

Hipertansiyonun Nöropati Üzerine Etkisinin Klinik ve Nörofizyolojik Testlerle Araştırılması

Ece Boylu¹, Hakan Toku², Mehmet Saraçoğlu³

ÖZET

Nedeni ortaya konamayan polinöropatili hastalarda polinöropati gelişiminde hipertansiyonun da rol oynayabileceği varsayımını akla getirmektedir. Bu varsayımımızı gösterebilmek amacıyla gerekli biyokimyasal ve görüntüleme yöntemlerinin kullanılması sonucu olası nöropati nedenlerinin (diyabet, böbrek yetmezliği, vitamin B12 yetmezliği, hipotiroidizm, monoklonal gammopati, paraneoplastik fenomen ve herediter nedenler, vb.) dışlandığı aynı yaş aralığında 36 hipertansif ve 18 kontrol grubuna olmak üzere toplam 54 katılımcı aldık. Ayrıntılı nörolojik muayenenin ardından elektrofizyolojik incelemeler yaptık.

Otonomik işlevin değerlendirilmesi için arteriyel tansiyonun (TA) yatar, oturur ve ayakta durur pozisyonlarda ölçümü yapıldı ve hastalar her bir pozisyonda bir dakika tutulduktan sonra TA ölçüldü.

Çalışma sonucunda hipertansif grupta kontrol grubuna göre özellikle alt ekstremitte duyu genlikleri düşük elde edildi. Sural ve peroneal duyu genlikleri istatistiksel olarak anlamlı derecede belirgin olarak kontrol grubundan düşüktü ($p<0,05$). Ulnar ve median duyu genlikleri de yine düşük elde edildi ($p<0,05$).

Duyusal genliklerdeki düşüş özellikle beş yıldan daha uzun zamandan beri hipertansiyon hastalığı olanlarda daha da belirgin olarak bulundu ($p<0,05$). Ayrıca Nöropati Semptom Skalası (NSS) hipertansif grubumuzda çalışma grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek tesbit edildi ($p<0,05$).

Bu çalışma kuvvetli bir şekilde gösterdi ki uzun süreli yüksek kan basıncına maruz kalma nöropati gelişiminde ve progresyonunda bir etkidir. Yapılacak yeni klinik çalışmalar yeni bir kavram olarak 'hipertansif nöropatiyi' klinik pratiğimize sokacak ve hipertansiyonun iyi kontrol edilmesi ile ve aterosklerozun engellenip iskeminin düzeltilmesi ile nöropati gelişme riskinin azalması azalmayacağını gösterecektir.

Anahtar Sözcükler: Hipertansiyon, Polinöropati, Sinir İleti Çalışması, Ateroskleroz, Mikrovasküler Komplikasyon, Somatosensoryal Uyandırılmış Potansiyel, Sempatik Deri Yanıtları, İdiyopatik Polinöropati

EVALUATION OF IMPACT OF HYPERTENSION ON NEUROPATHY BY CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL TESTS SUMMARY

Hypertension may play a role in the development of polyneuropathy in patients with unexplained polyneuropathy etiology.

To test this hypothesis, we selected our group of 54 subjects (36 hypertensive and 18 controls) among subjects in whom factors that may contribute to neuropathy (like diabetes, renal insufficiency, vitamin B12 insufficiency, hypothyroidism, monoclonal gammopathy, paraneoplastic phenomenon, spinal and hereditary reasons) were ruled out. After detailed neurological examination, electrophysiological investigations were carried out.

1. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Nöroloji Departmanı, Yard. Doç. Doktor

2. Gümüşsuyu Asker Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Uzman Doktor

3. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Nöroloji Departmanı, Profesör Doktor

As a result of this study, especially the lower extremity sensory amplitudes were found to be significantly lower in the study group. The differences of the study group and the control group of sural and peroneal sensory amplitudes were statistically significant ($p<0,05$). Similarly, ulnar and median sensory amplitudes were lower in the study group ($p<0,05$). The change in the sensory amplitudes was found to be more significant in patients whose history of hypertension was longer than five years. Also, Neuropathy Symptom Score (NSS) was found to be higher in the hypertensive group as compared with the rest of the study group ($p<0,05$).

This study has suggested strongly that a long history of high blood pressure is one of the factors contributing to the development of polyneuropathy. Future clinical studies will help us to include the notion of "hypertensive neuropathy" in our clinical practice. Further studies will also show whether good control of hypertension would decrease the risk of developing this type of neuropathy.

Key Words: Hypertension, Polyneuropathy, Nerve Conduction Study, Atherosclerosis, Microvascular Complication, Somatosensorial Evoked Potential, Sempathetic Skin Response, Idiopathic Polyneuropathy.

GİRİŞ VE AMAÇ

Polinöropati (PNP) gündelik klinik nöroloji pratiğimizde olasılıkla sık karşılaştığımız, ancak tanınal zorlukları nedeniyle tedavisinde de birçok zorluklarla karşılaştığımız önemli bir klinik durumdur.

Polinöropati analiz edildiğinde sürecin motor ağırlıklı, daha az duyuşal tutulumla (motor duyuşal) ya da tersi (duyu-motor) ya da saf motor, duyu ya da otomatik şekilde gittiği görülür. Zamansal süreç de oldukça önemli olup akut bir başlangıç hemen her zaman inflamatuvar, immünolojik, toksik ya da vasküler bir etiyoloji için tanısaldır (4). Yıllar içinde yavaş gelişen bir nöropati herediter ya da nadir bir metabolik hastalığı işaret eder. Çoğu toksik, nütrisyonel ve sistemik sinir hastalığı subakut ya da erken kronik şekilde birkaç haftada ya da ayda gelişir. Ayrıca semptomların ilerlemesi hakkında hastanın anlattıklarına ek olarak, kas atrofisi gibi bulgular sürecin nispeten uzun süreli olduğuna işaret eder (6).

Polinöropati (PNP) yakınmaları ile başvuran, yapılan muayenesinde yakınmalarını açıklayabilecek silik bulgular bulunabilen olgular ileri incelemeler için çeşitli kliniklere yada laboratuvarlara yönlendirilirler. Ol-

guların bir bölümünde, etyolojiyi açıklayabilecek klinik veya laboratuvar verileri elde edilse de, birçoğunda belirgin açıklayıcı neden bulunamamaktadır.

