

Distal Simetrik Nöropati Tanısı Almış Diyabetik Hastalarda Otonom Nöropatinin Klinik ve Elektrofizyolojik Testler ile Araştırılması

Investigation of Autonomic Neuropathy in Diabetic Patients with Distal Symmetric Neuropathy Via Clinical and Electrophysiological Tests

Gülten TUNALI,^a
Zeynep BEBEK YILMAZ,^a
Yüksel BEK^b

^aNöroloji AD,
^bBiyoistatistik ve Tıp Bilişimi AD,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Samsun

Geliş Tarihi/Received: 15.03.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 23.10.2013

Yazarların kurumu olan Ondokuz Mayıs
Üniversitesi Proje Yönetim Ofisi tarafından
maddi destek sağlanmıştır.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Gülten TUNALI
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji AD, Samsun,
TÜRKİYE/TURKEY
gtunali@omu.edu.tr

ÖZET Amaç: Otonom nöropati; diyabetin sık rastlanan, ciddi, hatta ölümcül bir komplikasyonudur. Bu çalışmanın amacı, otonomik fonksiyonları diyabete bağlı distal simetrik polinöropatisi olan hastalarda, klinik ve elektrofizyolojik testlerle araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışma, diyabete bağlı distal simetrik nöropati tanısı alan 50 hasta (hasta grubu) ile sağlıklı gönüllülerden oluşan 30 bireyde (kontrol grubu) yapıldı. Hasta ve kontrol grubundaki bireylere otonomik fonksiyonları değerlendirmek üzere sempatik deri yanıtı (SDY), ve RR interval değişkenliği (RRIV) çalışıldı, ve elektrokardiyografi (EKG) ile düzeltilmiş QT (QTc) ve düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) hesaplandı. Kontrol ile hasta grubunun verileri kıyaslandı. Otonomik testlerin duyarlılık ve özgüllük oranları ölçüldü. **Bulgular:** SDY'si sadece ayaktan/hem ayak ve hem de elden kayıtlanamadığı 44 hastanın %98'inde otonomik fonksiyon bozukluğuna ait yakınma mevcuttu. SDY kaydedilemeyen olgularda "Survey of Autonomic Symptom (SAS)" skorlarının, SDY kaydedilen gruba kıyasla daha yüksek olduğu gözlemlendi. Hasta grubunda, RRIV'nin tüm parametreleri kontrol grubuna kıyasla çok belirgin olarak düşük bulundu ($p<0,001$). Tüm parametreler arasında duyarlılık ve özgüllük oranları en yüksek olan parametreler; RRIVD ve RRIVD- RRIVR Idi. QTc ve QTcd değerlerinin kıyaslamasında, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel yönden çok anlamlı ($p<0,001$) artışlar saptandı. Gerek QTc ve gerekse QTcd'nin duyarlılık ve özgüllük oranları yüksek saptandı. Ayrıca gerek RRIV ve gerekse QTc/QTcd ile SAS puanları arasında anlamlı korelasyonlar saptandı. **Sonuç:** Sonuç olarak; diabetes mellitus hastalarında otonomik fonksiyonların değerlendirilmesinde SDY, RRIV ve QTc-QTcd çok değerli elektrofizyolojik testlerdir. Çalışmamız bu testlerin birlikte uygulanmasının daha yararlı olacağını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus; diyabetik nöropatiler; polinöropatiler

ABSTRACT Objective: Diabetic autonomic neuropathy is a common, serious and even fatal complication. The aim of this study was to investigate the autonomic functions in diabetic patients with distal symmetric polyneuropathy, via clinical and electrophysiological tests. **Material and Methods:** This study was performed on 50 patients with diabetic distal symmetric neuropathy (patient group) and 30 healthy volunteer subjects (control group). To assess autonomic functions, sympathetic skin response (SSR) and RR interval variability (RRIV) were studied, and the corrected QT interval (QTc) and QT dispersion (QTcd) were calculated with electrocardiography (ECG) in both patient and control groups. Data obtained from the control and the patient groups were compared. The sensitivity and specificity of the autonomic tests were measured. **Results:** In 98% of 44 patients, foot or both foot and hand SSR could not be recorded. Survey of autonomic symptoms (SAS) scores were higher in the patient group in whom SSR could not be recorded when compared to the patient group in whom SSR could be recorded. Almost all the parameters of RRIV (RR interval variation) were significantly lower in the patient group when compared to the control group ($p<0.001$). The highest sensitivity and specificity among all RRIV parameters belonged to RRIVD and RRIVD- RRIVR. Highly statistically significant ($p<0.001$) increases in QTc and QTcd values were detected in the patient group in comparison with the control group. The specificity and sensitivity rates of both QTc and QTcd were higher. In addition, significant correlations were found between both RRIV and QTc/QTcd, and the scores of SAS. **Conclusion:** Our results have shown that SSR, RRIV and QTc-QTcd are very valuable electrophysiological tests for evaluation of autonomic functions in diabetes mellitus patients. Our study also showed that application of these tests together would be more useful.

Key Words: Diabetes mellitus; diabetic neuropathies; polyneuropathies

doi: 10.5336/medsci.2013-35210

Copyright © 2014 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2014;34(2):152-64

Diyabetik otonomik nöropati (DON), diabetes mellitus (DM)'un sık görülen, ciddi komplikasyonlarından. Prevalans çalışmalarında oranlar %7-90 arasında değişmektedir.¹ Pek çok hastada klinik tablonun asemptomatik olması veya semptomların silik olması nedeniyle tanı konulamamaktadır. Otonomik sinir sistemi (OSS) disfonksiyonunu belirlenmesinde kullanılan çok sayıda basit test mevcuttur. Bazıları sempatik sinir sisteminin, bazıları da parasempatik sinir sisteminin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu nedenle, bu testlerin birlikte kullanılmaları önerilmektedir.²⁻⁴

DON araştırılmasında uygulanan klinik testler vardır. Otonomik semptomların skorlamasında duyarlılık ve özgüllük oranları yüksek, otonom semptom profili (ASP) kullanılabilirse de, 73 sorudan oluşan bu testin uygulanması uzun zaman aldığından, onun yerine geçerliliği ispatlanmış olan ve kolay uygulanabilen bir test olan "The Survey of Autonomic Symptoms (SAS)" testi tercih edilmektedir.⁵

Otonom fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılan çok sayıda elektrofizyolojik test vardır. Kalp hızı değişkenliği, RR aralık değişkenliği, Valsalva testi parasempatik sinir sistemi, kantitatif sudomotor akson refleksi, termoregülatuar test testi ve sempatik deri yanıtı (SDY), sempatik sinir sisteminin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan belli başlı testlerdir.⁴ Son yıllarda bu testlere elektrokardiyografi (EKG) ile saptanan QT interval testi eklenmişse de, bununla ilgili yayınları sayısı kısıtlıdır.

