

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNİN
DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA
KARDİYAK OTONOM NÖROPATİ ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. GÜLŞAH BOZ

İSTANBUL - 2012

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNİN
DİABETES MELLİTUS TANILI HASTALARDA
KARDİYAK OTONOM NÖROPATİ ÜZERİNE ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. GÜLŞAH BOZ

Danışman

Doç.Dr. HİLMİ ÇİFTÇİ

İSTANBUL – 2012

TEŞEKKÜRLER

Hastanemizde düzenli bir çalışma ortamı sağlayan değerli başhekimimiz Sn. Prof. Dr. Ali Rıza Odabaş'a, önceki başhekimimiz ve şimdiki rektörümüz Sn. Prof. Dr. Hamit Okur'a,

Asistanlık eğitimim süresince her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, kendisini her zaman yanımda hissettiğim, her zaman hoşgörülü ve sevecen olan, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum değerli hocam eğitim sorumlumuz Sn. Doç. Dr. Hilmi ÇİFTÇİ'ye,

İç Hastalıkları ihtisasım sırasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Anabilim Dalı Başkanı'mız Sn. Prof. Dr. Aytekin OĞUZ'a,

Asistanlar arasında düzenli bir çalışma ortamı sağlayan eğitim görevlimiz Sn. Doç. Dr. Mehmet Uzunlulu'ya,

Birlikte çalıştığımız dönemde her konuda yardım ve bilgilerini esirgemeyen, sevgi ve desteğini gördüğüm Sn. Uzm. Dr. Nail BAMBUL'a, çalışma imkanı bulduğum Sn. Uzm. Dr. Zeynep ENGİN SAÇAR'a ve Sn. Uzm. Dr. Mehmet Emin CENGİZHAN'a,

Eski 4. İç Hastalıkları Klinik Şefi Sn. Uzm. Dr. Yavuz ERYILMAZ'a, her zaman saygıyla anacağım merhum hocamız I.Dahiliye Klinik Şefi Dr. Durmuş ŞENDAĞ'a, kısa süreli de olsa rotasyonlarımda birlikte çalışma imkanı bulduğum hastanemiz Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Haluk VAHABOĞLU'na ve eğitim görevlisi Sn. Doç. Dr. Nail ÖZGÜNEŞ'e, Radyoloji Kliniği Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Murat ACAR'a, S.B. Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Klinik Şefi Sn. Doç. Dr. Benan ÇAĞLAYAN'a, S.B. Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi eğitim sorumlusu Sn. Doç. Dr. Cevat KIRMA'ya,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Beraber çalışma imkanı bulduğum tüm uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve hastane personeline,

Bugünlere gelmemde her türlü fedakarlığı yapan, her zaman yanımda olan anneme, babama, kardeşlerime, en kötü zamanlarımda engin sabrı ve hoşgörüsüyle desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime, varlığıyla bize neşe kaynağı olan biricik kızıma teşekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar	v
ŞEKİLLER	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
DİABETES MELLİTUS	2
DİABETİK OTONOM NÖROPATİ	11
KARDİYOvASKÜLER OTONOM NÖROPATİ	14
KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ	22
KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE OTONOM NÖROPATİ	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	41
7. KAYNAKLAR	42

KISALTMALAR

ACE	: Angiotensin Converting Enzim
ADA	: Amerikan Diabet Birliği (American Diabetes Association)
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
CAN	: Cardiyovaskuler Autonomic Neuropathy
CPE	: C Peptid
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
DMN(-)	: Kardiyak Otonom Nöropatisi Negatif Olanlar
DMN(+)	: Kardiyak Otonom Nöropatidi Pozitif Olanlar
DON	: Diabetik Otonom Nöropati
EASD	: Avrupa Diabet Araştırma Birliği (European Association for the Study of Diabetes)
EKG	: Elektrokardiogram
EPO	: Eritropoetin
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GFD	: Glomerüler Filtrasyon Değeri
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin (HemoglobinA1c)
HT	: Esansiyel Hipertansiyon
IDDM	: İnsuline Bağlı Diabetes Mellitus
ICA	: İslet Cell Antibody
IFG	: Bozulmuş Açlık Glikozu

IGT : Bozulmuş Glikoz Toleransı

KB : Kan Basıncı

KVONP :Kardiyovasküler Otonom Nöropati

KON : Kardiyovasküler Otonomik Nöropati

K-CPH : Karboksipeptdaz H

LADA : Latent Otoimmün Diabet

MODY : Gençlikte Erişkin Tipi Diabet

NIDDM : İnsuline Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus

OGTT : Oral Glikoz Tolerans Testi

OSS : Otonom Sinir Sistemi

SDBY : Son Dönem Böbrek Yetmezliği

SKB : Sistolik Kan Basıncı

TURDEP : Türkiye Diabet Epidemiyoloji Projesi

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR

Tablo 1:	Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması.....	4
Tablo 2:	Tip 2 DM Evrelemesi.....	7
Tablo 3:	Diabetes Mellitus Tanısı.....	8
Tablo 4:	KON ile ilişkili risk faktörleri.....	16
Tablo 5:	Kardiyovasküler Otonom Nöropati Testleri.....	20
Tablo 6:	Ewing Testi Skorlama Tablosu.....	20
Tablo 7:	Kronik Böbrek Yetmezliğinin Evreleri.....	22
Tablo 8:	KVONP'ye göre hastaların BMI, yaş, HT, cinsiyet, DM süre değerlendirilmesi.....	31
Tablo 9:	Kronik böbrek yetmezliği varlığına göre diabetik hastaların değerlendirilmesi.....	34

ŞEKİLLER

Şekil 1:	KVONP 'ye Göre BMI Değerleri Ortalaması.....	31
Şekil 2:	KVONP 'ye Göre Yaş Ortalamaları.....	32
Şekil 3:	Cinsiyete Göre KVONP Değerlendirilmesi.....	32
Şekil 4:	DM Süresine Göre KVONP Değerlendirilmesi.....	33
Şekil 5:	KBY'ye göre KVONP durumunun değerlendirilmesi.....	35
Şekil 6:	M1 Testine Göre KBY Değerlendirilmesi.....	35
Şekil 7:	M2 Testine Göre KBY Değerlendirilmesi.....	36
Şekil 8:	M3 Testine Göre KBY Değerlendirilmesi.....	36
Şekil 9:	M4 Testine Göre KBY Değerlendirilmesi.....	37
Şekil 10:	M5 Testine Göre KBY Değerlendirilmesi.....	37

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada tip1 ve tip2 DM tanısı olan hastalarda kronik böbrek yetmezliğinin kardiyovasküler otonomik nöropati üzerine etkisini araştırdık.

Metod: Çalışmaya tip1 ve tip2 DM tanısı olan 60 hasta alındı. Bu hastaların 30'unda kronik böbrek yetmezliği yok, diğer 30'unda kronik böbrek yetmezliği vardı. Kardiyovasküler otonom nöropatinin saptanması için Ewing tarafından tanımlanan Ewing testi yapıldı. Bu test parasempatik ve sempatik hasarı gösteren ardışık 5 testten oluşmaktadır. Bunlar derin solunum, Valsalva manevrası, 30:15 oranı, ayağa kalkmaya ve handgribe kan basıncı yanıtıdır. Test sonuçları skorum sistemi kullanılarak değerlendirildi. Skorum sistemine göre; 0-0,5 kardiyovasküler otonom nöropati negatif, 1-5 kardiyovasküler otonom nöropati pozitif kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastalardan kardiyovasküler otonom nöropati (KVONP) (+) saptananların BMI $28,64 \pm 2,7$ iken, KVONP (-) saptananlarda $25,13 \pm 1,54$ olarak saptandı ($p < 0,001$). KVONP (+) olgularda diabetes mellitus (DM) süre $12,48 \pm 5,12$ iken, KVONP (-) olgularda $9,19 \pm 4,61$ olarak saptandı ($p < 0,05$). Kronik böbrek yetmezliği (KBY) (+) olgularda KVONP (+) 26 hasta saptanmış iken, KBY (-) olgularda KVONP (+) olan 14 hasta vardı ($p < 0,001$). KBY (+) olgularda kreatinin düzeyi $2,34 \pm 0,81$, KBY (-) olgularda $0,96 \pm 0,21$ olarak tespit edilmiştir ($p < 0,001$). KBY (+) olgularda üre $75,77 \pm 26,12$, KBY (-) olgularda $27,73 \pm 7,09$ olarak tespit edilmiştir ($p < 0,001$). KBY (+) olgularda sistolik kan basıncı $139,5 \pm 12,41$ iken, KBY (-) olgularda $135,17 \pm 12$ olarak tespit edilmiştir ($p = 0,17$). KBY (+) olgularda diyastolik kan basıncı $85,67 \pm 8,88$ iken, KBY (-) olgularda $83,83 \pm 6,25$ olarak tespit edilmiştir ($p = 0,30$).

Sonuç: Diabetes Mellitus kronik böbrek yetmezliğinin önemli bir sebebidir ve otonomik nöropati diabetin bilinen yaygın bir komplikasyonudur. Bu çalışmada diabetes mellitus'lu hastalarda kronik böbrek yetmezliğinin kardiyovasküler otonom nöropati üzerine etkisi anlamlı saptanmıştır ($p < 0,001$). KVONP ile DM süre ve BMI arasındaki ilişki anlamlı saptanmıştır ($p < 0,05$).

Anahtar kelimeler: Diabetes Mellitus, kardiyovasküler otonom nöropati, kronik böbrek yetmezliği

ABSTRACT

Purpose: This study investigated the effects of chronic renal failure on cardiovascular autonomic neuropathy in patients diagnosed with Type-I and Type-II DM.

Method: The study included 60 patients diagnosed with Type-I and Type-II DM. 30 of the patients had chronic renal failure and the other 30 patients had not. Ewing test which is called by Ewing, was applied in order to identify Cardiovascular autonomic neuropathy. This test consist of 5 sequential tests which show parasympathetic and sympathetic damage. These tests are; deep inspiration, Valsalva maneuver, 30;15 ratio, standing and blood pressure response to handgrip. Test results are expressed by a scoring system. With this scoring system, patients with a score between 0-0.5 are classified as having no CAN and patients with a score between 1-5 are classified as having CAN.

Findings: The BMI of patients have cardiavascular autonomic neuropathy (CAN) (+) was $28,64 \pm 2,7$ whilst patients with CAN (-) was $25,13 \pm 1,54$ ($p < 0.001$). Duration of diabetes mellitus (DM) was $12,48 \pm 5,12$ in patients with CAN (+) whilst in patients with CAN (-) duration of DM $9,19 \pm 4,61$ ($p < 0,05$). There were 26 CAN (+) in patients with chronic renal failure (CRF) (+) and there were 14 CAN (+) in patients without chronic renal failure (CRF) (-) ($p < 0.001$). Level of creatinine was $2,34 \pm 0,81$ in CRF (+) patients and CAN (-) patients's creatinine level was $0,96 \pm 0,21$ ($p < 0,001$). Urea was $75,77 \pm 26,12$ in patients with CRF (+) whilst it was $27,73 \pm 7,09$ in patients with CRF (-) ($p < 0,001$). The systolic blood pressure of CRF (+) patients was $139,5 \pm 12,41$ whilst it was $135,17 \pm 12$ in CRF (-) patients ($p = 0,17$). The diastolic blood pressure of CRF (+) patients was $85,67 \pm 8,88$ whilst diastolic blood pressure of CRF (-) patients was $83,83 \pm 6,25$ ($p = 0,30$).

Results: Diabetes mellitus is one of the important reason of chronic renal failure and autonomic neuropathy is a common complication associated with Diabetes Mellitus. In this study, effects of chronic renal failure on cardiovascular autonomic neuropathy was found as significant ($p < 0,001$). Relation between CAN and duration of DM, BMI was found as significant ($p < 0,05$).

Key Words: Diabetes Mellitus, cardiovascular autonomic neuropathy, chronic renal failure

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Diabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, kan glukoz konsantrasyonunun sürekli olarak yüksek olduğu, düzenli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Diabetes mellitusun tüm dünyada görülme sıklığı giderek artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde diabetik erişkin sayısı 21 milyona, diabet ve prediabetik hastaların sayısı toplam erişkin nüfusun %35'ine ulaştığı bilinmektedir (1). Diabetin iki ana tipi, Tip 1 ve Tip 2 diabetir. Tip 2 diabet dünyada en çok görülen diabet türü olup, çoğu beyaz toplumlar ve batılı ülkelerdeki olguların %85'ini oluştururken, gelişmekte olan ülkelerdeki diabetik hastaların %95'inden fazlasından sorumludur.

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) glomerüler filtrasyon değerinde azalmanın sonucu böbreğin sıvı solüt dengesini ayarlama ve metabolik, endokrin fonksiyonlarda kronik, ilerleyici ve sıklıkla son dönem böbrek yetmezliklerine (SDBY) götüren patofizyolojik bir süreçtir (2,3).

Diabetes mellitus hastalarında ciddi doku komplikasyon gelişebilmektedir. Bu komplikasyonlardan birisi diabetik otonom nöropatidir. Diabetik otonom nöropati (DON), diabetin ciddi ve yaygın bir komplikasyonudur. DON, kardiyovasküler, gastrointestinal, ürogenital ve solunum sistemlerinde çeşitli patolojilere yol açmaktadır. Kardiyovasküler otonom nöropati (KON), DON'nin klinik olarak önemli bir formudur ve belki de diabetes mellitusun ciddi komplikasyonları arasında en fazla gözden kaçan komplikasyonudur (4,5). KON, kalp hızı kontrolü ve vasküler yapılarda anormalliklerle sonuçlanan, kalp ve kan damarlarını innerve eden otonom sinir liflerindeki hasarı kapsar (6). DON'nin major klinik bulguları arasında istirahatte taşikardi, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon, kabızlık, gastroparezis, erektil disfonksiyon, sudomotor disfonksiyon, azalmış nörovasküler fonksiyon sayılabilir (7).

Kardiyovasküler otonom nöropati (KON) gelişmiş diabetes mellitüslü hastalarda morbidite ve mortalite oranı normal popülasyona göre önemli ölçüde artmaktadır (8,9). Otonom sinir sisteminin kardiyovasküler sistem üzerine olan basilica etkileri kalp hızını, miyokard kontraktilesini, venöz kapasiteyi ve arteriyel rezistansı düzenlemektir.