Klinik pratiğimizde en sık karşılaştığımız nöropati olan diyabetik polinöropatideki patofizyolojik mekanizma olan mikrovasküler hasar birçok çalışmada gösterilmiş olmasına rağmen oluşturucu nedenler ve nöropati ilişkisi üzerinde durulmamıştır.

Tüm yapılan tanınal araştırmalara rağmen altta yatan nedenin bulunmadığı ve idiyopatik nöropati olarak tanımlanan bir grup varlığı çalışmamızın temel nedenini oluşturmaktadır.

Amacımız başta hipertansiyonun PNP üzerine etkisini klinik ve nörofizyolojik yöntemlerle araştırmak ve belkide karanlıkta kalmış bir etyolojik nedeni ve patolojik mekanizmayı ortaya çıkarabilmektir. İstediyimizse nöropati nedeninin erkenden saptanması, erken evre yan etkileri yavaşlatabilmek ve hastalık süreçlerini kontrol altına alabilmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2.8.2008 ve 1.5.2009 tarihleri arasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nöroloji ve dahiliye polikliniklerine başvuran hiperansif hastalar alındı. Kontrol grubu ise bilinen bir hastalığı olmayan sağlıklı bireylerden oluşturuldu.

ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

1. Araştırmaya katılmayı kabul etmek ve gönüllülerin bilgilendirme ve onay formunu imzalaması,
2. Nöroloji ve Dahiliye servisine başvurmuş, hipertansif bireyler,
3. Kontrol grubu için nörolojik muayenesi normal olan yetişkin gönüllüler.

ÇALIŞMADAN ÇIKARILMA KRİTERLERİ

Gerekli biyokimyasal ve görüntüleme yöntemlerinin kullanılması sonucu olası nöropati nedenlerinin (diyabet, böbrek yetmezliği, vitamin B12 yetmezliği, hipotirodizm, monoklonal gammopati, paraneoplastik fenomen, spinal ve herediter nedenler, vb.) saptanması. Bu ölçütler dahilinde çalışmamıza 36 hipertansif, 18 kontrol olmak üzere toplam 54 olgu değerlendirmeye alındı.

Vaka ve kontrol grubundaki hastalara bilinen nöropati nedenlerini dışlamak için gerekli rutin hematolojikve biokimyasal testler ile diabeti dışlamak için kan glukozu, glukoz tolerans testi ve glikozile hemoglobin-A1c testlerini, paraproteinemik ya da amiloid nö-

ropatileri dışlamak için serum ve idrar immün elektroferezik ya da immün fiksasyon testlerini, Vitamin B12 ve metilmalonik asid düzeyleri, insan immün yetmezlik virüs antikoru, kan-üre-nitrojen, tiroid fonksiyon testleri, vaskülitik nöropatileri dışlamak için sedimantasyon hızı, ANA, c-ANCA, romatoid faktör, eozinofil sayımı, kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati, neoplazik ve granülamatöz menenjiiti dışlamak için spinal sıvı protein tesbiti, hücre sayısı testleri yapıldı. Laboratuvar testleri sonucunda nöropati nedeni olabilecek bir patoloji saptandıysa o hastayı çalışma dışında bırakıldı.

İlaçsız TA (tansiyon arteryel) 140/90'ın altı normotansiyon olarak kabul edildi. Antihipertansif tedavi altındaki ya da TA'leri 140/90'dan yüksek ise hipertansiyon hastası olarak kabul edildiler. Kan basıncı muayene odasında 30 dakika dinlendikten sonra 3 kez ölçüldü. Antihipertansif ilaç kullanan ya da TA değeri 140/90'nın üzerinde olan hastaları vaka grubu olarak aldık.

Tüm hastalar Michigan Nöropati Enstrümanı, Michigan Otonomik Semptom İncelemesi, Nöropati Semptom Skalası (NSS) ile klinik açıdan değerlendirildi.

Elektrofizyolojik değerlendirmede sinir ileti çalışmaları, SEP ile el ve ayakta sempatik deri yanıtları testleri uygulandı.

Olguların tümünün adı-soyadı, yaş ve cinsiyetleri, adres, telefon, meslek, hastane ve EMG protokol no'ları ile yakınmaları, hastalık başlangıç tarihi ve seyri, hastalık öyküsü gibi kimlik, demografik ve klinik özelliklerinin tümü kayıt altına alınmış ve ekte sunulan ayrıntılı hasta bilgilendirme ve onay formlarını okunulması ve kabul edilmesi istenilmiştir. Hasta ve kontrol grubunda ki olguların tümünde klinik nöropati değerlendirmeleri için Michigan nöropati tarama enstrümanı (MNSI) ve otonomik semptom inceleme formu ile nöropati semptom skalası (NSS) formu kullanılmıştır.

MNSI testinde hastaya 15 soru sorulmuştur; 7. ve 13. sorulara "hayır" yanıtı 1 puan, diğer sorulara "evet" yanıtı ise yine 1 puan olarak belirlenmiştir. 4 ya da üzerinde pozitif yanıt veren hastalar nöropati olarak değerlendirilmiştir. MNSI fiziksel değerlendirme bölümünde ise ayak fiziksel görünümünde kuru deri, kallus formasyonu, fissürler, açık ülserasyon ya da deformiteler, düztaban, çekiç parmak, üst üste binmiş parmaklar, hallux valgus, eklem subluksasyonu, belirgin metatarsal başlar, medial konveksite (Charcot ayağı) ve amputasyonlar dikkate alınmıştır. Nöropati semptom skalası ise klinik muayene ve

karşılıklı görüşme sonucu gerçekleştirilmiştir.

Klinik değerlendirmeleri ayrıntılı gerçekleştirilen olgularda nöropati klinik ölçütü olarak Dünya Sağlık Örgütünce öncelikli olarak benimsenmiş olan aşıl refleksi ön plana alınmış ve sayısal temelde anormallite oranını saptayabilmek amacıyla puan verilmiştir. Ayrıca tüm reflekslerde incelenmiştir.