SDY, ciltteki ter bezlerini innerve eden postgangliyonik kolinerjik sempatik liflerinin uyarılması sonucu oluşan polisınaptik bir reflekstir. Spinal kordun T1-L2 segmentinden orijin alan pregangliyonik lifler, paravertebral sempatik gangliyonlardaki nöronlarda sinaps yapar. Bu gangliyonlardan çıkan postgangliyonik ince myelinli ve myelinsiz lifler hedef organ olan ter bezlerini innerve eder.⁶ SDY, internal veya eksternal uyarıyı takiben ortaya çıkan sempatik aktivitenin varlığını gösteren kolay uygulanabilen sensitif, kantitatif bir tanı yöntemidir.^{2,7}

R-R aralık değişkenliği (RRIV): Basitçe tanımı, kalp atışı değişkenliğinin ölçülmesidir. Sağlıklı insanlarda derin inspiryumla artan ve ekspiryumla azalan kalp atımları (R-R) arasındaki mesafe sinüs aritmisi olarak adlandırılmaktadır. Solunumun bu hıza etkisi en fazla dakikada 5-6 kez derin nefes alıp vermek ile ortaya çıkmakta olup, bu değişkenlik R-R aralık değişkenliği (RRIV) olarak tanımlanmaktadır.² Diyabetik otonomik nöropatisi olan hastalarda ise bu değişkenlik azalmış veya kaybolmuştur. RRIV, kardiyak parasempatik sinir sisteminin fonksiyonunu yansıtır.⁸

QT Dispersiyonu: Diyabetik hastalarda kardiyovasküler otonom nöropatiye (KON) bağlı ölümlerin bir sebebi de, uzamış QT aralığı nedeniyle ortaya çıkan ventriküler aritmilerdir. QT aralığı, ventrikül miyokardında depolarizasyon ve repolarizasyon ile ilgili süreyi yansıtmaktadır. QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitişine kadar geçen aralığın ölçümü ile hesaplanır. Taşikardi QT aralığının kısalmasına neden olurken, bradikardi QT uzamasına neden olur. Bu nedenle, kalp hızının QT mesafesindeki etkisini ortadan kaldırmak için, kalp hızına göre QT aralığının düzeltilmesi (QTc) gerekir. Düzeltilmiş QT mesafesi, Bazzet tarafından 1920 yılında tanımlanan formüle göre QT mesafesinin RR mesafesinin kareköküne bölünmesi ile elde edilebilir.⁹

QT dispersiyonu (QTd), dinlenme sonrası çekilen standart 12 derivasyonlu EKG'de en uzun QT ile en kısa QT aralığının farkı alınarak hesaplanır.^{9,10} Düzeltilmiş QTc mesafeleri kullanılarak hesaplanan QTd dispersiyon değeri, düzeltilmiş QT dispersiyonu (QT_{cd}) olarak adlandırılır. QTd, ventrikül miyokardının repolarizasyonundaki bölgesel heterojeniteyi yansıtmaktadır.¹¹

Bu çalışmada, klinik ve elektrofizyolojik testlerle DM'ye bağlı distal simetrik nöropati tanısı konmuş olan 50 hastada otonomik fonksiyon bozukluğu araştırıldı. Bu amaçla, klinik test olarak SAS ile iki ayrı elektrofizyolojik test (SDY, RRIV) kullanıldı, ayrıca EKG'de düzeltilmiş QT intervali ile düzeltilmiş QT interval dispersiyonu araştırıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Prospektif olarak tasarlanan bu çalışma, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Nöroloji Anabilim dalında, Tip 2 DM tanısıyla izlenen 50 hastadan oluşan hasta grubu ile yaş ve cinsiyet dağılımı hasta grubuna benzer özellikler gösteren 30 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubu üzerinde gerçekleştirildi. Helsinki deklarasyonu prensiplerine uygun olarak olgulardan bilgilendirilmiş onay alındı. Ayrıca etik kurul onayı da alındı.

Hastalarımızda klinik değerlendirmelerden sonra elektrofizyolojik testler uygulandı. Açlık kan glikoz düzeyleri ve HbA1c düzeyleri ölçüldü. Ayrıca böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri değerlendirildi, kan sayımı yapıldı ve vitamin B12 ve folik asit düzeyleri ölçüldü.

Hasta grubu; klinik ve elektrofizyolojik olarak distal simetrik sensorimotor polinöropati tespit edilip, polinöropatiye neden olabilecek tip 2 DM dışında hastalığı olmayan hastalardan, kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet dağılımları hasta grubuna benzeyen sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Her iki gruptaki bireylerin sempatik/parasempatik sinir sistemi üzerine agonist ya da antagonist etkisi olabilecek ilaç kullanmaması, EKG’de QT ve RR mesafesini etkileyecek aritmisi ve kardiyak hastalık hikâyesi olmamasına özen gösterildi. Hasta grubundaki olguların tümünde otonom nöropati değerlendirmeleri için SAS testi uygulandı. Test 12 sorudan oluşmakta olup 12. soru erkeklere yöneliktir. Sorular ortostatik ve sudomotor semptomları, vazomotor, gastrointestinal, üriner ve seksüel disfonksiyonlara yöneliktir. Sorulara verilen “hayır” yanıtına 0 puan verilirken, “evet” yanıtı alındığında semptomun şiddetine göre (1 puan ile 5 puan arasında) puan verilerek değerlendirildi.⁵

Elektrofizyolojik testler Keypoint MedTronic marka elektromiyografi (EMG) cihazı ile yapıldı. Ölçümler sırasında oda ısısının 26°C, ekstremitte distal bölgelerinde cilt ısısının en az 32°C olmasına dikkat edildi.

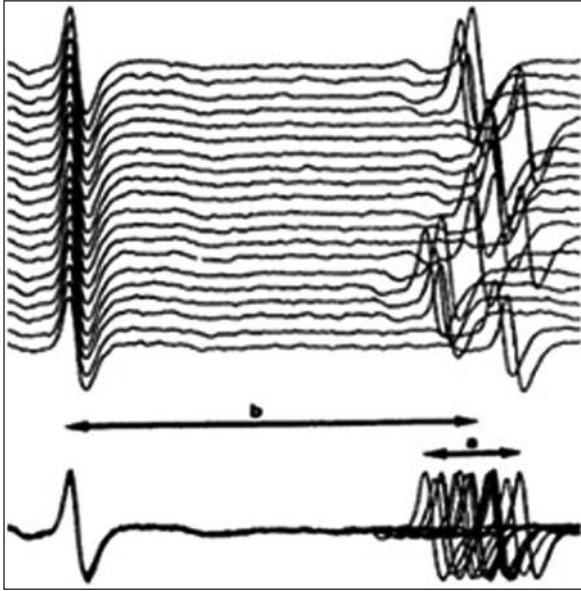
Çalışmada motor ve duyuşal iletim hızları, F dalga latansları çalışıldı ve kas iğne EMG’si yapıldı. İki taraflı median, ulnar, radial ve sural sinir du-

yusal iletim hızları, duyuşal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) amplitüdüleri ve distal latansları ölçüldü. İki taraflı median, ulnar, peroneal, tibial sinir motor sinir iletim hızları, birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdüleri, distal latansları kayıtları. Ulnar, peroneal ve tibial sinirin F yanıtlarının minimum latansları ölçüldü. Böylece hastalarımızda distal simetrik polinöropati tanısı kesinleştirildi.

Sempatik deri yanıtı (SDY): Aktif elektrot ellerde avuç içine, ayaklarda ise ayak tabanının mediyal kısmına, referans elektrot el ve ayak sırtına, topraklama elektrodu kayıt elektrodunun proksimal kısmına, el ve ayak bileğine yerleştirildi. 0,1 milisaniye süreli ve 10-30 mA akım şiddetindeki elektriksel stimülasyon kayıt yapılan ekstremitenin karşı tarafındaki ekstremiteden; üst ekstremitede median sinir, alt ekstremitede tibial sinirden verildi. Kayıtlama sağ ve sol taraftan olmak üzere iki taraflı yapıldı. Habitüasyona engel olmak için uyarılar en az bir dakika aralıklarla verildi ve 5 cevaptan amplitüdü en yüksek olanı seçildi. Yanıt alınmadığına karar verebilmek için en az 10 kayıtlama yapıldı. Sempatik deri yanıtının latansı ilk potansiyelin izoelektrik hattın ayrıldığı yer, amplitüd ise tepeden tepeye olarak hesaplandı.