Bu çalışmada kronik renal yetmezliğinin diabetes mellitus tanısı olan hastalarda kardiyak otonom nöropati üzerine etkisini karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Diabetes Mellitus

2.1.1. Diabetes Mellitusun Tanımı ve Tarihçesi

Diabetes mellitus (DM) karbonhidrat metabolizmasının heterojen ve primer bir hastalığı olup, çeşitli etyolojik faktörler nedeniyle oluşan, mutlak veya göreceli insülin eksikliği, insülin direnci veya her ikisinin sonucu olarak gelişen, hipergliseminin ana belirleyici olduğu metabolik bir hastalıktır. Tüm dünyada en sık görülen endokrin hastalıktır (9,10).

Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere diabetin iki ana tipi vardır. Tip 2 diabet dünyada en sık görülen diabet türüdür. Tüm diabet hastalarının % 80–90'ını Tip 2 DM oluşturmaktadır ve toplumda sıklığı giderek artmaktadır.

Diabetes mellitus yaklaşık olarak iki bin yıldan beri insanlar tarafından bilinmektedir. İnsan sağlığı için sinsi bir düşman olan bu hastalık insülin ve antibiyotikler bulunmadan önce koma ve enfeksiyonlar ile ölüme neden olmaktaydı (11). Günümüzde ise diabetik hastaların %75 'i kardiyovasküler hastalıktan ölmektedir.

Diabetes mellitus hastalarda bir çok doku ve organda değişikliklere neden olur. Akut komplikasyonları yaşamı tehdit edebilecek düzeye ulaşsa da günümüzde kontrol altına alınmasında önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Ancak küçük ve büyük damar hastalıklarına bağlı kronik komplikasyonlar günümüzde önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Bu komplikasyonlar , koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik damar hastalığı, diabetik retinopati, diabetik nefropati, diabetik nöropati olarak başlıca sayılabilir ve erken dönemde kan glukoz seviyesinin normal sınırlar içinde tutularak ilerlemesi engellenebilir (11,12).

Diabetes mellitusun ilk tarifine milattan önce 1500 yıllarına ait Ebers papirisünde rastlanmıştır. Bu papirüste çok su içme ve çok idrara çıkmadan söz edilmektedir. Milattan önce 150 yıllarında Aretaeus hastalığa diabet adını vermiştir. 10-11. Yüzyılda İbn-i Sina bu hastalığın tanımını günümüzdekine yakın şekilde yapmıştır (13,14).

1905 yılında Gley, 1920'li yıllarda Paulescu 'insülin' i keşfetmişler, fakat bunu en iyi tanıtan 1921 yılında Banting ve Best olmuştur (14).

2.1.2 Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Diabetes mellitus tüm dünyada görülebilen bir hastalıktır. Görülme sıklığı dünyada ki bazı bölgelerde daha az (Gröland ve Alaska eskimolarında prevalans çok düşüktür ve diabetes mellitus görülen olguların çoğu insulin bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM)'dur.), bazı bölgelerde daha sıktır (Amerika'da bulunan Pima yerlilerinde %55'den fazla prevalansa sahiptir).

Tüm dünyada 2010 yılında 285 milyon kişi, yani dünyadaki erişkin nüfusun %6.4'ü bu hastalıktan etkilenir hale gelmiştir (15).

Ülkemizde 2010 yılında yapılan TURDEP-2 (Türkiye Diabet Epidemiyoloji Projesi) çalışmasında Türk erişkin toplumunda diabet sıklığının %13.7'ye ulaştığı görülmüştür. Bu oran 1999 yılında tamamlanan TURDEP-I çalışmasında ise %7,2 oranında idi (16). 1999'da tamamlanan TURDEP-I'e göre, yeni tamamlanan TURDEP-II çalışmasında Türkiye'de 12 yılda diabet sıklığı %90, obezite ise %44 artmıştır.

Bu çalışmalar göstermiştir ki obezitede artış, fiziksel aktivitenin azalması, hatalı beslenme diabetes mellitus insidans ve prevalansında artışa neden olmaktadır.

2.1.3 Diabetes Mellitusun Sınıflaması

Diabetes Mellitusun Sınıflaması

Tablo-1'de özetlenen diabet sınıflamasında dört klinik tip yer almaktadır. Bunlardan üçü (tip 1 diabet, tip 2 diabet ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM)) primer, diğeri (spesifik diabet tipleri) ise sekonder diabet formları olarak bilinmektedir (17).

Tablo 1: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması

I. Tip 1 diabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan b-hücre yıkımı vardır)	
A. İmmun aracılıklı B. İdiyopatik	
II. Tip 2 diabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)	
III. Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diabet.	
IV. Diğer spesifik diabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diabet formları) 20. Kromozom , HNF-4 α (MODY1) 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) 12. Kromozom, HNF-1 α (MODY3) 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) 17. Kromozom, HNF-1 β (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 diabet 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	F. İmmun aracılıklı nadir diabet formları
Akromegali	Anti--insülin reseptör antikorları
Aldosteronoma	Stiff-man sendr.
Cushing sendr.	Diğerleri
Feokromositoma,	G. Diabetle ilişkili genetik sendromlar
Glukagonoma	(Monogenik diabet formları)
Hipertiroidi	Alström sendr.
Somatostatin	Down sendr.
E. İlaç veya kimyasal ajanlar	Friedreich tipi ataksi
Atipik anti-psikotikler	Huntington korea
Anti-viral ilaçlar (HIV tedavisi)	Klinefelter sendr.
β -adrenerjik agonistler	Laurence-Moon-Biedl sendr.
Diazoksid	Miyotonik distrofi
Fenitoin	Porfiriya
Glukokortikoidler	Prader-Willi sendr.
α -İnterferon	Turner sendr.
Nikotinik asit	Wolfram (DIDMOAD) sendr.
Pentamidin	Diğerleri
Proteaz inhibitörleri	
Tiyazid grubu diüretikler	
Tiroid hormonu	
Vacor	
Diğerleri (post transplant diabet)	

2.1.4 Diabetes Mellitusun Fiziopatolojisi / Etiyolojisi

Tip-1 Diabetes Mellitus

Mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında non-otoimmün (Tip 1B) β -hücre yıkımı söz konusudur (17). β hücrelerinde %90 harabiyet oluştuktan sonra klinik tablo aniden gelişir. Hastalar hiperglisemiye ilişkin semptomlarla, poliüri, polidipsi, ani kilo kaybı ve hatta ketoasidoz tablosuyla gelebilirler (18,19). Ancak son yıllarda daha ileri yaşlarda ortaya çıkan formu latent otoimmün diabet (LADA) 'de görülmeye başlanmıştır.

Genellikle 30 yaşından önce başlar. Hastalar sıklıkla zayıf ya da normal kilodadır.

Tip 1 Diabetes Mellitus'un otoimmünite ile bağlı olan tipinde (Tip 1A DM) adacık hücresi otoantikörleri (islet cell antibody, ICA), glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikörleri, insülin antikörleri, tirozin fosfataz, 38 K ve 52 karboksipeptidaz H (K-CPH) antikörleri gibi pankreasın β hücresinin çeşitli komponentlerine karşı otoantikörler bulunur. Otoantikörlerin büyük bölümü IgG tipindedir. Tip 2 DM'un genç yaşta başlayan tipi ile Tip 1 DM'un ayırıcı tanısında adacık hücre antikörleri önemli bir laboratuvar bulgusudur. (20,21)

Tip 1B Diabetes Mellitus'da kanda adacık hücre antikörleri bulunmaz.

Tip-2 Diabetes Mellitus

Tüm dünyada en sık rastlanılan diabet türüdür. %80-90 gibi yüksek bir orana sahiptir (22).

Tip 2 DM çoğunlukla 30 yaşından sonra ortaya çıkar. Güçlü bir genetik yatkınlık söz konusudur. Ailede genetik yoğunluk arttıkça, sonraki nesillerde diabet riski artar ve hastalık daha erken yaşlarda görülmeye başlar. Hastalar genellikle obezdir. Hastalık genellikle sinsi başlangıçlıdır. DKA Tip 1 DM'deki kadar sık değildir. Bu hastalarda sıvı alımında ki yetersizliğe bağlı olarak hiperosmolar non-ketotik koma görülür (17,23).

Tip 2 DM insülinin periferik etkisinde ve insülinin pankreas beta hücrelerinden salgılanışında bozukluklarla seyreden ve toplumda sık rastlanılan endokrin bir hastalıktır(24).

İnsulin direnci, hücre-reseptör defektine bağlı olarak vücutta üretilen insülinin kullanımında ki bozukluktan dolayı glukoz hücre içine alınamaz. Periferik dokularda insulin etkisi yetersizdir. Özellikle kas ve yağ dokusunda glukoz hücre içine alınıp kullanılamaz (17).

İnsülin sekresyonunda azalma, pankreas β hücrelerinden kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insulin salgılanamaz. Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insüliner sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn fenomeni) sorumludur (17).

Tablo 2: Tip 2 DM Evrelemesi (25):

	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4	Evre 5
HgA1c%	<5,5	5,5-6,1	6,2-7,5	7,6-10,0	>10,0
APGmg/dl	<110	110-125	126-160	161-240	>240
İnsülin Direnci	Orta	Orta	Orta	Orta-Ciddi	Ciddi
İnsülin Düzeyi	↑↑↑	↑↑	↑	↓ ya da ↓↓	↓↓↓

Evre 1: Preklinik evredir. Perifer dokularda insulin direnci mevcuttur. Pankreas bu direnci aşmak için normale göre daha fazla insülin salgılar. Bu evrede normal glukoz tolerans testi vardır.

Evre 2: Bozulmuş glukoz toleransı dönemidir. Çok çalışan β hücrelerinde salgı yetmezliği başlamıştır. OGTT bozulmuştur.

Evre 3-Evre 4-Evre 5: Aşık diabet dönemidir. β hücrelerinin salgısı azalmıştır, periferik insulin direnci giderek artmıştır ve karaciğerde glukoz üretimi artmıştır.

Gestasyonel Diabetes Mellitus

Gestasyonel diabet ilk kez gebelikte ortaya çıkan ya da gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğudur. İnsidansı farklı toplumlarda %1-14 arasında değişmektedir. Amerikan Diabet Derneği gebe kadınların % 4'ünde GDM tespit edildiğini bildirmiştir (26,27).

Doğum sonrası bu gruptaki hastaların %2-14'ünde Tip 2 diabet, %3-35'inde ise bozulmuş glukoz toleransı ya da açlık glukozu tespit edilmiştir (26,28). Erken tanı ve yakın takiplerle günümüzde komplikasyon oranları son derece azalmıştır. Bu hastaların postpartum dönemde Tip 2 diabet gelişimi yönünden bilgilendirilmeleri ve takip edilmeleri gerekmektedir (26).

Tedavide başlangıçta diyet ve egzersiz önerilmektedir. Bunların yetersiz kaldığı durumlarda insülin tedavisine geçilir.

2.1.5 Diabetes Mellitusun Tanısı

Tablo 3: Diabetes Mellitus Tanısı

	Aşkar DM	İzole IFG	İzole IGT	IFG+IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8st açlık)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	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	≥200mg/dl+Diabet semptomları	-	-	-	-
HgA1C	≥%6,5 (≥48mmol/mol)	-	-	-	%5,7-6,4 (39-46mmol/mol)

IFG: Bozulmuş açlık glukozu

IGT: Bozulmuş glukoz toleransı

PG: Plazma glukozu

Tabloya göre DM tanısı dört yöntemle konulabilmektedir. Çok ağır diabet semptomlarının bulunduğu durumlar dışında, tanının daha sonraki bir gün, diğer bir yöntemle de doğrulanması gerekir (17).

2.1.6 Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

Akut Komplikasyonlar:

Diabetik ketoasidoz

Non-ketotik hiperosmolar koma

Laktik asidoz

Hipoglisemi (tedaviye bağlı)

Kronik Komplikasyonlar:

Makrovasküler komplikasyonlar

Mikrovasküler komplikasyonlar

* Diabetik nefropati

* Diabetik retinopati

* Diabetik nöropati

Diabetin akut dönemde oluşan komplikasyonları yaşamı tehdit edecek düzeylere ulaşabilir, fakat günümüzde asıl sorun diabetin uzun dönem komplikasyonlarıdır.

Diabette uzun dönemde ortaya çıkan komplikasyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Diabet kontrol ve komplikasyonları çalışması (DCCT) sıkı glisemik kontrolle mikrovasküler hastalık riskinin azaldığını, tekrarlayan hipogliseminin ise risk artışına neden olduğunu göstermiştir (29).

2.1.7 Diabetik Nöropati

Diabetin mikrovasküler komplikasyonlarından. Diğer nedenler ekarte edildikten sonra, diabetli hastalarda periferik sinir fonksiyon bozukluğunun semptom ve/veya bulgularının varlığı olarak tanımlanır (30).

Diabetik nöropatinin kesin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Patogeneizde ise multifaktoriyal mekanizmaların rol oynadığı sanılmaktadır (31). Diabetik nöropati için çok fazla sınıflandırma yapılmıştır. günümüzde en kabul göreni Thomas ve Dyck tarafından yapılan sınıflandırılmalıdır (31);

1. Simetrik Polinöropatiler

Sensoriyal veya sensorimotor polinöropatiler

Simetrik proksimal alt ekstremit motor nöropatisi

Akut veya subakut distal

motor nöropati

Otonom nöropati

2. Fokal veya multifokal nöropatiler

Asimetrik alt ekstremit motor nöropatisi

Gövde ve ekstremit mononöropatisi

Kraniyal nöropati

3. Mix formlar

2.2 Diabetik Otonom Nöropati

Diabetik otonom nöropati, diabetik hastalarda görülen otonom sinir sistemi (OSS) bozukluğudur. Diabetik hastalarda otonom sinir sistemine ait hasar sık ve yaygın olarak saptanmakla beraber, bu hastalarda otonom hasarın neden olduğu semptomlar oldukça seyrek (32). Bu hastalarda hasarlar rutin incelemede otonom sinir sistemine ait testlerin uygulanması ile saptanır (33). Veglio ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, 221 Tip-2 DM'lu vakanın %66'sında kardiyovasküler otonom nöropati testlerinden en az birisinin bozuk olduğunu göstermişlerdir (34).

