

## DİABETİK POLİNÖROPATİ (Semptomatoloji, sınıflandırma ve sıklığı)

D. Kemâl Bayülkem (\*)

Diabetiklerde oluşan nöropati ile ilgili semptomatolojinin gözlemlenmesini içeren ilk bilgiler 19. yüzyılın başlarında tıp literatüründe dikkati çekmeye başlamıştır.

Diabetes mellitusu olan bir hastada periferik sinir sisteminde lezyonların bulunduğunu ilk tarif eden 1978'de John Rollo olmuştur: «Cases of Diabetes Mellitus», Diabetes Mellitus Olguları adlı kitabında; Rollo, diabetiklerde özellikle alt ekstremitelerdeki ağrı ve paretezilerin aktif hareketlerin sınırlı bir şekilde yapılmasının nedeni olduğuna değinmiştir. İlk defa 1864'de Marchal de Calvi, diabetes mellituslu hastaların periferik sinir sistemindeki çeşitli değişikliklerin diabet sonucu ortaya çıktığını ileri sürerek, siyatik sinirin dağılım alanındaki ağrı ile birlikte parestezi bölgelerinin diabetiklerde mutad olduğunu tanımlamıştır. Daha sonraki yıllarda (1884-1885) Bouchard, Marinian, Pavy ve Althous, uzun süreli diabetes mellituslu hastalarda tendon reflekslerinin bilhassa alt ekstremitelerde kaybolduğunu göstermişlerdir (31).

Böylece diabetik nöropatideki klinik gözlemlerle ilgili bildirimler 1886-1930 yılları arasında giderek artarak (16) diabetolojinin oldukça yoğunluk kazanan bir bölümünü oluşturmuşlardır.

1936'da Jordan, Rundles (1945, 1950), Joslin ve ark. (1952), Martin (1953), Root ve ark. (1954), Ellenberg (1957-1958), Fagerberg (1959), Bruyn ve Garland (1970), Mekhitieva (1967, 1973) ve diğer araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda diabetik nöropatilerin klinik tablosunun çizilmesine katkıda bulunmuşlardır (40).

Diabetik nöropatilerin, klinik gözlem olarak bu derece uzun bir zaman süreci içinde tanınmalarına karşılık, etyopatogenezinin bugüne kadar aydınlığa kavuşmamasının yanısıra diabetiklerde birden fazla periferik nörolojik sendromların saptanması, çeşitli yazarların terminoloji ve klinik özellikleri anlayış kavramındaki farklılıklar, değişik sınıflandırmaların yapılmasına sebep olmuştur (14, 30, 40,

(\*) Şişli Hastanesi Nöroloji Kliniği Şef Mv.

41, 47). Bugüne kadar yaklaşık yirmi sınıflama önerilmiş olmasına rağmen (40), ideal bir diabetik nöropati sınıflandırması yapıldığı iddia edilemez. Bu yüzden «Diabetik nöropati» kavramında terminolojinin önemli yeri olduğu bir gerçektir. Bilindiği gibi «Diabetik polinöropati» ve «Diabetik Periferik Nöropati» eş anlamlı kavramlardır ve günümüzde diabetes mellitusun periferik sinirlerde yaptığı komplikasyonlar için kullanılmaktadırlar. Ancak birçok yazarlar (1, 9, 31, 34, 39) diabetik nöropati terimini sadece periferik sinir sisteminin lezyonlarına uygulamaktadırlar. Merkez sinir sistemi fonksiyonlarının diabetik nöropatinin bir bileşeni olduğu (37), dikkate alındığında bu uygulamanın yetersiz olduğu ortaya çıkmaktadır. Sonuç olarak «Diabetik nöropati» terimi diabetes mellitusun merkezi ve periferik nörolojik belirtilerinin tümünü içermektedir (40).