R-R aralık değişkenliği (RRIV): Her iki kayıt elektrodundan aktif elektrot sol tarafta 2. interkostal aralığa, referans elektrot ise sol meme hizasında midklavikular çizgi üzerine yerleştirilirken, bilezik şeklindeki toprak elektrot ise el bileğine takıldı. Süpürme hızı 100-200 msn/div, sensitivite 200-1000 mikrovolt/div, frekans bandı 10-100 Hz olarak ayarlandı. İlk QRS kompleksi tetikleyici potansiyelden itibaren, ikinci QRS kompleksi R-R interval değişkeni olarak ayarlandı. Yirmi trase kayıtlanarak üst üste getirildi. RRIV: $a/bx100$ ’dür. a değeri 20’lik serideki en erken ve en geç elde edilen ikinci R dalgaları arasındaki fark olup, b ise en erken çıkan ikinci R değeri ile $a/2$ ’nin toplanması ile elde edilen değerdir (Şekil 1).

RRIV hem istirahat esnasında (R: resting) ve hem de derin soluma esnasında (D: deep breathing) kaydedildi. Bu iki değer arasındaki farkı (D- R) ve oranı (D/R) hesaplandı.



ŞEKİL 1: RR interval değişkenliği hesaplanması.¹³

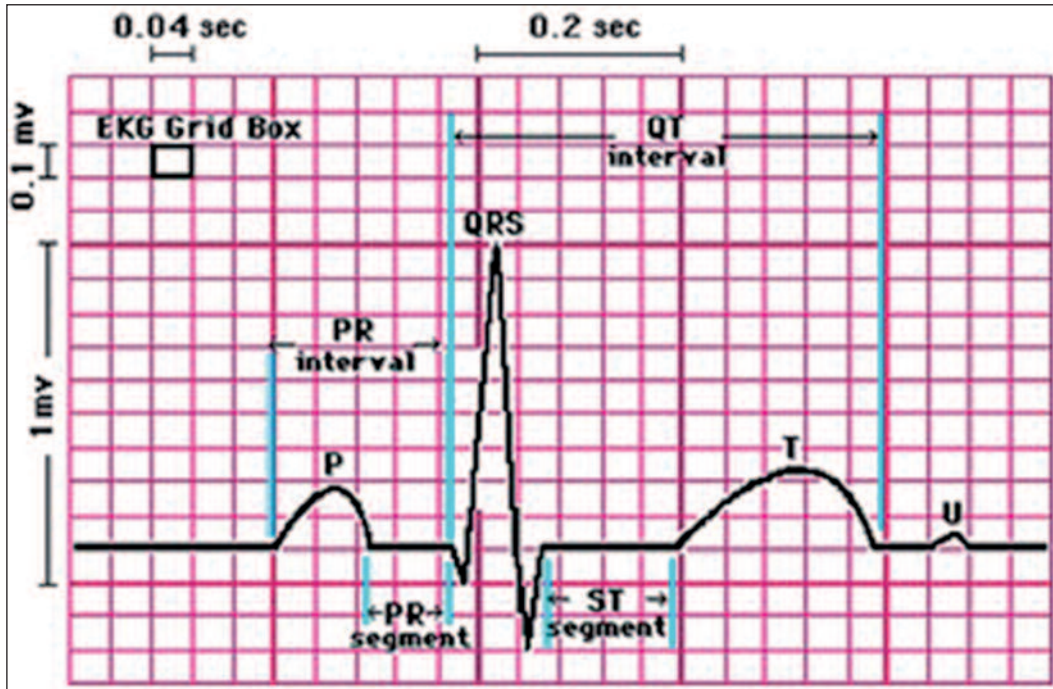
a) Serideki en erken ve en geç elde edilen ikinci R dalgaları arasındaki fark;
b) En erken çıkan ikinci R değeri ile a/2'nin toplanması ile elde edilen değer.

QT dispersiyonu: Tüm olguların 12-derivasyonlu EKG'leri çekildi. QT intervali ve kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervali (QTc) hesaplandı. QT intervali, QRS kompleksinin başlangıcından T dal-

gasının bitişine kadar olan mesafe olarak kabul edildi (Şekil 2). QTc değerlerinin hesaplanmasında Bazzet formülü ($QTc = QT/\sqrt{RR}$) kullanıldı. QTc dispersiyonu (QTcd), QTc' nin en büyük ve en küçük değerleri arasındaki fark alınarak hesaplandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, öncelikle değişkenlerin normallik kontrolleri Shapiro-Wilk testi ile yapıldı, normal dağılım gösterenlerde parametrik, göstermeyenlerde ve kategorik verilerin analizinde de non-parametrik yöntemleri kullanıldı. Parametrik ikili grup karşılaştırmalarında Student-t testi, ve non-parametrik ikili grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde χ^2 testi, ve beklenen değerlerin 5'den küçük olduğu 2x2 lik tablolarda ise Fisher'in kesin olasılık testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson, normal dağılım göstermeyen değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi. İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS)



ŞEKİL 2: QT intervali hesaplanması.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/tip-bilimleri-dergisi/1300-0292/>)

for Windows 15.0 programı kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

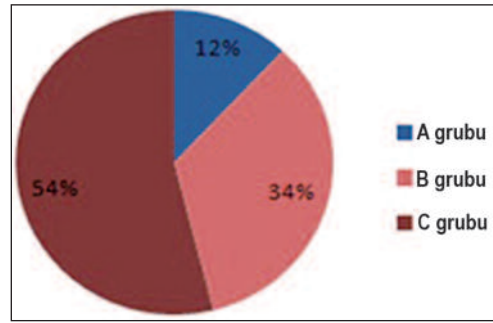
BULGULAR

Kontrol grubundaki olguların yaşı 42-65 yıl, hasta grubundaki olguların yaşı 42-64 yıl arasında değişmekte idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ve standart sapması 53,60 ve 5,99, hasta grubunda ise 55,16 ve 5,77 idi. Kontrol ve hasta grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,258 ve 0,860).

SDY, kontrol grubunu oluşturan bireylerin tümünde elde edilmiştir. Hasta grubunda ise 6 (%12) olguda SDY hem el ve hem ayakta kaydedilirken (A grubu), 17 (%34) olguda ise yalnızca elden SDY kaydı yapılmış, ayakta kayıt elde edilememiştir (B grubu). Yirmi yedi olguda (%54) ise ne elden ve ne de ayakta kayıt yapılamamıştır (C grubu) (Şekil 3). Ayaktan kayıt yapılabildiği halde elden SDY kaydı yapılamayan olgu yoktur.

SDY ile DM süresi ve biyokimyasal belirteçler [açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c] arasındaki ilişkiye bakıldığında, gerek B ve gerekse C grubundaki hastalarda hem AKŞ, hem de HbA1c düzeyleri A grubundaki hastalar ile kıyaslandığında daha yüksek ise de, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0,752 ve 0,441).

A hasta grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SDY latans uzaması hem el hem de ayakta



ŞEKİL 3: Hasta grubunda sempatik deri yanıtı (SDY) sonuçları.

A hasta grubu: El ve ayakta SDY (+) olanlar; **B hasta grubu:** Elde SDY (+) ayakta SDY (-), **C hasta grubu:** El ve ayakta SDY (-) olanlar.

(Renkli hal için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/tip-bilimleri-dergisi/1300-0292/>)

saptanırken, SDY amplitüd değerinde düşme sadece ayakta bulundu (Tablo 1). Bu bulgular, bize SDY etkilenmenin alt ekstremitelerden başladığını, ve ilk etkilenmenin amplitüd düşüklüğü şeklinde tezahür ettiğini düşündürdü.

Ayrıca B grubu [elde SDY (+) ayakta SDY (-)] ile kontrol grubu kıyaslandığında, hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla latans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı halde amplitüd değerleri bakımından anlamlı fark olduğu, hasta grubunda amplitüd değerlerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu saptandı (Tablo 2).