Otonom nöropatinin semptomlarının başlaması prognozu belirgin olarak kötüleştirmektedir. Nöropati bulgusu olmayan diabetiklerde 5 yıllık survi %99 iken, semptomatik olanlarda bu oran %25-40'a kadar azalır (35).

Otonom nöropatinin en sık görülen semptomları sırasıyla, terleme azlığı, ortostatik hipotansiyon ve diyaredir. Diabetik otonom nöropatinin semptom ve bulguları şu şekilde sıralanabilir;

Kardiyovasküler Sistem

Postural hipotansiyon

İstirahat taşikardisi

Ağrısız miyokard infarktüsü

Uzun QT aralığı

Ani ölüm

Solunum Sistemi

Solunum kontrolünde bozukluk

Soğuk hava veya metakoline bronşiyal yanıtta azalma

Uyku apnesi

Gastrointestinal Sistem

Safra kesesi hipokontraksiyonu

Anorektal disfonksiyon

Özafagus motor inkoordinasyonu

Gastrik disritmi, hipomotilite

İntestinal motor inkoordinasyon (diabetik diare, spazm)

İntestinal hipomotilite (konstipasyon)

Genitoüriner Sistem

Atonik mesane, miksiyon değişiklikleri

Vajinal lubrikasyonda azalma, disparoni

İmpotans ve ejakülasyon bozuklukları

Termoregülasyon

Sudomotor (terlemede azalma, artma)

Vasomotor (vazokonstriksiyon, vazodilatasyon, nöropatik ödem)

Pupiller

Miyozis

Dilatasyon değişiklikleri

Argyll-Robertson pupillası

Nöroendokrin Sistem

Azalmış motilin ve gastrik inhibitör peptid salınması

Artmış gastrin salınması

Azalmış norepinefrin salınması

Azalmış pankreatik polipeptid salınması

Azalmış somatostatin salınması

Azalmış paratiroid hormon sekresyonu

Artmış immünreaktif atriye natriüretik hormon

Diabetik otonom nöropatinin patofizyolojik mekanizması net olarak saptanamamıştır. Bu konuda genel olarak, sinir yolaklarında meydana gelen metabolik zararlardan, nörovasküler yetmezlikten, otoimmün hasarlardan, nörohormonal büyüme faktör yetersizliği suçlanmaktadır (36). Otonom nöropati yapabilecek muhtemel faktörler aşağıda sıralanmıştır.

Muhtemel etyolojik faktörler (37) :

Endonöral iskemi/hipoksi

Polyol metabolizma bozuklukları

Glikolize proteinlerin birikimi

Oksidatif stress

Sinir büyüme faktörlerinin ve aksonal transportun destrüksiyonu

İmmünolojik süreçleri

Serbest yağ asidi metabolizma bozuklukları

2.3. Kardiyovasküler Otonom Nöropati

Kardiyak otonom nöropati, kardiyovasküler sistemin (KVS) periferik sempatik ve parasempatik otonom lifleri etkilendiği zaman meydana gelir. Kardiyovasküler tutulum diabetik otonom nöropatinin en sık ve kapsamlı araştırılan yönüdür. Basit ve noninvaziv kardiyovasküler refleks testleri, kardiyovasküler otonom yetmezliğin kapsamlı olarak varlığının saptanmasını sağlamıştır ve bu testler diabette genel otonom disfonksiyon açısından standart tanısal yöntemler olarak kullanılmaya başlanılmıştır (38, 39).

KON başlıca iki gruba ayrılır (40);

- 1- Subklinik. Sadece testlerle teşhis edilir. Genellikle hastalığın ilk yıllarında ya da DM'nin bazı tiplerinde hastalık teşhis edilir edilmez görülür.
- 2- Semptomatiktir ve DM'nin daha ileri evrelerinde görülür.

Diabetin tüm ciddi komplikasyonları arasında en fazla gözden kaçanlardan biri kardiyovasküler otonom nöropatidir (KON). Bu komplikasyon kalp hızındaki değişiklik ve vasküler dinamiklerde anormallikler ile sonuçlanan, kalp ve kan damarlarını innerve eden otonomik sinir liflerinin hasarını kapsar (41,42). KON'un ilk bulgusu kalp hızı yanıtında ki azalmadır. Diğer klinik bulgular arasında istirahat taşikardisi, egzersiz intoleransı, ortostatik hipotansiyon sayılabilir.

2.3.1. Kardiyovasküler Otonom Nöropatinin Klinik Bulguları

Egzersiz intoleransı

Otonomik fonksiyon bozukluğu, egzersiz esnasında oluşan kalp hızı ve kan basıncı yanıtını azaltarak kardiyak debi artışını zorlaştırır (43).

Ortostatik Hipotansiyon

Ortostatik hipotansiyon, ayağa kalkma ile oluşan, postural değişikliğe yanıt olarak meydana gelen sistolik kan basıncının en az 20 mmHg ve/veya diastolik kan basıncının 10

mmHg düşmesi olarak tanımlanır. Diabette ortostatik hipotansiyon, efferent sempatik vazomotor denervasyonunun sonucu olarak splanknik ve diğer periferik vasküler yatakların azalmış vazokonstriksiyonuna bağlı olarak meydana gelir (44).

İstirahat Taşikardisi

İstirahat kalp hızı 100-130 atım/dk olması, hastalığın ileri evrelerinin belirtilerindendir. Vagal hasarla ilişkili sempatik tonusta relatif artışı yansıtmaktadır. Fakat istirahat taşikardisi tiroid fonksiyon bozukluğu, anemi, kalp yetmezliği gibi birçok hastalıktada görüldüğü için kardiyak otonom nöropati için spesifik bir işaret değildir (45).

Sessiz Myokard İskemisi

Farklı çalışmalardan elde edilen sonuçlarda egzersiz stres testi ile ölçülen sessiz myokard iskemisi varlığı ve kardiyak otonom nöropati arasında prevalans oranı 0.85 ile 15.93 arasında bulunmuştur. Kardiyak otonom nöropati indirekt olarak yansıttığı düşünülen, egzersiz sonrası yavaş kalp hızının sessiz myokard iskemisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (45).

2.3.2 Kardiyovasküler Otonom Nöropatide Risk Faktörleri

Çok çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bilinen en önemli risk faktörleri, uzun süreli hiperglisemi ve hastalığın süresidir. DM'nin kötü kontrolü KON'un ilerleyişinde (aksonal dejenerasyon ve nöral apoptozis) ve başlangıç patofizyolojisinde (oksidatif stres, NO' in kaybından dolayı mikrosirkülasyon disfonksiyonu ve serbest radikallerin birikiminden dolayı Schwann hücre lezyonu) önemli bir rol oynadığı saptanmıştır(46). Birçok araştırma kronik hipergliseminin diabetik otonom nöropati için bağımsız bir risk faktörü olduğu bulmuştur (47,48).

Tablo 4: KON ile ilişkili risk faktörleri (49)

Risk Faktörü	Tip1 DM	Tip 2 DM
Yaş	+	+
Cinsiyet (kadın)	+	-
Diabetin süresi	++	++
Obezite	-	+
HbA1c	++	++
Hiperinsülinemi	UD	+
Sigara	+	+
Hipertansiyon	++	++
Retinopati	++	++
Hipertrigliseridemi	+	+
Klasik Polinöropati	++	++
Mikroalbüminüri	++	++
Dislipidemi	+	+

+:Orta derece ilişki ++:Güçlü ilişki -:İlişki yok UD:Uygun değil

DM:Diabetes Mellitus

2.3.3. Kardiyovasküler Otonom Refleks Testleri

Bu testler basit ve non-invazivdir. Genel olarak kardiyovasküler refleks yanıtları üzerine kurulmuş testlerden oluşurlar ve aynı zamanda otonom sinir sistemi üzerindeki hasarı da yansıtır (50). Hangi tetin seçileceği konusunda San Antonio Konferansında 5 testlik Ewing skalası önerilmiştir (51).

Ewing Testleri

Ewing tarafından tanımlanmış beş testten oluşur. Bu testlerin üçünü parasempatik fonksiyon testleri, ikisini sempatik fonksiyon testleri oluşturur. Amerikan Diabet Cemiyeti ve Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından tip 2 DM'li hastalarda teşhis anında tip 1 DM'li hastalarda teşhisten 5 yıl sonra bu beş testin üçünün (derin solunum testi, valsalva manevrası ve ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı) yapılması tavsiye edilmektedir (52). Herbir test tek başına yapılabilse de testlerin tamamı yapılırsa otonom sinir sistemi hakkında daha fazla bilgiye sahip oluruz.

Kardiyak Parasempatik Hasarı Gösteren Testler

Valsalva Manevrasına Kalp Hızı Cevabı

Valsalva manevrası, hastanın glottisi kapalı iken zorlu ekspirasyon yapmasıdır. bu esnada intratorasik basınç artar ve baroreseptörlerce bu değişim algılanır. cevap olarak refleks yanıtlarla kan basıncı aniden yükselir. İntratorasik basınç artışının devam etmesi ile venlerin kompresyonuna bağlı olarak venöz dönüş engellenir, sağ ve sol ventrikül volümü, atım volümü, kardiyak debi, kan basıncı , nabız basıncı azalır . Kan basıncın azaldıktan sonra 5-7 sn içinde refleks taşikardi gelişir. Ekspiryum ani olarak sonlandırılınca intratorasik basınç normale döner ve venöz dönüş artar. Kan basıncı yükselir, nabız basıncı artar ve 3-5 sn içinde refleks bradikardi gelişir (53).

Normalde bu manevra sonucunda kan basıncının düşüp, kalp hızının yükselmesi beklenilir.

Test sırasında özel olarak hazırlanan monometreye bağlı ağızlıktan 40mmHg'lik basınçla, 10-15 sn süresince zorlu ekspirasyon yaptırılır. Bu sırada elektrokardiyogramın sürekli kayıta tutulur. Bu manevra 1 dakika aralıklar ile 3 kez yapılır. Sonuç “valsava oranı” ile açıklanır. Bu oran en uzun R-R aralığının en kısa R-R aralığına oranıdır.

Derin İspirasyonda Kalp Atım Hızı Değişikliği

Sağlıklı bireylerde kalp hızı sürekli, özellikle solunum esnasında değişkendir. Bu sağlam bir parasempatik sistem varlığını gösterir. Bu durum solunumsal sinüs aritmisi olarak tanımlanır. Derin ispirasyonda tidal volüm artar, akciğerler genişler, gerilim reseptörleri uyarılır. Bu uyarılar afferent sinirlerle beyin sapındaki nükleus solitorius'a iletilir ve parasempatik aktivasyonda azalma ve/veya sempatik tonusta artış görülür. Uyarılar N. Vagus'un efferent dalı ve servikal-torasik sempatik sinirlerle kalbe ulaştırılarak kalp hızında artış meydana gelir. Otonom nöropatide ise solunum esnasında kalp hızı cevabı azalır veya değişiklik olmaz (54) .

Hasta rahat bir yerde 1 dakikada 6 derin nefes alıp-vermesi istenilir. Elektrokardiogram ile her bir derin nefes alıp-verme periyotları kaydedilir. Kayıttaki tüm ekspirasyon ve ispirasyon başlangıçları işaretlenir. Ekspirasyon sırasındaki en uzun R-R aralığının ortalamasının, ispirasyon sırasındaki en kısa R-R aralığına bölünmesiyle ekspirasyon/inspirasyon oranı bulunur. Testin avantajı hasta uyumunun kolay olması ve testin kolay uygulanabilmesidir.

Ayağa Kalkma Esnasında Ani Kalp Hızı Cevabı

Normalde yatar pozisyonundan aniden ayağa kalkan bireyde büyük oranda parasempatik sistem, az miktarda da sempatik sistemin etkisiyle kalp hızında değişiklik meydana gelir. Kişi ayağa kalktıktan sonra yaklaşık olarak 15. atımda ani ve hızlı bir artış ortaya çıkar, Bunu maksimum 30. vuruşdaki ani bradikardi izler. Bu test, hasta sakince yatarken elektrokardiogram bağlanır sonra hastadan desteksiz ayağa kalkması istenir. Hasta ayağa kalktığı anda elektrokardiogramda yeri işaretlenir. En kısa R-R aralıkları 15. atım civarında ve en uzun R-R aralıkları 30. atım civarında, ayağa kalktıktan sonra cetvel ile ölçülür. Kalp

hızı cevabı 30:15 oranı ile açıklanır. Otonom nöropatisi olan olgularda kalp hızında ki artış ya çok azdır ya da hiç yoktur (55,56)

Kardiyak Sempatik Hasarı Gösteren Testler

Yumruk Sıkılı İken Kan Basıncı Yanıtı

Yumruk sıkılı haldeyken kan basıncında belirgin bir yükselme gözlenir. Bunun nedeni periferik vasküler dirençteki artış nedeniyle kardiyak debideki artıştır (57). Otonom nöropatide bu yükselme azdır (55).

Bu testte hasta oturtulur. Kan basıncı ölçülür. El sıkma dinamometresini tüm gücüyle yaklaşık olarak 5 dakika sıkması istenilir. El sıkma işlemi süresinin sonunda serbest koldan tekrardan kan basıncı ölçülür. Test sonrasındaki diyastolik kan basıncı ile başlangıçtaki diyastolik kan basıncı arasındaki fark hesaplanır.

Ayağa Kalkma Esnasında Kan Basıncı Cevabı

Ayağa kalktığımızda kan alt ekstremitte venlerinde göllenmesi sonucunda kan basıncında düşme olur. Kan basıncındaki düşme periferik vazokonstriksiyon ile hızlıca normale getirilir (57). Otonom nöropatisi olan hastalarda kan basıncı ayağa kalktığında düşer ve yatış pozisyonundakinden daha da düşük seviyede kalır.

Teste hasta sakın bir ortamda yatırılarak başlanır. Yatar durumdaki hastanın kan basıncı değeri ölçülür. Hasta ayağa kaldırılır. Ayağa kalkan hastanın 2 dakika sonra kan basıncı değeri ölçülür. Yatarken ölçülen sistolik kan basıncı değeri ile ayğa kalkınca ölçülen sistolik kan basıncı değeri arasındaki fark testin sonucunu verir.