Daha önceki sınıflamaları (14, 30, 40, 41, 47) dikkate alarak, diabetik polinöropatilerin, terminoloji, etyopatogenez ve semptomatolojik özellikleri ışığında, aşağıdaki sınıflandırmanın daha uygun olacağına inanmaktayız:

### *DIABETİK POLİNÖROPATİLLER*

(Periferik diabetik nöropatiler)

- 1 — Simetrik demiyelizan polinöropatiler
  - a) Simetrik sensoryel-distal polinöropati
  - b) Sensoryel komponenti hakim sensorio-motor polinöropati
- 2 — Asimetrik iskemik nöropatiler
  - a) Diabetik amiyotrofi
  - b) Mononöropati
    - Kranial sinirlere ait
    - Spinal sinirlere ait
  - c) Mononöropati multipleks
- 3 — Otonomik visseral nöropati
- 4 — Radikülopati

*Simetrik sensoryel-distal polinöropati* : Genellikle distal bölgelerde ön planda olan semptomlar, olguların çoğunda alt ekstremitelerde daha çok dikkati çekmektedir (6, 10). Yavaş ve sinsice meydana çıkabilen, ilk belirtiler, genellikle duyu bozuklukları şeklinde olup, ilerleyici bir seyir göstermekte ve hastalık boyunca klinik tabloyu örtebilmektedir (10). Hiperglisemi ve glikozürini henüz saptanmadığı bir devrede ortaya çıkabilen polinöropati, bazen diabetes mellitu-

sun ilk belirtisi olabilir, ya da bu olgularda diabet, muhtemel nörolojik semptomlar veya ailelerinde diabetli bulunması nedeniyle yapılan şeker yükleme testleri ile ortaya çıkmıştır (12). Başlangıçtaki subjektif yakınmalar, bacaklarda ve distalde hakim pareteziler ve uyuşmalardır. Özellikle baldır kaslarında zaman zaman kramplar (7), hastalığın daha ileri devrelerinde de ağrı ve disteziler ortaya çıkmaktadır (10). Aktif diabetik polinöropatide en önemli subjektif belirti ağrılardır (23). Künt ve yaygın olup zaman zaman kozalji niteliğini alarak giysilerin basıncı ve ısı değişimleri ile özellikle geceleri daha çok artmaktadır (10). Ağrılar delici ve bıçak saplantısı ağrısı veya daha uzun süre devam eden sızlyıcı ve zonklayıcı ağrı şeklinde gelişebildiğinden (24, 34) bu tip olgular için «Hiper-aljetik tip sensoriyel nöropati» terimi kullanılmaktadır (43, 48). Bazen ağruların tabiatı kesinlikle saptanamamakta (34), haftalar ve aylarca devam eden ağrı epizodları olabilmektedir (10). Ağruların bir özelliği de, istirahatle artmaları, hareketle azalabilmeleri ve hatta kaybolabilmeleridir (7).

Objektif nörolojik muayenede, dikkati çeken ve en erken ortaya çıkan belirtilerden biri, bacaklarda distalde belirli olmak üzere vibrasyon durumunun azalmasıdır (45, 46). Vibrasyon hissinin azalması veya bozulması kaybolmasına oranla daha fazla gözlemlenmiştir (3, 7, 34). Pozisyon duygusu da hastalığın daha ileri devrelerinde bozulabilir ya da kaybolabilir (10). Bilhassa alt ekstremitelerde yüzeysel hislerde azalma (hipoestezi, hipoaljezi, termohipoestezi) ve hissiyet eşliğinde yükselme saptanmıştır (25). Genellikle ekstremitelerin distal kısımlarından uzaklaşınca, normal duyuların alınabilmeleri, tam gelişmiş duysal polinöropatide bacaklarda çorap, ellerde eldiven tarzındaki basit dokunma, ağrı ve ısı duyularındaki azalma ve kaybolmayı yansıtmaktadır (7, 10).