SDY (+) ve SDY (-) olan hasta gruplarında SAS skorları karşılaştırıldığında, otonom test skoru SDY (-) grupta anlamlı düzeyde yüksek saptandı (Tablo 3).

RR interval değişkenliği (RRIV): Hasta ve kontrol gruplarında istirahat esnasında (R) ve derin

TABLO 1: Kontrol grubu ile A hasta grubunun sempatik deri yanıtı latans ve amplitüd değerlerinin kıyaslaması (kıyaslamada sol taraf kullanıldı).

	Kontrol (n=30)		Hasta (n=6)		p
	Ort±SS	Med (min-maks)	Ort±SS	Med (min-maks)	
Latans(sn)					
El	1,20± 0,34	1,30 (0,50-1,60)	1,48± 0,17	1,45 (1,30-1,80)	0,016
Ayak	1,75± 0,27	1,75 (1,10-2,50)	1,98± 0,98	1,95 (1,90-2,10)	0,005
Amplitüd (mv)					
El	2,06± 0,91	1,99 (0,21-3,50)	1,66± 0,93	1,69 (0,35-3,18)	0,287
Ayak	1,28± 0,95	1,23 (0,23-4,38)	0,50 ± 0,18	0,46 (,24-0,78)	0,014

İstatistiksel analizde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

A hasta grubu: El ve ayakta sempatik deri yanıtı (+) olanlar; Ort±SS: Ortalama±standart sapma; min-maks: Minimum-maksimum.

TABLO 2: Kontrol grubu ile B hasta grubunun latans ve amplitüd değerlerinin kıyaslaması.

	Kontrol (n=30)		Hasta(n=17)		p
	Ort±SS	Med (min-maks)	Ort±SS	Med (min-maks)	
Amplitüd (mv) Sağ el	2,16± 1,30	2,0 (0,47-4,97)	0,90± 0,78	0,79 (0,16-3,48)	<0,001
Latans (sn) Sağ el	1,25± 0,34	1,40 (0,40-1,60)	1,39± 0,19	1,40 (1,00-1,70)	0,412

İstatistiksel analizde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

B hasta grubu: Elde sempatik deri yanıtı (+) ayakta sempatik deri yanıtı (-); Ort±SS: Ortalama±standart sapma; min-maks: Minimum-maksimum.

TABLO 3: Sempatik deri yanıtı pozitif ve negatif olan hasta gruplarında SAS test skorlarının karşılaştırılması.

	SDY (+) (n=6)		SDY (-) (n=44)		p
	Ort ± SS	Med (min-maks)	Ort ± SS	Med (min-maks)	
SAS	8,2±8,8	8 (0-24)	17,1±10,0	15 (0-41)	0,036

İstatistiksel analizde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

SDY: Sempatik deri yanıtı; SAS: Survey of Autonomic Symptom; Ort±SS: Ortalama±standart sapma; min-maks: Minimum-maksimum.

TABLO 4: Kontrol ve hasta grubunda RR interval parametre değerlerinin karşılaştırılması.

RRIV(%)	Kontrol		Hasta		p
	Ort±SS	Med (min-maks)	Ort±SS	Med (min-maks)	
R	11,53±4,05	11,0 (6-23)	6,06±3,08	6 (1-14)	<0,001
D	19,40±5,62	19,0 (10-34)	9,36±3,81	9,5 (1-16)	<0,001
D- R	7,90±2,70	7,0 (3-15)	3,36±2,14	3,0 (3-10)	<0,001
D/R	1,73±0,29	1,69 (1,25-2,57)	1,7±0,5	1,69 (1,25-2,57)	0,044

İstatistiksel analizde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

RRIV: RR interval değişkenliği; R: Resting: istirahat esnasında; RRIV, D: Deep breathing: derin solunum esnasında; RRIV, D-R: RRIVD ve RRIVR arasındaki fark; D/R: RRIVD ve RRIVR oranı; Ort±SS: Ortalama±standart sapma; min-maks: Minimum-maksimum.

solunum sırasındaki (D), iki değişkenliğin farkı (D-R) ve oranı (D/R) karşılaştırıldı. Bütün parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark bulundu, ancak bu anlamlılık D/R'de diğer 3 parametreye kıyasla daha düşüktü (Tablo 4).

RRIV'nin tüm parametreleri ile SAS skoru arasındaki korelasyona bakıldığında R,D ve D-R arasında anlamlı düzeyde negatif korelasyon tespit edilirken, D/R ile aralarında anlamlı düzeyde bir korelasyon saptanmadı (Tablo 5).

RRIV'nin özgüllük (spesifite) ve duyarlılık (sensitivite), pozitif tanı değeri (positive predictive value: PPV), negatif tanı değeri (negative predictive value: NPV), eğri altı alan (area under curve: AUC), eşik (cut-off) değerleri ve istatistiksel analiz sonuçları tabloda belirtilmiştir. Değişik parametrelere ait AUC birbiriyle kıyaslandığında, D ve D/R ile diğer parametreler arasında anlamlı fark bulundu. Bu bize en yüksek tanısal değere sahip RRIV parametrelerinin D ve D-R olduğunu göstermiştir (Tablo 6, Şekil 4).

TABLO 5: RR interval değişkenliği (RRIV) parametrelerine ait değerlerin SAS skoru ile korelasyonu.

	R		D		D-R		D/R	
	r	p	r	p	r	p	r	p
SAS	-0,614	<0,001	-0,724	<0,001	-0,640	<0,001	-0,175	0,121

- Negatif korelasyon.

SAS: Survey of Autonomic Symptom; R: Resting: istirahat esnasında; RRIV, D: Deep breathing: derin solunum esnasında; RRIV, D-R: RRIVD ve RRIVR arasındaki fark; D/R: RRIVD ve RRIVR oranı.

TABLO 6: RR interval değişkenliği parametrelerinin tanı değerlerinin karşılaştırılması.

	Cut off	AUC	AUC için		p	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV
			%95 güven sınırı (alt sınır)	%95 güven sınırı (üst sınır)					
R	8	0,864	0,745	0,923	<0,001	0,83	0,70	0,63	0,88
D	14	0,948	0,842	0,969	<0,001	0,83	0,82	0,74	0,89
D-R	6	0,916	0,809	0,954	<0,001	0,83	0,90	0,83	0,90
D/R	1,5	0,634	0,428	0,663	0,015	0,67	0,60	0,50	0,75
p		*							

AUC: Area under curve (eğri altı alan); PPV: Pozitif prediktif değer, NPV: Negatif prediktif değer

*Parametreler arası farklara ait p değerleri: R ile D: 0,003; R ile D-R: 0,301; R ile D/R: 0,008; D ile D-R: 0,253; D ile D/R: <0,001; D-R ile D/R: <0,001.

RRIV'ye ait değişik parametreler ile DM süresi ve biyokimyasal değerler (AKŞ, HbA1c) ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı (p değerleri sırasıyla 0,557, 0,339 ve 0,187).

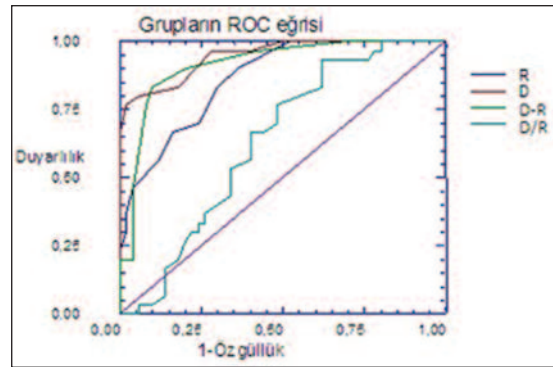
Kontrol grubunda RRIV parametre değerleri ile QTc/QTcd değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı (R, D, D-R, D/R ile QTc arasındaki korelasyonlarda p değerleri sırasıyla 0,866, 0,784, 0,672, 0,577'dir. R, D, D-R, D/R ile QTcd arasındaki korelasyonlarda p değerleri ise sırasıyla 0,403, 0,252, 0,274, 0,830'dur).