Otonomik işlevin değerlendirilmesi için arteriyel tansiyonun (TA) yatar, oturur ve ayakta durur pozisyonlarda ölçümü yapılmış ve hastalar her bir pozisyonunda bir dakika tutulduktan sonra TA ölçülmüştür. Ayakta iken sistolik kan basıncında 25-30 mmHg ve diastolik kan basıncında 10 mmHg ve üzerindeki düşme anlamlı kabul edilmiştir. Ayrıca TA düştüğünde kalp hızı kayıtlamasıyla, kalbin sempatik uyarıları hakkında bilgi sağlanmaya çalışılmıştır. Eğer kalp hızı artışı olmazsa sempatik etkilene düşünölmüştür. Rutin sinir ileti çalışmalarında supramaksimal uyarı, H refleksi çalışmasında submaksimal uyarı kullanılmış, akım geçiş süresi 0,1 msn, tipik akım şiddeti 100-300 V, uyarı frekansı genelde 1 Hz olarak yapılmıştır.

İncelemelerin tümü GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nörofizyoloji laboratuvarında gerçekleştirilmiş ve olguların rahat edeceği uygun ortam sağlanmıştır. Tüm çalışmalar MEDELEC marka Synergy model EMG cihazında yapılmıştır. Olguların ekstremitelere ısılarına dikkat edilerek aşağıdaki çalışmalar yapılmıştır. Median sinir duyusal ileti bilek seviyesinde uyarılarak ikinci parmandan uyarı mesafesine 13 cm uzaklıktan kayıt yapılarak elde edilmiştir.

Ulnar sinir duyusal ileti bilek seviyesinde uyarılarak beşinci parmandan uyarı mesafesine 11 cm uzaklıktan kayıt yapılarak elde edilmiştir.

Sural sinir duyusal ileti, dış malleol 14 cm proksimalinden uyarılarak ve dış malleol'ün dış yanından kayıt yapılarak elde edilmiştir.

Superficial peroneal duyusal ileti ayak sırtından kayıt yapılarak 14 cm proksimalinden uyarılarak elde edilmiştir.

Duyu iletimi incelimesinde distal latans, duysal aksiyon potansiyeli, ileti hızı değerlendirildi.

Üst ekstremitelerde motor sinir ileti çalışmalarında median sinir için kayıt elektrodunun 7 cm proksimalinden ve antekübital bölgeden uyarılarak abduktor pollicis brevis kasından BKAP (bileşik kas aksiyon potansiyeli) kaydedildi, ulnar sinir içinse motor sinir kayıt elektrodundan 7 cm proksimali ile dirsek altı ve üstü bölgeden uyarım yapılarak abduktor digiti minimi kasından BKAP kaydedildi.

N.tibialis kayıt elektrodundan 9 cm proksimalinde olacak şekilde iç malleolden ve diz ardından uyarılarak abduktör hallusis kasından, derin peroneal sinir kayıt elektrodundan 9 cm proksimali olacak şekilde bilek, fibula başı ve dizardı uyarılarak ekstensor digitorum brevis kasından BKAP kayıtları yapıldı.

Motor ileti incelemelerinde distal latans, ileti hızı, BKAP amplitüdü değerlendirildi.

F yanıtları da motor ileti çalışmasındaki belirtilen mesafelerden uyarılarak 10-20 dalga kayıtlanmış ve en küçük latanslı olan değerlendirmeye alınmıştır.

H refleksi çalışması, popliteal uyarım ve bu alanla aşıl tendonu arası uzaklığının tam yarısından kayıtlama ile gerçekleştirilmiştir.

Sempatik deri yanıtları ise median sinir ve tibial sinir uyarımı ile avuç içi ve ayak taban bölgesinden en az 5 yanıtın kaydı alınarak yapılmış ve ortalama latansları değerlendirilmeye alınmıştır.

İstatistiksel Analizler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, is-

tatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 11,0 programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metot olan frekans sayımı, ortalama, standart sapma kullanıldı. Sınıflandırılmış verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında ki-kare, veri uygun olmadığı (gözelerde 4 ve daha küçük frekans olması) durumda Fisher's Exact Testi uygulandı.

Hastaların gruplararası farklılığı çoklu değişkenlerde Kruskal Wallis Varyans analizi, ikili değişkenler arasında Mann Whitney U test, yaş etkisini artırmak için kovaryans analizi, varyansların homojenliği için Levene test kullanılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık 0,95 önem düzeyinde p değerinin 0,05' den küçük olması durumunda kullanılmıştır.

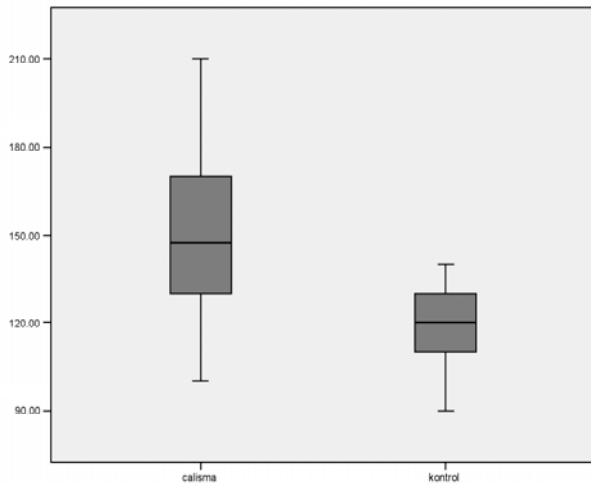
BULGULAR

Hipertansif grup 36 kişiden oluşuyordu. Bu hastaların toplam 32'i antihipertansif ilaç kullanıyordu ve tansiyon değerleri 28'inde kontrol altında idi, 4 antihipertansif ilaç kullanan 4'de ilaç kullanmayan katı-

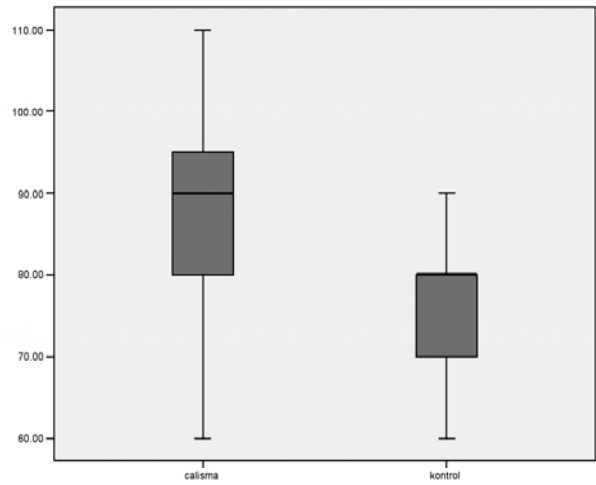
Tablo 1. Çalışma ve kontrol grubunun ortalama kan basıncı değerleri

| Grup | Sistolik | Diastolik |
|------------|----------|-----------|
| Çalışma n= | 151±29 | 86±14 |
| Kontrol n= | 120±13 | 76±7 |

