır (35).

Tip 1 DM gibi mutlak insülin eksikliğinde diyetle alınan glukozun hücrelere transpotunun gerçekleşmemesi ve artan hepatik glikojenolizis ve glikoneogenezisinde katkısıyla hiperglisemi gelişmektedir (35).

Günümüzde rekombinant DNA teknolojisindeki gelişmeler ile soluble insülinler yerini etki süresi daha hızlı olan ve postprandiyal kan şeker yüksekliklerini karşılayan analog insülinlere (İnsülin aspart, Lispro insülin) bırakma eğilimi göstermiştir. Analog insülinler, regüler insülinlere göre multimerize yapıda olmayan enjeksiyon sonrası hızla emilen yeni kuşak insülinlerdir (40).

İnsülin glargin, solubulitesi nötral PH'da daha düşük olan uzun etkili yeni kuşak insülinidir. İnsülin glargin solubulitesinin ve absorpsiyonun etkilenmemesi için diğer insülinlerle karıştırılması önerilmemektedir (41).

İnsülin detemir (Levemir, Novo Nordisk) yeni kuşak bazal insülinidir. İnsülin glargine göre etkisi biraz daha kısadır. NPH insüline göre sağladığı metabolik kontrol daha iyidir ve hipoglisemi sıklığı daha azdır. Etki süresi doza bağlıdır. Kiloya 0.4IU/kg altında kullananlarda iki dozda verilmesi önerilirken bu dozun üzerinde tek doz başlanması önerilmektedir (39,42).

İnsülin tedavisi konvansiyonel (split-mix) rejim ve intensif (bazal-bolus) tedavisi olarak uygulanmaktadır. Günümüzde en sık kullanılan yöntem bazal-bolus insülin tedavisidir (2,34).

b-) Beslenme Tedavisi

Günlük total kalorinin %10-15 ini proteinler,%30-35 ini yağlar,% 50-55 ini karbonhidratlar oluşturmalıdır. (27,43).

c-) Egzersiz Tedavisi

Diyabetes mellituslu hastalarda egzersizin ana öğünlerden bir saat sonra yapılması ve egzersiz süresinin 30-60 dk olması önerilmektedir (27,43).

2.6 Diyabetik Nöropati

2.6.1 Tanım ve Tarihçe

Diyabetik nöropati, klinik olarak aşikar olabildiği gibi subklinik olarak da seyredabilen, sadece DM zemininde gelişen bir hastalık olarak tanımlanır.

Diabetes mellitusta metabolik ve vasküler değişiklikler sinirlerde fonksiyonel ve yapısal bozukluklara neden olur. Nöropati somatik ve otonomik sinirlerde görülmektedir. 15-59 yaş arası DM'li hastaların % 10'unda nöropati gelişmektedir (44,45).

Tip1 DM'li çocukların %20 sinde hastalığın ilk 5 yılında, 10 yıldan fazla DM öyküsü olanlarda ise % 60 ında sinir ileti hızında azalma ve % 20 vakada vibrasyon eşiğinde azalma tespit edilmiştir (45).

1864'de Marchal De Calvi periferik nöropatinin diyabet sonucu olabileceğini belirtmiştir (46).

19.yy ikinci yarısında diabetlilerde otonom sinir sistemi etkilenmesi olabileceği bildirilmiş, Pavy vazomotor sistemin etkilenmesini rapor etmiş ve aynı zamanda lokalize anormal terleme alanlarının olabileceğini bildirmiştir, 1904 de empotans ve diyabet birlikteliğini rapor etmiştir (47). 1945'de Rundles diyabetik otonomik nöropati bulgularını tanımlamıştır (47).

2.6.2 Risk Faktörleri

Nöropatinin etyopatogenezinde hiperglisemi, diyabetin süresi, ileri yaş, hipertansiyon, hipoinsülinemi, hiperinsülinemi vardır (3). Diyabetik hastalarda makroanjiopati, albümin ekstrezyon oranı, ve HbA1c oranı kontrol altına alınmış olsa bile nöropatisi olan hastalarda mortalite oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (48).

Amerikan Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması'nda, ileri komplikasyonları olan bireyler dışlandığında nöropati saptanabilmesinin, diyabetin süresi, yaş, erkek cinsiyet ve boy uzunluğu ile bağlantılı olduğu bulunmuştur. Multivaryant analizlerde diyabet süresinin etkisi dışlandığında yaşın etkisi ısrarlı olarak devam etmektedir (49)

2.6.3 Prevelans ve Tanı

Diyabetik nöropati prevalansı çeşitli çalışmalarda değişik oranlarda bildirilmiştir. Bu oranın %5 den az olabileceği gibi %60'lara yakın olabileceği ve hatta nöropati bulgu ve semptomları olmaksızın sinir ileti anormallikleri katıldığında %100'e vardığı bildirilmiştir (46).

Harris ve arkadaşları 2405 diyabetli olguda duysal semptom ve bulguları, insüline bağımlı DM'de %30.2 oranında bulmuşlar (50).

Diyabetli çocuklarda nöropatinin nadir görüldüğü kabul edilmektedir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada, diyabetik çocuklarda subklinik ya da klinik nöropati olgularının oranı yüksek bildirilmiştir ve sinir fonksiyonundaki değişikliklerin glisemik kontrolle korele olduğu belirtilmiştir (51).

2.6.4 Diyabetik Nöropatinin Sınıflaması

Diyabetik nöropati, tek bir nörolojik klinik tabloya değil, çeşitli dağılımda periferiksinir tutulumlarına neden olabilmektedir (3,52). Diyabetin komplikasyonu olarak görülen PNP tabloları olabildiği gibi, farklı patogeneze ile nöropatiler de gelişebilmektedir. Bunlardan, diyabet komplikasyonu olarak gelişen nöropatilerde doğrudan glisemi kontrolü önemliyken, demiyelinizan PNP'lerin veya proksimal nöropatilerin immün ve vaskülitik mekanizmalarla gelişebildiği ve bunlarda immunsupresan ve immünmodulator tedavi uygulanması gerektiği bildirilmiştir (8,53,54,55) .

a)Distal simetrik PNP: Hastalarda PNP'yi gösteren ve en sık karşılaşılan belirtiler bacaklarda, distallerde belirgin karıncalanma, soğukluk hissi, ağrı ve paretezilerdir. Bunlar geceleri daha fazla duyulur. Muayenede eldiven çorap tarzı duyu kusuru saptanır. Özellikle altexteremite distalinde vibrasyon algı eşiği yükselir. Ayak intrinsek kaslarında ılımlı atrofi ve parezi görülebilir (3).

b)Otonom Nöropati: Diyabetik otonom nöropati sıklıkla distal simetrik PNP'ye eşlik eder. Genelde klinik belirti vermeden ve sadece laboratuvar yöntemleri ile saptanıyor ise de diyabetin gidişine etkisi olumsuzdur (3).