Hasta grubunda QTc ve QTcd değerleri kontrol grubuna kıyasla artmış olarak bulundu (Tablo 7).

QTc ve QTcd değerlerinin SAS skoru ile korelasyon gösterdiği saptandı (Tablo 8).

Hasta grubunda, hipertansif olgularla hipertansif olmayan olgular QTc ve QTcd değerleri bakımından karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0,215 ve 0,739). Bu bulgu, QTc ve QTcd değerlerindeki artışın hipertansiyondan bağımsız olduğunu gösterdi.

QTc/QTcd'nin özgüllük ve duyarlılık oranlarının yüksek olduğu belirlendi. Her iki testin de

**ŞEKİL 4:** RR interval değişkenliği parametrelerinin tanı değerlerinin karşılaştırılması.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/tip-bilimleri-dergisi/1300-0292/>)

yüksek düzeyde tanı değerine sahip olduğu saptandı. Ancak tanı değeri açısından testler arasında farklılık bulunmadı (Tablo 9, Şekil 5).

TARTIŞMA

DON, tüm sistemleri etkileyerek mortalite ve morbidite artışına neden olabilmektedir. Diyabetin diğer ciddi komplikasyonlarına oranla daha sık gözden kaçmaktadır. Diyabetik otonom nöropatinin klinik önemi anlaşıldıkça teşhisi için gerekli testlerin önemi ve uygulaması da paralel bir şekilde artmaktadır.

TABLO 7: Kontrol ve hasta gruplarına ait düzeltilmiş QT (QTc) ve düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) değerlerinin karşılaştırılması.

	Kontrol		Hasta		P
	Ort ± SS	Med (min-maks)	Ort ± SS	Med (min-maks)	
QTc (msn)	367,8±27,90	371 (288-408)	394,2±29, 73	393,5 (326-515)	<0,001
QTcd (msn)	43,8±3,50	43 (39-54)	54,0±16, 67	49 (34-97)	<0,001

İstatistiksel analizde Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Ort±SS: Ortalama±standart sapma; min-maks: Minimum-maksimum.

TABLO 8: Düzeltilmiş QT (QTc) ve düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) değerlerinin SAS skoru ile korelasyonu.

	QTc		QTcd	
	r	p	r	p
SAS	0,436	<0,001	0,348	0,002

SAS: Survey of Autonomic Symptom.

SDY, ilk olarak 1984 yılında elektrofizyoloji laboratuvarlarında Shahani ve ark. tarafından kayıtlarıdır.¹² Araştırmacılar SDY'nin demiyelini- zan hastalıklardan ziyade, aksonal nöropatiye neden olan hastalıklarda etkilendiği sonucuna varmışlardır. Ayrıca ince myelinli ve myelinsiz otonomik fonksiyonu olan sinir aksonlarının hasarının SDY kaybına neden olduğunu bildirmişlerdir.¹²

Shahani ve ark.nın 1990 yılında yaptığı diğer bir çalışmada ise, sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu ile periferik nöropatisi tanısı almış hasta grubunda SDY verileri karşılaştırılmıştır.¹³ Kontrol grubundaki bütün hastalarda SDY kayıt edilebilirken, hasta grubunun önemli bir yüzdesinde SDY kaydı yapılamamışlardır. Bu hastaların büyük bir kısmında otonom nöropati yakınmasını olduğundan, SDY kaybının otonom nöropati varlığı ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.¹³

Bizim çalışmamızda 44 (%88) hastada ya sadece ayakta veya hem el ve hem de ayakta SDY kaydedilememiştir. Bu hastalardan yalnızca bir tanesinde otonomik sinir sistemi tutuluşuna ait herhangi bir yakınma yok iken, diğer 43 olguda bir veya daha fazla sisteme yönelik otonomik yakınmaları mevcut idi. Otonomik yakınması olan hastaların ise %91,5'inde SDY kaydedilemedi. Soliven

ve ark. SDY elde edilemeyen diyabetik nöropatili hastaların %90'ında otonom sinir sisteminin bozukluğunu gösteren yakınma mevcut olduğunu gösterdiler.¹⁴ Otonomik yakınması olan hastaların %75,6'sında SDY elde edememişlerdir.¹⁴ Benzer şekilde yapılan birçok çalışmada da SDY kaybının otonomik disfonksiyon varlığı ile ilişkili olduğu, diyabetik otonom nöropatili hastalarda büyük oranda elde edilemediği, ve otonomik fonksiyonların belirlenmesinde duyarlı bir test olduğu bildirilmiştir.^{7,14-18}

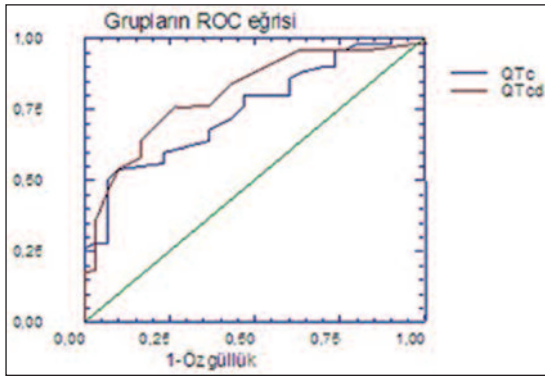
Çalışmamızda, 17 (%34) hastada sadece alt ekstremitede, 27 (%54) hastada ise hem alt ve hem de üst ekstremitede SDY kaydı yapılamamıştır. Üst ekstremiteden SDY kaydı yapılamadığı halde alt ekstremiteden kayıt yapılabilen olgu yoktur. Braune ve Horter tarafından yapılan çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.¹⁶ Bu da bize etkilenenin ilk olarak alt ekstremitelerden başladığını, daha sonra üst ekstremitelere geçtiğini düşündürmüştür.

Literatürde SDY'nin değerlendirilmesinde hangi parametrenin dikkate alınması gerektiği konusunda bir fikir birliği yoktur. Bazı otörler yalnızca SDY kaybının anormal bulgu olarak kabul edilmesi gerektiğini bildirirken, bazıları iki taraf arasında %50'den fazla amplitüd farkını ve/veya latans farkını önermektedir.¹⁷⁻¹⁹ Diyabetik olgularda SDY'ye ait amplitüd ve latans değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Çalışmalardaki sonuçlar oldukça değişkendir. Huang ve ark. diyabetik nöropatisi olan hastalar ile kontrol grubunun SDY'sinin amplitüdünü karşılaştırdıkları çalışmada, gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır.²⁰ Braune ve Horter ise diyabetik nöropatili vakalarda kontrol grubuna

TABLO 9: Düzeltilmiş QT (QTc) ve düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) tanı değerlerinin karşılaştırılması.

	Cut-off	AUC	AUC için		p	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV
			%95 güven sınırı (alt sınır)	%95 güven sınırı (üst sınır)					
QTc	372	0,750	0,613	0,832	<0,001	0,80	0,53	0,74	0,62
QTcd	46	0,807	0,609	0,813	<0,001	0,76	0,73	0,83	0,65
p		0,312							

AUC: Area under curve (eğri altı alan); PPV: Pozitif prediktif değer; NPV: Negatif prediktif değer.



ŞEKİL 5: Düzeltilmiş QT (QTc) ve düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) tanı değerlerinin karşılaştırılması.