Şekil 1. Hastaların sistolik kan basıncı değerleri



Şekil 2. Hastaların diastolik kan basıncı değerleri



Tablo 2. Çalışma ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, ve BMI dağılımı

| Grup | Yaş | BMI | Cinsiyet (K/E) |
|---------|----------|------|----------------|
| Çalışma | 62.8±8.8 | 28±4 | 28/8 |
| Kontrol | 58±7.55 | 26±3 | 13/5 |
| p | 0.06 | 0.76 | 0.52 |

Tablo 3. Çalışma ve kontrol grubunun duyu iletiminin karşılaştırılması

| Duyu | Kontrol | Hasta | p |
|-----------------|-------------|-------------|-------|
| Median latans | 3.23±0.38 | 3.73±0.72 | 0.01* |
| Median hız | 52.95±6.22 | 46.51±8.83 | 0.01* |
| Median genlik | 20.86±7.64 | 19.06±9.46 | 0.49 |
| Ulnar latans | 2.83±0.24 | 2.96±0.34 | 0.13 |
| Ulnar hız | 51.79±4.56 | 48.51±5.38 | 0.03* |
| Ulnar genlik | 22.89±11.24 | 20.06±9.71 | 0.34 |
| Sural latans | 3.51±0.31 | 3.25±1.07 | 0.32 |
| Sural hız | 50.91±5.36 | 45.49±15.5 | 0.16 |
| Sural genlik | 12.1±5.15 | 8.24±5.48 | 0.02* |
| Peroneal latans | 3.56±0.35 | 3.07±1.33 | 0.15 |
| Peroneal hız | 49.85±7.39 | 41.76±18.67 | 0.09 |
| Peroneal genlik | 8.24±3.77 | 5.95±4.14 | 0.05* |

*İstatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

İlmcının kan basıncı değeri sistolik 140 mmHg'nin diastolik 90 mmHg'nin üzerindeydi. Gruplara ilişkin ortalama, standart sapma değerleri tablo 2' dedir.

Hipertansif grubun yaşları 54-72 arasındaydı (ortalama 62.8) ve 0-20 yıldan beri hipertansiyon tanısı ile tedavi alıyorlardı (tablo 3). Hipertansif gruptaki katı-

Tablo 4. Kontrol- 5 yıldan kısa ve uzun zamandan beri hipertansiyonu olan hastaların duyu iletiminin karşılaştırılması

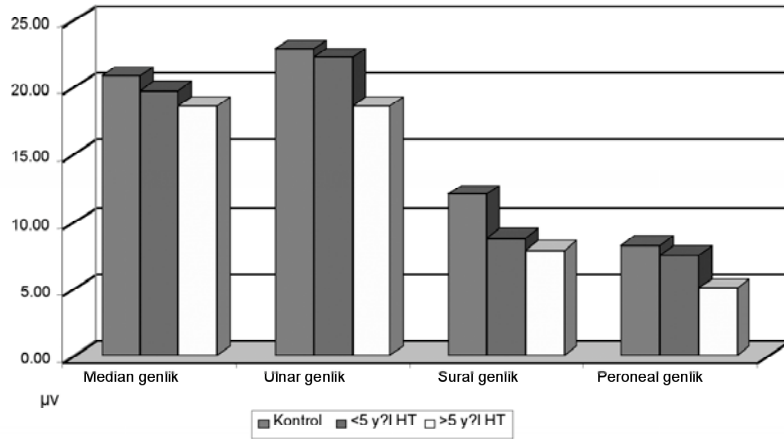
| Duyu iletimi | Kontrol | <5 yıl HT | >5 yıl HT | p ¹ | p ² |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|----------------|----------------|
| Median latans | 3.23±0.38 | 3.75±0.86 | 3.72±0.64 | 0.80 | 0.01* |
| Median hız | 52.95±6.22 | 45.7±8.82 | 47.06±9.01 | 0.80 | 0.01* |
| Median genlik | 20.86±7.64 | 19.76±8.67 | 18.6±10.14 | 0.43 | 0.24 |
| Ulnar latans | 2.83±0.24 | 2.9±0.26 | 3±0.39 | 0.61 | 0.26 |
| Ulnar hız | 51.79±4.56 | 48.84±4.23 | 48.29±6.12 | 0.78 | 0.06 |
| Ulnar genlik | 22.89±11.24 | 22.24±10.06 | 18.61±9.43 | 0.31 | 0.31 |
| Sural latans | 3.51±0.31 | 3.28±1.03 | 3.23±1.12 | 0.65 | 0.99 |
| Sural hız | 50.91±5.36 | 46.19±15.8 | 45.03±15.68 | 0.70 | 0.29 |
| Sural genlik | 12.1±5.15 | 8.79±4.37 | 7.87±6.18 | 0.47 | 0.03* |
| Peroneal latans | 3.56±0.35 | 3.27±1.04 | 2.95±1.5 | 0.83 | 0.63 |
| Peroneal hız | 49.85±7.39 | 45.38±15.15 | 39.52±20.57 | 0.48 | 0.12 |
| Peroneal genlik | 8.24±3.77 | 7.51±4.12 | 4.99±3.93 | 0.049* | 0.01* |

p1 : <5 yılı >5 yıl arasındaki farklılık

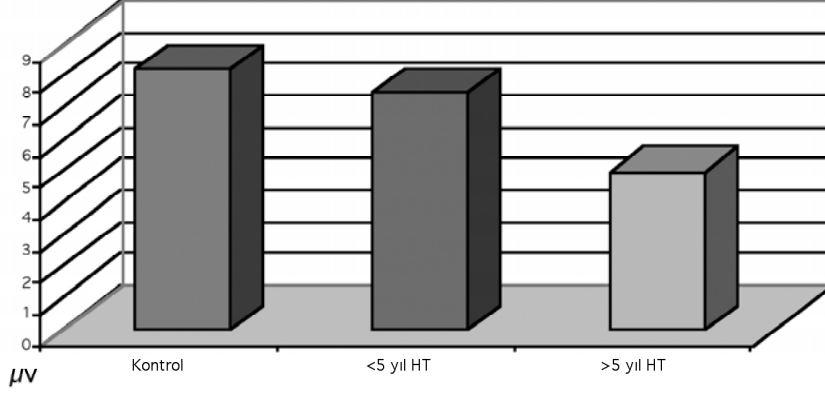
p2: Kontrol grubu ile >5 yıl arasındaki farklılık

* : İstatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

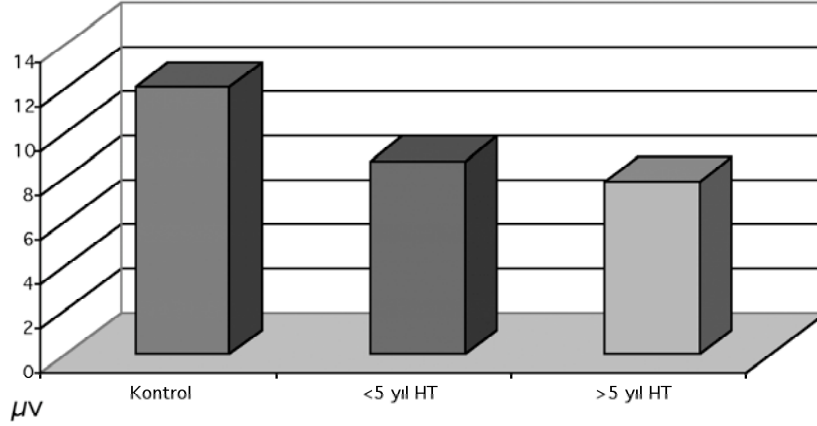
Şekil 3. Kontrol- 5 yıldan kısa ve uzun zamandan beri hipertansiyonu olan hastaların duyu genliklerinin karşılaştırılması



Şekil 4. Kontrol- 5 yıldan kısa ve uzun zamandan beri hipertansiyonu olan hastaların peroneal duyu genliklerinin karşılaştırılması



Şekil 5. Kontrol- 5 yıldan kısa ve uzun zamandan beri hipertansiyonu olan hastaların sural duyu genliklerinin karşılaştırılması



İlmcıların 19'u 5 yıldan uzun zamandan beri hipertansiyon hastası iken 17 kişi 5 yıldan daha kısa zamandan beri hipertansiyon rahatsızlığı vardı. Kontrol grubu 18 kişiden oluşuyordu. Antihipertansif ilaç kullanımı hiçbirinde yoktu ve ölçülen tansiyon değerleri 140/90'dan düşüktü (tablo 2). Yaşları 51-66 arasındaydı (ortalama 58.7) (tablo 2). Hipertansif grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında aralarında yaş, sigara kullanımı ve BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (tablo 3). Duyusal genliklerdeki düşüş özellikle beş yıldan daha uzun zamandan beri hipertansiyon hastalığı olanlarda daha da belirgin olarak bulundu (tablo 6). Ayrıca median sinir hipertansif grupta duyuşal latansta

uzama ve hızda düşme tesbit edilmiştir. Duyusal genliklerdeki kontrol ve hipertansiyon grupları arasındaki değişim grafiği şekil 3-4-5 dedir. Bir de olaya tersten bakalım diye erişkin için sural ve peroneal genliğin normal değerini (6 microvolt), kontrol-5 yıldan kısa ve uzun zamandan beri hipertansif olan gruplarda karşılaştırdık. Elde ettiğimiz sonuç; uzun dönem hipertansiyona maruziyetin genliklerde düşme meydana getirdiğidir (tablo 7).

TARTIŞMA

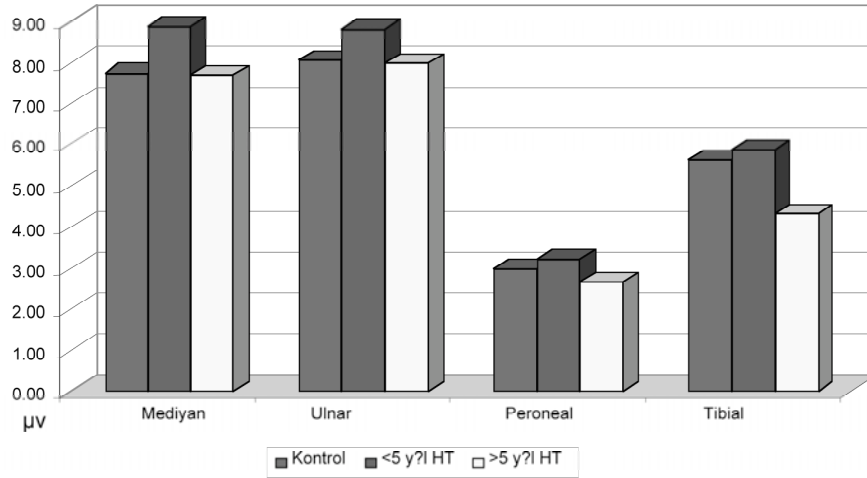
Çalışmanın sonucu olarak 'Hipertansif Nöropati'nin ilerleyici, alt ekstremitelerde başlayan, duyu liflerinin etkilendiği, aksonal bir nöropati oluşturduğu görül-

