

## Diabetik Nöropatiler

*Nuri KAMEL \**

Nöropatiler diyabetin sıklıkla rastlanılan bir komplikasyonudur (1). Diyabetik nöropatinin bilinen üç şekli vardır. Bunlardan en çok görüleni simetrik periferik polinöropatidir. Diğer ikisi ise mononöropati ile otonomik nöropatidir. Halihazırda periferik polinöropati ile otonomik nöropatinin etiyopatogenetik açıdan metaboik nedenlerle meydana geldiği kabul edilmektedir (1, 2, 3). Mononöropati ise, iskemik nöropati ile sonuçlanan vasküler hastalığa atfedilir (3, 11). Bu sebepten, önce periferik polinöropati ile otonomik nöropatinin etiyopatogenezlerini gözden geçirdikten sonra, herbirinin klinik semptom ve bulguları ile tedavilerini söyleyeceğiz.

### DİYABETİK PERİFERİK POLİNÖROPATİ VE OTONOMİK NÖROPATİNİN ETYOPATOGENEZLERİ

Bu hususta yapılan çalışmaların çoğu periferik sinirler üzerindeki incelemelerden elde edilmiştir. Ancak, otonomik nöropatinin de benzer bir etiyolojiye sahip olması muhtemeldir (1, 2).

Diyabetik polinöropatinin fizyopatolojisi hakkında bir çok spekülasyon yapılmıştır.

1864 yılına kadar diyabetes mellitusun sinir sisteminin bir lezyonuna sekonder olduğu düşünülmüştü. Ancak, 1864'den itibaren nöropatinin diyabetes mellitusun sonucu olduğu anlaşılmıştır (1).

Diyabetik polinöropati ile kronik alkoliklerde ve B<sub>12</sub> vitamini noksanlığı olanlarda rastlanılan nöropati arasındaki benzerlik bir çok araştırmacıda diyabetik polinöropatinin vitamin noksanlığından ileri geldiği düşüncesini doğurmuştur (1). Ancak, "niacin", "thiamin" ve "cyanocobalamine" ile yapılan kontrollü çalışmalar vitaminlerin hastalığın tedavisinde hiç bir değeri olmadığını ve vitamin teorisinin terkedilmesi

gerektiğini göstermiştir (1). Vitamin teorisi dışında dikkati çeken 3 hipotez olmuştur (1).

1. Vasküler hipotez,
2. "Schwann" hücre hipotezi,
3. Akson hipotezi.

Bu üç hipotezden halihazırda en çok kabul edileni akson hipotezi olup, vasküler hipotez hemen hemen terkedilmiştir (1,13,14).

1. Vasküler hipotez: tik defa 100 yıl kadar önce siniri besleyen damarın aterosklerozunun nöropatiye sebebiyet verdiği ileri sürülmüş ve daha sonraki yıllarda diğer bazı yazarlar tarafından desteklenmiştir (1). Fakat, yapılan incelemeler bunun doğru olmadığını göstermiştir.

1950 lerde Fagerber, nöropatinin, nöral arteriölün diyabete spesifik hastalığından olduğunu belirtmiş ancak, bu da desteklenmemiştir (1). Fakat, so., 10-15 yıldır yapılan bazı çalışmalar ile nöral kapiller duvar kalınlaşması ve artan kapiller perméabilite sonucunda nöron içine sızan albuminin endonöral ödem ve interstisyel basınç artımına sebebiyet verdiği ve bunların da kapiller akışı bozarak "schwann" hücresi ve akson harabiyetine yol açtığı ileri sürülmüştür (1). Ancak, halen ne endonöral ödeme yol açan sıvının natürü. ne de endonöral interstisyel basınca eksperimental diyabetin etkisi açık olarak bilinmemektedir. Ancak, yapılan eksperimental bir çalışma, nöropatide kapiller perméabilite değişikliklerinin önemim şüpheli hale getirmiştir (1).

2. "Schwann" hücre hipotezi: Çok sayıda klinik inceleme diyabetik polinöropatinin, doğrudan birlikteki metabolik anormalliklerle ilgili olduğunu göstermektedir (1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 13, 14). Gerek motor, gerekse sensoriyal sinir iletimindeki azalmalar, henüz yeni tanı almış diyabetiklerde gözlenmiştir (1, 9, 13,14). Polinöropatinin metabolik anormalliklerden oluştuğu konsepti, motor sinir iletim hızının deneysel diyabetin başlamasından

"Ankara Üniv. Tıp Fak. Endokrinoloji Bilim Dalı

sonra hızla azaldığını ve insülin tedavisiyle normale getirilebildiğini gösteren çalışmalarla desteklenmiştir (1,6,8).

Sinir fonksiyonundaki bu erken değişikliklerin dıabetik polinöropatideki strüktürel değişikliklerin prekürsörleri olup olmadığı bilinmemesine rağmen, böyle bir ihtimalin söz konusu olabilmesi, hipergliseminin hücre hasarına nasıl sebebiyet verebileceği hakkında araştırmalar yapılmasına neden olmuştur. Diyabetik polinöropatili hastaların sinirlerinde segmental demyelinizasyon olduğunu gözleyen bazı araştırmacıların incelemeleri "Schwann" hücrelerinin biyoşimik değişikliklerin etki yeri olabileceğini düşündürmüştür (1, 2). Çünkü myelinin yapım yeri "Schwann" hücre membranıdır. Şu halde myelin kaybı, "Schwann" hücre hastalığının veya ölümünün sonucu olabilir. Meydana gelen myelin kaybı da, sinir iletim hızının yavaşlamasına sebebiyet verecektir (1, 2).