Klinikte;

- Ortostatik hipotansiyon
- Kardiyak denervasyon sendromu :Kalp katekolaminlere aşırı duyarlı hale gelir, Dis ritmiler (sıklıkla taşikardi) , Egzersiz toleransında azalma, Sessiz miyokard infarktüsü, Ani ölüm görülür.
- Gastrointestinal nöropati :Mide boşalması gecikir(gastroparezi), motilite azalır (yutma güçlüğü, çabuk doyma, bulantı-kusma), alınan gıdaların absorpsiyonu gecikir, konstipasyon, gece diyareleri, kolesistit, safra çamuru (safra kesesi atonisi)
- Genitoüriner nöropati: Erektile disfonksiyon, Retrograd ejakülasyon ve infertilite, kadınlarda cinsel uyarılma güçlüğü, ağrılı cinsel temas, mesane disfonksiyonu(nörojen Mesaneye bağlı inkontinans, infeksiyon)
- Hipogliseminin farkına varamama: hipoglisemiye kontregülatuar hormon yanıtı körelir.
- Otonom sudomotor disfonksiyon
- Ekstremitelerde kontrol edilemeyen terleme azlığı
- Gustator terleme(özellikle yemekten hemen sonra göğüsün üst kısmı, boyun ve yüzde ortaya çıkan terleme ve flushing) şeklinde karşımıza çıkar (56,57).

c)Akut ağrılı diyabetik PNP: El ve ayaklarda çok şiddetli yanıcı-yakıcı ağrılı bir tablodur. Bu tablo daha çok distal simetrik PNP tablosu üzerine eklenmiş distal ağrılı PNP olarak karşımıza çıkar (8).

d)Kaşektik PNP: Akut ağrılı polinöropatinin bir formudur. Hasta hızla kilo kaybeder (20-25 kg), buna ağrılı PNP'nin özellikleri eşlik eder, insülin tedavisine dramatik bir şekilde cevap verir (3).

e)Diyabetik amiyotrofi (Proksimal diyabetik PNP): Bu PNP formu akut veya subakut, gürültülü, sıklıkla asimetrik başlangıç şekli ile dikkati çeker. Genellikle bir alt ekstremitede, başlıca kalça ve uyluk üzerinde şiddetli bir ağrı ile başlar. Başlangıçtan kısa bir süre sonra pelvifemoral kaslarda güçsüzlük ve atrofi ortaya çıkar. Son zamanlarda ise biyopsi sonuçları göz önüne alınarak vaskülitte bağlı olduğu ileri sürülmekte ve tedavisinde immun modülatör ilaçlar önerilmektedir (55).

f)Trunkal radikülopati: Orta ve ileri yaştaki diyabetik hastalarda ve Tip II diyabet seyrinde gözlenir. En önde gelen belirti ağrıdır. Tanıda ise iğne EMG'si önemlidir, fakat bu bölgenin EMG'si çok zor ve çok komplikasyonlu olduğu için torasik

bölgede paravertebral kaslarda çalışılabilir ancak bu da tam güvenilir olmamaktadır. Ayırıcı tanıda mutlaka görüntüleme tetkiklerinden yararlanılmalıdır.

(3,55).

g)İnsülin nöropatisi: İnsülin tedavisine geçildikten sonra insülinin metabolik yolları üzerine etkisi ile ortaya çıkan ve 3-4 hafta içinde kaybolan bir PNP'dir. Tedavisinde ise düşük doz insülin ile glisemi kontrolüne başlamak ve yavaş yavaş dozu artırmak gerekmektedir (3).

h)Kranial nöropatiler: Diyabet seyrinde sıklıkla 3. sinir felçleri gözlenir. Olguların yarısında aynı göz çevresinde ağrı mevcuttur. Aylar içerisinde spontan düzelmeler gözlenir. 6. kranial sinir tutulumu da nadir değildir (3,8,55,58,59).

ı)Tuzak Nöropatisi: Karpal tünel sendromu ile fibula başında tuzak nöropatisinin çok sıklıkla diyabet ile birlikte bulunduğu gösterilmiş olmakla beraber non-diyabetik popülasyonda da sık görülmektedir. Bu nedenle olayı diyabetle açıklamadan önce ayrıntılı tetkik edilmelidir (3,8,54,55,60,61)

Diyabetik Nöropati Sınıflaması

A-Simetrik Jeneralize PNP(polinöropati):

1)Kronik PNP (Distal sensorimotor PNP, Otonomik PNP, Kronik inflamatuvar demyelinizan PNP ile kombinasyon)

2)Akut PNP (Akut ağrılı duysal PNP, Hiperglisemik PNP, Kaşektik PNP, Hiperinsülin PNP)

B-Asimetrik Multifokal PNP:

1)Proksimal diyabetik PNP (Diyabetik amiyotrofi-Lumbal radikülopleksopati)

2)Trunkal PNP (Torakolomber radikulopati)

C-Diyabetik Mononöropatiler: Kranial Nöropatiler, Ekstremit Nöropatileri, Mononöropati Multiplex

2.6.5 Patogenez

Son yıllara dek DM'ye bağlı nöropatide iskemi ve metabolik kontrol bozukluğu iki ayrı neden olarak gösterilmişken artık metabolik ve vasküler kuramlar birleştirilerek bir senteze gidilmeye çalışılmaktadır (3,8,60).

Diyabetik PNP'nin tüm formlarını ele alacak olursak başlıca 5 önemli patogenez üzerinde durmak gerekir;

1. Sinir lifleri üzerinde direkt metabolik bozulmanın meydana gelmesi (metabolik)
2. Sinir liflerinin vasküler yetmezliği veya sinir kan akımının azalması (vasküler)
3. Birincil duysal nöron perikaryonunun hedef organ oluşu ve buraya nörotropik maddelerle olan retrograd desteğin bozulması (nörotropizm)
4. Genetik mekanizmalar
5. İmmun mekanizmalar (3,62,63)

İlk üç patogenez özellikle simetrik-duysal PNP için geçerlidir. Buna karşılık proksimal asimetrik motor PNP ile akut pandisotonomik PNP'nin immün aracılı mekanizma ile oluştuğu öne sürülmektedir (3,8).

Kronik hiperglisemi patogenezin anahtarı görevini taşımaktadır. Burada genetik yatkınlığa bağlı vasonervorum anormallliği ve mikrovasküler komplikasyonları da birlikte düşünmek gerekecektir (62). Sinir içindeki metabolik anormallikler başlıca 5 grup içinde toplanabilir;

1.Sinir büyüme faktörleri: Birincil duysal nöron gibi uzun seyirli nöronlarda sinir büyüme faktörlerinin varlığı çok önemlidir. Değişik türde proteinlerin sentezinin düzenlenmesi sinir içinde oluşan nörotrofik faktörler yolu ile olur ve bu maddeler retrograd aksonal akış ile hücre gövdesine doğru yol alırlar. Nörotrofik faktörlerden en çok bilineni Nerve Growth Factor verilmesi ile deneysel olarak duysal nöronlarda substance P, taşıkininler, kalcitonin-gene related peptid artışı saptanmıştır ve aksotomi olmuş nöronlarda NGF verilmesi duysal ganglion hücresinde düzelmeye yol açmıştır (64).

2.Esansiye yağ asidi metabolizması bozukluğu ve oksidatif stres: Hiperglisemi sinir kan akışını azaltıp endonöral hipoksi meydana getirirken; oksidatif stres ile sinir hücreleri ve membranlarında yıkım meydana gelmektedir. Periferik sinirde sitozolik

ve lipofilik antioksidan maddeler doğal olarak bulunurlar, bunlar serbest radikal oluşumunun başlatılması ve zincirleme reaksiyonun oluşmasına karşı koruyucu maddelerdir. En önemlileri süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktazdır. Diyabette serbest radikallerin oluşmasında iskemi, hiperglisemi, mitokondriyal akışta artma, katekolamin oksidasyonu ve immunité önemli nedenler arasındadır. Hiperglisemi reolojik mekanizmalar yoluyla AGE' ler meydana getirerek NO' i azaltır, endovasküler direnç artar bu da kan akımını azaltarak endonöral hipoksiye yol açar. Bu kapalı devre içinde NO' in azalması yanı sıra belirli eikosanoidler ve lökotrienlerin de azalması sonucu oksijen serbest radikalleri ortaya çıkar. Bu da sinir lifi dejenerasyonuna yol açar (3,65,66,67).