(Renkli hali için Bkz. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/tip-bilimleri-dergisi/1300-0292/>)

göre amplitüd değerini daha düşük saptamıştır.¹⁶ Amplitüdle ilgili anlamlı bir düşüklük tespit eden başka çalışmalar da vardır.^{7,14,17,21} Latans değeri ise Braune ve Horter'ın çalışmasında kontrol grubuna göre uzamış bulunurken, Soliven ve ark.nın çalışmasında ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.^{14,16} Yapılan diğer çalışmaların bazılarında latansın anormal olarak uzadığı gözlenmiştir.^{20,21} Buna karşın, anlamlı farklılık saptanmayan çalışma da vardır.¹²

Bizim çalışmamızda hasta grubunda 6 olguda SDY hem el ve hem de ayaktan kaydedildi. Latans ve amplitüd değerleri kontrol grubunun latans ve amplitüd değerleri ile karşılaştırıldı. Hasta grubunda alt ekstremite SDY kayıtları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında amplitüd değerleri düşük, latans değeri ise uzamış olarak saptandı. Ayrıca hastalarımızdan sadece üst ekstremitelerde SDY elde edilebilen hasta grubundaki olguların latans ve amplitüd değerleri, kontrol grubunun üst ekstremitelerde latans ve amplitüd değerleri ile karşılaştırıldığında, latans değerinde anlamlı düzeyde değişiklik saptanmazken, amplitüd değerinde anlamlı düzeyde düşüklük saptandı. Tüm bu sonuçlar aslında etkilenmenin amplitüd düşüklüğü ile başladığını, ve ardından yanıtın kaybolduğunu düşündürmüştür. Soliven ve ark.nın yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur.¹⁴

SDY elde edilebilen ve elde edilemeyen gruplar karşılaştırıldığında da DM süresi, AKŞ ve HbA1c düzeyleri bakımından istatistiksel fark saptanmadı. Literatürde bazı çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer sonuçlar bulunmuştur.^{7,14,16,21}

Biz çalışmamızda SDY'nin kayıtlanabilirliğinin somatik lif tutulumu ile ilişkisine baktık. Gerek üst ekstremitelerde ve gerekse alt ekstremitelerde SDY elde edilebilen olgular ile elde edilemeyen olgular arasında DSAP ve BKAP amplitüdüleri bakımından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu da bize sempatik otonom lif etkilenmesinin somatik liflerdeki etkilenme şiddeti ile paralel gitmediğini gösterdi. Bu konuda yapılan diğer çalışmalardaki sonuçlar çelişkilidir. Örneğin bir çalışmada SDY'nin kaybı ile sinir iletimlerinin hızı ve motor/duyusal amplitüdüleri arasında korelasyon bulunamamıştır.¹⁴ Buna karşın bir başka çalışma, sinir iletim hızlarını SDY kaydedilemeyen grupta, diğer gruba göre anlamlı düzeyde düşük bulmuştur.¹⁵ Diğer bir çalışmada ise SDY'nin amplitüdü, diyabetik polinöropatisi olan hastalarda polinöropatisi olmayanlara göre düşük bulunmuştur. Bu bulgunun, somatik ve otonomik nöropati gelişiminin paralel olması ile açıklanmıştır.¹⁸

Shahani ve ark. 1990 yılında yaptıkları çalışmada, otonom disfonksiyonun araştırılmasında SDY testinin tek başına yeterli olamayacağını vurgulamışlardır. Zira SDY yalnızca sempatik sinir sistemin değerlendirilmesine olanak sağlar. Bu testle birlikte parasempatik sinir sisteminin de değerlendirilmesi için ek test önermektedirler.¹³ Otonom nöropatinin araştırıldığı birçok hastalık grubunda da her iki test birlikte çalışılmış, ve nöropati varlığına her iki testin sonuçlarına göre karar verilmiştir. Bu çalışmalarda sempatik sinir sistemine yönelik sempatik deri yanıtı kullanılırken, parasempatik sinir sisteminin değerlendirilmesinde RRIV kullanılmıştır.²²⁻²⁴

Shahani ve ark.nın 1990 yılında periferik nöropatili hasta grubunda yaptığı çalışmada otonomik nöropati yakınması olsun veya olmasın RRIV'nin kontrol grubuna kıyasla istirahatta ve derin solunuma yanıtında azalma tespit edilmiştir. Bu yanıtta azalmanın otonom fonksiyon bozukluğu olan nöropati vakalarında olmayanlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlarla disotonomik yakınması olmayan nöropati grubunda aslında subklinik bir vagal nöropatinin var olduğu kanaatine varılmıştır. Aynı çalışmada derin solunum sırasın-

daki RRIV ile istirahatteki RRIV'nin farkı (D-R) ve oranı (D/R) gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Derin solunum ve istirahattaki RRIV farkı, hem otonomik yakınması olan hem de otonomik yakınması olmayan grupta kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Ayrıca otonomik yakınması olan grupta olmayan gruba göre de düşük bulunmuştur. Ancak D/R bakıldığında, otonomik yakınması olan ve olmayan grupta ne kendi aralarında ne de kontrol grubuna göre anlamlılık gösteren bir farklılık saptanmamıştır.¹³

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarına ait RRIV parametrelerine ait değerler karşılaştırıldığında, D/R dışında bütün parametrelerde istatistiksel olarak çok anlamlı fark bulunmuştur. D/R değerleri bakımından iki grup arasındaki fark ise istatistiksel olarak daha düşük düzeyde anlamlı saptanmıştır.

Akyüz ve ark. RRIV'nin normal değerlerinin sağlıklı çocuklarda, adölesan ve yetişkin bireylere göre belirgin olarak yüksek olduğunu saptamışlardır.²⁵ Shahani ve ark.nın çalışmasında da benzer veriler elde edilmiştir. Bu çalışmada yaş aralığı 15-73 yıl arasında değişen sağlıklı bireylerde RRIV değerlerinin yaş ile negatif bir korelasyon gösterdiği, yaş ilerledikçe RRIV değerlerinde düşme olduğu saptanmıştır.¹³ Bu çalışmada yaş ile RRIV değerleri arasında korelasyon tespit edilmemiştir. Bunun, kontrol grubundaki olguların yaş aralığının az (42-65 yıl) olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Ayrıca vaka sayısının göreceli olarak düşük olması da sonuca etkilemiş olabilir.

RRIV'nin değişik parametrelerindeki özgüllük ve duyarlılık oranlarına bakıldığında, en yüksek özgüllük ve duyarlılık oranlarına sahip parametreler D ve D-R idi. Ancak D/R için bu oranlar düşük düzeyde bulundu.

RRIV'nin; DM süresi, AKŞ, HbA1c ve nöropati şiddeti ile ilişkisine baktığımızda, aralarında bir korelasyon bulamadık. Ayrıca somatik sinir sisteminin DSAP ve BKAP amplitüdüleri ile ilişkisine baktığımızda, anlamlı bir korelasyon saptamadık. Bu bulgu daha önce yapılan bir başka çalışma bulgusu ile uyuşmamaktadır.²⁶

Bizim çalışmamızda hasta grubunda otonom nöropatiyi değerlendirirken sempatik sinir sistemi SDY ile, parasempatik sinir sistemi ise RRIV ile değerlendirildi. Buna ek olarak, QT aralığını da değerlendirmeye aldık.