Tablo 5. Kontrol, 5 yıldan kısa ve uzun zamandan beri hipertansiyonu olan hastaların motor iletiminin karşılaştırılması

| Motor | Kontrol | <5 yıl HT | >5 yıl HT | p ¹ |
|-----------------|------------|-------------|------------|----------------|
| Median latans | 3.22±0.28 | 3.75±0.87 | 3.81±0.83 | 0.79 |
| Median hız | 57.4±4.51 | 56.52±6.15 | 54.79±6.74 | 0.31 |
| Median genlik | 7.77±1.59 | 8.88±1.94 | 7.73±2.39 | 0.15 |
| Ulnar latans | 2.47±0.23 | 2.56±0.34 | 2.75±0.33 | 0.21 |
| Ulnar hız | 62.88±5.35 | 58.73±6.07 | 60.45±8.39 | 0.63 |
| Ulnar genlik | 8.06±1.73 | 8.82±1.71 | 8±1.82 | 0.33 |
| Peroneal latans | 4.33±0.53 | 4.71±0.99 | 4.86±0.75 | 0.24 |
| Peroneal hız | 49.75±4.09 | 48.86±4.82 | 46.69±3.06 | 0.11 |
| Peroneal genlik | 2.99±1.49 | 3.21±1.88 | 2.65±1.22 | 0.30 |
| Tibial latans | 4.69±0.61 | 5.12±0.93 | 5.32±1.05 | 0.49 |
| Tibial hız | 45.27±4.82 | 42.34±12.79 | 44.87±3.91 | 0.69 |
| Tibial genlik | 5.63±1.9 | 5.88±3.15 | 4.32±2.35 | 0.13 |

p1 : <5 yıl - >5 yıl arasındaki farklılık

Şekil 6. Kontrol, 5 yıldan kısa ve uzun zamandan beri hipertansiyonu olan hastaların motor genliklerinin karşılaştırılması



Tablo 6. Kontrol, 5 yıldan kısa ve uzun zamandan beri hipertansiyonu olan hastaların F ve H yanıtları, SSR ve SEP ve klinik skorlarının karşılaştırılması

| | Kontrol | <5 yıl HT | >5 yıl HT | p ¹ |
|---------------|-------------|-----------------|----------------|----------------|
| F median | 25.33±1.28 | 25.96±1.63 | 26.46±1.52 | 0.36 |
| F ulnar | 25.31±1.4 | 25.7±1.97 | 26.52±2.07 | 0.15 |
| F peroneal | 46.16±2.94 | 47.63±11.65 | 49.2±8.6 | 0.25 |
| F tibial | 46.27±12.5 | 48.48±5.42 | 51.73±4.32 | 0.17 |
| Sağ H latansı | 30.67±2.06 | 30.93±2.36 | 31.83±1.76 | 0.17 |
| Sol H latansı | 30.62±1.99 | 31.11±2.11 | 31.68±1.76 | 0.28 |
| Sağ P40 | 39.9±3.07 | 41.93±3.65 | 41.23±3.98 | 0.76 |
| Sağ N35 | 32.9±3.3 | 36.43±4.25 | 35.45±4.26 | 0.62 |
| Sol P40 | 39.93±2.31 | 40.46±2.37 | 40.78±3.49 | 0.97 |
| Sol N35 | 32.33±2.91 | 34.89±2.92 | 34.98±3.56 | 0.88 |
| SDY el | 1380±181.92 | 1447.27±239.13 | 1355±603.83 | 0.75 |
| SDY ayak | 2115±325.9 | 2910.91±1642.45 | 1994.38±705.96 | 0.19 |
| MNE | 4.88±2.83 | 7.67±3.46 | 5.85±3.46 | 0.25 |
| NSS | 1.41±1.37 | 2.67±1.66 | 2.38±1.45 | 0.73 |

p1 : <5 yılı >5 yıl arasındaki farklılık

Tablo 7. Sural ve peroneal genliğin normal değerini (6 microvolt), kontrol-5 yıldan kısa ve uzun zamandan beri hipertansif olan gruplarla karşılaştırılması

| | Sural amp.<6 | Sural amp.>6 | Peroneal amp.<6 | Peroneal amp.>6 |
|----------------|--------------|--------------|-----------------|-----------------|
| Kontrol | 3 (%16.67) | 15 (%83.33) | 5 (%29.41) | 12 (%70.59) |
| < 5 yıl | 3 (%21.43) | 11 (%78.57) | 3 (%23.08) | 10 (%76.92) |
| >5 yıl | 8 (%38,1) | 13 (%61,9) | 13 (%61,9) | 8 (%38,1) |
| p ¹ | 0,29 | | 0,039* | |
| p ² | 0,17 | | 0,046* | |

p1 : <5 yılı >5 yıl arasındaki farklılık

p1: Kontrol >5 yıl arasındaki farklılık

* : İstatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05).

müştür. Çalışmamızın neticesinde hipertansif grupta elektrofizyolojik olarak gösterilen genliklerdeki azalmanın hipertansiyon kronik mikrovasküler komplikasyonu ile, yani arteriyoskleroz ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Ateroskleroz (AS)'da temel mekanizmaların işlemini kolaylaştıran bazı hazırlayıcı faktörler vardır. Bunlardan hipertansiyon, biyomekanik değişmelere ve lökosit adezyonunun artışına, diyabet, proteinlerin enzimatik olmayan glikolizasyonu ile endotel disfonksiyonu ve lipid peroksidasyon ürünlerinin artışına yol açarak etkili olur.

Endotel hücreleri kan akımı ile damar duvarı arasında devamlı ve düzgün bir engel oluşturacak şekilde özelleşmişlerdir. Tüm vücutta tek katman halindedir, pıhtılaşmayı ve trombozu önleyici özellikleri bulunmaktadır. Normalde endotel hücrelerinde trombo-modulin, protein-C, protein-S, anti-trombin-III, prostasiklin gibi pıhtılaşmayı ve trombozu engelleyen proteinler ve fibrinolizi sağlayan doku plazminojen aktivatörü bulunmaktadır (12,17) Ayrıca endotel hücrelerinde, pıhtılaşmaya neden olabilecek ADP adezozine dönüştürülerek etkisizleştirilir.

Aterosklerotik plakta yer alan T-lenfositler ve aktive makrofajların saldırdığı TNF-alfa ve IL-1 gibi sitokinler, büyüyen aterosklerotik plağın üzerini kaplayan endotel hücrelerinde protein ekspresyonunu değiştirerek, pıhtılaşmaya ve inflamasyona eğilimli duruma geçirir(14,22,25).

Hipertansiyonun arterioskleroz patolojisinde bu derece etkili olmasından dolayı, bir mikrovasküler komplikasyon olan nöropatinin de hipertansif bireylerde ortaya çıkması bizim için çok şaşırtıcı olmamıştır. Özellikle alt ekstremité duyu liflerinin öncelikli olarak etkilenmiş olması polinöropatideki distal başlangıçlı ve proksimale doğru ilerleyici 'dying back' mekanizması ile örtüşmektedir.