'Schwann' hücre hasarı veya ölümünün diyabetik nöropatide sorumlu olduğuna dair elde edilen deliller şöyle özetlenebilir.

1. Eksperimental diyabet yapılan hayvanların sinirlerinde myelin lipid sentezinde kompozisyonel farklar veya total myelin miktarında azalma olduğu ve bu bozuklukların hipergliseminin kısmi kontrolüyle düzeltilememesine rağmen, normogliseminin sağlanmasıyla nöral metabolizmanın bu yönünün normale getirilebildiği tesbit edilmiştir (1, 2). Ancak bu değişikliklerin "Schwann" hücrelerindeki total sayı azalması, "Schwann" hücrelerinin fonksiyonlarındaki değişiklikler, aksonlar ve "Schwann" hücresi arasındaki karşılıklı ilişkinin değişmesi veya perinöral adipositlerin fonksiyonundaki bozulma gibi ileri sürülen bir kaç mekanizmadan hangisine bağlı olduğu anlaşılamamıştır (1,2).

2. Myelin lipid sentezi bozukluğuna benzer olarak, myelin proteinlerine bazı aminoasitlerin inkorporasyonunun olmadığı ve myelin protein miktarının düşük olduğu gözlenmesine rağmen bu gibi değişikliklerin polinöropatiyle ilişkisi belli değildir (1). Myelin proteininin nonenzimatik glukosilasyonunun sinir konduksiyonundaki fonksiyonel değişiklikleri izah edebileceği, ve dikkatli tedavinin bu değişiklikleri düzeltilebileceği ileri sürülmüştür (3). Ancak, bu fikrin doğruluğu ispatlanmadığı gibi "Schwann" hücre hastalığı veya ölümüne sekonder olmadığı da aşıkardır.

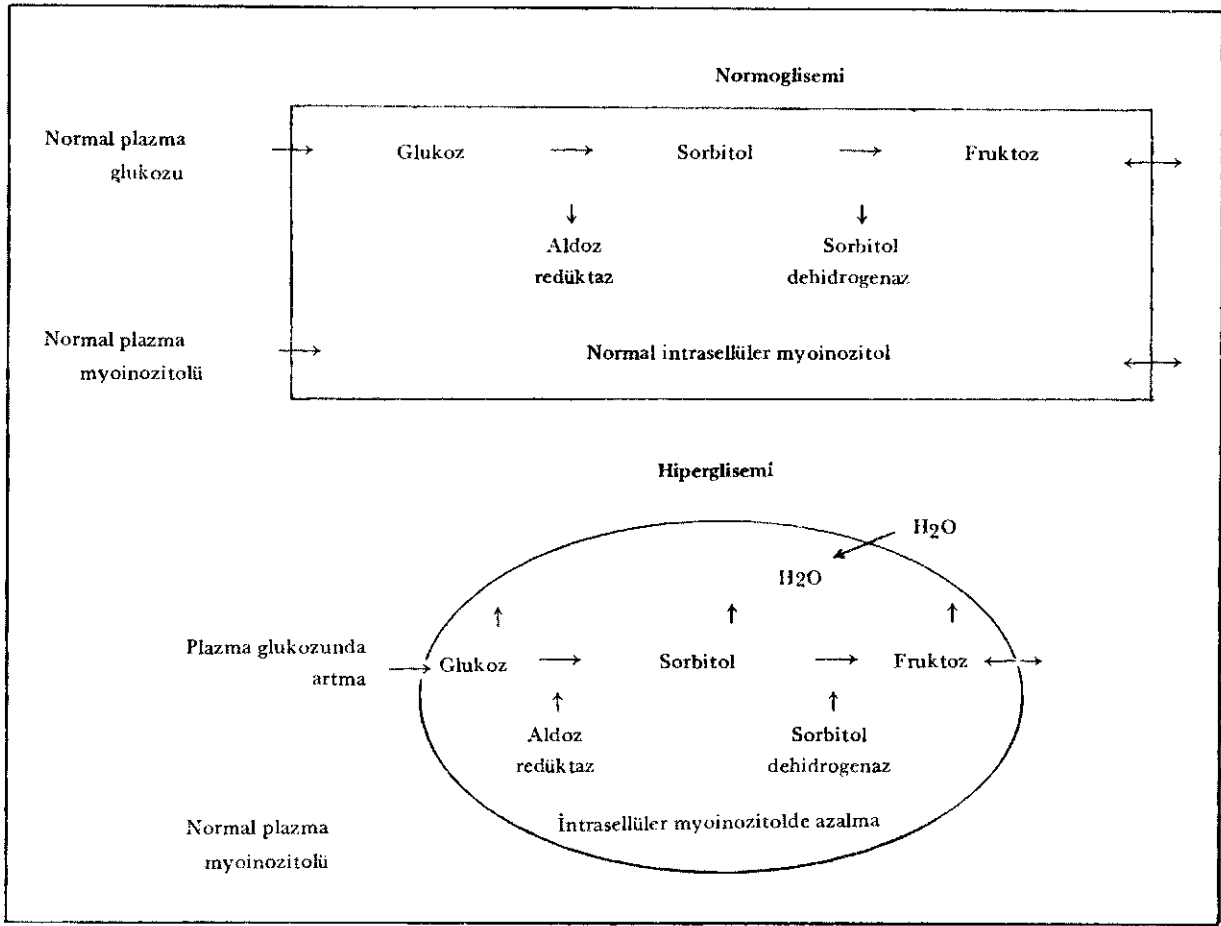
3. "Schwann" hücresi için potansiyel olarak toksik olabilen bir mekanizma, artan intrasellüler poliyol aktivitesidir. Normalde sinir dokusu dahil bir çok dokuda bir poliyol olan sorbitol, aldoz redüktaz enziminin aracılığı ile glukozdan meydana gelir (1, 2, 3, 7, 8, 13). Sorbitol de, sorbitol dehidrojenaz enzimi ile fruktoza dönüşür (1, 2, 3, 47,10, 13) Her ikisinin miktarı değişen kan glukoz yoğunluğuna bağlı flüktüasyon gösterir. Kan glukoz konsantras-