EKG'de QT intervalinin süresi, ventrikül kasındaki ortalama aksiyon potansiyel süresini temsil etmektedir. Bu sürenin uzaması ventriküler aritmilere neden olmakta ve ani ölümlerin patogeneğinde önemli yer almaktadır.²⁷⁻²⁹

On iki derivasyonlu EKG'de maksimum QT ile minimum QT'nin farkı olarak tanımlanan QTd'nin, repolarizasyondaki heterojiniteyi yansıttığı kabul edilmektedir.³⁰

QT aralığı kalp hızı ile değişmekte olup; taşikardi QT süresini kısaltırken, bradikardi uzatmaktadır. Bu nedenle hesaplanan değer normal veya anormal olduğunu söylemek için kalp hızına göre QT değerinin düzeltilmesi gerekmektedir.^{9,27,28}

Çalışmalarda QTc'nin normal üst sınır değeri 440 ms olarak alınırken, QTd için belirlenmiş kesin bir sınır değer söz konusu değildir. Erişkinler ve çocuklardan oluşan 3000 kişinin üzerinde yapılan geniş çaplı bir çalışmada, QTd'de normalin üst sınırı yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak 50 msn bulunmuştur.³¹ Rotterdam çalışmasında ise, 55 yaş üzeri 5000 kişinin 4 yıllık takibinde, QTcd'nin 60 msn'nin üzerinde olmasının kardiyak mortalite için güçlü bir gösterge olduğu belirtilmiştir.³² Üç binin üzerinde olguda yapılan bir başka çalışmada ise QTd's, 80 msn üzerinde olanların, 30 msn olanlara göre daha yüksek bir kardiyak mortalite ve morbiditeye sahip olduğu gösterilmiştir.³³ Bizim kontrol grubunda tespit ettiğimiz üst değerlerler (ortalama+2,5 standart sapma) QTc için 438 msn, QTcd için ise 53 msn olup, yukarıda söz konusu çalışmalardan elde edilen sonuçlara çok yakındır.

Çalışmamızda kontrol grubunda QTc değeri 440 msn üzerinde olan olgu tespit edilmemiştir. Sadece bir olguda QTcd değeri 50 msn'nin üzerinde bulunmuştur. Hasta grubunda 3 (% 6) hastada QTc değeri 440 msn'nin üzerinde, 18 (%36) hastada QTcd değeri 50 msn'nin üzerinde bulunmuştur. Sadece QTc dikkate alındığında, olgularda QT uza-

ması ile ilişkili olarak ortaya çıkan aritmi riskinin atlanabileceği, bu nedenle mutlaka QTcd ile beraber değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Çalışmamızda QTcd'nin duyarlılığının QTc'ninkine çok yakın olduğunu, ancak özgülüğünün daha yüksek olduğunu (%53'e karşın %73) belirledik. Ancak iki test arasında tanısal açıdan birbirine üstünlük saptanmadı.

Diyabetik hastalarda yapılmış ve hem QTc ve hem de QTcd dispersiyonundaki sürenin artışının kardiyak otonom nöropati ile olan ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar vardır.^{28,29,34-37}

DM tanısı ile izlenen hastalarda yapılan bir çalışmada, QTc ve QTcd değerlerinin sağlıklı bireylere göre belirgin olarak arttığı bulunmuştur. Aynı zamanda otonom nöropati bulgusu olan hastalarda nöropati bulgusu olmayanlara göre QTc ve QTcd değerlerinde artış saptanmıştır. Araştırmacılar QTd değerlerindeki bu artışın sempatik sinir sistemi disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.³⁸ Aynı şekilde planlanan bir başka çalışmada ise QTcd değerleri için benzer sonuçlar elde edilmiştir.²⁸ QTc'nin parasempatik disfonksiyonu yansıttığını, QTcd'nin ise hem sempatik hem de parasempatik disfonksiyon ile ilişkili olduğunu ileri süren araştırmacılar da vardır.³⁹

Bu çalışmada, hasta grubundaki hem QTc ve hem de QTcd değerlerinin kontrol grubu ile kıyaslandığında belirgin olarak uzadığı saptandı. Parasempatik fonksiyon göstergesi olarak kullanılan RRIV ile arasındaki ilişkiye bakıldı. Ancak ne QTc ne de QTcd değerleri ile değişik RRIV parametre değerleri arasında bir korelasyon bulunamadı..

Hipertansiyonun QT üzerine etkisi olabileceği düşünülerek, hipertansif ve normotansif hasta grupları birbiri ile kıyaslandı. Ayrıca normotansif hastaların QTc ve QTcd değerleri ile kontrol grubuna ait değerler karşılaştırıldı. Her iki mukayesede de anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuçlar, QTc ve QTcd değerlerinde saptanan artışın hipertansiyondan bağımsız olduğunu göstermiştir. Bu sonuç daha önce yayınlanan benzer çalışma sonuçları ile uyumludur.^{35,40} Ancak hipertansif hastalarda QTd değerlerinde artış olduğunu gösteren çalışmalar da vardır.^{38,41}

Çalışmamızda, hasta grubunda ne QTc ne de QTcd değerleri ne de RRIV değerleri ile DM süresi, biyokimyasal parametreler (AKŞ, HbA1c seviyesi) arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi. Literatür gözden geçirildiğinde sonuçların birbiriyle örtüşmediği görülmektedir. Örneğin, tip 1 DM ile izlenen 60 çocuk ve adolesan üzerinde yapılan bir çalışmada, gerek QTc ve gerekse QTcd'nin metabolik kontrol (HbA1c), yaş ve hastalık süresi ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir.⁴² Diğer taraftan 186 erişkin tip 2 DM hastasında yapılan bir başka çalışmada ise, QTc ile hastalık süresi arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur.⁴³

Çalışmamızda otonomik yakınması olan olgularda SDY'ye kayıt edilemedi veya RRIV parametrelerinden D'de düşüklük saptandı. Sonuç olarak, SAS testine göre otonom nöropati tanısı konduğu halde, her iki testin normal olduğu vaka yoktur. Bu nedenle bizim çalışmamızda da literatürdeki diğer çalışmalarda gibi otonom nöropatinin tanısı için SDY ve RRIV testlerinin birlikte değerlendirilmesi gerektiğini göstermiştir.

Diyabetik nöropati olgularına uyguladığımız bu iki test yanında, üçüncü test olarak düzeltilmiş QT aralığını ve düzeltilmiş QT dispersiyonunun otonom nöropati olgularında normalden belirgin olarak sapma gösterdiği tespit edildi. Bu nedenle QT intervali ve interval dispersiyonunun diğer iki test gibi otonom nöropati tanısında değerli katkılar sağladığına karar verildi. Literatür taramasında, çeşitli nedenlere bağlı 37 polinöropati olgusunda SDY ve RRIV testlerine ek olarak QT dispersiyonunun da araştırıldığı tek bir çalışma bulundu. Bu çalışmanın sonuçları da çalışmamıza benzer şekilde, disotonominin varlığının araştırılmasında QT dispersiyonunun araştırılmasının tanıya önemli katkı sağladığını göstermiştir.⁴⁴

SONUÇ

Sempatik deri yanıtı, RR aralık değişkenliği ve QT dispersiyonu, diyabetik otonom nöropatinin varlığının araştırılmasında tanı değeri yüksek olan testlerdir. Bu testlerin birlikte kullanılması yararlıdır.