Periferik mikrovasküler hasar sonucu ortaya çıkan yetersiz arteriyel destek nedeniyle distal sensoryal sinirlerde mikrovasküler hasar ortaya çıkmaktadır. Özellikle duysal genliklerin kontrol grubunda hipertansif gruptan düşük bulunması aksonal kaybı gösteriyordu. Genlikler maksimal uyarıya yanıt veren sinir lifi sayısının yarı kantitatif bir ölçümüdür. İletim hızı yavaşlaması ya da distal latansların uzamasına kıyasla motor ve duysal genliklerde azalma olması aksonal kayıp için daha özgül ve duyarlı bir belirleyicidir. Çalışmamızda duysal genliklerdeki düşme özellikle 5 yıldan daha uzun zamandan beri hipertan-

siyon rahatsızlığı bilinen deneklerde daha da belirgin olarak ortaya çıkmıştır. Bunun da muhtemel hipertansiyonun oluşturduğu mikrovasküler hasarın uzun zaman dilimi içinde neden olduğu aksonal kayba bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Hipertansif grupta elde ettiğimiz sonuç aksonal duysal nöropati ile uyumluydu. Muhtemel endotel disfonksiyon iskemiye yol açmakta ve hipoksi ise aksonal dejenerasyona yol açarak nöropati gelişimine neden olmaktadır. Çalışmamızda muhtemel hasar sanki sadece alt ekstremité duysal liflerine özgü gibi gözüküyordu. Fakat biz olayın sadece alt ekstremité duyu lifleri ile sınırlı olmadığını düşünmekteyiz; çünkü 5 yıldan daha uzun zamandan beri hipertansiyon rahatsızlığı bilinen olgulardan oluşan alt grupta üst ekstremité duyu liflerinde de genlik düşmesini gösteren elektrofizyolojik sonuçlar elde edildi. Üstelik çalışmamızda kontrolsüz hipertansiyonda ortaya çıkabilecek klinik tablonun gösterilmesi söz konusu olmamıştır. Hipertansif grubumuzdaki katılımcıların çoğunluğu antihipertansif bir tedavi altında bulunuyordu ve yine büyük bir çoğunun kan basıncı kontrol altındaydı. Hipertansif grubumuzun ortalama tansiyon değeri 151/86 mmHg iken, kontrol grubumuzun ortalama tansiyon değeri 120/76 mmHg idi.

Malik et al.'ın "Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial" çalışmasında ACE inhibitörlerinin nöropati gelişimini diyabetiklerde yavaşlattığını da gösteriyordu (21). Oysa çalışmamızdaki hipertansif gruptaki katılımcıların çoğunluğu antihipertansif bir tedavi almamıştı ve büyük çoğunluğu ACE inhibitörü kullanıyordu. Mevcut veri ve gözlemlerimizle ACE inhibitörlerinin koruyucu etkisi olmadığını iddia etmiyoruz. Ancak belki de bu koruyucu etkiye rağmen nöropati oluşumu devam etmektedir. Anılan çalışmada trandolapril ile peroneal ve sural sinir fonksiyonları 12 ayda düzelmiştir (23). Bununla beraber sistolik kan basıncı 12 ayda anlamlı olarak trandolapril tedavisindeki grupta daha düşüktür, ve fakat nöropatideki düzelme kan basıncı ile ilişki olarak düşünülmemiştir. Takip sırasında; nöropatisiz gruba kıyasla nöropatili gruptakiler daha düşük GFR'na sahipti ve mikroalbuminuri de bu süre zarfında nöropati insidansı ile ilişkiliydi. Benzer ilişkiler önceden de bildirilmiştir (5,29). Bu bulguların her biri mikrovasküler ya da büyük damar hastalıklarının (muhtemelen her ikisinin) nöropati için predispozan olduğunu anlamamıza yardımcı olur.

Patofizyolojik olarak diyabette diğer mikrovasküler komplikasyonların, örneğin retinopati ve proliferatif retinopati çıkması ile nöropati gelişmesi arasında ilişki vardır (8,27). Bu mikrovasküler komplikasyonlar aynı patolojik orijinden kaynaklanmakta, belki de benzer biyokimyasal hasar yoluyla olmaktadır. Benzer ya da aynı sürecin hipertansiyon için de geçerli olduğu kanaatindeyiz. Hipertansif retinopati ve nefropati için söz konusu olan süreç, tıpkı diyabetteki nöropatide olduğu gibi hipertansiyonda oluşan nöropatide de geçerlidir. Nöropatideki görülen mikrovasküler anormallikler retinopatide görülene benzerdir: kapiller sızıntıda artma arteriovenöz shunt oluşumu ve yeni kapiller oluşması (32), pericyte hücrelerinde kayıp ve basal membranda incelleme (13,29,30). Kan basıncının azaltılması retinopati progresyonunu da yavaşlattığı çalışmalarda gösterilmiştir (1). Kardiyovasküler hastalıkla ilişkili inflamatuvar markırlarda retinopati, nefropati, nöropati, komplikasyonlu tip 1 diyabet hastalarında yüksek bulunmuştur ki bu potansiyel olarak kardiyovasküler risk faktörleri ile nöropati arasındaki bağı açıklayabilmektedir (7,9). Diyabetik nöropati, nefropati ve retinopati arasında güçlü ilişki bulunmaktadır (16,31). Hipertansiyonun retinopati (24) nefropati (3) ve şimdi de nöropati oluşması ve progresyonu için güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki belki de diyabetteki benzer şekilde tüm uzun dönem komplikasyonunun nedeni olan vasküler fonksiyon bozukluğuna bağlıdır.

Vazodilatasyon, trombosit agregasyonu inhibisyonu ve periferik dolaşımı düzenleyici etkileri olan ilaç kullanımının hipertansif nöropatiye geriletebileceğini düşünülebilir. Standart antihipertansif tedaviden beklenen benzer bir etkidir. Eski çalışmalar ACE (angiotensin converting enzyme) inhibitörü lisinopril' in 12 haftalık tedavi sonrası sinir iletim hızını ve niceleyici duyuusal testleri düzelttiğini göstermiştir(28). Lisinopril hem sinir kan akımını hem de sinir iletim hızını diyabetik raflarda düzeltiyor(10). Endotel kaynaklı faktörlerin, hipertansiyon tarafından bozulan ince dengesi spesifik antihipertansif ve antioksidan tedavi ile yeniden düzeltilebilir.