yonunun arttığı koşullarda, sinir dokusu, hücreye glukozun diffüzyonu için insülin istemediğinden, sinir hücrelerindeki glukoz ve sonuç olarak sorbitol ve fruktoz miktarı artar. Araştırmalar, sinirdeki poliyol aktivitesinin büyük çoğunluğunun "Schwann" hücrelerinde olduğunu göstermiştir (1). Bu sebepten, "Schwann" hücrelerinde sorbitol ve fruktozun, "Schwann" hücrelerindeki ozmotik aktiviteyi artırarak "Schwann" hücre ödemi, ölümü ve sonuç olarak demyelinizasyona sebebiyet verdiği ileri sürülmüştür (Şekil -1).

Ancak, müteakip incelemeler bunu doğrulamamış ve nöronda artan sıvının "Schwann" hücrelerinde olmayıp endonöral aralıkta olduğu gösterilmiştir (1). O halde, "Schwann" hücre ölümü, diyabetik nöropatide primer olay gibi görünmemektedir. Bununla birlikte, aldoz redüktaz inhibitörlerinin kısmen de olsa diyabetik polinöropati vakalarında faydalı olabilmesi (1, 3, 7, 8, 15), artan poliyol aktivitesinin diyabetik nöropatide sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. "Schwann" hücrelerinde sentez edilen aşırı miktardaki fruktozun endonöral aralığa sızarak endonöral ödem ve tam aksine akson ile "Schwann" hücrelerinin büzüşmesine sebebiyet verebileceği speküle edilmiştir (1).

3. Akson hipotezi: Yapılan bazı elektromiyografik ve morfolojik çalışmalar diyabetik polinöropatide primer olayın aksonal disfonksiyon ve harabiyet olduğunu göstermiştir (1, 2, 13, 14) Büyük ve küçük, myelinli lifler ile myelinsiz liflerin aksonlarının kaybı, erken dönemde ve "Schwann" hücre harabiyetinden bağımsız olarak görülür (1, 2,13,14). Aksonal yapı ve fonksiyondaki değişikliklerin, müteakip "Schwann" hücre anormalliklerine nasıl sebebiyet verdiği Thomas tarafından açıklanmıştır (1), Bu araştırmacıya göre, Akson, "Schwann" hücresi ile komünikasyona sahiptir ve "Schwann" hücrelerinin sentez edeceği myelin lamellerinin yapısını tayin eder. Şu halde, aksonal harabiyet sonuçta "Schwann" hücre harabiyetine ve segmental demyelinizasyona sebebiyet verebilir.

Gerek nörotransmitterların sentezi ve depolanması, gerekse aksonal bütünlük ve fonksiyonun devamlılığı için gerekli çeşitli enzimler, substratların ve organellerin, mikrolifler (mikrofilament) ve mikrotübüller vasıtasıyla akson boyunca taşındıkları tesbit edilmiştir (1, 13). Bu sebepten aksonal akımdaki bir defektin, aksonal disfonksiyonla sonuçlanabileceği fikri makul gibi görünmektedir. Gerçekten, sıçanlarda streptozosinle yapılan diyabette gerek hızlı gerekse yavaş aksonal akımda azalma olduğu ve bu bozuklukların insülinle düzelebildiği gösterilmiştir (1, 6, 13). Şu halde, nöral karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması ile ilgili enzimler aksona ve muhtemelen "Schwann" hücrelerine aksonal akım vasıtasıyla taşınmakta ise, bu akımda bir noksanlık olması diyabetik hayvanlarda önceden tarif edilen metabolik anormal-



Şekil-1. Hipergliseminin "Schwann" Hücre Şişmesi ve Takiben Hücre Hasarı Yapma Mekanizması

likleri izah edebilir (1). Bundan başka bu mekanizma, diyabetik periferik sinirde asetik tiokinaz, aldoz redüktaz, sodyum-potasyum "ATP ase" malik enzim ve CDP-digliserid: inozitol fosfattransferaz aktivitele- rinde gözlenen azalmayı da açıklayabilir (1)

Önemli bir konu da eğeraksomal disfonksiyon ve neticede aksomal harabiyet diyabetik nöropatide primer olayları teşkil etmekte ise, bunlar acaba hangi mekanizma ile meydana gelmektedir? Yapılan araştı- rımlar özellikle, aksomal myoinozitol ve onun fosfoli- pid derivatiflerinin metabolizmasındaki bozuklukların diyabetik sinirin fonksiyonel bozukluklarıyla alakalı olduğu ihtimali üzerinde durulmuştur (1, 2, 3, 13, 14). Normal koşullarda nöronun çeşitli bölümlerinin (akson, "Schwann" hücresi, endonöral aralık) total myoinozitolün nisbi olarak ne kadarını taşıdıkları ve bu gradient farkının neyle sağlandığı belli değildir. Aslında, bu gradient farklarının periferik sinir açısin- dan önemi de açık değildir. Sinirin uyarılması ve sinaptik transmisyonun sona fosfolipid içeren myoinozitol "turnover"unun artmasından dolayı, fosfoinositidlerin metabolizmasının bu olaylara ar-