Tablo 5: Kardiyovasküler Otonom Nöropati Testleri

Test	Pozisyon	Test süresi(dk)
<i>Parasempatik fonksiyon testleri</i>		
M1 Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı	Oturur	5
M2 Derin nefes esnasında (maks. ve min.) kalp hızı değişikliği	Oturur	2
M3 Ayağa kalktığında ani kalp hızı tepkisi (30:15)	Yatarken ani ayağa kalkma	3
<i>Sempatik fonksiyon testleri</i>		
M4 Ayağa kalkışta kan basıncı yanıtı (sistolik kan basıncında düşüş)	Yatarken ani ayağa kalkma	3
M5 El yumruğu sıkıldığında kan basıncı yanıtı (diyastolik kan basıncında artış)	Oturur	5

Tablo 6: Ewing Testi Skorlama Tablosu

	Normal	Sınırdan	Anormal
<i>Parasempatik sistem</i>			
Valsalva Oranı	>1,21	1,11-1,20	<1,10
30:15 Oranı	>1,04	1,01-1,03	<1,00
Derin nefes almaya kalp hızı yanıtı (atım/dk)	>15atım/dk	11-14atım/dk	<10atım/dk
<i>Sempatik sistem</i>			
Ayağa kalkmaya sistolik kan basıncı yanıtı	<10mmHg	11-29mmHg	>30mmHg
İzometrik kontraksiyon testi	>16mmHg	11-15mmHg	<10mmHg
SKOR	0	0,5	1

Ewing Battery testlerine her test için normal, sınırda ve anormal şeklinde 3 değerlendirme yapılır. Bu sonuçların her birine karşılık gelen puanlar toplanarak her hasta için bir toplam skor elde edilir.

Ewing skoru <1 olan olgular kardiyak otonom nöropati negatif,

Ewing skoru ≥ 1 olan olgular kardiyak otonom nöropati pozitif olarak kabul edilir.

Ayrıca erken parasempatik hasar, 3 tane parasempatik fonksiyon testlerinden birinin bozukluğu; kesin parasempatik hasar, parasempatik fonksiyon testlerinden en az ikisinin bozukluğu ve kombine parasempatik ile sempatik hasar, bozuk olan parasempatik test sonuçlarının yanına bir veya iki sempatik test anormalliğinin eklenmesidir.

2.3.4. Kardiyovasküler Otonom Nöropatinin Tedavisi

Glisemik Kontrol: Glisemik kontrolün kötü olması, HbA1c seviyesinde yükseklik kardiyovasküler mortalite riskini belirgin olarak artırmaktadır. Glisemik kontrolün iyi sağlanması diabetik kardiyomyopatinin önlenmesi ve tedavisi için önemlidir(58).

Anjiyotensin Reseptör Blokerleri (ARB): Anjiyotensin reseptör blokeri olan kandesartanın asemptomatik diabetes mellitusu olan hastalarda diastolik disfonksiyonun ekokardiyografik parametrelerini düzelttiği, kollajen sentezini azalttığı, kollajen parçalanmasını arttırdığı öne sürülmüştür (59).

Antioksidanlar: Kronik hiperglisemi esnasında, glukoz metabolizması serbest radikallerin oluşmasına sebep olur. Süperoksid ve hidrojenperoksid serbest radikallerinin normal hücre fonksiyonu için temel madde olmasına rağmen, serbest radikallerin aşırı birikmesi zarar vericidir ve nörotik etkileri vardır (60). Serbest radikal formunu azaltan bir antioksidan olan α -Lipoik asit, KON'nin ilerlemesini yavaşlattığı görülür (61,62).

Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri (ACEI): ACE inhibitörleri, angiotensin 2 nin oluşumunu ve bradikinin 'in yıkılmasını engelleyerek, vazodilatasyona destek olur. Ayrıca, aldosteronun salınımını da dolaylı olarak azaltırlar. Böylece sempatik aktiviteyi azaltmış olurlar.

B-Blokerler: B –blokerler ventrikül fonksiyonu ve hastanın iyilik halini düzeltir. Kötüleşen kalp yetmezliği için hastaneye başvuru azaltır ve sürviyi artırır. Kardiyovasküler

İşbirliği Projesinde MI sonrası diabetik bireylerde b-bloker kullanımı ile % 36'lık bir mortalite azalması ile ilişkili saptamıştır (63). Mortalitedeki azalmanın, b-blokerlerin kardiyovasküler otonom nöropati üzerine etkisinden kaynaklanıp kaynaklanmadığı henüz tam olarak bilinmemektedir. B-bloker Kalp Krizi Çalışmasında proplanolol, parasempatik iyileşmeyi düzeltmiş ve MI sonrası hastalarda sabah olan sempatik baskınlığı azaltmıştır (64).

2.4 Kronik Böbrek Yetmezliği

2.4.1. Kronik Böbrek Yetmezliği Tanımı Ve Evrelemesi

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), glomerüler filtrasyon değerinde ki azalmanın sonucunda böbreğin sıvı ve solüt dengesini ayarlama ve metabolik, endokrin fonksiyonlarda kronik, ilerleyici ve çoğunlukla son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) götüren patofizyolojik bir süreçtir (65,66). Kronik böbrek yetmezliğinde, böbrek hasarı olsun veya olmasın glomerüler filtrasyon değerinin (GFD) en az 3 ay süre ile 60ml/dakika/1.73m²'nin altına inmiştir (67).

Böbreğin kronik hastalıklarının çoğu (%90'dan fazlası) son dönem böbrek yetmezliği(SDBY) ile sonuçlanır (68). SDBY ise böbrek fonksiyonlarının kalıcı olarak bozulduğu durumdur. Bu dönemde hayatı tehdit eden durumlardan korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz ve ya renal transplantasyon tedavileri uygulanabilir.

Amerika Birleşik Devletlerinde Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation) tarafından hazırlanmış kılavuzda kronik böbrek yetmezliği 5 evreye ayrılmıştır:

Tablo 7: Kronik böbrek yetmezliğinin evreleri:

Evre	Tanım	Glomerul Filtrasyon Değeri ml/dk/1.73m ²
1	Normal veya artmış GFD (Renal hasarla birlikte)	≥90
2	Hafif azalmış GFD (Renal hasarla birlikte)	60-89
3	Orta derecede azalmış GFD (Renal hasarla birlikte)	30-59
4	Ağır derecede azalmış GFD (Renal hasarla birlikte)	15-29
5	Son dönem böbrek yetmezliği	<15

Kronik böbrek yetmezliğinin erken evresinde genellikle klinik belirti ve bulgu yoktur. Orta evreler de anemi gibi semptomlar ortaya çıksa da genellikle asemptomatiktir. Hipovolemi, enfeksiyon gibi durumların araya girmesiyle hasta semptomatik olabilir, bu durumların düzelmesiyle hasta genellikle eski haline döner. Son dönemde ise böbrek fonksiyonlarının çoğu bozulmuştur, hastada klinik belirti ve bulgular ortaya çıkar. Son dönem böbrek yetmezliğinde böbrek fonksiyonlarının bozulması sonucunda azotemi ve hemen hemen tüm organ sistemleriyle ilgili belirti ve bulgular ortaya çıkar. Son dönemde ortaya çıkan bu klinik sendrom üremi olarak tanımlanır (69).

2.4.2. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Fizyopatolojisi

Kronik böbrek yetmezliğinin fizyopatolojisinde neden olan hastalığa özgü mekanizmalar vardır. Ayrıca böbrek kitlesinin azalması sonucunda ortaya çıkan ilerleyici mekanizmalar da söz konusudur. Böbreğin iş gören kitlesindeki bu azalma geriye kalan kitlenin hipertrofisine ve hiperfonksiyonuna neden olur. Buna sebep olan maddeler; vazoaaktif maddeler, büyüme hormonları ve sitokinlerdir. Böbrekte meydana gelen bu değişiklikler adapte olmuş böbrek kitlesinde skleroza zemin hazırlar.

Glomerul sklerozunun oluşumunda çeşitli evreler vardır. İlk önce böbrekte endotel hasarı ve inflamasyon oluşur. Daha sonra mezengial proliferasyon görülür. Son olarak ise glomerül sklerozu ve fibrozisi meydana gelir (70).

Kronik böbrek yetmezliğinin erken döneminde hastalarda klinik şikayetlere neden olmayabilir, bulgular laboratuvar düzeyinde seyredebilir. Glomerul filtrasyon hızında normalin %70 'i kaybolmadığı sürece hastalar asemptomatik kalabilir.

2.4.3. Kronik Böbrek Yetmezliğinde Etyoloji

KBY çok çeşitli nedenlerle gelişebilir. Bu sebepler ülkelere göre farklılık göstermektedir. Türkiye’de ise ilk üç neden diyabet, hipertansiyon, glomerulonefritler olarak sayılabilir (71). Daha önce ki yıllarda glomerulonefritler en önemli sebepken, günümüzde bu hastalıkların erken tanı ve tedavi olanaklarının artmış olması nedeniyle alt sıralara inmiştir.

KBY’nin diğer etyolojik nedenleri arasında kistik böbrek hastalığı, üremik nedenler sayılabilir. İlerlemiş böbrek hastalığı bulunan hastaların önemli bir kısmında etyoloji tespit edilemez (67).

2.4.4. Kronik Böbrek Yetmezliği Komplikasyonları

-Sıvı-Elektrolit bozuklukları:

KBY'nin en sık komplikasyonlarından birisidir.

- Bu hastaların çoğunda vücutta su ve sodyum yükü artmıştır. Fakat stabil seyreden hastalarda belirti vermeyebilir.
- Metabolik asidoz gelişebilir. Günlük total asit atılımı düşer. Bunun nedeni böbreğin amonyak üretim ve atılımında ki azalmadır. PTH düzeylerinde yükselme ve ekstrasellüler sıvıda ki artma proksimal tübülde asidoza neden olur ve bu durum KBY'de erken görülen hiperkloremik metabolik asidozdan kısmende olsa sorumlu tutulur (72). Genellikle metabolik asidoz hafif seyreder.
- Günlük idrar miktarı 500cc'nin altına düşmediği sürece genellikle hiperpotasemi gelişmez.

-Hematolojik Bozukluklar

- KBY'li hastalarda genellikle normokrom, normosider bir anemi saptanır. Bunun en büyük nedeni eritropoetin (EPO) üretiminin yetersiz olmasıdır.
- Kanama zamanındaki uzama, anormal trombosit agregasyonu ve adezyonu, trombosit faktör 3 aktivitesinde azalma, bozulmuş protrombin tüketimi pıhtılaşma defektlerine katkıda bulunur (73,74).
- KBY'nin ilerleyen dönemlerinde lökosit üretiminde ve fonksiyonunda bozukluklar ortaya çıkar.

-Kemik Metabolizmasındaki Bozukluklar

- Hipokalsemi, hiperfosfatemiye bağlı sekonder hiperparatiroidi görülür. Kemiklerde PTH etkisine direnç gelişir. Aktif D vitamini sentezi azalmıştır. Tüm bunların sonucunda osteomalazi ve osteoskleroz alanları içeren kemik hastalığı görülür. Başlangıçta osteomalazi sonradan adinamik kemik hastalığı ile karakterize olan düşük dönüşümlü kemik hastalığı PTH'a karşı iskelet direncini gösterir. Bu durumda PTH düzeyleri normalin üstünde tutulması önerilir (72).

-Sindirim Sistemindeki Bozukluklar

-  reminin artmasıyla beraber bulantı ve kusma sık görülür.
- Mukozal  lserasyonlar KBY'nin geç evrelerinde oluşur ve kan kaybına yol açar.

-Kardiyovasküler Bozukluklar

- Su ve tuz tutulumundan dolayı kalp yetmezliği görülebilir.
- Volüm birikmesi olmasa bile pulmoner konjesyon ve  dem tek bir klinik tablo olarak görülebilir ve bu tablo, radyolojik olarak periferik vasküler konjesyon yaparak, "kelebek kanadı" görünümü meydana gelir (75).
- KBY'li hastalarda hipertansiyon sık olarak gözlenir. Bunun en önemli sebebi artmış volüm yüküdür. Ayrıca hiperreninemide gözlenir.
- Artmış PTH düzeyleri, dilate kardiyomiyopati, sol ventrikül hipertrofisi, hiperlipidemi, vasküler kalsifikasyonlar, hiperhomosisteinemi kardiyovasküler riskleri artıran sebepler arasında sayılabilir. Myokard enfarktüsü, inme ve kalp yetmezliği KBY'li hastaların ölümlerinin yarısından sorumlu tutulabilir (72).

-Dermatolojik Bozukluklar

- Sekonder hiperparatiroidizm ve artmış kalsiyum seviyelerinden dolayı cilt altı dokuda kalsiyum birikmesi gözlenebilir. Bu birikim hastada kaşıntı yapabilir.
- Dehidratasyona bağlı azalmış deri turgoru, müköz membranlarda kuruluk gözlenebilir.
- Anemi nedeniyle soluk bir görünüm vardır.
- Pıhtılaşma defektleri nedeniyle hematoma, ekimoz görülebilir.

-Endokrin Bozukluklar

- KBY'li hastalarda böbrekte polipeptid yıkımında azalma, reseptör ileti düzeylerinde bozukluklar görülebilir.
- Kadınlarda östrojen düzeyleri düşmüştür, FSH-LH düzeyleri artmıştır. Buna bağlı olarak amenore ve gebeliği sürdürememe sık görülür.
- Böbreklerde parçalanmış insülin azaldığı için diabetik KBY'li hastalarda insülin ihtiyacında azalma gözlenebilir (72).

2.4.5. Kronik Böbrek Yetmezliği Prognuzu

Kronik böbrek yetmezliğinde son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemesini önlemek için altta yatan primer hastalığın tedavisi çok önemlidir. Ancak bununla beraber alınabilecek bazı önlemler de vardır (76).

- Başta diabetik hastalar olmak üzere KBY'li hastalarda düşük proteinli diyet uygulanmalıdır.
- Hiperlipidemi tedavisi yapılmalıdır.

- Uygun antihipertansif tedavi ile kan basıncı regülasyonu sağlanmalı.
- Anemi düzeltilmeli. Eritropoetin tedavisi uygulanabilir. Bununla birlikte demir, vitamin B12 ve folat desteğinde verilmelidir (77). Hematokrit %33-36 olacak şekilde tedavi edilmelidir.
- Fosfor retansiyonu önlenmeli.
- Dehidratasyon önlenmeli.