3.Poliol yolu: DM'de glukoz artışı sinir lifi ve çevresinde polioli yolu akışında artışa yol açar. Bunun sonucunda aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzim aktivitesiyle sırasıyla sorbitol ve fruktoz artışı görülür. Sorbitol ve fruktozun diyabetik sinir içinde birikimi, sinir dokusunda harabiyete yol açar (3,8). Başlıca:

a)Sinir dokusu ve mikroçevresindeki nitrikoksit(NO)' in azalmasına neden olurlar, bu durum sinir lifi kan akımının azalmasına yol açar ve sinir lifi iskemi altında kalır.(71)

b)Poliol aktivitesi artışı diyabette görülen myoinositol azalması ile ilişkilidir ve myoinositol azalması periferik sinir membranında önemli rol oynayan Na-K-ATPaz enziminde azalmaya yolaçar. Bu enzim sinir iletimi ile yakından ilişkilidir. Sonuç olarak iletim hızı azalır (3).

c)Sinir liflerinde biriken fruktoz, glikozilasyonu çok daha aktif hale getirir. Bu biyokimyasal olayda sinir proteinlerinde bir bozulma ile ``Advanced glycosylation endproducts``veya kısaca AGE denen metabolik ara ürünler ortaya çıkar. AGE' ler bir yandan kan akışını azaltırken bir yandan da vasa-nervorumda ve sinir lifinde yapısal bozukluklara yol açar (3).

4. .Myoinositol azalması: Myoinositol normalde ikinci ulaklar yoluyla Na-K-ATPaz enzimine ve dolayısıyla sinir iletimine etkilidir. Polioli aktivite artışıyla myoinositolun azalması sinir lifinde iletimin azalması ve diğer anormalliklere katkıda bulunur (16,54,68).

3.Protein glikosilasyonu: Kronik hipergliseminin başka bir etkisi de AGE meydana getirmesidir. Yapısal proteinlerin kimyasal değişimi sonucu çıkan bu son ürünler nitrikoksit azalmasına yol açar, ayrıca aterogenetik rolü vardır ve kapillerin patolojik

olarak değişmesine yol açarlar. AGE'ler ayrıca serbest radikal oluşumuna neden olurlar. Nitekim AGE oluşumunu engelleyen Aminogvadine deneysel olarak sinir kan akışını ve sinir iletim hızını düzene sokar. AGE'lerin artışı aynı zamanda aksonal transportun azalmasına yol açarak da sinir işlevini bozar (62).

2.6.6 Patoloji

DM'ye bağlı nöropati ile ilgili 1929 yılında Woltman ve Wilder'in esas patolojinin periferik sinirde olduğuna dikkati çekmiştir (54). Diyabetik PNP'nin en yaygın şekli olan distal simetrik PNP'nin patolojisi daha sık görülmesi ve çok araştırılması nedeniyle en iyi açıklanmıştır. En belirgin bulgu miyelinli sinir liflerinin kaybıdır. Ayrıca kalan aksonların segmenal demiyelinizasyon ve remiyelinizasyonu sinir lifi preparatlarında gösterilmiştir. Bu bulgular aksonal dejenerasyonun basit bir göstergesi olmayacak kadar şiddetli ve yaygındırlar. Nadiren, tekrarlayan demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon schwann hücrelerinde ve fibroblastlarda soğan kabuğu görünümüne yol açar, tekrarlayan enflamatuar nöropatilerde olduğu gibi miyelinsiz lifler de birçok numunede azalmış bulunur. Elektron mikroskopunda, intranöronal kapillerlerin bazal membranları kalınlaşmış ve duplike olmuş halde görülür (8).

2.6.7 Elektrofizyoloji

Diyabetik hastaların elektrofizyolojik incelemeleri çoğu zaman nonspesifik aksonal dejenerasyon beraberinde segmenter demiyelinizasyon bulguları içerir (54). Saptanan PNP tablosunu açıklayacak başka bir hastalığın olmaması, klinik veya subklinik diyabet tablosunun varlığı nedeniyle diyabetik nöropati tanısı konur (3).

Genellikle distal simetrik sensorimotor PNP'de klinik tutulum alt ekstremitelerde belirgin olduğu için EMG ve ENG'ye ait bozukluklara bacak kas ve sinirlerinde rastlanır. Sinir lifi patolojisinde ağırlıklı olarak aksonal dejenerasyon söz konusudur ve sensoriyel gangliyonların tutulumuna bağlı “dying back” meknizması öne sürölmüştür. Motor sinir liflerinin tutulumu daha geri planda ve seyrektr (69,70).

a. Motor sinir iletimi: Motor sinir iletim hızlarında normale oranla %10-30 iletim yavaşlaması saptanır (sıklıkla fibüler ve tibial sinirde). Distal motor sinirin maksimal uyarımı ile beliren M-yanıtı genliğinde ufalma meydana gelir. Bazı olgularda bu normalin %50-80' ine kadar düşebilir (3,8,60).

b. Duysal sinir iletimi: Duysal sinirlerde aksonal dejenerasyon ve geniş çaplı sinir lif kaybına bağlı olarak, aksiyon potansiyellerinin amplitüdü giderek ufalır ve standart kayıtlama yöntemleriyle elde edilemez hale gelir. Bacak duysal sinirlerinde aksiyon potansiyel yitimi, yüzeysel kayıtlama tekniği ile bu olguların %75'inde saptanabilir. Duysal iletim bozukluklarına, motor ileti bozukluklarına oranla, üst extremitlerde daha sık rastlanır (3,60).

c. İğne EMG'si: İntrensek ayak kaslarında, spontan difazik ve pozitif denervasyon aktivitesi ile motor ünitlerde sayısal azalma ve yer yer geniş süreli polifazik motor ünit değişmelerine rastlanır. Bu bulgu parsiyel denervasyon ve kollateral reinnervasyon için oldukça tipiktir. Ayrıca motor sinir tutulumu duysal ve otonomik sinir liflerinin tutulumuna göre daha geri düzeydedir (3,8).

d. Geç Yanıtlar: F dalgası diyabette incelenmiştir. En sık olarak extensor digitorum brevis, abduktor hallucis, tibialis anterior ve soleus kaslarından fibüler ve tibial sinir uyarımları çalışılmıştır ve genel olarak F dalgası-maksimal iletimi diffüz olarak yavaşlamış, kaybolmuş, 'chronodispersiyon' u artmış vb.gibi patolojik değişimlere değinilmiştir. F dalgasının rutin incelemede daha yararlı olduğu öne sürülmüştür fakat bu durum pek kabul görmemiştir (3,71).

e. Spinal "Evoked "potansiyeller: Spinal uyarılmış potansiyel çalışması da yapılmış ve diyabetiklerde N9 ile N13 komponentleri arasındaki zamanın açıldığı ve uzadığı saptanmıştır. Bu sensoriyal liflerin proksimalde de iletim yavaşlamasını gösterse de bu konuda tayin edici başka çalışma yoktur (3).

2.6.8 Tedavi

Primer tedavi kan şekerinin kontrol altında tutulmasıdır. Ağrılı diyabetik nöropati için asetaminofen ve ibuprofen kullanılabilir. Diyabetik nöropati ile birlikte nöropatik artropati ve ülserler görülebilir. Ülsere antibiyotik ve cerrahi tedavi uygulanır (72).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Endokrin Polikliniğinde DM tanısı alan; insülin ile tedavi edilen tip 1 diyabetli 60 hasta çocuğu hastalık süresine göre üç gruba ayırdık. Diyabetik nöropati varlığı açısından rutin elektrofizyolojik nöropati araştırma yöntemleri ile birbirleri ve kontrol grubu ile karşılaştırmayı planladık.