Hastalığın ilk devrelerinde derin tendon refleksleri, özellikle Achille refleksi unilateral veya bilateral olarak azalır veya kaybolur. Daha ilerlemiş devrelerde patella, biceps ve triceps reflekslerindeki azalma veya kaybolma klinik tabloya eklenir. Yüzeysel refleksler genellikle normaldir (10). Tendon refleksleri kadar erken değilse bile, dokunma ve ağrı duyusunun az çok eşit olarak ve aynı zamanda kaybolduğu ya da azaldığı ileri sürülmüştür (39). Polinöropatinin diğer işaretlerinin yokluğunda diabetli hastaların % 90'ndan fazlasında, alt ekstremitelerde tendon reflekslerinde veya vibrasyon duyusunda kaybolmanın saptanması mutattır (3, 32). Bazı olgularda sensoriyel tipte ataksi görülebilir. Derin duyu kaydı, arefleksi ve sensoriyel ataksiye

daha sonraları eklem duyusunun azalmasından ileri gelen ve özellikle ayakların metatarsal ve falangial kemik ve eklemlerinde tekrarlanan minör mikro travmalar sonucu ortaya çıkan «Charcot eklemleri» de (7) denilen nörojenik osteoartropatiler, ayaklardaki mal perforant ya da oyarca denilen ağrısız ülserler eklenir ve sonuç olarak «Psödotabes diabetika» adını alan bir klinik sendrom ortaya çıkar (7, 16). Argyll-Robertson pupillası ve ağrısız gangrenler görülebilir (24,49). Ancak bu son belirtiler diabetik polinöropatinin sıklıkla rastlanan bulguları değildirler.

*Sensoryel komponenti hakim sensorio-motor polinöropati :* Simetrik sensoryel - distal polinöropatili bazı olgularda, motor sinir liflerine ait hafif ya da orta derecede disfonksiyon belirtileri özellikle distal bölgelerde klinik tabloya eklenebilmektedir. Ancak bunlar duysal semptomlara nazaran genellikle daha az belirgindirler (16). Fasi-külasyon görülebilir. Distal bölgelerde hafif ve orta derecede kuvvet azalmasından, atrofi ve deformite ile birlikte ileri derecede paraliye kadar değişebilen motor aktivite değişiklikleri, örneğin; ayak ve ayak parmaklarında dorsi-fleksiyon yetersizliği ve hatta foot droop «düşük ayak» bile ortaya çıkabilmektedir (10). Bu bakımdan, simetrik demiyelizan polinöropatilere tamamen duysal diabetojenik nörolojik sendrom olarak bakmanın hatalı olacağını (7) dikkate alarak, sınıflamada, sensorio- motor polinöropatiye de yer vermeyi uygun bulduk.

*Diabetik amiyotrofi :* Ençok femoral bölgelerde lokalize, bazen yaygın ağrılar, halsizlik, özellikle alt ekstremitelerde proksimal kas zaafı ve atrofi ve arefleksi ile karakterize nadir bir klinik tablodur. Patella refleksi en sık azalan ya da kaybolan reflekstir. Achille refleksinin de bazen birlikte kaybolduğu saptanabilir. Bazı olgularda Babinski (+) bulunur. Vibrasyon duyusu bozulabilir. B.O.S.'nda ileri derecede protein yükselmesi gözlenmiştir.

Belirtiler ve semptomlar genellikle asimetrik, bazende tamamen unilateraldirler. Zaman zaman fasikülasyonlar görülür. Diabeti yeni bilinen ya da latent diabeti olan orta yaşlı kişilerde daha sık ortaya çıkmaktadır. Genellikle 1,5 yıl içinde spontan iyileşme gözlendiği gibi, diabetin kontrol altına alınması ile semptomatoloji süratle gerileyebilmektedir (7, 18, 19, 52).

*Kran'yal sinir mononöropatileri :* En sık saptanan okülomotor, abususens ve daha seyrek olarak froklear sinir mononöropatileridir.

Diabetiklerdeki okülomotor sinir paralizileri için «Diabetik oftalmopleji terimi kullanılmaktadır (16). Diabetik oftalmoplejinin önemli diyagnostik özelliklerinden birisi midriasisin görülmemesi, pupillanın ışık ve akomodasyon refleksinin korunmuş olmasıdır (43). Genellikle unilateral veya asimetrik (28), ya da iki taraflıdır (25). İskemik optik nöropati ve primer optik atrofi görülebildiği bildirilmiştir (49). Oftalmoplejiye oranla daha seyrek meydana gelen diğer kraniyal sinir paralizleri arasında 5, 7, 8, 9, 10 ve 11. sinir mononöropatileri sayılabilir. Ancak bunların gerçekten diabetle olan ilişkisi tartışma konusudur (7, 28). Bununla birlikte literatürde diabetik oftalmopleji ile birlikte akut başlayıp süratle düzelen periferik fasial paralizi olguları bildirilmiştir (7).