2.5 Kronik Böbrek Yetmezliğinde Otonom Nöropati

Diyalize giren ya da girmeyen kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda çeşitli otonom sinir sistemi tutulumları gözlenir. Patogenez üremik otonom nöropatide tam olarak anlaşılamamıştır. Baroreseptörler, onların afferent veya merkezi sinir sistemi bağlantılarında ve hedef organda norepinefrine azalmış duyarlılığı gibi çeşitli faktörler ileri sürülmüştür. Nöral hasarın metabolik atık ürünleriyle ilgili olduğu düşünülmektedir (78,79).

Üremik otonom nöropati sürekli diyaliz tedavisi alan hastaların yaklaşık %50'sinde görülmektedir (80,81). Otonomik disfonksiyon diyaliz esnasında ki hipotansiyona neden olduğu için klinik açıdanda önemlidir (81). Campese ve arkadaşları üremik hastalarda diyaliz tedavisi başlamadan önce postural hipotansiyonun var olduğu, diyaliz tedavisi başlanınca postural hipotansiyonun normal sınırlara geldiği görülmüştür (82).

Klinik olarak çoğunlukla belirti vermeyen nöropati, kolin, myoinositol, orta molekül ağırlıklı polipeptitler gibi üremik toksinler ile ilişkisi bilinmektedir. Nöropatide sempatik tutulumla beraber vagal tutulumda görülmektedir (83,84). Parasempatik sistem fonksiyonlarında ortaya çıkan bozulma sempatik sistem otonomik fonksiyon bozukluğuna göre daha ağır ve sıktır (84,85,86). Ayrıca otonomik disfonksiyonun sıklığı yaş ve üremi süresi ile arttığı gözlemlenmiştir (87).

Üremik hastalarda parasempatik ve sempatik sistemlerde bozukluk birlikte görülür. Parasempatik nöropati sempatik nöropatiden sık görülür. Parasempatik nöropati en sık olarak afferent lezyonlardan kaynaklanır. Üremik hastaların %14-34'ünde parasempatik nöropati tek başına mevcutken, %18-24 hastada sempatik sistem hasarı (refleks kan basıncı hasarı) ile birlikte görülür (78).

Yapılan bazı çalışmalarda parasempatik sistemin fonksiyonlarında ortaya çıkan hasarın sempatik fonksiyon hasarına göre daha yaygın ve ağır olduğu görülmüştür (85,86).

Klinik olarak üremik otonom nöropatinin en önemli bulgusu baroreseptörler ile kan basıncı kontrolünü sağlayan mekanizmalar arasında görülen uyum bozukluğudur. Bu bozukluk ayağa kalkmakla ve amil nitrit inhalasyonu sırasında ki kan basıncı stabilitesi olması ile değerlendirilir.

Üremik hastalar da görülen en sık semptomlar azalmış terleme, impotans, gastrik boşalmada gecikme, gastrik şişkinlik, barsak disfonksiyonudur (80).

Otonom nöropati gelişmiş kronik böbrek yetmezliği hastalarında üre seviyesinin gerilemesi ile otonom nöropati tamamen gerilememiştir.

Otonom nöropatide tedavi seçenekleri çok kısıtlıdır. Diyalize başladıktan sonra nöropatinin bazı semptomlarında düzelme saptanmıştır. Bu durum otonom nöropati gelişmiş kronik böbrek yetmezlikli hastalarda diyalize erken başlanması ve yeterli diyaliz uygulanmasının önemini belirtir (88).

3. MATERİYAL VE METOD

Bu çalışmaya, T.C. Sağlık Bakanlığı Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesinin Dahiliye ve Diabet poliklinikleri tarafından Tip1 ve Tip2 DM tanısı konulmuş ve takipte olan, buna yönelik tedavisi devam eden 30 - 80 yaş arası, Kasım 2011 ve Şubat 2012 arasında kontrol veya diğer sebeplerle bahsedilen polikliniklere başvuran 73 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalarda dışlama kriteri olarak; kronik akciğer hastalığı olan, bilinen bir otonom sinir sistemi hastalığı olan veya serebrovasküler olay öyküsü olan, kalp kapak hastalığı olan, ileti bozukluğu hikayesi bulunan, geçirilmiş MI öyküsü olan, nöropati ile ilgili test manevralarını yapamayacak düzeyde eklem kısıtlılığı olan 13 hasta çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya katılan 60 hastanın, kapsamlı bireysel sağlık ve aile anamnezleri alındı. Boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Ağırlık/boy² (kg/m²) formülüyle vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Biyokimyasal testler için 10-12 saat açlık sonrası sabah saat 7.30 – 10.00 arası alınan kanlarda açlık plazma glukozu enzimatik kolorimetrik yöntemle; üre üreaz GLDH yöntemi ile; kreatinin jaffe yöntemi ile bakıldı. Kreatininin klirensi Cockcroft-Gault formülü $[(140-\text{yaş}) \times \text{ağırlık (kg)} / \text{Plazma kreatininini} \times 72 \text{ (x Kadınlar için 0,85)}]$ ile hesaplandı ve Ulusal Böbrek Vakfı (National Kidney Foundation) sınıflamasına göre (89) böbrek fonksiyonları Evre 2,3,4 ve 5 seviyesinde olan hastalar çalışmamıza alındı.

Hastaların tansiyon ölçümleri ERKA marka aneroid sfingomamometre ile hasta sakın bir ortamda 5 dk dinlendikten sonra her iki koldan yapıldı. Ewing testi manevraları esnasındaki sistolik ve diastolik kan basınçları da aynı tansiyon aleti ile ölçümler yapılarak kaydedildi. Hastaların elektrokardiyografik kayıtları, Nihon Kohden marka, dijital monitorlu EKG cihazı ile alındı.

Tüm hastalara, kardiyovasküler otonom nöropati tanısında kullanılan “kardiyovasküler otonom nöropati testleri” yapıldı. Hasta sakın bir odaya alındı. Dinlendikten sonra her iki koldan sistolik ve diastolik tansiyonları kaydedildi. Hastalar supin pozisyonunda yatağa uzanmış halde dinlenirken EKG cihazı ile kayıtları alındı. Hastalara sporcu modeli el sıkma (hand grip) aleti ile sıkma aletinin iki kolunu birbirine değdirecek şiddette tutmaları sağlanarak gerekli ölçümler yapılarak kaydedilmiştir. Manevralar esnasında hastaların sistolik ve diastolik tansiyonları, EKG kayıtları aynı cihazlarla alınarak kaydedildi. Testler daha önce anlatılan sırayla yapıldı ve test sonuçlarına göre skor verildi. Test sonuçlarının değerlendirilmesinde, 3 tane parasempatik fonksiyon testinden sadece birinin anormalliği erken parasempatik hasar, parasempatik fonksiyon testlerinden en az

ikisinin anormalliğı kesin parasempatik hasar, anormal parasempatik test sonuçlarının yanına bir veya iki sempatik test anormalliğinin bulunması ise kombine (mix) parasempatik ve sempatik hasar olarak kabul edildi.

Herbir normal test için 0 skor, sınırda test için 0.5 skor ve anormal test için 1.0 skor verildi. Total Ewing skorları hesaplandı, 0-0,5 skor:kardiyovasküler otonom nöropati yok

1-5 skor: kardiyovasküler otonom nöropati var olarak değeriendirildi.

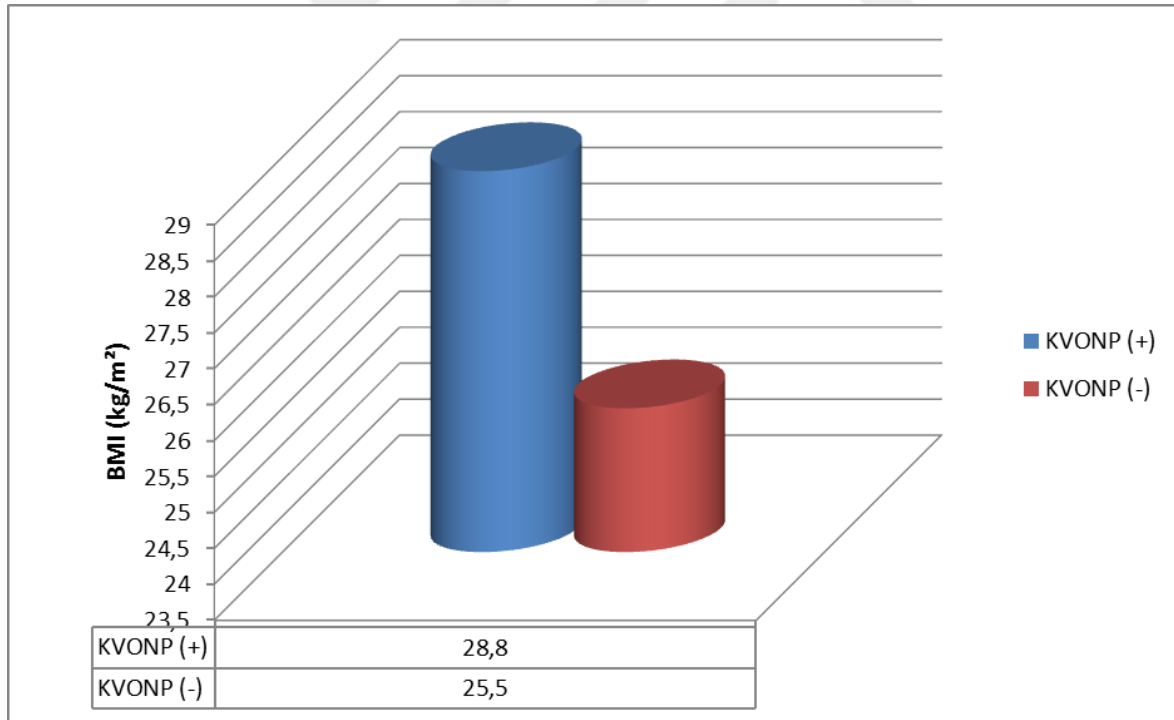
İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analizler SPSS for Windows V.15.0 programı ile yapıldı. Sürekli değışkenler $\pm$ SD şeklinde ifade edildi. Sınıflandırılabilir veriler ki-kare testi kullanılarak; sayısal datalar ise Student's t testi kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık açısından %95 güven aralığında $p<0.05$ bulunan sonuçlar anlamlı; $p<0.001$ bulunan sonuçlar ise ileri derecede anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

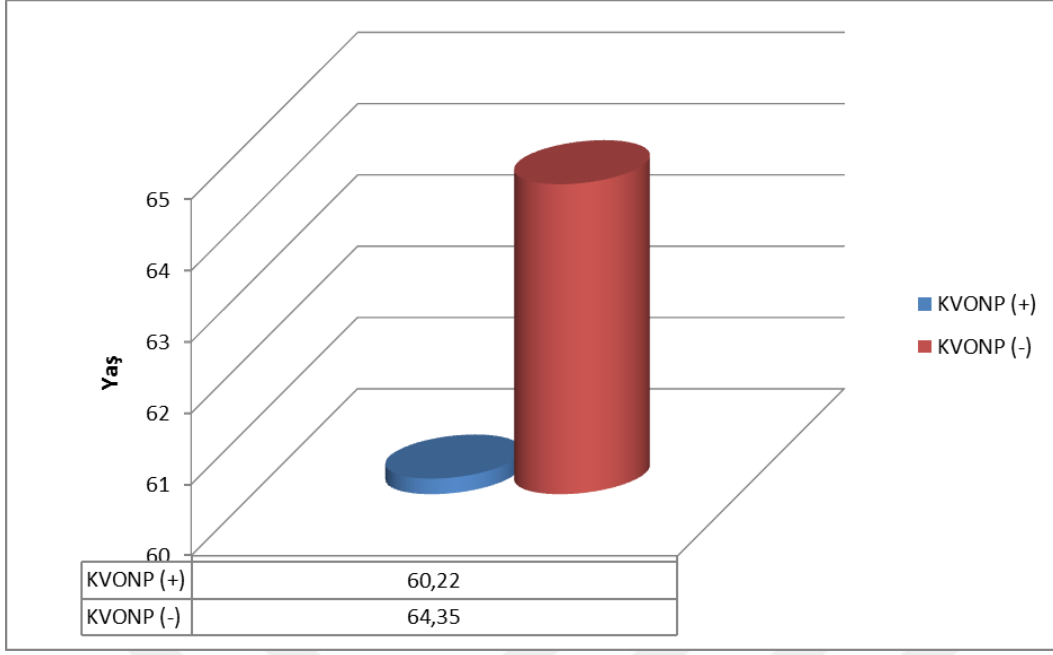
Tablo 8: KVONP'ye göre hastaların BMI, yaş, HT, cinsiyet, DM süre değerlendirilmesi

	KVONP (+)	KVONP (-)	P
BMI (kg/m²)	28,8±2,75	25,5±1,67	<0,001
Yaş (yıl)	60,22±8,7	64,35±10,24	0,11
HT (anormal/normal)	33/7	16/4	0,82
Cinsiyet (K / E)	19/21	11/9	0,59
DM Süre (Yıl)	12,40±5,01	9±2,71	0,01



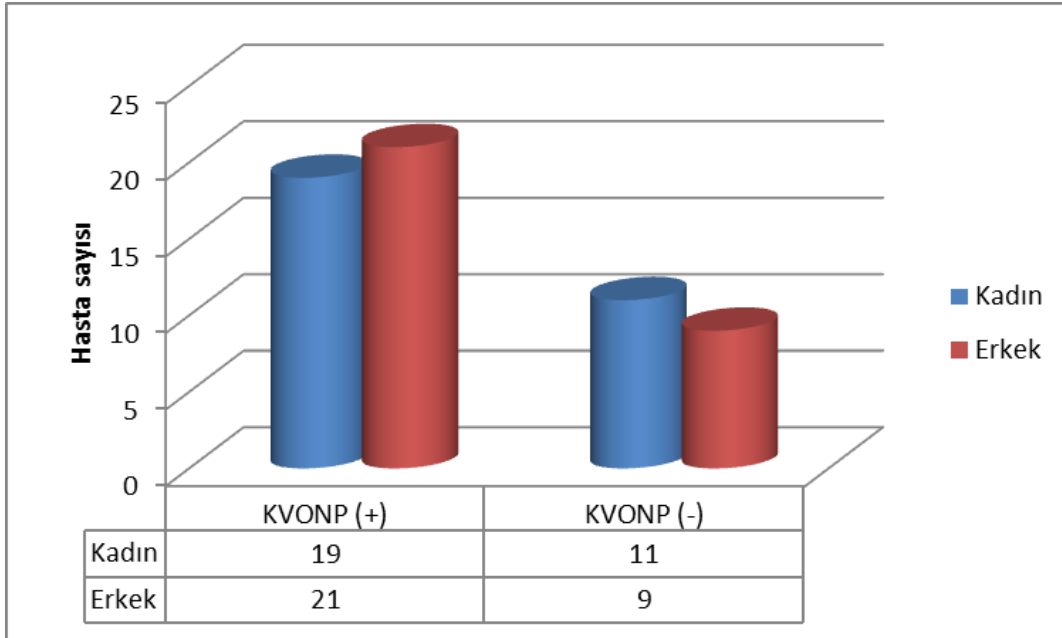
Şekil 1: KVONP 'ye Göre BMI Değerleri Ortalaması

KVONP (+) olguların BMI ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p<0,001$).