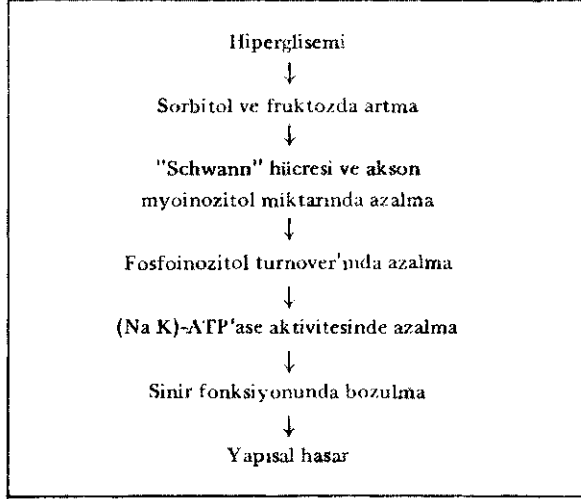
kadaşlık eden iyonik giriş çıkışlarda rol oynayabi- lecekleri ihtimali üzerinde durulmuştur (1,13,14).

Sıçanlarda akut eksperimental diyabette periferik sinir disfonksiyonu yanısıra siyatik sinir myoinozitol, miktarında azalma olduğu gözlenmiştir (1, 2, 3, 9, 13, 14). Myoinozitole bağlı olarak böyle sıçanlarda siyatik sinirin gerek fosfotidil inozitol içeriğinde gerek- se sentez hızında azalma olmaktadır (1, 2, 3, 9, 13, 14). Ancak, bütün bunlara karşın, bu değişiklikler hafif şiddette eksperimental diyabette görülmemiştir (1). Benzer olarak oral yoldan myoinozitol verilmesi ağır eksperimental diyabette siyatik motor sinir iletim hı- zını düzeltirken, hafif diyabetli hayvanlarda etkili ol- mamaktadır (1). Diğer taraftan, myoinozitol memeli- lerdeki Na-K ATP'ase'in fonksiyonunu iştirak edebil- diğinden, diyabetik sinirde bu maddenin anormal metabolizmasının aksomal harabiyet ve endonöral ödem için mesul olan sıvı değişmelerine sebebiyet ve- rebileceği enteresan fakat henüz ispatlanmamış bir hipotezdir (1).

Aksomal değişikliklerin daha erken, "Schwann" hücre ölümü ve fokal demiyelinizasyonun daha geç dö-

**Tablo - 1**

Eksperimental Diyabette Periferik Nöropatinin  
Muhtemel Mekanizması



nemde olduğunu akılda tutarak eksperimental diyabette görülen nöropatide olayların şu sırayı izleyebileceği ileri sürülmüştür (Tablo —1,3)

İnsanlarda bu mekanizmanın ne derece sorumlu olduğu belli değildir. Diyabetes mellituslu hastalardan otopside elde edilen sinirlerde myoinozitol miktarının azalmadığı buna karşın, glukoz, fruktoz ve sorbitol miktarının yüksek olduğu gözlenmiştir (1). Diğer taraftan diyabetik nöropatili hastalarda, normallere ve diyabetik nöropatisi olmayan hastalara nazaran serebrospinal sıvı myoinozitol miktarının düşük olduğu bildirilmiştir (1).

Periferik nöropatisi olan veya olmayan insanlara, oral myoinozitol verilmesinin vibrasyon hissi eşik seviyesinde veya motor sinir kondüksiyon hızında hiçbir değişiklik yapmazken, nöropatili diyabetes mellituslularda gerek sensoriyel sinir iletim hızını düzelttiği, gerekse uyarılmış aksiyon potansiyel amplitüdünü artırdığı saptanmıştır (1,14).

## DİYABETİK NÖROPATİLERİN KLİNİK BELİRTİ VE BULGULARI İLE TEDAVİSİ

### 1. Diyabetik periferik simetrik sensoriyel polinöropati (3)

Bu tip nöropatinin en sık rastlanılanı, alt ekstremitelerin distal bölümünde simetrik his kaybı olmasıdır. Motor defektler ve üst ekstremitelerde tutulması daha az görülür. Alt ekstremitelerde aşıl refleksi mutad olarak kaybolmuştur. Bu durum, bazen diyabetes mellitus tanısı konulduğu sırada da görülebilir. En sık rastlanılan belirtiler, geceleri daha da şiddetlenen uyuşma, karıncalanma ve yanma hisleridir. Ani ve kısa süreli ağrılar son derece şiddetli olabilir ve bu yüzden hastaların intihar ettiği dahi bildirilmiştir. Böyle hastalara, ağrıların daimi olmadığı ve ağrıya sebep olan nöronların daha da tahrip olmasıyla ağrının aylar veya yıllar zarfında kendiliğinden geçeceği açıklanmıştır. Bir çok diyabetli hasta kondüksiyon hızının bozulmasına, reflekslerin kaybına, fizik muayenede vibrasyon ve yüzeysel ağrı hissini yokluğuna rağmen semptomsuzdur. Hastalar asemptomatik olsalar bile, gerek yüzeysel, gerekse derin duyuşların azalması, farkedilmeyen yaralanmalara ve sonuç olarak, kal, ülserasyon ve nöropatik art-