Kraniyal sinir mononöropatilerinin diabetin metabolik kontrolü ile sıkı ilişkili olmamasından dolayı vasküler iskemik lezyonlar sebebi ile ortaya çıkması (41, 49) muhtemel görülmektedir.

*Spinal sinir mononöropatileri* : Hemen hemen bütün periferik sinirlerin motor paralizleri bildirilmekle (5, 7, 11, 27, 31) birlikte en sık tutulan sinirler kollarda sırasıyla N. Medianus, N. Ulnaris ve N. Radialis, bacaklarda siyatik sinir ve dalları, N. Femoralis, N. Peroneus ve N. Cuteneus lateralidir. Median sinirin bilekte kronik bir mikrotravmaya uğraması, periferik sinirin direncini kıran ve kapasitesini azaltan mekanizmalar, kolaylıkla bir karpal tünel sendromunun oluşmasına yol açabilir (33, 36). Aynı şekilde ulnar, radial ve peroneal sinirlerin anatomikman müsait bölgelerde makro ve mikro travmalarla normal kişilere oranla kolaylıkla lezyona uğradığı görülmektedir (20, 33, 36). İki taraflı ya da tek taraflı siyatik sinir mononöropatisi bildirilmiştir (27). Diabetiklerde femoral nöropatlilere de sıklıkla rastlanmaktadır. Ancak, diabetik amiyotrofi olgularının bir kısmında motor bulguların sadece bu sinire sınırlı kalışı dikkate alınır, amiyotrofinin, bir femoral sinir nöropatisi sebebi ile mi olduğu, ya da femoral nöropati denilen olguların diabetik amiyotrofi içine mi girdiği tartışmalıdır (16). Sık olarak ortaya çıkabilen bir lateral femoral deri siniri mononöropatisi olan «meraljiya parastetika» saf bir duysal periferik sinir nöropatisidir (7).

*Mononöropati multipleks* : Aynı anda birbirini takiben, biri diğerinden uzakta olan çeşitli periferik sinirlerin disfonksiyonu ile karakterize bir sendromu ifade etmektedir (42). Bu asimetrik polinöropatinin oldukça belirli özellikleri, paralizlerin ve kas atrofisinin proksimal oluşu, ağrıların sık olarak birlikte bulunması, genellikle hafif

veya latent diabetli yaşlı kişilerde görülmesi, zamanla iyileşme ve tedaviye cevap verme eğiliminde bulunmasıdır (7). Hemen hemen bütün periferik sinirlerin parezi ya da paralizisi bildirilmiştir (11, 27, 31.).

*Otonomik visseral nöropati* : Polinöropati ya da mononöropati ile beraber giden veya gitmeyen bir durum olarak, diabetik polinöropatinin ayrı bir semptom grubunu oluşturmaktadır. Semptomlar beş grupta toplanabilir :

1 — *Sudo-vazomotor değişimler* : Ayak ve bacaklarda belirli olmak üzere ekstremitelerde uçlarında hipohidroz veya anhidroz (31), ortostatik hipotansiyon (25) nadir olarak postural senkop ortaya çıkabilir. Valsalva manevrası ile yapılan çalışmalar, diabetiklerde % 86 oranında vazomotor bozukluk mevcudiyetini ortaya koymuştur (17). Karotis tazyiği veya solunum ile etkilenmeyen taşikardi, ayak bileği ve ayaklarda ödem, soğukluk yakınması ve solukluk, vazomotor değişimler arasında sayılabilir (25). Vasküler refleks testleri ekstremitelerde uçlarında, özellikle ayaklarda anormallik göstermektedir (21, 31).

2 — *Üro-genital bozukluklar* : Mesane atonisi (13), seksüel impotans (15, 17), retrograd ejakülasyon (15) dur. Sistotometri ile mesanenin fonksiyon bozukluğunu göstermek mümkündür (13, 14). İmpotansın her zaman nörojenik orijinli olduğunu kabul etmek güçtür. Psikiş ya da endokriniyen orijinli impotansın seyrek olmadığını düşünmek gerekir (15, 16).