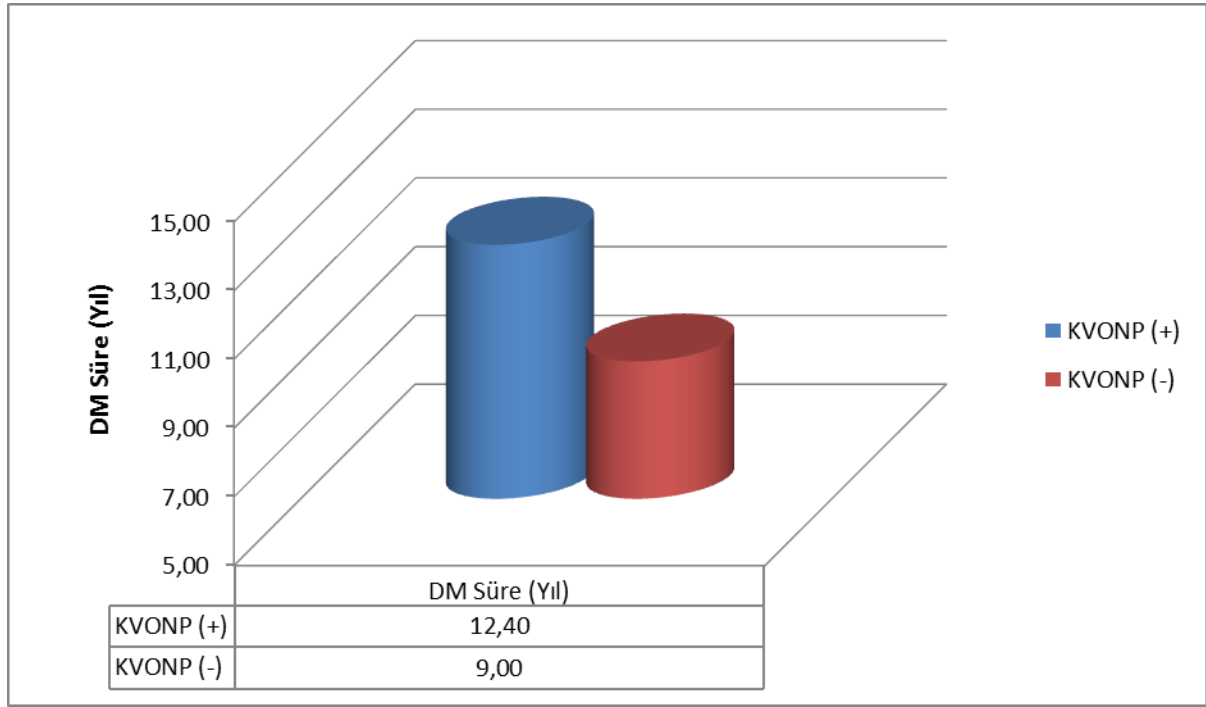
Şekil 2: KVONP 'ye Göre Yaş Ortalamaları

KVONP (+) olguların yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır.



Şekil 3: Cinsiyete Göre KVONP Değerlendirilmesi

Cinsiyete göre KVONP değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır.

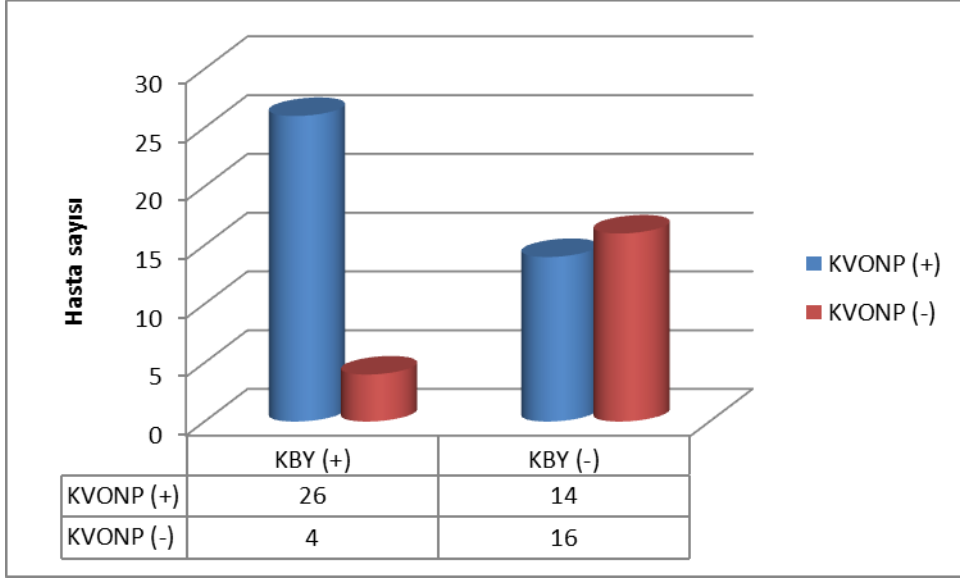


Şekil 4: DM Süresine Göre KVONP Değerlendirilmesi

KVONP (+) olguların DM Süre ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p<0,05$).

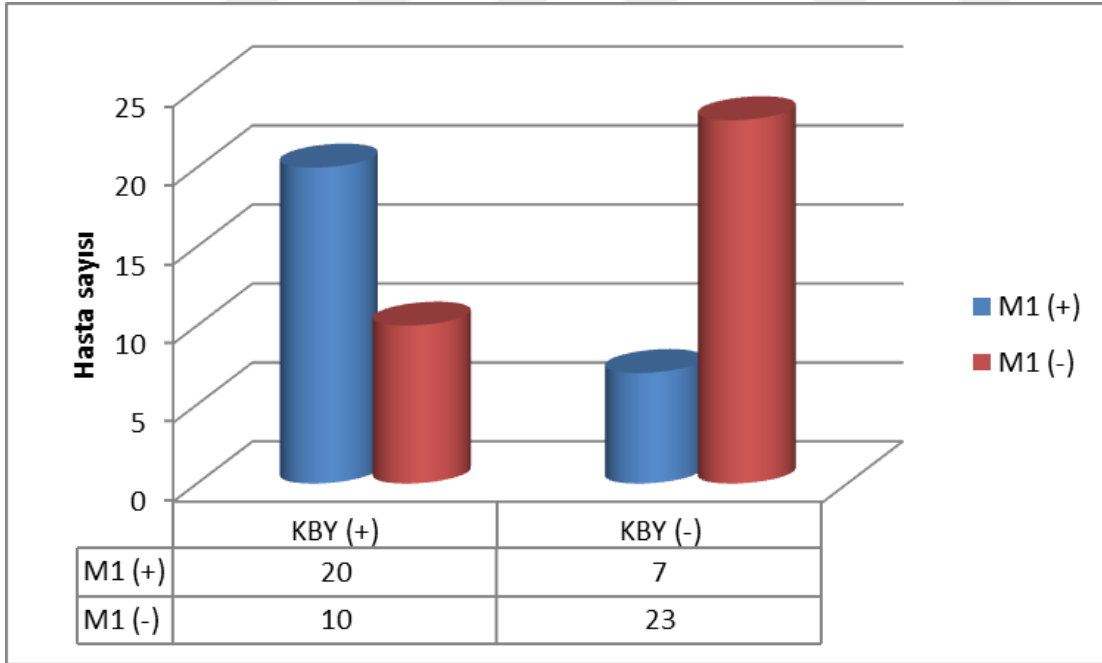
Tablo 9: Kronik böbrek yetmezliği varlığına göre diabetik hastaların değerlendirilmesi

	KBY (+)	KBY (-)	P
KVONP (anormal/normal)	26/4	14/16	<0,001
Kreatinin (mg/dl)	2,34±0,81	0,96±0,21	<0,001
Üre(mg/dl)	75,77±26,12	27,73±7,09	<0,001
Boy (cm)	165,77±8,81	165,13±8,34	0,78
Kilo (Kg)	72,37±10,95	71,47±9,51	0,74
Cinsiyet (K / E)	15/15	15/15	1,00
BMI (kg/m²)	29,67±2,14	25,73±2,12	<0,001
DM Süre (Yıl)	13,77±4,46	8,77±3,32	<0,001
Yaş	63,7±10,05	59,5±8,27	0,08
M1 (anormal/normal)	20/10	7/23	<0,001
M2 (anormal/normal)	21/9	12/18	0,02
M3 (anormal/normal)	17/13	10/20	0,07
M4 (anormal/normal)	14/16	7/23	0,06
M5 (anormal/normal)	12/18	11/19	0,79
Sistolik KB (mmHg)	139,5±12,41	135,17±12	0,17
Diastolik KB (mmHg)	85,67±8,88	83,83±6,25	0,36
HT (anormal/normal)	25/5	24/6	0,74



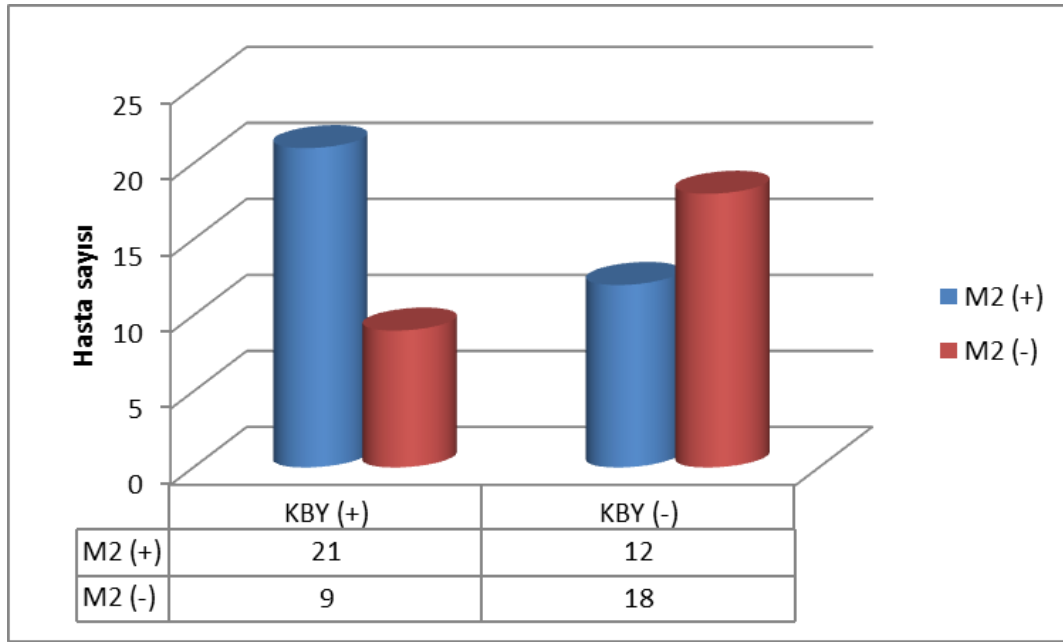
Şekil 5: KBY'ye göre KVONP durumunun değerlendirilmesi

KBY (+) olgularda KBY(-) olgulara göre KVONP (+) saptanma oranında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p<0,001$)



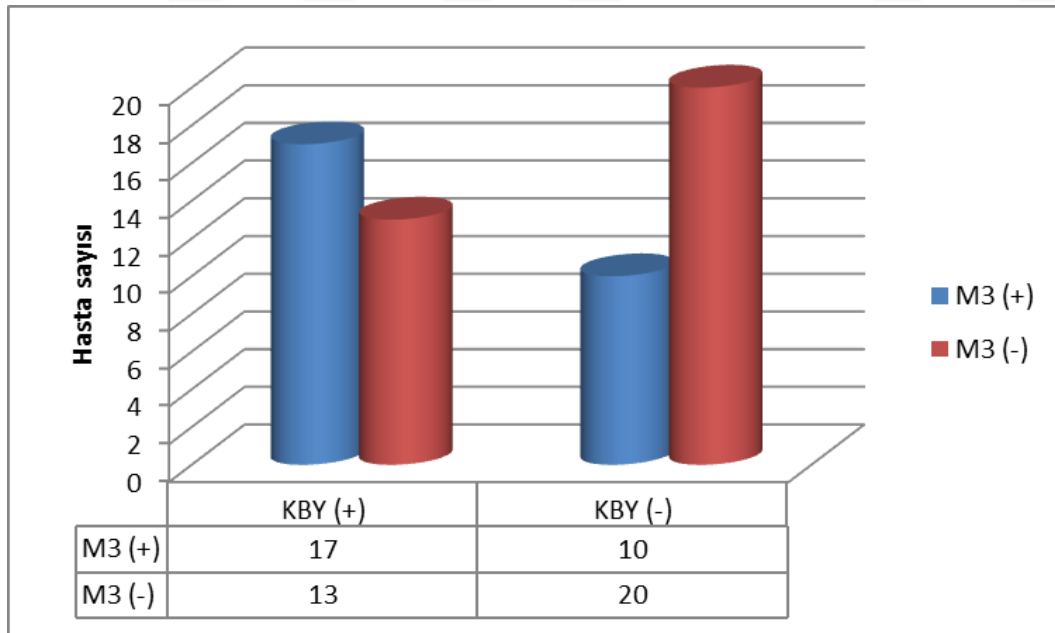
Şekil 6: M1 Testine Göre KBY Değerlendirilmesi