**Tablo - 2**

Diyabetlideki Çölyak Hastalığı İle Diyabetik Diyarenin Kıyaslanması

	Diyabetik Diyare	Çölyak Hastalığı ve D.M.
Diyarenin başlaması	Uzun süre DJvl. olanda görülür	Diyabetten önce olabilir
Absorpsiyon testleri	Normal	Anormal
Steatore	Yok veya hafif	Mutad olarak şiddetli
Glutensiz diyete cevap	Yok	Klinik İyilik ve barsak morfolojisinin düzelmesi
Diyabet kontrolü	Kötü	İyi ancak hipoglisemik ataklar olabilir
Diyabetik kompükasyon	Sık ve şiddetli	Yok veya hafif

**Tablo - 3****Otonomik Fonksiyon Testlerinin Normal ve Anormal Değerleri**

Test	Normal	Şüpheli	Anormal
<b>1. Parasempatik (Kalp hızı cevabı)</b>			
— Valsalva oranı (Manevrayı takiben en uzun R-R intervali / Manevra esnasındaki en kısa R-R intervali)	> 1.21	1.11 - 1.20	< 1.10
— Derin nefes alma (Maksimum-Minimum kalp hızı farkı)	^15vuru/dk	11-14vuru/dk	^10vuru/dk
— Ayakta durma (Ayağa kalktıktan sonra 30. kalp vuruşu esnasındaki R-R intervali / 15. kalp vuruşu esnasındaki R-R intervali)	> 1.04	1.01 - 1.03	<1.00
<b>2. Sempatik (Kan basıncı cevabı)</b>			
— Ayağa kalkma esnasında sistolik kan basıncı düşmesi	^16 mmHg	11-29 mmHg	> 30 mmHg
— Egzersiz esnasındaki diastolik kan basıncı yükselmesi	^16 mmHg	11-15 mmHg	< 10 mmHg

ropatiye sebebiyet verebilir. Ağrısız ayak bileği ve bacak kırılmaları olabilir.

Nadiren, malign hastalıkların seyrinde görülebilen nöromyopatik sendromu andıran nöropatik kaşeksi olabilir. Böyle hastalarda, vücut ağırlığının % 60 kadarı kaybolabilir. Genellikle diğer komplikasyonların olmadığı 60 yaş civarındaki erkeklerde görülür. Bu tip vakalarda prognoz mü-kemmeldir.

**TEDAVİ**

İnsülinle glukoregülasyon, sinir iletimini düzeltebilmesine rağmen, klinik fayda mutad olarak sınırlıdır (1, 3, 6). Hafif vakalarda analjezikler verilmelidir. Diğer vakalarda phenytoin ve carbamazepine (tegetol) kullanılabilir (3, 15). Bu ilaçlar hakkında değişik fikirler varsa da, bizim kanaatimiz, bazı vakalarda belirgin şekilde hastanın şikayetlerini geçirebildikleri şeklindedir. Ancak, hangi vakada iyi geleceğini kestirmek önceden mümkün değildir. 48 saat içinde faydaları görülmezse, bu ajanlara devam etmenin faydası yoktur. Şiddetli vakalarda, gece yataken 50-150 mg amitriptyline ve günde 1-8 mg 3

eşit dozda fluphenazine vermek hastaların sıkıntısını giderebilir (3,15).

Aldoz redüktaz inhibitörü sorbinil'in hastaların ağrısını azaltabildiği, sinir iletimini ve tendon refleks cevaplarını kısmen düzeltebildiği bildirilmiştir (2, 7, 8). Lökopeni ve lenfadenomegali gibi yan etkilere sebebiyet verirse de ilacı bırakmakla, bu yan etkiler kaybolmaktadırlar.

**2. Diyabetik otonomik nöropati (2, 3, 15, 16)****Gastrointestinal Sistem**

Özofagus: Preganglionik parasempatik sinir liflerinin harabiyeti ile ilgili olarak, nadiren hafif derecede yanma veya yutma güçlüğü olabilir. Şiddetli oldukları takdirde, yanma, dimethicone ve aliminyum hydroxyde gel kombinasyonu ile, disfaji metoclopramide ile geçiştirilebilir.

Mide: Motor disfonksiyondan dolayı mide dilatasyonu ve boşalmada gecikme nadiren semptom verirler. Bulantı, kusma, iştahsızlık ve yemeklerden sonra ısrarlı dolgunluk hissi gastrik stazın mutad klinik belirtileridir. Bir çok hastada semptom vermeyen düzensiz ve geciken boşalma glisemi kontrolünün

Tablo - 4

## Psikojenikve Organik Empotansın Ayırıcı Tanısı

Psikojenik	Organik (Diyabetik)
AKUT BAŞLANGIÇ; EKSERİ SPESİFİK BİR SİRESLE İLGİLİ	GENELLİKLE SİNSİ BAŞLANGIÇ
SELEKTİF VE ENTERMITAN: BAZI KOŞULLARDA MEVCUT; PARTENÖRİTİ İLE İLGİLİ OLABİLİR	PERSİSTAN VE PROGRESSİF; EKSTERNAL OLAY VE PARTENÖRİTİ TARAFINDAN ETKİLENMEZ
SABAH EREKSİYONU, NOKTURNAL REFLEKS EJEKÜLASYON VE UYANLARA EROTİK CEVAP KORUNUR	SABAH EREKSİYONU VE NOKTURNAL REFLEKS EJEKÜLASYON YOK; LIBİDO BAŞLANGIÇTA NORMAL, SONRA AZALIR
NOKTURNAL PENİL TÛMESANS KAYITLARI GENELLİKLE NORMAL (AŞI N DEPRESYONDA ANORMAL OLABİLİR)	NOKTURNAL PENİL TÛMESANS ANORMAL

güçleşmesine sebebiyet verebilir. Mide salgısı azaldığından dolayı, duodenal ülser sıklığı azdır. Asid salgısı azalmasının en önemli nedeni, pariyetal hücre harabiyetinden ziyade vagal sinirin harabiyetidir.