Çalışmamızı üç hasta grubu ve birde kontrol grubu olmak üzere dört gruptan oluşturduk.

Grup 1 (0-3): Bu gruba insülin ile tedavi edilen ve hastalık süresi 3 yıldan az olan tip 1 DM' li hastalar dahil edildi.

GRUP 2 (3-5): Bu gruba insülin ile tedavi edilen ve hastalık süresi 3 yıldan 5 yıla kadar olan tip 1 DM 'li hastalar dahil edildi.

GRUP 3 (5 yıl üstü): Bu gruba insülin ile tedavi edilen ve hastalık süresi 5 yıldan fazla olan tip 1 DM 'li hastalar dahil edildi.

GRUP 4 (Kontrol grubu): Bu gruba 20 sağlıklı çocuk alındı.

3.2.Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Tip 1 DM tanısı almış olmaları ve hastanemiz Pediyatrik Endokrinoloji Polikliniğinde izleniyor olmaları,
2. Düzenli insülin kullanıyor olmaları,
3. Olguların PNP nedeni olabilecek başka bir hastalığı (kronik böbrek yetmezliği, tiroid fonksiyon bozukluğu, B12 eksikliği, kronik karaciğer yetmezliği), ilaçkullanımı (antikonvülzanlar, nöroleptikler, meksiletin, antioksidanlar, vitamin B) olmaması,

3.3. Çalışmaya Alınmama kriterleri

1. Öyküsünde nöropatiye neden olabilecek tip 1 diyabet dışında hastalığı ve/veya nöropatiye nedenbolabilecek ilaç kullanımı olması,
2. Düzensiz insülin kullanıyor olması

3.4. Elektrofizyolojik inceleme

Elektrofizyolojik incelemelerde Labarotuvamızda EBNuro Myto II EMG cihazı kullanılmaktadır. Polinöropati protokolü olarak oda ısısında konvansiyonel duysal ve motor sinir ileti çalışmaları yapılmaktadır.

Motor ileti çalışmalarında:

1. Üst ekstremitede N.medianus bilek ve dirsekten uyarılarak abduktor pollicis brevis kasından bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) kaydedilmektedir.



Resim 1a



Resim 1b

Resim 1a-b: Median motor sinir distal (a) ve proksimal (b) ileti çalışması

2. Alt ekstremitede N.tibialis iç malleolden ve diz ardından uyarılarak abduktör hallusis kasında, peroneal sinir bilek ve fibula başından uyarılarak ekstansor digitorum brevis kasından BKAP kayıtları yapılmaktadır. Distal latans, BKAP amplitüdü ve ileti hızı değerlendirilmektedir.



Resim 2a



Resim 2b

Resim 2 a-b: Tibial sinir distal (a) ve proksimal (b) ileti çalışması



Resim 3a



Resim 3b

Resim 3 a-b: Peroneal sinir distal (a) ve proksimal (b) ileti çalışması

Duysal ileti çalışmalarında:

1.Üst ekstremitede , bilekten kayıtle median sinir 3. parmaktan uyarı ile duysal distal latansları, duysal aksiyon potansiyelleri (DAP) ve ileti hızları ölçölmektedir.

2.Alt ekstremitede sural sinir kruristen uyarılarak dış malleolden kayıt yapılmaktadır. Duysal distal latans, DAP amplitödü ve ileti hızı değerdendirilmektedir.



Resim 4: Sural duysal sinir ileti alışması

3.5.İstatiksel Analiz

Sayısal veriler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde, kategorik veriler için ise, sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Yaş ortak değişken olarak alınmış ve kovaryans analizi ile hastalık yılı grupları arasında sinir iletileri bakımından farka bakılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel analiz yapılırken PASW 18 istatistik paket programı kullanılmış ve alfa anlamlılık (p değeri) düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya Tip 1 DM' li olan toplam 60 hasta ile 20 sağlıklı çocuk alındı. Tip 1 DM' li bu hastaların 25'i erkek (%41,7), 35 'i kızdı(%58,3). Bu hastalar hastalık yılı bakımından üç gruba ayrıldı.

Grup 1: Hastalık süresi 0- 3 yıl arasında olanlar.Bu grupta 12 erkek (%41,4) ve 17 kızdan (%58,6) oluşan 29 hasta bulunmaktaydı.

Grup 2 : Hastalık süresi 3-5 yıl arası olanlar.Bu grupta 5 erkek(%38,5) ve 8 kızdan (%61,5) oluşan 13 hasta bulunmaktaydı.

Grup 3 : Hastalık süresi 5 yıl üzeri olanlar.Bu grupta ise 8 erkek(%44,4) ve 10 kızdan (%55,6) oluşan 18 hasta bulunmaktaydı.

Grup 4 (Kontrol grubu):ise 11erkek(%55) ve 9 kızdan (%45) oluşmaktaydı.Tablo 8 de çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 8: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

DEĞİŞKEN	Grup 1 (29)	Grup 2 (13)	Grup 3 (18)	Grup 4 (20)
YAŞ	4- 16	4-17	5-17	9-10
CİNSİYET	17 K , 12 E	8 K , 5 E	10 K, 8 E	9 K ,11 E
HASTALIK SÜRESİ	0-3 yıl	3-5 yıl	5 yıl üzeri	–
İNSÜLİN TEDAVİSİ	+	+	+	–
AİLE ÖYKÜSÜ	4	2	9	–

Hasta- kontrol grubunun ve hasta grubunun cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Gruplara göre cinsiyet dağılımı ve istatistiksel analizi Tablo 9 da gösterilmiştir.

Tablo 9: Hasta- kontrol grubunun ve hasta grubunun cinsiyet açısından karşılaştırılması

	Kadın		Erkek		P değeri
	Sayı	%	Sayı	%	
0-3	17	58,6	12	41,4	0,756
3-5	8	61,5	5	38,5	
5 üzeri	10	55,6	8	44,4	
Kontrol	9	45	11	55	

Tip 1 DM li grupların aile öyküsü araştırılmış ve aile öyküsüne göre grupların özellikleri tablo 10 da özetlenmiştir. Gruplar aile öyküsüne göre karşılaştırıldıklarında ailede diyabet öyküsü olanların hastalığa yakalanma risklerinin daha fazla olduğu görüldü ($p = 0,014$)

Tablo 10: Hasta grubun aile öyküsüne göre özellikleri

Hastalık süresi	0-3 yıl		3-5 yıl		5 yıl üzeri		P değeri
Aile öyküsü var	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	0.014
	4	13.8	2	15.4	9	50.0	
Aile öyküsü yok	25	86.2	11	84.6	9	50.0	

Kikare testi

Yaş ortak değişken olarak alınmış ve kovaryans analiz ile hasta grupların kendi içlerinde ve kontrol grubuyla sinir ileti ortalamaları karşılaştırılmıştır. Tablo 11 de bu karşılaştırma sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 11. Yaşın etkisi giderildikten sonra hasta ve kontrol grubunda sinir iletilerinin ortalamalarının karşılaştırılması

Değişken	Kategori	Yaşa göre düzeltilmiş Ort $\pm$ SD	P değeri
Tibial DL	0-3	3,57 $\pm$ 0,16	0,63
	3-5	3,57 $\pm$ 0,25	
	5 üzeri	3,61 $\pm$ 0,21	
	kontrol	3,89 $\pm$ 0,20	