3 — *Özofago-gastro-intestinal bozukluklar* : Özofagusun disfonksiyon belirtileri genellikle asemptomatik olmakla birlikte, bazen disfaji, özofagus dilatasyonu, peristaltizimin azalması ve mide sekresyonunda artma saptanmıştır (16). Gastropati adı verilen atonik mide dilatasyonu, genellikle geceleri ortaya çıkan diyare, bulantıyı takibeden kusma periyodları ve kronik konstipasyon sık görülmektedir (31).

4 — *Pupilla değişiklikleri* : Genellikle ışığa karşı cevabın azalması ya da yokluğu şeklindedir (31). Nadir olarak Argyll-Robertson pupillası görülebilir (31, 41, 49). Pupiller değişiklikleri simetrik sensoriyel nöropatide de görmek mümkündür.

5 — *Nörojenik osteoartropati* : Mal perforantla birlikte ya da mal perforantsız olarak görülebilmektedir (7). Ayak baş parmağında ve tarsal eklemlerde tekrarlanan travmalar sonucu Charcot eklemleri gelişebilir (29, 35).

**TABLO 1: DİABETES MELLİTUSLU HASTALARDA PERİFERİK NÖROPATİ SIKLIĞI**

		Periferik Nöropati Sıklığı,		Periferik Nöropati Sıklığı,	
Araştırmacılar	Yıl	%	Araştırmacılar	Yıl	%
Murphy, Moxon,	1931	0.6	Garland	1960	60.0
Wendt, Peck,	1931	5.0	Daepfen	1960	47.0
Jordan,	1936	2.5	Lipmanovich,	1961	40.0
Fein et al.,	1940	2.1	Michon et al.,	1961	4.0
Rundles,	1945	4.5	Collger, Hazlett,	1961	52.0
Broch, Klovstad,	1947	20.6	Mulder et al.,	1961	44.0
Barach,	1947	50.0	Mohnike,	1962	80.0
Bonkalo,	1950	49.0	Feudell,	1963	79.0
Engel,	1950	6.0	Prusinski,	1963	52.4
Martin,	1953 a	5.3	Krosnick,	1964	31.2
Aarseth,	1953	6.7	Soskin,	1964	57.1
Goodman et al.,	1953	62.0	Mozheiko,	1965	59.2
Hirson et al.,	1953	57.0	Pirart,	1965	21.0
Wolff, Thielmann	1953	2.9	Gelman,	1967	56.4
Root et al.,	1954	10.0	Mekhitieva,	1967	53.2
Shuman, Gilpin,	1954	51.7	Prikhozhan	1967 b	68.2
Matthews,	1955	37.0	Gorshkova,	1968	60.9
Schneeweiss, Gassmann	1956	2.6	Likhogrud,	1968	41.1
Richardson,	1956	24.0	Khoshtariya,	1968	60.6
Schubert et al.,	1957	6.9	Belokrylina et al,	1969	60.0
Buschmann et al.,	1958	1.6	Surina,	1970	70.0
Dobson en al.,	1958	13.0	Kogan,	1970	9.2
Öker,	1959	23.7	Huppertz,	1972	21.7
			Lekishvili et al.,	1974	79.0

Prikhozhan (40)'dan alınmıştır.



*Radikülopati* : En belirgin semptom radiküler bir dağılım gösteren ağrıdır. Duyusal değişiklikler, kas zaafı ve atrofi klinik tabloyu tamamlayan belirtilerdir (10). Diabetik polinöropati sıklığı literatürde çok değişik oranlarda dikkati çekmektedir. Teşhise varmak için kullanılan metodların farklı oluşu bu oranın % 5-95 arasında oldukça geniş bir dağılım göstermesine neden olmuştur (10).