Diyabetlilerde görülen gastrik stazın tedavisi güçtür. Kolinergik ilaçlar veya kolinesteraz inhibitörleri faydalı değildir. İyi diyabetik kontrol ve düzenli aralıklarla az miktarda yemek vermek kısa bir zaman süresi için faydalıysa da, uzun vadede pratik değildir. Yemeklerden önce 10 mg verilen metoclopramide vakaların önemli bir kısmında klinik remisyon sağlanabilmektedir.

Barsaklar: Konstipasyon otonomik nöropatinin en sık rastlanılan belirtisi olmasına rağmen, diyare hasta için daha önemli problem oluşturur.

Diyabetik diyare, patojenezi iyi bilinmeyen ve tedavisi güç olan bir durumdur. Diyabetik diyarenin tanısı, diyareye sebep olan diğer patolojik durumların ekskulizyonu ile yapılırsa da, klinik tablo oldukça karakteristiktir. Diyare, ağrısız, ekseri nokturnal, bol ve suludur, inkontinenzle birlikte olabilir. Semptomlar intermitan ve bir kaç saatten, bir kaç haftaya kadar sürebilir. Arasına devamlıdır. Atakların şiddeti zamanla azalabilir. İshalden önce, karında huzursuzluk, gurultu olabilir ve ishal ekseri kabızlıkla takip edilir.

Diyabetik diyarede, genel malabsorpsiyonun delilleri yoktur. Anemi az görülür. Serum demir, B<sub>12</sub> vitamini, folat, albumin, globulin, kalsiyum, fosfat ve alkalen fosfataz düzeyleri mutad olarak normaldir. Steatore, mutad olarak hafiftir. Ağır olduğu takdirde diyabetle birlikte çöliyak hastalığının veya pankreas patolojisinin olabileceği düşünülmelidir. Radyolojik incelemede, gastrik staz

yanında, ince barsak halkalarında genişleme, mukoza örneğinde değişme ve baryumun göllenmesine rastlanılır. Bu radyolojik bulgular çöliyak hastalığında görülenlerden sadece şiddet ve yaygınlığı açısından fark gösterir. Çöliyak hastalığı ile diyabetik diyarenin mukayeseli olarak önemli özellikleri Tablo - 2' de gösterilmiştir.

Diyabetik diyarenin patojenezi belli değildir. Mide asit azlığından dolayı üst gastrointestinal sistemde (barsaklarda) oluşan bakteriyel enfeksiyon, safra asidi dekonjugasyonuna sebebiyet veren daha distal barsak enfeksiyonları, safra asidi metabolizmasında bozukluk, pankreatik ekzokrin salgının bozukluğu ve otonomik nöropati gibi değişik faktörlerin sorumlu olduğu düşünülmüştür (2). Ancak hiçbirinin lehine kesin destekleyici delil bulunamamıştır.

Diyabetik diyarenin patojenezi belli olmadığından dolayı, tedavisi de iyi değildir. Eğer semptomlar hafifse, codeinephospate günde 3-4 defa 30-60 mg veya diphenoxylate günde 4 defa verilebilir. Şiddetli diyare durumlarında, geniş spektrumlu antibiyotik, cholestamine veya metoclopramide faydalı olmaktadır. Bu ajanlar önce yalnız olarak denenmelidir. Tek bir ilacın kısmi iyilik sağladığı koşullarda, ikili veya üçlü kombinasyonlarda yapılabilir. Diğer taraftan, bir çok hastada, spontan iyileşme de olabilmektedir.

## Kardiyovasküler Sistem

Postural hipotansiyon otonomik nöropatinin en anlamlı klinik bulgularından biridir. Uzun süren diyet vakalarında görülür. Ekseri diyare, impotans, terleme bozukluğu gibi diğer viseral belirtiler ve retinopati, nöropati, nefropati gibi sistemik komplikasyonlarla birlikte. Başlıca şikayetler, ayağa

kalkmakla olan nadiren otururken de görülebilen baş dönmesi, kulak çınlaması veya senkoptur. Belirtiler mutad olarak geçicidir ve sadece birkaç dakika sürer. Fakat, bazen devamlıdır ve vizüel bozukluklara veya şuur kaybına sebebiyet verirler. Postural hipotansiyon şiddetli retinopatisi ve nöropatisi olan diyabetik şahıslardaki dengesizlik ile hipoglisemiden ayırt edilmelidir. Hipogliseminin, postural hipotansiyonu ağırlaştırdığı bazı yazarlar tarafından bildirilmiştir (2). Postural hipotansiyonun muhtemel sebepleri baroreseptör yetersizliği, katekolamin salgılanmasında azalma ve nabız hızını artırmamaktır. Tedavide yatağın baş tarafının yükseltilmesi ve elastik çoraplar gibi bazı tedbirler almabilse de, mineralokortikoid ajan fludrokortizon ekseri daha faydalıdır. Günde 0.1-0.4 mg verilmelidir. Kardiyak yetersizlik veya nefrotik sendrom gelişirse ilaç miktarı azaltılmalıdır. Kardiyovasküler sistemle ilgili olarak parasempatik fonksiyonlar, sempatik fonksiyonlardan daha erken kaybolur ve solunum esnasındaki kalp hızını tayin etmek, kalp hızına valsava manevrasının ve karotis masajının etkisini incelemekle tayin edilir. Kalp hızı istirahatte ekseri yüksektir. Diyabetik hastalarda otonomik nöropatiden dolayı kardiorespiratuvar duraklama görülebilir.