Tibial AMP	0-3	14,75 $\pm$ 0,87	0,352
	3-5	13,21 $\pm$ 1,32	
	5 üzeri	14,15 $\pm$ 1,15	
	Kontrol	16,30 $\pm$ 1,08	
Tibial HIZ	0-3	46,69 $\pm$ 0,83	0,519
	3-5	47,65 $\pm$ 1,25	
	5 üzeri	46,41 $\pm$ 1,09	
	Kontrol	48,35 $\pm$ 1,03	
Sural DL	0-3	1,54 $\pm$ 0,05	0,05
	3-5	1,63 $\pm$ 0,07	
	5 üzeri	1,60 $\pm$ 0,06	
	kontrol	1,42 $\pm$ 0,06	
Sural AMP	0-3	15,46 $\pm$ 1,23	0,444
	3-5	14,53 $\pm$ 1,86	
	5 üzeri	13,47 $\pm$ 1,62	
	kontrol	17,23 $\pm$ 1,54	
Sural HIZ	0-3	51,34 $\pm$ 1,30	0,158
	3-5	55,46 $\pm$ 1,97	
	5 üzeri	53,57 $\pm$ 1,71	
	kontrol	49,77 $\pm$ 1,62	

Peroneal DL	0-3	$3,10 \pm 0,10$	0,648
	3-5	$3,07 \pm 0,16$	
	5 üzeri	$2,90 \pm 0,14$	
	kontrol	$2,95 \pm 0,13$	
Peroneal AMP	0-3	$6,25 \pm 0,35$	0,123
	3-5	$5,06 \pm 0,54$	
	5 üzeri	$5,47 \pm 0,47$	
	kontrol	$6,63 \pm 0,44$	
Peroneal HIZ	0-3	$49,03 \pm 0,85$	0,070
	3-5	$47,62 \pm 1,28$	
	5 üzeri	$47,49 \pm 1,12$	
	kontrol	$51,42 \pm 1,06$	
Median Motor DL	0-3	$3,01 \pm 0,08$	0,238
	3-5	$2,70 \pm 0,13$	
	5 üzeri	$2,82 \pm 0,11$	
	kontrol	$2,98 \pm 0,11$	
Median Motor AMP	0-3	$11,03 \pm 0,60$	0,733
	3-5	$10,24 \pm 0,91$	
	5 üzeri	$11,20 \pm 0,79$	
	kontrol	$11,58 \pm 0,75$	

Median Motor HIZ	0-3	56,54 $\pm$ 0,79	0,050
	3-5	52,91 $\pm$ 1,19	
	5 üzeri	53,62 $\pm$ 1,04	
	kontrol	55,61 $\pm$ 0,98	
Median Duysal DL	0-3	2,04 $\pm$ 0,04	0,301
	3-5	1,90 $\pm$ 0,06	
	5 üzeri	2,01 $\pm$ 0,05	
	kontrol	2,04 $\pm$ 0,053	
Median Duysal AMP	0-3	28,83 $\pm$ 1,73	0,015
	3-5	31,28 $\pm$ 2,61	
	5 üzeri	23,97 $\pm$ 2,27	
	kontrol	34,26 $\pm$ 2,15	
Median Duysal HIZ	0-3	59,12 $\pm$ 1,09	0,037
	3-5	63,58 $\pm$ 1,66	
	5 üzeri	57,40 $\pm$ 1,44	
	kontrol	58,80 $\pm$ 1,37	

Sural duysal sinir DL larında grup 2 ve grup 3 te yer alan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artış olduğu görülmüştür (p=0.05).

Sural duysal sinir amplitüdlerinin ortalamasında süre uzadıkça azalma gözlenmiştir. Fakat istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Sural duysal sinir ileti hızları bakımından ise en fazla sinir ileti hızı grup 2 de yer alan hastalarda gözlenmiştir. Grup 3 te yer alan hastalarda grup 1 ve grup 2 ye göre

sinir ileti hızlarında gerileme görülmüştür. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildir fakat ortalama olarak daha düşük olduğu görülmüştür.

Peroneal sinir ileti çalışmalarının sonuçlarında; peroneal DL ta hasta grupları arasında ve kontrol grubuna göre bir fark gözlenmemiştir.

Peroneal sinir amplitüdlerinde kontrol grubuna göre süre uzadıkça azalma gözlenmiştir fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Peroneal sinir ileti hızlarında kontrol grubuna göre süre arttıkça azalma görülmüş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tibial sinir ileti çalışmalarında DL ve amplitüdlere açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmamıştır.

Tibial sinir ileti hızları bakımından kontrol grubuna göre süre arttıkça sinir ileti hızlarında azalma görülmüş fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Median motor sinir ileti çalışmalarında DL ve motor amplitüdlere açısından bir fark gözlenmemiştir.

Median motor sinir ileti hızları bakımından ise grup 1, grup 2 ($p=0.015$) ve grup 3 ($p=0.032$) arasında fark gözlenmiş ,hastalık süresi arttıkça sinir ileti hızları azalmıştır.

Median duysal sinir ileti çalışmalarında ise DL açısından bir fark gözlenmemiştir

Median duysal sinir amplitüdlere açısından ise hastalık süresi uzadıkça amplitüdlere kontrol grubuna göre azaldığı görülmüştür.

Median duysal sinir ileti hızları bakımından ise hastalık yılı süresi arttıkça median duysal sinir hızlarının azaldığı görülmüştür. ($p=0.037$)

5. TARTIŞMA

Diyabetik nöropati diyabetin insüline bağımlı ve insülininden bağımsız olmak üzere her iki tipinde de değişik oranlarda izlenmektedir (73,74).

Çalışmamızda ilk olarak alt ekstremitte duysal siniri olan sural sinir duysal DL'nin 3 yıldan sonra kontrol grubuna göre uzadığını gördük. Sural sinir duysal amplitüd ve hızının istatistiksel olarak anlamlı olmasa da süre uzadıkça azalmış olduğunu bulduk. Diyabetik polinöropatide en erken alt ekstremitedeki duysal lifleri etkilenmektedir (77). Bu nedenle, polinöropati tespiti için en hassas belirleyici parametre alt ekstremitte duysal sinir iletim çalışmalarıdır (78,79). Dorsal sural sinir sural sinirin daha distalinde olması nedeniyle erken dönem diyabetik nöropatinin değerlendirilmesinde ve tanısında daha faydalı olabileceği bildirilmiştir (80,81,82,83).

Biz çalışmamızda sadece aksonal değerlendirme değil sinir iletilerinin değerlendirilmesinde kullanılan DAP , BKAP ,distal latans ve sinir ileti hızından oluşan tüm değişkenleri kullandık. Başlangıçta demiyelinizasyonun göstergesi olarak sural sinir duysal DL'nde uzamaya ilerleyen yıllarda aksonal dejenerasyonun eklendiğini gördük. Diyabetik PNP'nin ve tedavisinin etkinliğinin gösterilmesinde ilk yapılan elektrofizyolojik temelli çalışmalarda klinik bulgulardan sorumlu olarak akson kaybı gösterilmeye çalışılmış ve bu amaçla BKAP ve DAP'lara bakılmıştır (85,86).Diyabetik nöropatide primer bozukluğun aksonal dejenerasyon mu yoksa segmental demiyelinizasyonmu olduğu konusunda oldukça fazla tartışma olmuştur. Bazı araştırmacılar motor ve duysal nöronların primer dejenerasyonunun, sekonder olarak periferik sinir akson dejenerasyonuna neden olduğunu ve medulla spinaliste arka kordonların merkezden periferik doğru dejenere olduğunu öne sürmüşlerdir (86,87). Bu görüşe göre sinir hücre gövdesinin fonksiyonunun bozulmasının ilk belirtilerinin periferde görülmesinin nedeni "geriye doğru ölümün" distalden başlayıp proksimale doğru yayılması nedeniyledir (88,89). Chopra ve arkadaşları primer bozukluğun schwann hücre fonksiyonundaki metabolik bozukluğun neden

olduğu segmental demiyelinizasyon olduğunu savunmuşlardır (63,90). Thomas ve Lascelles ‘‘teased-fiber’’preparatlarında esas patolojik sürecin segmental demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon olduğunu vurgulamışlar fakat aynı zamanda ağır olgularda aksonal dejenerasyon bulmuşlardır (85). Bunu destekler mahiyette Ivan, Andersen ve arkadaşları sinir ileti hızlarındaki azalmayı göstermişler ve bunu demiyelinizasyona veya hızlı ileten liflerdeki akson kaybına bağlamışlardır (71,91).