KBY (+) olgularda KBY(-) olgulara göre M1 (+) saptanma oranında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p<0,001$)



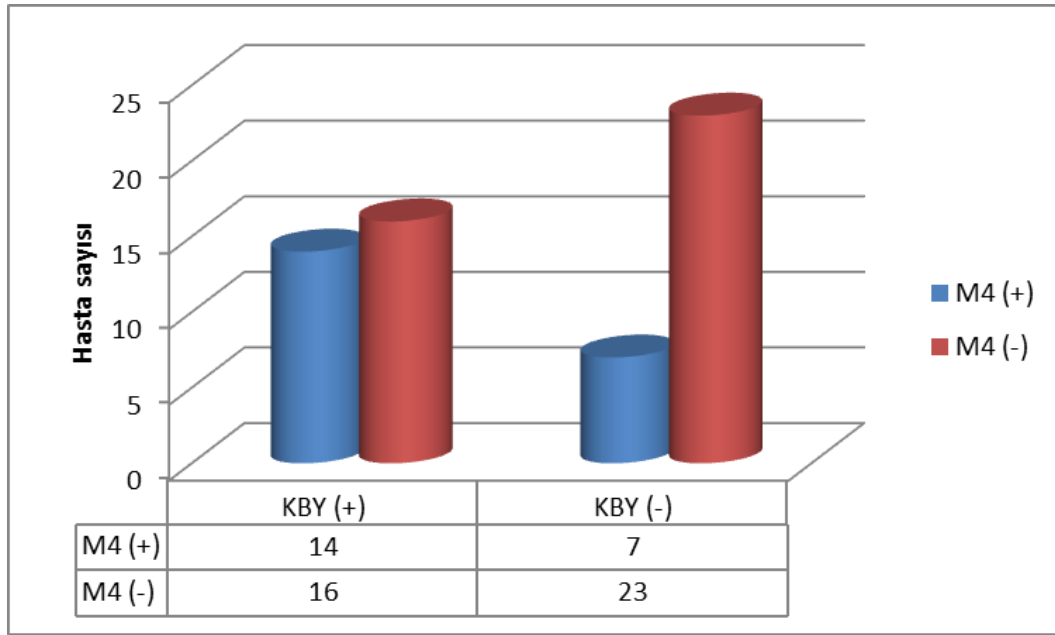
Şekil 7: M2 Testine Göre KBY Değerlendirilmesi

KBY (+) olgularda KBY(-) olgulara göre M2 (+) saptanma oranında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır ($p<0,05$)



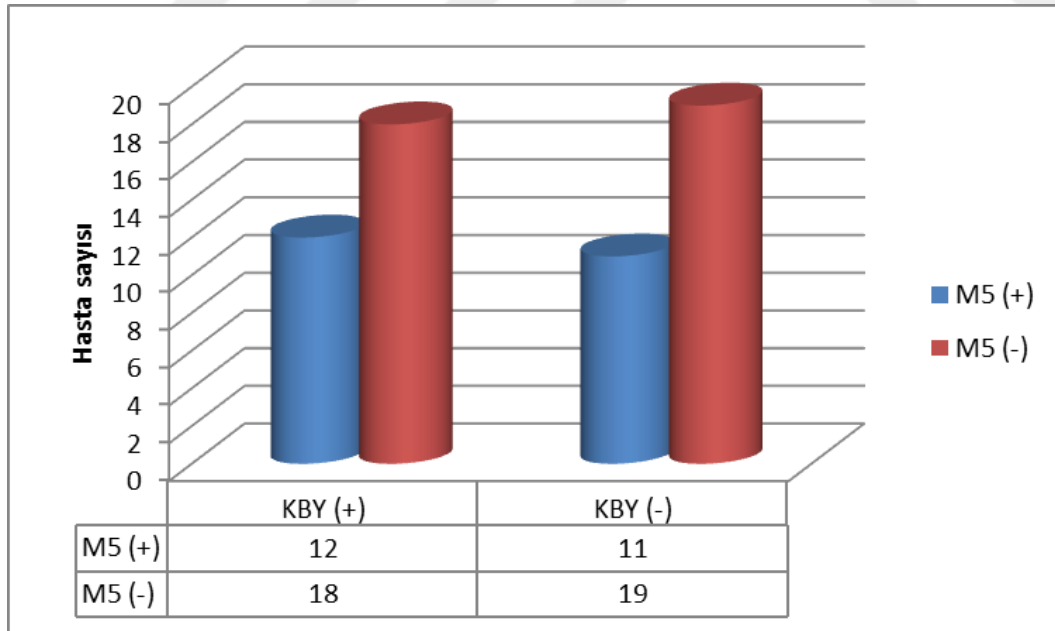
Şekil 8: M3 Testine Göre KBY Değerlendirilmesi

KBY (+) olgularda KBY(-) olgulara göre M3 (+) saptanma oranında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır.



Şekil 9: M4 Testine Göre KBY Değerlendirilmesi

KBY (+) olgularda KBY(-) olgulara göre M4 (+) saptanma oranında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır.



Şekil 10: M5 Testine Göre KBY Değerlendirilmesi

KBY (+) olgularda KBY(-) olgulara göre M5 (+) saptanma oranında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır.

5.TARTIŞMA

Diabetes mellitus kronik böbrek yetmezliğinin önemli bir sebebidir ve otonomik nöropati diabetin bilinen bir komplikasyonudur (90,91).

Diabeti olan hastalar diabeti olmayan hastalara oranla kardiyovasküler hastalıklara 3 kat daha fazla yakalanırlar. Kardiak otonom nöropati diabetes mellituslu hastalarda ciddi komplikasyonlarından. Kardiak otonom nöropati tip 2 DM li hastaların % 22 sinde, tip 1 DM' li hastaların % 17 sinde görülmektedir (92). Ayrıca diabetik hastalarda en önemli mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (93).

Diabetik otonom nöropatinin tanınmasının önemi anlaşıldıkça bunun varlığının belirlenebilmesi için bazı testler tanımlanmıştır. Bu testler, genel olarak kardiyovasküler refleksler üzerine kurulmuş testlerden oluşurlar ve aynı zamanda otonom sinir sistemi üzerindeki hasarı da yansıtmaktadırlar (50).

Kardiyovasküler otonom nöropatiyi belirlemek için kullanılan mevcut çeşitli yöntemler arasında geleneksel non-invaziv kardiyovasküler refleks testleri basit ve iyi sonuç veren güvenilir testlerdir. Kardiyovasküler otonom nöropatiyi mevcut olan diabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezlikli hastaların tanısında %70 in üzerinde verim sağlamaktadır (95,96).

Wheeler ve arkadaşları 843 diabetes mellituslu olguyu yaş, kreatinin, sigara, diabetin süresi, kalp hastalığı, hipertansiyon gibi ölüme yol açma olasılığı yüksek faktörler açısından takip etmişlerdir. Kardiyovasküler otonomik nöropatiyi gösteren kalp atım değişikliğinde ki azalmanın mortalite için bağımsız risk faktörü olarak ortaya çıktığını göstermişlerdir (97).

Kronik böbrek yetmezliği olmayan diabetik hastalarda otonom fonksiyon bozuklukları %20-40 oranında görülmesine rağmen ciddi kronik böbrek yetmezliği ile beraberlik gösteren diabetik hastalarda bu oran yaklaşık %100'e ulaşır. Sıklıkla afferent yolların etkilenmesi ile görülen parasempatik sistem nöropatisi daha sık gözlenir ve hastaların %18-34'ünde kan basıncı kontrolünde bozulmaya neden olmaktadır(98).

Yapılan çalışmalarda kardiyak otonomik disfonksiyon yaşı artması ve üreminin süresinin uzaması ile orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (87). Son dönem böbrek yetmezliği gelişmiş hastaların çoğunda kardiyak otonom nöropati geliştiği görülmüştür (99,100). Bu

veriler bize üreminin kardiyak otonom nöropati üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (99).

Tapp ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 11247 hasta almışlardır. Bilinen diabeti olan hastalarda nöropati oranı %13 oranında saptanmıştır. Yeni tanı konulmuş diabetik olgularda bu oranın %7,1 olduğu bulunmuştur (101). 2001 yılında Chen HS ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 5 yıldan daha az diabetes mellitus olanlarda otonom nöropati oranı %46,1, 20 yıldan daha uzun süredir diabetes mellitus olan olgularda oran %69,4 olarak bulunmuştur (102).

Young ve arkadaşları İngiltere'deki 118 farklı hastanede diabet nedeniyle takipli hastaların üzerinde yaptıkları araştırmalarda, diabet hastalarının genelinde %28,5 nöropati mevcut olduğunu ve bu oranın yaş ile birlikte arttığını buldular. Diabetik hastalarındaki nöropati sıklığı 20-29 yaşlarında %5 iken, 70-79 yaşlarında %44,2'ye çıktığını göstermişlerdir (103). Bu çalışmaya dahil edilen hasta grubunda ise yaş ile nöropati pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

De Block ve arkadaşları 592 tip 1 diabetli hastada yaptıkları çalışmada BMI, lipid anomalileri, trigliserid veya hipertansiyon ve nöropati arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir (110).

2006 yılında Vegligo ve arkadaşlarının, 2005 yılında Tesfa ve arkadaşları yaptıkları çalışmada BMI ile kardiyovasküler otonom nöropati arasında ilişki saptanmıştır (7,105). Straub ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptığı 91 tip 2 diabetes mellituslu hastada BMI'si 26,5'den büyük olan hastaların daha düşük BMI'si olan hastalara oranla nöropatide daha kötü klinik seyir gösterdiğini saptamışlardır ($p<0.001$) (106). Bu çalışmaya dahil edilen hasta grubunda yapılan çalışmalarla benzer olarak BMI ile nöropati pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p<0.05$).

Spallone ve arkadaşları 1997 yılında yaptıkları çalışmada 161 diabetes mellitus hastasında cinsiyet ile otonom nöropati arasında ilişki bulamamışlardır (107). Masser ve arkadaşları yaşları 25-30 arasında olan 168 insülin bağımlı diabetes mellitus hastasında yapılan çalışmada kadın cinsiyeti derin solunumla kalp hızı değişkenliğinde ki azalmada bağımsız risk faktörü olarak bulmuştur (108). Bu çalışmada cinsiyet ile kardiyak otonom nöropati arasında ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Giusseppe ve arkadaşları 30 kronik böbrek yetmezliği olan hastada yaptıkları çalışmada 19 (%63) hastada kardiyovasküler otonom nöropatiyi pozitif, 11 hastada negatif olarak bulmuşlardır(100).

2004 yılında Vincenzo ve arkadaşlarının, 2000 yılında Kurata ve arkadaşlarının 58 hasta üstünde yaptıkları çalışmalarda üremik hastalarda çeşitli yöntemlerle kardiyak otonom nöropatiyi göstermişlerdir (99,109).

2004 yılında Sanya ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada diabeti olmayan böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler otonomik nöropatiyi yaygın bir komplikasyon olarak bulmuşlardır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda parasempatik disfonksiyon %39, sempatik disfonksiyon %28 oranında görülmüştür (104). Yapılan çeşitli çalışmalarda diyalize giren ya da girmeyen diabeti olmayan kronik böbrek yetmezlikli hastalarda kardiyovasküler otonomik nöropati sıklığı %26-67 arasında bulunmuştur (94,111,112).

2010 yılında Thapa ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, diabetik kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler otonom nöropati, kontrol grubu hastalara göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Çalışmaya dahil ettikleri 20 diabetik kronik böbrek yetmezliği olan hastaların %100'ünde 1 ya da daha fazla sayıda otonomik fonksiyon testi anormal saptamışlardır (91). Bu veriler bu çalışmayla uyumludur. Kronik böbrek yetmezliği olan diabetes mellituslu hastalarda kronik böbrek yetmezliği olmayan diabetes mellituslu hastalara göre kardiyak otonom nöropati anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0.001$).

6. SONUÇ

Tip1 ve tip 2 DM'lu hastalarda kronik böbrek yetmezliğinin kardiyak otonom nöropati üzerine etkisini incelediğimiz çalışmamızda;

1. Kronik böbrek yetmezliği ve kardiyak otonomik nöropati arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.
2. Kardiyak otonomik nöropatisi olanların BMI'si daha yüksek saptanmıştır.
3. Kardiyak otonom nöropati ile cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır.
4. DM süresi ile kardiyak otonom nöropati arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.