KAYNAKLAR

1. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26(5):1553-79.
2. Türkdoğan D, Akyüz G. [Electrophysiology of autonomic nervous system]. Akyüz G, editör. *Elektrodiagnoz*. 1. Baskı. Ankara: Güneş kitabevi; 2003. p. 437- 60.
3. Ropper AH, Samuels MA. [The autonomic nervous system diseases]. Emre M, çeviri editörü. *Adam's and Victor' s Principles of Neurology*. 9. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2011. p. 505- 35.
4. Akyüz G, Akdeniz Leblebicier M. [Anatomy and assesment of the autonomic nervous system]. *Turk J Phys Med Rehab* 2012;58(Suppl 1):1-5.
5. Zilliox L, Peltier AC, Wren PA, Anderson A, Smith AG, Singleton JR, et al. Assessing autonomic dysfunction in early diabetic neuropathy: the Survey of Autonomic Symptoms. *Neurology* 2011;76(12):1099-105.
6. Kucera P, Goldenberg Z, Kurca E. Sympathetic skin response: review of the method and its clinical use. *Bratisl Lek Listy* 2004;105(3):108-16.
7. Takebayashi K, Aso Y, Sugita R, Takemura Y, Inukai T. Relationship between sympathetic skin response and power spectral analysis of heart rate variation in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004;18(4):224-8.
8. Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285(6346):916-8.
9. Veglio M, Giunti S, Stevens LK, Fuller JH, Perin PC; EURODIAB IDDM Complications Study Group. Prevalence of Q-T interval dispersion in type 1 diabetes and its relation with cardiac ischemia: the EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 2002;25(4):702-7.
10. Sahu P, Lim PO, Rana BS, Struthers AD. QT dispersion in medicine: electrophysiological holy grail or fool's gold? *QJM* 2000;93(7):425-31.
11. Psallas M, Tentolouris N, Papadogiannis D, Doulgerakis D, Kokkinos A, Cokkinos DV, et al. QT dispersion: comparison between participants with Type 1 and 2 diabetes and association with microalbuminuria in diabetes. *J Diabetes Complications* 2006;20(2):88-97.
12. Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response—a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47(5):536-42.
13. Shahani BT, Day TJ, Cros D, Khalil N, Kneebone CS. RR interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. *Arch Neurol* 1990;47(6):659-64.
14. Soliven B, Maselli R, Jaspan J, Green A, Graziano H, Petersen M, et al. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1987;10(8):711-6.
15. Niakan E, Harati Y. Sympathetic skin response in diabetic peripheral neuropathy. *Muscle Nerve* 1988;11(3):261-4.
16. Braune HJ, Horter C. Sympathetic skin response in diabetic neuropathy: a prospective clinical and neurophysiological trial on 100 patients. *J Neurol Sci* 1996;138(1-2):120-4.
17. Bölük A, Ekmekçi H, Şavlı H, Özcan C, Aladağ M, Müftüoğlu M, et al. The investigation of sympathetic skin response in diabetic neuropathy. *Journal of Turgut Özal Medical Center* 1996;3(4):324-7.
18. Toyokura M, Takeda H. Waveform of sympathetic skin response in diabetic patients. *Clin Neurophysiol* 2001;112(7):1229-36.
19. Ertekin C. [Diabetic neuropathy]. *Santral ve Periferik EMG*. 1. Baskı. İzmir: Meta; 2006. p.212-28.
20. Huang YN, Jia ZR, Shi X, Sun XR. Value of sympathetic skin response test in the early diagnosis of diabetic neuropathy. *Chin Med J (Engl)* 2004;117(9):1317-20.
21. Levy DM, Reid G, Rowley DA, Abraham RR. Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(10):902-8.
22. Tan J, Akin S, Beyazova M, Sepici V, Tan E. Sympathetic skin response and R-R interval variation in rheumatoid arthritis. Two simple tests for the assessment of autonomic function. *Am J Phys Med Rehabil* 1993;72(4):196-203.
23. Sharma KR, Romano JG, Ayyar DR, Rotta FT, Facca A, Sanchez-Ramos J. Sympathetic skin response and heart rate variability in patients with Huntington disease. *Arch Neurol* 1999;56(10):1248-52.
24. Zakrzewska-Pniewska B, Jedras M. Is pruritus in chronic uremic patients related to peripheral somatic and autonomic neuropathy? Study by R-R interval variation test (RRIV) and by sympathetic skin response (SSR). *Neurophysiol Clin* 2001;31(3):181-93.
25. Akyüz G, Türkdoğan-Sözüer D, Turan B, Canbolat N, Yılmaz I, Us O, et al. Normative data of sympathetic skin response and RR interval variation in Turkish children. *Brain Dev* 1999;21(2):99-102.
26. Nogués MA, Ståhlberg EV. Automatic analysis of heart rate variation: II. Findings in patients attending an EMG laboratory. *Muscle Nerve* 1989;12(12):1001-8.
27. Aytemir K, Aksöyek S, Ozer N, Gürlek A, Oto A. QT dispersion and autonomic nervous system function in patients with type 1 diabetes. *Int J Cardiol* 1998;65(1):45-50.
28. Shimabukuro M, Chibana T, Yoshida H, Nagamine F, Komiya I, Takasu N. Increased QT dispersion and cardiac adrenergic dysinnervation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 1996;78(9):1057-9.
29. Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick DS. Re-assessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2000;23(2): 241-7.
30. Veglio M, Bruno G, Borra M, Macchia G, Barger G, D'Errico N, et al. Prevalence of increased QT interval duration and dispersion in type 2 diabetic patients and its relationship with coronary heart disease: a population-based cohort. *J Intern Med* 2002;251(4):317-24.
31. Macfarlane PW, McLaughlin SC, Rodger JC. Influence of lead selection and population on automated measurement of QT dispersion. *Circulation* 1998;98(20):2160-7.
32. de Bruyne MC, Hoes AW, Kors JA, Hofman A, van Bommel JH, Grobbee DE. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study. *Circulation* 1998;97(5): 467-72.
33. Elming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Køber L, Kircshoff M, et al. The prognostic value of the QT interval and QT interval dispersion in all-cause and cardiac mortality and morbidity in a population of Danish citizens. *Eur Heart J* 1998;19(9):1391-400.
34. Wei K, Dorian P, Newman D, Langer A. Association between QT dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(4):859-63.
35. Cardoso C, Salles G, Bloch K, Deccache W, Siqueira-Filho AG. Clinical determinants of increased QT dispersion in patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2001;79(2-3): 253-62.
36. Metin M, Uluçam M, Aksoy A, Çakır N, Çengel A, Dörtlemeç Ö, et al. [QTc prolongation in diabetic cardiac autonomic neuropathy]. *Türkiye Klinikleri J Cardiol* 1991;4(4):246-50.
37. Pappachan JM, Sebastian J, Bino BC, Jayaprakash K, Vijayakumar K, Sujathan P, et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. *Postgrad Med J* 2008;84(990):205-10.

38. Takebayashi K, Sugita R, Tayama K, Aso Y, Takemura Y, Inukai T. The connection between QT dispersion and autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111(6):351-7.
39. Takahashi N, Nakagawa M, Saikawa T, Watanabe M, Ooie T, Yufu K, et al. Regulation of QT indices mediated by autonomic nervous function in patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol* 2004;96(3):375-9.
40. Perkiömäki JS, Ikäheimo MJ, Pikkujämsä SM, Rantala A, Lilja M, Kesäniemi YA, et al. Dispersion of the QT interval and autonomic modulation of heart rate in hypertensive men with and without left ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996;28(1):16-21.
41. Mayet J, Shahi M, McGrath K, Poulter NR, Sever PS, Foale RA, et al. Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension. *Hypertension* 1996;28(5):791-6.
42. Suys BE, Huybrechts SJ, De Wolf D, Op De Beeck L, Matthys D, Van Overmeire B, et al. QTc interval prolongation and QTc dispersion in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2002;141(1):59-63.
43. Khoharo HK, Halepoto AW. QTc-interval, heart rate variability and postural hypotension as an indicator of cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetic patients. *J Pak Med Assoc* 2012;62(4):328-31.
44. Parisi L, Valente G, Serrao M, Castagnoli C, Cardinali P, Valletta L, et al. RR interval variation, sympathetic skin reflex and QT dispersion in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999;39(8):461-8.