Çalışmamızda tibial ve peroneal sinir DL açısından bir fark yoktu fakat hastalık süresi uzadıkça bu sinirler ait sinir ileti hızlarının azaldığını gördük. Meh ve arkadaşlarının çalışmasında da diyabetik çocuklardaki subklinik nöropati oranının %81 olduğu ve etkilenmenin büyük oranda alt ekstremitede olduğu bildirilmektedir (92).

Median duysal sinirin duysal hız ve amplitüdünün beş yıldan sonra sonra azaldığını fakat beş yıla kadar median motor sinirin etkilenmediğini gördük. Literatürdeki duysal ileti bozukluğuna motor ileti bozukluğundan daha sık rastlanır bilgisiyle benzerdi (3,60)

Median duysal sinir distal latansında bir fark yoktu fakat süre uzadıkça amplitüd ve hız azalmaktaydı. Median motor sinir ileti hızlarını ise hastalık yılı süresi uzadıkça azaldığını gördük. Genel olarak hastalık süresi uzadıkça sinir iletilerindeki değişikliklerin daha belirginleştiğini, periferik nöropati tablosunun ortaya çıktığı öne sürümüştür (45,93).

Bu çalışmada hastalık süresi uzadıkça sinir iletilerindeki değişikliklerin daha belirginleştiğini, periferik nöropati tablosunun ortaya çıktığını gördük. Sinir ileti çalışmaları diyabetik hastaların tanı anında % 8 inde ve 10 yıl içerisinde % 50 sinde polinöropati geliştiğini göstermektedir (73,74,75,76).

Çalışmaya aldığımız hastalarda cinsiyet açısından bir fark olmamakla birlikte ailede diabet öyküsü olan olan hastaların Tip 1 DM hastalığına yakalanma riskinin daha fazla olduğunu gördük. Diyabetiklerde aile anamnezinin artmış olduğu uzun yıllardan beri fark edilmiştir. Son 20 yıldan bu yana Tip 1 ve Tip 2 diyabetin gelişimine zemin hazırlayan genetik özelliklerle ilişkilide birçok çalışma yapılmıştır.

Özellikle yeni bilgilerin ışığı altında Tip 1 DM, Tip 2 DM gibi ailesel geçiş oranı yüksek bir hastalık olduğu saptanmıştır (94).

Yapmış olduğumuz bu çalışma kısıtlı sayıdaki literatür bilgisini destekler tarzda olup daha geniş hasta grupları ile tekrarlanacak yeni araştırmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

6. SONUÇ

Tip 1 DM çocukluk yaş grubunda sık görülen T-hücrelerinin aracılık ettiği hiperglisemi ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. Tip 1 DM de uzun dönemde görülen mikrovasküler komplikasyonlarını nefropati,retinopati ve nöropati oluşturmaktadır. Prepubertal dönemde geçirilen diyabet süresinin komplikasyon gelişimindeki etkisi literatürde halen tartışma konusu olmakla birlikte,bir çok çalışmada prepubertal diyabet süresinin komplikasyon gelişiminde önemli basamak rolü oynadığı öne sürülmektedir. Bu çalışmada tanı almış Tip 1 DM lu hastaları hastalık süresine göre üç gruba ayırıp diyabetik nöropati varlığı açısından rutin elektrofizyolojik nöropati araştırma yöntemleri ile birbirleri ve kontrol grubuyla karşılaştırdık. Çalışmamızın sonucunda hastalık süresi uzadıkça elektrofizyolojik nöropati bulgularının belirginleştiği sonucuna ulaştık.

7. KAYNAKLAR

- 1-Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı,Tedavi ve İzlem Klavuzu. pp. 15. 2011
- 2-Sperling MA, A. WS, V. TW. Diabetes Mellitus. In: Sperling MA, editor. Pediatric Endocrinology. pp. 374-421. Philadelphia: Saunders. 2008
- 3- Ertekin C. Diyabetik Nöropatiler. Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik Türkiye. pp. 211-228. 2006
- 4- American Diabetes Association, American Academy of Neurology. Report and recommendations of the San Antonia conference on diabetic neuropathy. Diabetes Care. pp. 592-597. 1988
- 5- 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. pp. 307-311. 1994
- 6- 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):502-507.
- 7-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):270-274.
- 8- Ropper AH, Brown RH. Diabetic Neuropathy, Adams and Victor's Principles Of Neurology, USA.pp.1134-1136. 2006
- 9- Sodeman WA., Sodeman TM: Sodeman Pathologic PhysiologyMechanisms of Disease. Çevirenleri: V. Cesur, N. Kemal. Hekimler Birliği Vakfı, Türkiye Klinikleri Yayınevi. Ankara. 1992
- 10- Frystyk J, Tarnow L, Hansen TK, Parving HH, Flyvbjerg A. Increased serum adiponectin levels in type 1 diabetic patients with microvascular complications. Diabetologia 2005;48(9):1911-1918.
- 11- Hatemi H. Diabetes Mellitusun Tarihcesi. Aktuel Tıp Dergisi 7.1996; 497-499.
12. Watkins PJ, Drury PL, Howell SL: Diabetes and its management .5th ed. Blackwell Co pp.3. 1996

13. Erdoğan G: Diabetes Mellitus'un Tedavisi. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara. 1993.
14. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet.Med. 1998;15(7):539-553.
15. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care.pp.42-47. 2007
16. Arnold GF, Norman EC. Diabetes Mellitus, Textbook of Diabetic Neuropathy.pp.1-16. 2003
17. Goldstein BJ, Muller-Wieland D. Tip II Diyabetin Epidemiyolojisi ve Tanısı Diyabetik Nöropati ve Cinsel Fonksiyon, Tip II Diyabet.pp.221-223. 2003
18. Satman İ,Yılmaz T, Sengül A, et al. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of The Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP) Epidemiyology/Health Services/Pyschosocial Research. Diabetes Care. pp. 1551-1556. 2002
19. Akalın HE, Hayran M, Özdemir O, et al. Direct medical cost analysis in patients with Diabetes mellitus in Turkey: Diabcost, Turkish J Endoc Metabolsm. pp. 9-14. 1998
20. Verge CF.Tez,Sidney Üniversitesi. 1994
- 21.Korkmaz A,Dilber E, Gönç N ve ark.Çocukluk çağında diyabet epidemiyolojisi. Katkı Pediatri Dergisi.1977;18:1-3
- 22-Drash AL.Diabetes mellitus in the child: classification,diagnosis,epidemiology and etiology. In: Lifshitz F,(ed).Pediatric Endocrinologyn(3 ed).New york:Marcel Dekker Inc.1996:555-565
- 23- Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. Diabetologia 1999;42(12):1395-403.
24. Kandemir N.İnsüline Bağlı Diyabetes mellitus'un etiyopatogenezi 1997; 18: 4-16
25. Kahn RN, Weir GC. Joslin's Diabetes Mellitus 13 tf Ede Awaverly Company,Bostan, 1994; 193-200
26. Kandemir N. Tip 1DM'nin uzun süreli takibi.Katkı Pediatri Dergisi. 1999; 20: 604-614.
27. ISPAD Consensus Guidlines. 2000 ; 11-14
28. Alemzadeh R, Wyatt D.T. Diabetes Mellitus. In: Behrman R.E, Kliegman R.M,