7. KAYNAKLAR

1. Diabetes Care 2006;29:1263-1268
2. Himmelfarb J,Hakim RM. Biocompatibility and risk of infection in hemodialysis patiends.Nephrol Dial Transplant 1994;9(supple 2):138-144.
3. Handbook of Dialysis,John T,Peter G,Todd S (Çeviri).2003;495-497
4. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care. 2003;26 (6):1895-901.
5. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetes Care. 2003;26 (5):1553-79.
6. Pfeifer MA, Schumer MP. Clinical trials of diabetic neuropathy: past, present, and future. Diabetes. 1995;44 (12):1355-61.
7. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med 2005;352:341–50.
8. Yenigün M: Diabetes Mellitus Geç Komplikasyonları, Her Yönüyle Diabetes Mellitus, İstanbul, 1995: 551-582.
9. Garber A.J: Diabetes Mellitus “internal medicine, editor: Stein JH, Mosby Year Book, St Lois, Missouri. 1994: 1391-92.
10. Köloğlu S. Endokrinoloji, Temel ve Klinik, Medical Network, 1. baskı, Köloğlu S. Diabetes Mellitus ,Ankara ,1996 : 367-386.
11. Yenigün M. Kardiyovasküler Diabet. İ.Ü basımevi ve Film Merkezi İstanbul 1997
12. Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to the Coquest of Coronary Artery Disease. Am. J. Cardiol. 1988;62:1109-1112
13. Hatemi H. Diabetes Mellitusun Tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi 7: 497-499, 1996.
14. Yenigün, M., Ener, N.: Diabetes Mellitus'un Tarihçesi. Her Yönüyle Diabetes Mellitus, (Derleyenler) Yenigün, M., Altuntaş, Y. Nobel Tıp Kitabevleri, 2001,3-7.
15. Dünya Diabet Vakfı (World Diabetes Foundation (WDF)) istatistikleri ;2010
16. The TURDEP Group. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey. Diabetes Care 25: 1551-1556, 2002.
17. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği, diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem klavuzu-2011; ISBN 978-605-4011-10-0

18. Warran JH, Rich SS, Krolewski AS: Epidemiology and genetics of diabetes mellitus, editor: Kahn CR, Weir GC, Philadelphia Lea and Febiger 1994, p: 201-205.
19. Yılmaz MT: Tip 1 diabetin otoimmün patogenezi, Aktüel Tıp Dergisi, 7: 512-516, 1996.
20. Karam JH, Salber PR, Forsham PH: Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus, in: Greenspan FS (ed). Basic and Clinical Endocrinology, Lange, p: 616, 1991.
21. Fajans SS: Diabetes Mellitus: Classification and testing procedures, in: De Groot LJ (ed). Endocrinology WB Saunders Co: p: 1346, 1996.
22. Orhan Y. Diabetes Mellitus. In: Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. Sencer E, Nobel, 2001, İstanbul, sayfa 246-86.
23. Greene DA: Acute and chronic complications of diabetes mellitus in older patients. Am J Med, 80 (supl 5A) 39-52
24. - İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Diabetes Mellitus Sempozyumu Prof. Dr. Hasan İlkova 18 - 19 Aralık 1997, İstanbul, s. 29-34
25. Dr. Erol Aktunç, Dr. Murat Ünalacak, Dr. Nejat Demircan
Tip II Diabet'te Patofizyoloji ve Akılcı Tedavi Yaklaşımı 2002 • cilt 11 • sayı 9 • 335
26. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. Am Fam Physician 2003;68: 1769-72.
27. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı ve Tedavisi; Yeni Tıp Dergisi 2009;26: 134-138
28. Kim C, Tabaei BP, Burke R, McEwen LN, Lash RW, Johnson SL, et al. Missed opportunities for type 2 diabetes mellitus screening among women with a history of gestational diabetes mellitus. Am J Public Health 2006;96: 1643-8.
29. Marx: Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 5th ed., Mosby, 2002, 1957-1958
30. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. Diabet Med. 1998;15 (6):508-14.
31. Thomas PK, Tomlinson DR: Diabetic and hypoglycemic neuropathy. In Dyck PJ, Thomas PK (Eds) Peripheral Neuropathy Vol.2, 4th ed. Philadelphia:WB Saunders Co., 1993:ch. 64, 1219-1250
32. Watkins PJ:Diabetic autonomic neuropathy. N Eng J Med 1990;322:1078-1079
33. Ewing DJ,Clarke BF:Diabetik autonomic neuropathy.Present insights and future prospects.Diabetes care 1986;9:648-656

34. Veglio M, Carpano P, Tonda L, Quadri R, Gianella R, Rosa C: Autonomic neuropathy in noninsulin dependent diabetic patients: Correlation with age, sex, duration and metabolic control of diabetes. *Diab&Metab* 1990;16:200-206
35. Defronzo RA: Autonomic neuropathy. In Defronzo RA. (Ed) *Current Management of Diabetes mellitus*. Philadelphia: Mosby year book, 1998:165-176
36. Vinik AI: Diagnosis and management of diabetic neuropathy. *Clin Geriatr Med* 15:293–320, 1999
37. Luft D. *Praxisleitfaden der diabetischen Polyneuropathie*. 1. Auflage. UNI-MED Verlag, Bremen 2000.
38. American Diabetes Association and American Academy of neurology. Consensus statement : Report and recommendations of the San Antonio conference on Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 1988;11:592-7.
39. Kahn R. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes care* 1992;15:1081-103
40. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Rev.* 1994;10 (4):339-83.
41. Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes center. The DiaCan Multicenter Study Group. *Diabetes Metab* 1993;19:143-151.
42. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26(6):1895-901.
43. Vinik A, Erbas T, Pfeifer M, Feldman M, Feldman E, Stevens M, Russell J. Diabetic autonomic neuropathy. In: Porte D Jr, Sherwin RS, Baron A, eds. *Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus*. 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2003:789–804.
44. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E (1996). Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 46:1470
45. Hage FG, Iskandrian AE. Cardiovascular imaging in diabetes mellitus. *Journal of Nuclear Cardiology* 2011; 18: 959-965.
46. Schnell O, Kilinc S, Rambeck A, Standl E. Insulin therapy improves cardiac autonomic function in type 2 diabetic patients. *Herz.* 2004;29 (5):519-23.

47. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. Diabetes. 1986;35 (5):530-45.
48. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. Neurology. 1997;49 (1):229-39.
49. Rolim LC, Sa JR, Chacra AR, Dib SA. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: risk factors, clinical impact and early diagnosis. Arq Bras Cardiol. 2008;90 (4):24-31.
50. Clarke BF, Ewing DJ, Campbell IW. Diabetic autonomic neuropathy. Diabetologia 1979;17:195-212.
51. American Diabetes Association and American Academy of neurology. Consensus statement :Report and recommendations of the San Antonio conference on Diabetic Neuropathy. Diabetes Care 1988;11:592-7.
52. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy: autonomic nervous system testing. Diabetes Care. 1992; 15 (Suppl. 3): 1095-103.
53. Çetiner M, Göldelli Ö, Kulan K, Kumsuo lu B: Valsalve manevras .Türk kard dern ar 1993;21:251-257.
54. Genovely H, Pfeifer Ma: R-R Variation :the autonomic test of choice in diabetes. Diab Metab Rev 1988;4:255-271
55. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF : Diagnosis and management of diabetic neuropathy .BJM 1982;285:916
56. Pickup J, William G. Textbook of Diabetes. voll Blackwell Scientific Publication, Oxford, London, 1991.
57. Garber A.J: Diabetes Mellitus “internal medicine, editor: Stein JH, Mosby Year Book, St Lois, Missouri. p: 1391-92”, 1994.
58. DCCT/EDIC, Writing, and Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications(EDIC) study. Journal of the American Medical Association 2003; 290:2159-2167
59. Katz AM. Potential deleterious effect of inotropic agents in the therapy of chronic heart failure. Circulation 1986; 73:184-190
60. Bril V 2004 Filling the gap: emerging treatments for diabetic neuropathy. Adv Stud Med 4:S662–S672

61. Tankova T, Koev D, Dakovska L 2004 Alpha-lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy (controlled, randomized, open-label study). *Rom J Intern Med* 42:457–464
62. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G 1997 Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Diabetes Care* 20:369–373
63. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA 1998 Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:489-97.
64. Lampert R, Ickovics JR, Viscoli CJ, Horwitz RI, Lee FA 2003 Effects of propranolol on recovery of heart rate variability following acute myocardial infarction and relation to outcome in the Beta-Blocker Heart Attack Trial. *Am J Cardiol* 91:137-42.
65. Himmelfarb J, Hakim RM. Biocompatibility and risk of infection in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9(supple 2):138-144.
66. Handbook of Dialysis, John T, Peter G, Todd S (Çeviri). 2003;495-497
67. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G, National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47
68. Lazarus JM, Brenner BM. Chronic renal failure. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14 th edition. The McGraw-Hill Companies, Inc USA 1998: S:1513-1520.
69. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetersizliği, Temel İç Hastalıkları, Güneş Kitapevi 1996: 769 776
70. El Nahas M. Chronic renal failure and the uremic syndrome. Progression of chronic renal failure. Johnson RJ, Feehally J (eds). In: *Comprehensive Clinical Nephrology*. Mosby (Elsevier limited) 2nd edition Philadelphia, Pennsylvania, USA: 843-856
71. Türk Nefroloji Derneği-2004 Registry Of The Nephrology, Dialysis And Transplantation in Turkey
72. Cecil Textbook of Medicine, 22nd Edition. Lee Goldman, MD, Dennis Ausiello: Part 117 Chronic Kidney Disease. Robert G. Luke.

73. Harrison's Principles of Internal Medicine(Çeviri) fifteenth edition.2004;1551-1566.
74. BRENNER BM (ed): Brenner and Rector's The Kidney, 6th ed. Philadelphia, Saunders. 2000
75. The Principles and Practice of Nephrology BC Decker Inc, Philadelphia, Hamilton 1991; 148-169.
76. Akoğlu E, Süleymanlar G. Kronik böbrek yetmezliği: İliçin G, Biberoğlu K , Süleymanlar G, Ünal S (Eds.) In: Temel İç Hastalıkları Kitabı 2. baskı 1. Cilt.Güneş Kitabevi Ankara 2005:1298-1308
77. Harrison's Principles of Internal Medicine(Çeviri) fifteenth edition.2004;1551-1566.
78. Davidson JK: Clinical Diabetes Mellitus. A problem-oriented approach, Secon Ed. Thieme Medical Publisher, New York, George Thieme Verlag Stuttgart, 1991.
79. Ewing DJ, Clark BF: Diagnosis and management of diabetic neuropathy. BJM 1982;285:916
80. Savica V, Musolino R, Di Leo R, Santaro D, Vita G, Bellinghieri G. Autonomic dysfunction in uremia, Am J Kidney Dis 2001; 38: 118-121.
81. Sato M, Horigome I, Chiba S, Furata T, Miyazaki M, Hotta O, Suzuki K, Noshiro H, Taguma Y. Autonomic insufficiency as a contributing to dialysis-induced hypotension. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1657-1662
82. 23 otonom
83. Vita G, Princi P, Savica V, Bellinghieri G, Puglisi M, Marabello L, Messina C: uremic autonomic dysfunction evaluated by recognition analysis. Clinical Nephrology, 1991, 36:290-293.
84. Z. Eren, E. Güney, S. Metintaş, T. Turfanda: Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda otonomik disfonksiyon. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası, 1998, 61:4
85. Özbaşı Ç, İşler M, Başçı A: Üremik hastalarda otonomik disfonksiyon. 7. Ulusal Böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon Kongresi Bildirileri. 1990: 21.
86. Süleymanlar G, Yakupoğlu G, Balkan S, Sapan M, Özkaynak S: Kronik böbrek yetmezliğinde otonomik disfonksiyon ve dializ yöntemlerinin bunlara olan etkisi. 6. Ulusal Böbrek Hastalıkları ve Transplantasyon Kongresi Bildirileri. 1989: 26
87. Ewing D.J: Practical bedside investigation of diabetic autonomic failure. Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system. Oxford University Press. 1983, 371.
88. 87 otonomn

89. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1): 1
90. Ewing DJ and Clark BF: Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BML* 1982; 285: 916-919
91. Thapa L, Karki P, Sharma SK, Bajaj BK. Cardiovascular autonomic neuropathy in chronic kidney diseases. *J Nepal Med Assoc* 2010; 49(178): 121-8
92. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS, et al Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complication Study *Diabetes* 1989;38:1456-61
93. Goff DC Jr, Gerstein HC, Ginsberg HN, Cushman WC, Margolis KL, Byington RP, Buse JB, Genuth S, Probstfield JL, Simons-Morton DG, ACCORD Study Group: Prevention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 18:4i 20i, 2007 115- Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R: Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 2003, 26:1553 1579
94. Kveder R, Kanolus A, Bren AF, Kovac J and Segal S: The effect of kidney transplantation on autonomic nervous dysfunction in patients with chronic renal failure. *Transplant proc.* 2001; 33: 3394-5. Vita G, Messina C, Savica V and Bellinghieri G: Uraemic autonomic neuropathy. *J auton nerv sys* 1990; 30 suppl; 179-84
96. Ewing DJ and Clark BF: Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *BML* 1982; 285: 916-918
97. Wheeler, S.G., Ahroni, J.H., Boyko, E.J.: Prospective Study of Autonomic Neuropathy as a Predictor of Mortality in Patients With Diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2002, 58: 131-38.
98. Heidbreger E, Schafferhause K, Heidland A: Autonomic neuropathy in chronic renal insufficiency: Comparative analysis of diabetic and nondiabetic patients. *Nephron* 1985;41:50-56
99. Savica V, Musolino R, Di Leo R, Santaro D, Vita G, Bellinghieri G. Automic dysfunction in uremia, *Am kJ Kidney Dis* 2001; 38: 118-121.
100. Vita G, Bellinghieri G, Trusso A, Costantino G, Santoro D, Monteleone F, Messina C, Savica V. Uremic autonomic neuropathy studied by spectral analysis of heart rate. *Kidney Int* 1999; 56: 232-237

101. Tapp, R.J., Shaw, J.E. De Zeeuw, M.P., Welborn, T.A., Zimmet, P.Z.: Foot Complications in Type 2 Diabetes : An Australian Population-Based Study. *Diabetic Medicine*, 20:105-113-73
102. Chen HS, Hwu CM, Kuo BI, Chiang SC, Kwok CF, Lee SH, et al. Abnormal cardiovascular reflex tests are predictors of mortality in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001;18 (4):268-73
103. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36:150-4
104. Sanya E and Ogunniyi A. Cardiovascular autonomic neuropathy in non-diabetic Nigerian patients with chronic renal failure. *WJBM*. 2004; 23: 17-18
105. Veglio M, Carpano-Maglioli P, Tonda L, Quadri R, Giannella R, Rosa C, et al. Autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetic patients: correlation with age, sex, duration and metabolic control of diabetes. *Diabetes Metab*. 1990;16 (3):200-
106. Straub RH, Elbracht R, Kramer BK, Roth M, Palitzsch KD, Scholmerich J. Influence of digoxin-like immunoreactive factor on late complications in patients with diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1994;24:482-87.
107. Spallone V, Maiello MR, Cicconetti E, Menzinger G. Autonomic neuropathy and cardiovascular risk factors in insulin-dependent and non insulin-dependent diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 1997;34 (3):169-79.
108. Maser RE, Pfeiffer MA, Dorman JS, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III. *Arch Intern Med*. 1990;150 (6):1218-22.
109. Kurata C, Uehara A, Sugi T, Ishikawa A, Fujita K, Yonemura K, Hishida A, Ishikawa K, Tawarahara K, Shouda S, Mikami T. Cardiac autonomic neuropathy in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Nephron* 200; 84: 312-319
110. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab* 2009;35:206 -13.
111. Hannes W and Siemsen A: Autonomic neuropathy in chronic renal failure. *Clin Auton Res* 1968; 16: 385
112. Wang SJ, Liao KK and Liou HH: Sympathetic skin response and R-R interval variation in chronic uremic patients. *Muscle Nerve* 1994; 17: 411-8.