Tablo 1 (40)'de diabetes mellituslu hastalarda periferik sinir sisteminin tutuluşu ile ilgili literatürde verilen oranlar toplu olarak sunulmuştur. Aynı tablonun incelenmesinden de görüleceği gibi diabetik hastalarda periferik sinir sisteminin hastalanma oranı % 0.6-79.0 arasında değişmektedir. Klinik bulgularla yapılan değerlendirmede insidansın düşük olmasına karşılık dio-elektrik metodların kullanıldığı durumlarda ise % 98 gibi çok yüksek değerlere çıkmaktadır (51). Bu konuda ülkemizde yapılan istatistiksel çalışmalardan elde edilen sonuçlarda birbirlerinden farklılık göstermektedir: Klinik muayene sonuçlarına göre Öker (38) diabetlilerde % 23.7 oranında nöropati saptamıştır. 6000 olguyu içeren diabet materyelinde Yalçın (50) % 53, 528 diabetik hastada Hatemi (22) % 23,6, 2345 diabetlide Bağrıaçık (2) % 50, 770 kişiden oluşan diabetik hasta grubunda Beler (4) %23,63 oranında, nöropati bulmuşlardır. İpbüker (26) tarafından yapılan çalışmada ise diabetik nöropati sıklığı % 20 oranında saptanmıştır.

### Özet

Bu yazıda diabetik polinöropatiler semptomatoloji ve görülme sıklığı yönünden gözden geçirilmiş ve mevcut sınıflamalar dikkate alınarak yeni bir sınıflama yapılmıştır.

### Summary

In this study, diabetic polyneuropathies are reviewed as to their symptomatology and their incidence and considering the classifications already present, a new classification has been attempted.

### LİTERATÜR

- 1 — Aring, C. D.: Diabetic neuritis (neuropathy). Arch. Neurol, 2: 211-212 (1960).
- 2 — Bağrıaçık, N.: Diabet, 5: Sayı 1. (1973) Loc. Cit. (50).



- 3 — Barach, J. H.: Test for quantitative vibratory sensation in diabetes, pernicious anemia and tabes dorsalis: Diagnostic and prognostic value. *Arch. Intern. Med.*, 75: 213-219 (1971).
- 4 — Beler, B.: Diabet ve nöropati ilişkileri. *Hastane*: 9-10, 290-311 (1974).
- 5 — Bischoff, A.: *Die diabetische neuropathie.* (George-Thieme-Verlag) Stuttgart, (1963) Loc. Cit (16).
- 6 — Bonkalo, A.: Relation between neuritis and the clinical background in diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.*, 85: 944 - 954 (1950).
- 7 — Bruyn, G. W., Garland, H.: Neuropathies of endocrine origin. In: *Diseases of Nerves-Part II. Handbook of clinical Neurology.* Vol. 8 (Eds. P. J. Vinken, G. W. Bruyn, Nort Holland Publ. Comp., Amsterdam (1975) S. 29-71.
- 8 — Choninov, R. H.: sensory perception thresholds in patients with diabetes and their relatives *New Engl. J. Med.*, 286: 1233 - 1236 (1972).
- 9 — Davydova, F. B.: Materials for studying diabetic neuropathy in hospital patients with diabetes mellitus in conditions of a city polyclinic. *Diss. Lvov.* (1969) Loc. Cit. (40).
- 10 — Dejong, R. N.: The neurologic manifestations of diabetes mellitus. In: *Metabolic and deficiency diseases of the nervous system-Part I. Handbook of Clinical neurology,* Vol. 27 (Eds. P. J. Vinken, G. W. Bruyn) Nort-Holland Publ. Amsterdam, (1976) s. 99-142.
- 11 — Ellenberg, M., Krainer L.: Diabetic neuropathy: Review of literature and a case report with post-mortem findings. *Diabetes*, 8: 279-283 (1959).
- 12 — Ellenberg, M.: Diabetic neuropathy: A consideration of factors in onset. *Ann. Intern. Med.*, 52; 1067-1075 (1960).
- 13 — Ellenberg, M.: Diabetic neurogenic vesical dysfunction. *Arch. Intern. Med.* 117: 348-354 (1966).
- 14 — Ellenberg, M.: Diabetic Neuropathy. In *Diabetes Mellitus: Theory and Practice* (Eds. M. Ellenberg, H. Rifkin) Mc Graw-Hill Book Comp., New York, (1970) s: 822-847.
- 15 — Ellenberg, M.: Impotence in diabetes. The neurologic factor. *Ann. Intern. Med.*, 75: 213-219 (1971).
- 16 — Ertekin, C.: Diabetik nöropati: Kliniği, fizyolojisi ve patolojisi, iskemik nöropatilerle ilişkisi ve patogenezi. *Doğruluk Matb.*, İzmir (1971).
- 17 — Ewing, D. C., Cam bell, I. W., Burt, A. A., Clarke, B. F.: Vascular reflexes in diabetic autonomic neuropathy. *Lancet*, 2: 1354-1356 (1973).
- 18 — Garland, H.: Diabetic amyotrophy. *Brit. Med. J.*, 2: 1287-1290 (1955).
- 19 — Garland, H.: Neurological complications of diabetes mellitus. *Clinical aspects.* *Proc. Roy. Soc. Med.*, 53: 137 - 141 (1960).
- 20 — Gilliatt, R. W., Willison, R. G.: Peripheral nerve conduction in diabetic neuropathy. *J. Neurol, Neurosurg. Psychiatr.*, 25: 11-18 (1962).
- 21 — Goadby, H. K., Downman, C. B. B.: Peripheral Vascular and sweatgland reflex in diabetic neuropathy. *Clin sci. Molecular Med.*, 45: 281-289 (1973).
- 22 — Hatemi, H.: Diabetin Kliniği ve Komplikasyonları. 1970. *Diabet Günleri Kurs Bölümü Notları.* İstanbul, S. 21.
- 23 — Hers, H. G.: The mechanism of the formation of seminal fructose and fetal Fructose. *Biochimbiophys. Acta (Amst.)* 37: 127 - 138 (1960).