- Jenson H.B, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. Pennsylvania: Elsevier (Saunders). 2004: 1947-1972.
29. Rosenbloom A.I, Silverstein J.H. Diabetes in the Child and Adolescent. In: Lifshitz F, editor. Pediatric Endocrinology. 2003: 611-651.
 30. Norris A.W, Wolfsdorf J.I. Diabetes Mellitus. In: Brook G.D.C, Clayton P.E, Brown RS, Savage M.O, editors. Clinical Pediatric Endocrinology. 2005; 436-491.
 31. Hanas R, Donaghue K, Klingensmith G, Swift PG. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007. *Pediatr Diabetes* 2006;7:341-342.
 32. Larsson K, Elding-Larsson H, Cederwall E, Kockum K, Neiderud J, Sjoblad S, Lindberg B, Lernmark B, Cilio C, Ivarsson SA, Lernmark A. Genetic and perinatal factors as risk for childhood type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20: 429-437.
 33. Prazny M, Skrha J, Limanova Z, Vanickova Z, Hilgertova J, Prazna J, Jaresova M, Striz I. Screening for associated autoimmunity in type 1 diabetes mellitus with respect to diabetes control. *Physiol Res* 2005;54: 41-48.
 34. Cooke D.W, Plotnick L.P. Management of Type 1 Diabetes Mellitus. In: Pescovitz O.H, Eugster E.A, editors. Pediatric Endocrinology. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2004; 427-449.
 35. Escobar O, Becker D.J, Drash A.L. Management of the Child with Diabetes. In: Lifshitz F, editor. Pediatric Endocrinology. 2003; 653-667.
 36. Wolfsdorf JI. Improving diabetes control in adolescents. *Diabetes Care*. 1999;22: 1767-1768.
 37. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. 2005;52:1553-1578.
 38. Havas S, Donner T. Tight control of type 1 diabetes: recommendations for patients. *Am Fam Physician*. 2006;74: 971-978.
 39. Soran H, Younis N. Insulin detemir: a new basal insulin analogue. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8: 26-30.
 40. Vajo Z, Fawcett J, Duckworth WC. Recombinant DNA technology in the treatment of diabetes: insulin analogs. *Endocr Rev*. 2001;22: 706-717.
 41. Chakkarwar PN, Manjrekar NA. Insulin glargine: a long acting insulin analog. *J Postgrad Med*. 2005;51: 68-71.

42. Hordern SV, Russell-Jones DL. Insulin detemir, does a new century bring a better basal insulin? *Int J Clin Pract.* 2005;59: 730-739.
43. Bilginturan N, Özkan B. Tip 1 DM in uzun süreli tedavisi. *Katkı Pediatri Dergisi.* 1997; 18: 49-62
44. Chase HP, Jackson WE, Hoops SL, Cocherman RS. Et al. Glucose control and the renal and retinal complications of insülin dependent diabetes. 1989; 261: 6967-67
45. Güler E, Gönç N, Korkmaz A. Diyabetin kronik komplikasyonlarının etiyopatogenezi; Retinopati, Nöropati. *Katkı Pediatri Dergisi.* 1997; 18: 92-107
46. Thomas PK and Tomlinson DR. Diabetic and hypoglysemic neuropathy. In Dyck PJ and Thomas PK (eds): *Peripheral Neuropathy*. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 1993;2: 1219-50.
47. Macleod A, Sönksen P. Diabetic neuropathy. In: Shaw KM (ed): *Diabetic Complication*. John Wiley and Sons Ltd. 1996;123-47.
48. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy: Report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. 1989;38(11):1456-1461.
49. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of diabetes control and complications trial (DCCT). 1988;37:476.
50. Haris M, Eastman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the US population. 1993;16:1446-1452.
- 51- Fıçıcıoğlu C, Aydın A, Haktan M, Kızıltan M. Peripheral neuropathy in children with insülin-dependent diabetes mellitus. *Türk J Pediatr.* 1994;36:97-104.
52. Biberöğlu K, İlçin G. İç Hastalıkları: Diabetes Mellitus'ta Tanı ve Sınıflama, 2003;2279.
53. Conbarth DR, Chaudhry V, Carter K. Total Neuropathy Score validation and reliability study. *Neurology.* 1999;53:1660.
54. Dyck PJ, Thomas PK. *Pathology-Symmetrik Polyneuropathy, Peripheral Neuropathy*, third edition, W.B. Saunders Company. 1993:1230.
55. Öge AE, Parman Y: *Polinöropatiler.* 2004:591-625.
56. Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu* 2008.

57. Fernandez-Castaner M, Mendola G, Levy I, et al. The prevalans and clinical aspects of the kardiovaskuler otonomic neurupathy in diabetic patients. Med Clin. 1985;84:215
58. Watkins PJ, Thomas PK. Diabetes mellitus and the nervous system. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1998;65:620-632.
59. Özbey N, Orhan Y. Diabetes Mellitus. Türkiye 2003;2.
60. Bodur H. Mononöropatiler ve tuzak nöropatileri. In: Akyüz G. Elektrodiagnoz. Güneş kitabevi, Ankara: 2003;153-176.
61. Perkins BA, Olaleye D, Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. Diabetes Care. 2002;25(3):565-569.
62. Cameron NE, Cotter MA. The relationship of vascular changes to metabolic factors in diabetes mellitus and their role in the development of peripheral nerve complications. Diabetes Metab Rev. 1994;10(3):189-224.
63. Chopra JS, Hurwitz LJ, Montgomery DA. The pathogenesis of sural nerve changes in diabetes mellitus. Brain. 1969;92(2):391-418.
64. Thomas PK. Growth factors and diabetic neuropathy. Diabetic medicine. 1994;11(88), 732-739.
65. Heller B, Burkhart V, Lampeter E, Kolb H. Antioxidant therapy for the prevention of type 1 diabetes. 1997;38:629-638.
66. Nickander KK, McPhee BR, Low PA, Tritschler H. Alpha-lipoic acid: antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implications for diabetic neuropathy. Free Radic Biol Med 1996;21:631-639.
67. Kahler W, Kuklinski B, Ruhlmann C, Plotz C. Diabetes mellitus-a free radical-associated disease. Results of adjuvant antioxidant supplementation. Z Gesamte Inn Med 1993;48:223-232.
68. Greene DA, and Lattimer SA. Altered myo-inositol metabolism in diabetic nerve. In: Dyck PJ, Thomas P K, Asbury AK, Winegrad AI and Porte D. (Eds.); Diabetic Neuropathy. Philadelphia: W. B. Saunders, 1987;289-298.
- 69 Maser RE, Usher DC, De Cherney GS. Little association of lipid parameters and large sensory nevre fiber function in diabetes mellitus. J Diabetes Complications (UNITED STATES). 1996;10(1):54-59.