Bizim çalışmamızdan önce de yapılmış hipertansiyonun nöropati için muhtemel risk faktörü oluşu ile ilgili çalışmalar vardır; bunlardan biri EDİL çalışmasıdır (20), Latika Sibal'ın diyabetik hastalarındaki takiplerde nöropati vasküler hastalıkla ilişkili olmuştur (45). Bu bulgu MONICA/KORA Augsburg çalışmasında da not edilmiştir (31).

Hipertansiyonun nöropati gelişmesinde bir risk faktörü olduğunun aydınlatılması muhtemel genel endotel disfonksiyona işaret etmektedir ve bu yönde yapılacak geniş randomize kontrollü çalışmaları gerektirmektedir. Uzun süreli iyi kontrol edilmemiş hipertansif hastalarla yapılacak yeni çalışmalar olayın bizim bulduğumuz gibi duyu lifleri ile mi sınırlı, yoksa motor etkilenmenin de katıldığı bir tablo olduğunu bizlere gösterecektir. Yapılacak ilaç araştırmaları da hastalığa spesifik tedavilerin uygulanmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Adler, A.I., I.M. Stratton, H.A. Neil, et al. 2000. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 321: 412-419.
2. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR. Interleukin-1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of pro-coagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp med.* 1984;160:618-623.
3. Cameron NE, Cotter MA, Robertson S. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents development of muscle and nerve dysfunction and stimulates angiogenesis in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1992; 35: 12-18.
4. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: consensus report of the peripheral nerve society. *Ann Neurol* 1995; 38: 478-82.
5. Di Paolo, B., P. Cappelli, C. Spisni, et al. 1982. New electrophysiological assessments for the early diagnosis of encephalopathy and peripheral neuropathy in chronic uraemia. *Int. J. Tissue React.* 4: 301-307.
6. 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: 229-39.
7. Forrest, K.Y., R.E. Maser, G. Pambianco, Et Al. 1997. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes* 46: 665-670.
8. Franklin, G.M., S.M. Shetterly, J.A. Cohen, et al. 1994. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. The San Luis Valley diabetes study. *Diabetes Care* 17: 1172-1177.
9. Gall M-A, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parving H-H. Albuminuria and poor glycaemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995; 44: 1303-09.
10. Giannini C, Dyck PJ. Ultrastructural morphometric abnormalities of sural nerve endoneurial microvessels in diabetes mellitus. *Ann Neurol* 1994; 36: 408-15.
11. Gonzalez-Clemente, J.M., D. Mauricio, C. Richart, et al. 2005. Diabetic neuropathy is associated with activation of the TNF-alpha system in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Clin. Endo.* 63: 525-529.
12. Hallenbeck JM. Inflammatory reactions at the blood-endothelial interface in acute stroke. *Adv Neurol.* 1996; 71:281-300.

13. Janka HU, Warram JH, Rand LJ, Krolewski AS. Risk factors for the progression of background retinopathy in long standing IDDM. *Diabetes* 1989; 38: 460–64.
14. Keaney JF. Atherosclerosis: from lesion formation to plaque activation and endothelial dysfunction. *Mol Aspects Med.* 200;21:99-166
15. Kitazono T, Faraci FM, Taguchi H, Heistad DD. Role of potassium channels in cerebral blood vessels. *Stroke* 1995;26:1713.
16. Latika Sibal, Huong Nai Law, Janice Gebbie, and Philip Home et al. 2006. Cardiovascular Risk Factors Predicting the Development of Distal Symmetrical Polyneuropathy in People with Type 1 Diabetes: A 9-Year Follow-up Study
17. Luscher TF. Endothelium in the control of vascular tone and growth: role of local mediators and mechanical forces. *Blood Press Suppl.* 1994;1:18-22.
18. Malek AM, Jackman R, Rosenberg RD, Izumo S. Endothelial expression of thrombomodulin is reversibly regulated by fluid shear stress. *Circ Res.* 1994;74:852-860.
19. Malik RA. The pathology of human diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (suppl 2): S50–53.
20. Malik RA, Newrick PG, Sharma AK, et al. Microangiopathy in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and the severity of neuropathy. *Diabetologia* 1989; 32: 92–102.
21. Malik, R.A., S. Williamson, C. Abbott, et al. 1998. Effect of angiotensin converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 352: 1978–1981.
22. Nawroth PP, Stern DM. Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med.* 1986;163:740-745.
23. Nielsen, V.K. 1973. The peripheral nerve function in chronic renal failure. VI. The relationship between sensory and motor nerve conduction and kidney function, azotemia, age, sex, and clinical neuropathy. *Acta Med. Scand.* 194:455–462.
24. Reja, A., S. Tesfaye, N.D. Harris & J.D. Ward. 1995. Is ACE inhibition with lisinopril helpful in diabetic neuropathy? *Diabet. Med.* 12: 307–309
25. Rothwell NJ, Loddick SA, Stroemer P. Interleukins and cerebral ischemia. *Int Rev Neurobiol.* 1997;40:281-298.
26. Savage S, Estacio RO, Jeffers B, Schnier RW. Urinary albumin excretion as a predictor of diabetic retinopathy, neuropathy and cardiovascular disease in NIDDM. *Diabetes Care* 1996; 19: 1243–48.
27. Schram, M.T., N. Chaturvedi, C.G. Schalkwijk, et al. 2005. Markers of inflammation are cross-sectionally associated with microvascular complications and cardiovascular disease in type 1 diabetes—the EURODIAB prospective complications study. *Diabetologia* 48: 370–378.
28. Tesfaye S, Malik RA, Harris N, et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia* 1996; 39: 329–35.
29. Tesfaye, S., N. Chaturvedi, S.E. Eaton, et al. 2005. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N. Engl. J. Med.* 352: 341–350.
30. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 1996; 39: 1377–84.
31. Ziegler, D., W. Rathmann, B. Haastert, et al. 2005. Prevalence of polyneuropathy in impaired glucose tolerance and diabetes. The MONICA/KORA Augsburg Surveys and Myocardial Infarction Registry (KORA-A Study). *Diabetologia* 48(Suppl. 1): A364, Abstract 1008.