Kardiyovasküler sistemdeki otonomik nöropatiyi açığa çıkaran fonksiyon testleri basit olmasına rağmen genellikle uygulanmaz. Bu testlerin bir özeti Tablo - 3'de gösterilmiştir.

#### TERLEME BOZUKLUKLARI VE VAZOMOTOR DENGESİZLİK

Sudomotor liflerindeki harabiyet, cildin bu bölgelerinde kuruluğa sebebiyet verir. Terleme kaybı, alt ekstremitelerde daha fazladır. Diğer bölgelerde kompanzatuvar hiperhidrozis görülür. Gustatuvar terleme daha az rastlanılan bir şikayettir, özellikle peynir, alkol, sirke ve turşu gibi gıdalarla gözükür.

Vazomotor dengesizlik ile ilgili olarak şahıs çevreyi ısıya, dolaşımını iyi adapte edemez. Bu sebepten ayakların daimi soğukluğu sık rastlanılan bir şikayettir. Böyle şahıslarda, ayaklar bir kere ısıtılınca, ısı kaynağı uzaklaştırılsa dahi ayakların sıcaklığı bir kaç saat devam edebilir. Ayaklardaki soğuğa hassasiyet, ayak ülserlerinin gelişmesinde küçük damar hastalığının etkilerini potansiyalize edebilir. Tedavi, ayakların soğumasını engelleyici tedbirlerden ibarettir.

#### PELVİK NÖROPATİ

Mesane: Gözlenen en erken anormallik kese gerilme hissinin kaybıdır. Hipotonik büyük bir mesane vardır. Ancak, efferent motor sinirler sağlam olduğundan kese tam olarak boşalır. Takiben, detrusor adale ve sfinkter disfonksiyonuna bağlı dekom-

panzasyon ve kese boşalmasında ilerleyici bir yetersizlik oluşur. Hastalar miksiyon arası periyodun uzadığından, miksiyon sonrasında damla damla idrar gelmesinden, idrar akımı kavsinin küçülmesinden ve bu güçlükleri yenmek için ilave bir çabadan şikayet ederler. Rezidüel idrar nedeniyle ekseri enfeksiyon gelişir. Paralizi geliştikçe, idrar retansiyonu ile birlikte, aşırı dolmaya bağlı inkontinenz görülür. Daha ileri dönemde, veziköretoral reflü ve hidronefroz oluşur. Tabloya eklenen asendan enfeksiyon, reflü ve böbreklerdeki vasküler hasarı daha da arttırabilir. Glukozun, bazı bakteriler tarafından fermentasyonuna bağlı olarak meydana gelen gaz, suprapubik timpanizme ve pnomatüriye sebebiyet verebilir.

Diyabetiklerdeki bu tip vezikal belirtiler dikkatli araştırma yapmaksızın otonomik nöropatiye affedilmemelidir. Prostat hipertrofisi ve üreteral çıkışta obstrüksiyonun diğer sebeplerini ekarte etmek güçtür. Bunun için ürodinamik çalışmalar yapmak gereklidir. Alkol alımı, vitamin B<sub>12</sub> yetersizliği, sifiliz, spinal tümörler veya travma da akılda tutulmalıdır.

Vezikal semptom ve disfonksiyonun tedavisi, enfeksiyonun kontrolünü, parasempatik ajanlarla detrusor adalenin uyarılmasını ve kese drenajını içerir. Eğer, bu tedbirler yeterli değilse, mesane boyunun rezeksiyonu ile internal sfinkterin divizyonu gerekebilir. Bu operasyonun yapıldığı vakalarda, eksternal sfinkter sağlam olduğu için inkontinenz görülmez.

Empotans ve retroejakulasyon:

Diyabetiklerde, empotans sıklığı % 30-60 arasında bildirilmiştir.

Empotansı olan bir hastada, sebep tayin edilmeksizin tedavi yapılması düşünülemez. Normalde penil ereksiyon, uyumlu nörojenik ve hemodinamik cevaplı, psikolojik ve refleks stimulusların bütünleşmesine dayanan bir fenomendir. Empotans, erektil mekanizmadaki herhangi bir bozukluktan olabilir. Nondiyabetiklerde empotansın en önemli sebebi psikolojik faktörlerdir. Psikolojik faktörler, diyabetli kişilerde söz konusu olabilir de, vasküler ve özellikle otonomik nöropati (parasempatik liflerin harabiyeti) ile ilgili organik empotans ekarte edilmelidir. Organik empotansın, diyabet dışındaki sebepleri de dikkate alınmalıdır. Ancak, bunlar nondiyabetiklerde bütün vakaların % 10 kadannı oluştururlar. Bu faktörler arasında, metabolik, endokrin, kardiyovasküler, sinir sistemi hastalıkları ile alkol ve bazı ilaçlar sayılabilir. Ayrıca, konjenital yapısal anomaliler ve akiz lezyonlar da empotans sebepleri arasındadır. Organik ve psikolojik empotansın ayırımında faydalı olan noktalar Tablo — 4'de gösterilmiştir.