70. Low PA, Nickander KK. Oxygen free radical effects in sciatic nerve in experimental diabetes. *Diabetes*.1991;40(7):873-877.
71. Andersen H, Stalberg H, Falck B. F-wave latency, the most sensitive nerve conduction parameter in patient with diabetes mellitus. *Muscle and nerve*. 1997;20:1296-1301
72. Pincelli AI, Grisigni C, Parafioriti A. Involvement of The Musculotendinous Apparatus in Flexion contractures of Limited Joint Mobility of The Diabetic Hand. 1997; 20: 1493-1495.
73. Dyck JB, Dyck PJ. Diabetic polyneuropathy. In: *Diabetic neuropathy*. Toronto, WB Saunders. pp. 255–278.1998
74. Shaw JE, Zimmet PZ, Gries FA, Ziegler D. Epidemiology of diabetic neuropathy. In: Gries FA , Cameron NE , Low PA , Ziegler D, eds. *Textbook of diabetic neuropathy*. pp. 64-82.2003
75. 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. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986.
76. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al: Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:89-94.
77. Bril V. Electrophysiological testing. In: Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D, editors. *Textbook of diabetic neuropathy*. pp. 177–184. 2003
78. Dyck PJ, Karnes JL, Daube JR, O'Brien PJ, Service FJ. Clinical and neuropathologic criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. 1985;108:861–80.
79. Proceedings of a Consensus Development Conference on Standardized Measures in Diabetic Neuropathy. 1992;42:1823-1839.
80. Burke D, Skuse NF, Lethlean AK. Sensory conduction of the sural nerve in polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1974;37:647–652.
81. Johnson EW. Practical electromyography, Third edition. Baltimore, MD: Williams and Wilkins. pp. 191–3. 1997

82. Killian JM, Foreman PJ. Clinical utility of dorsal sural nerve conduction studies. *Muscle Nerve*. 2001;24:817–820.
83. Lee HJ, Bach HJR, DeLisa JA. Lateral dorsal cutaneous branch of the sural nerve: standardization in nerve conduction study. *Am J Phys Med Rehabil*. 1992;71:318–320.
84. Dyck PJ, Brown M, Greene D. Does improved control of glycaemia prevent or ameliorate diabetic polyneuropathy ? *Ann. Neurol*. 1986;19:288-293
85. Thomas PK, Lascelles RG. The pathology of diabetic neuropathy. *Q J Med* 1966;35:489-509.
86. Greenbaum D, Richardson PC, Salmon MV, Urich H. Pathological observations on six cases of diabetic neuropathy. 1964;87:201-214.
87. Olsson Y, Säve-Söderbergh J, Sourander P, Angervall L. A patho-anatomical study of the central and peripheral nervous system in diabetes of early onset and long duration. 1968;3(1):62-67
88. Said G, Slama G, Selva J. Progressive centripetal degeneration of axons in small fibre diabetic polyneuropathy. 1983;106:791-807
89. Couers C, Hildebrand J. Latent neuropathy in diabetes and alcoholism: electromyographic and histological study. 1965;15:19-38.
90. Chopra JS, Sawhney BB, Chakravorty RN. Pathology and time relationship of peripheral nerve changes in experimental diabetes. *J Neurol Sci*. 1977;32(1):53-67.
91. Ivan T, Vera B. Glycemic control is related to the electrophysiologic severity of diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes care* 1998;21:1749-1752
92. Meh D, Denislic M. Subclinical neuropathy in type 1 diabetic children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 109:274-280.
- 93..DCCT. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long term complications in adolescence with insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Control and Complications Trial. J Pediatr*. 1994; 125:177- 88.
94. Yılmaz M.T.; Tip1 Diyabetin Otoimmun Patogenezi, Aktüel Tıp Dergisi. 1996; 7(1):512-51

8.ÖZGEÇMİŞ

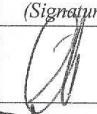
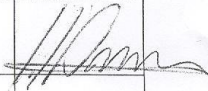
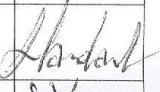
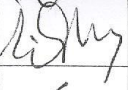
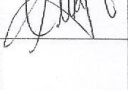
14.05.1975 tarihinde Kilis’ te doğdum. İlköğrenimimi Hürriyet İlk Öğretim Okulu’nda; Orta öğrenimimi Kilis Orta Okulunda ve lise öğrenimimi Kilis Lisesi’nde tamamladım. 1995 yılında başladığım Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi’nden 2001 yılında mezun oldum. Kilis 1 nolu 112 Acil Servis İstasyonunda 2001-2003 yıllarında,Kilis Merkez 4 nolu Mehmet Şanlı Sağlık Ocağında 2004-2009 yıllarında çalıştım. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı’nda 02.02.2009 tarihinde tıpta uzmanlık eğitimime başladım. Orta derecede İngilizce bilmekteyim. Eğitim sürem boyunca çeşitli kongre ve kurslara katıldım; 1 adet yurt dışı ve 1 adet yurt içi dergide makale olarak yayınlanan bilimsel çalışmada yer aldım.2012 yılında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesinde çocuk nörolojisi rotasyonunu yaparken Beyin Ölümü ile ilgili yapılan panelde konuşmacı olarak yer aldım.

9.EKLER

1.Etik Kurul Kararı

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNVAZİV OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KOMİTESİ, ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI

DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE, ETHICS COMMITTEE OF NONINVASIVE CLINICAL RESEARCHES
APPROVAL FOR APPLICATION

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI	Tip 1 Diyabetes Mellituslu Hastalarda Hastalığın Süresi İle Elektrofizyolojik Nöropati Bulgularının Karşılaştırılması			
	TITLE OF THE PROJECT	Neuropathy in Patients with Diabetes Mellitus Type 1 Comparison of disease duration and electrophysiological			
	SORUMLU ARAŞTIRICI (AUTHORIZED RESEARCHER)	Doç. Dr. Ayhan ÖZTÜRK			
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER RESEARCHERS)	Ahmet Hakan TAŞÇI			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi (DÜZCE UNIVERSITY, SCHOOL OF MEDICINE)			
ÇALIŞMA ESASI İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU (Good Clinical Practice)					
KARAR BİLGİLERİ (INFORMATION OF DECISION)	Karar No (Decision Nr) : 2012/342		Tarih (Date: dd.mm.yyyy) : 14/12/2012		
	Doç. Dr. Ayhan ÖZTÜRK sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir. (This project was decided to be approved for clinical ethics.)				
Ünvanı/Adı/Soyadı (Members)	Uzmanlık Alanı (Profession)	Kurumu (Institution)	Şerh Açıklaması (Varsa) (Declaratory Clause [if any])		İmza (Signature)
Prof. Dr. Hakan ÖZHAN (Başkan)	Kardiyoloji (Cardiology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi			
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA (Bşk. Yard.)	Tıbbi Farmakoloji (Pharmacology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi			
Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN (Raportör)	Tıbbi Biyokimya (Medical Biochemistry)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi			
Prof. Dr. Ali TEKİN (Üye)	Üroloji (Urology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi			
Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN (Üye)	Anestezi (Anesthesia)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi			
Prof. Dr. Handan ANKARALI (Üye)	Biyoistatistik (Biostatistics)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi			
Yrd. Doç. Dr. İsmet ÖZAYDIN (Üye)	Genel Cerrahi (General Surgery)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi			
Doç. Dr. Seyit ANKARALI (Üye)	Fizyoloji (Physiology)	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi			
Eczacı Elif EFE (Üye)	Eczacı (Pharmacist)	Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi			
Avukat Suat UYAR (Üye)	Hukuk (Attorney)	Düzce Üniversitesi			
Metin TOZ (Üye)	Sivil Üye (Civil member)	---			