Empotansın organik bir sebebi bulunmadığı zaman, durum hastaya açıkça anlatılmalı, gerektiğin-

de eşlerin her ikisine de psikoterapi uygulayarak aralarında iletişim kurularına çalışılmalıdır.

Organik empotans vakalarının sadece az bir kısmı tedavi edilebilir. Empotanslı diyabetlerde hipofiz ve gonad fonksiyonları, vakaların büyük çoğunluğunda normal olduğundan dolayı, testostereone tedavisi gerekli değildir. Empotans, diyabet kontrolünün iyi olmadığı bir dönemde gelişmişse, metabolik kontrolün sağlanması potansi normale getirebilir. Diğer koşullarda, empotansın sebebi hastanın eşine açıklanmalıdır. Bazı hastalarda, empotans penil protezle düzeltilir. Vasküler faktörlerin (örneğin Leriche Sendromu) sorumlu olduğu empotans vakalarında ise mikrocerrahi kan akımını düzeltebilir.

Retroejakülasyon:

Üretral rezeksiyon, mesane boynu rezeksiyonu, konjenital anomaliler, abdominal perineal eksizyon, sempatektomi, sempatolitik ilaçlar ve diyabetik otonomik nöropati ile görülebilir (2). İdrarda hareketli spermatozoaların bulunmasıyla kesin tanı konulur. Brompheniramine (günde 8 mg) faydalı

olabilir. Bunlar faydasız ise gerektiğinde suni ilhak yararlı olabilir.

3. Diyabetik mononöropati (3,11).

Femoral, obturator, siyatik, median veya ulnar sinirler veya bir kranial sinir tutulabilir. Olağan tablo, bilek veya ayak düşmesi, üçüncü, dördüncü veya altıncı kranial sinirlerin paralizisidir. Bir kaç sinir aynı anda tutulabilir (mononöritis multipleks). Fakat, mononöritis multipleks sık rastlanan bir durum değildir. Radikülopati herpes veya akut abdomen taklit edebilen, göğüs veya abdominal duvar ağrısına sebebiyet veren nadir bir sendromdur. Mononöropatik sendromlar genellikle bir kaç gün veya hafta zarfında kendiliğinden iyileşirler.

Diyabetik amiyotrofi, "interosseous" adaleleri, ellerin tenar ve hipotenar bölgelerini, uyluk, pelvis ve omuz kuşağı adalelerini tutan bir sendromdur. Olay, vaskülopatik periferik nöropatinin şiddetli bir manifestasyonu olarak düşünülmektedir. Bu tip nöropatisi olanların en az 20 yıl kadar diyabeti vardır ve diyabet her iki türden olabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Clements RS: Diabetic neuropathy. New concepts of its etiology. *Diabetes* 28 : 604, 1979.
2. Hosking DJ, Bennett T, Hampton JR, et al.: Diabetic autonomic neuropathy, *Diabetes* 27 : 1043, 1978.
3. Unger RH and Foster DW: Diabetes mellitus. In: Williams text book of endocrinology. Wilson JD and Foster DW (ed.), pp: 1018-1080. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1985.
4. Delbridge C, Ctercteko G, Fowler C, et al.: The etiology of diabetic neuropathic ulceration of the foot. *Br. J. Surg.* 72 : 1, 1985.
5. Fushimi H, Inoue T, Kishino B, et al.: Abnormalities in plasma catecholamine response and tissue catecholamine accumulation in streptozotocin diabetic rats: A possible role for diabetic autonomic neuropathy. *Life science* 35 : 1077, 1984.
6. Sharma AK, Duguid JGM, Blanchard DS, et al.: The effect of insuline treatment on myelinated nerve fibre maturation and integrity and on body growth in streptozotocin diabetic rats, *Journal of the Neurological Science* 67 :285, 1985.
7. Hotta N, Kakuto F, Fukosawa H, et al.: Effects of a fructose-rich diet and the aldose reductase inhibitor, ONO-2235, on the development of diabetic neuropathy in streptozotocin-treated rats. *Diabetologia* 28 : 176, 1985.
8. Christens JE, Warneck J, Gregersen G: The effect of an aldose reductase inhibitor on diabetic neuropathy and neural function of the retina, *Acta Neurological Sciences* 71 : 164, 1985.
9. Green DA, et al.: Glucose induced alterations in nerve metabolism. Current prospective on the pathogenesis of diabetic neuropathy and future directions for research and therapy. *Diabetes Care* 8(3) : 290, 1985.
10. Editorial, diabetic neuropathy. Where are we now? *Lancet* 1 : 1366, 1983.
11. Raff MS, Sangalang W, Asbury AK: Ischemic mononeuropathy multiplex associated with diabetes mellitus, *Arch. Neurol.* 18 :487, 1968.
12. Ewing DJ, Clarck BF: Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy, *Br. Med. J.* 285 : 916, 1982.
13. Sidenius P: The axonopathy of diabetic neuropathy. *Diabetes* 31 : 356, 1982.
14. Fineglod D, Latimer SA, Nole S, et al.. Polyol pathway activity and myoinositol metabolism, A suggested relationship in the pathogenesis of diabetic neuropathy, *Diabetes* 32 : 988, 1983.
15. Bosch EP ve Rodnitzky RC: Peripheral Neuropathies. In current therapy Raket RE (ed.), pp: 775-782, W.B. Saunders Company, London, 1985.
16. Koloğlu S, Kamel N, Aral Y, et al.: Study on genital functions in patients with diabetes mellitus. *Türk Endokrinoloji Yıllığı*, p: 48, 1981.