- 24 — Hirson, C., Feinmann, E. L., Wade, H. J.: Diabetic neuropathy. *Brit. Med. J.* I: 1408-1412 (1953).
- 25 — Holt G. W. : Poly neuropathy and diabetes mellitus. *Amer. J. Med. Sci.*, 244 : 110 - 123 (1962).
- 26 — İpbüker, A.: IV. Diabet Tekamül Kursu (1965).
- 27 — Jacobs, E. M. : Diabetic sciatic neuropathy : Report of a case. *Diabetes*, 7 : 493-494 (1958).
- 28 — Larson, D. L., Auchincloss, J. H.: Multiple symmetric bilateral cranial nerve-palsies in patients with unregulated diabetes mellitus. *Arch. Intern. Med.*, 85: 265-272 (1950).
- 29 — Lister, J., Maudsley, R. H.: Cwarcot joints in diabetic neuropathy. *Lancet*, 2: 1110 (1951).
- 30 — Logothetis, J., Baker, A. B.: Neurologic manifestations in diabetes mellitus. *Med. Clin. N. Amer.* 47: 1459-1466 (1963).
- 31 — Martin, M. M.: Diabetic neuropathy: A clinical study of 150 cases. *Brain*, 76: 594-624 (1953).
- 32 — Matthews, J. D.: Neuropathy in diabetes mellitus. *Lancet*, I: 474-476 (1955).
- 33 — Mayer, R. F.: Nerve conduction studies in man. *Neurology*, 13: 1021-1030 (1963).
- 34 — Mayne, N. : Neurophtay in the diabetic and non-diabetic populations *Lancet*, 1313-1316 (1965).
- 35 — Merritt, H. H.; Diabetic Polyneuritis. A. text - book ot neurology. Lea - Febiger, Philadelphia. (1967) s. 671 - 673.
- 36 — Mulder, D. W., Lambert, E. H., Bastorn, J. A., Sprague, R. G. : The neuropathies associated with diabetes mellitus : A clinical and electromyographic study of 103 unselected diabetic patients. *Neurology*, 11 : 275 - 284 (1961).
- 37 — Mumethaler, M. : Schweiz. Med. Wschr., 14 : 518 (1963) Loc. C. t. (40).
- 38 — Öker, C. : Liabetes and neuropathy. Proceedings or the 3 tw Int. Diabetes Congress, 232 (1958).
- 39 — Pirart, J. : Diabetic neuropathy : A Metabolic or a Vascular disease? *Diabetes*, 14 : 1 - 9 (1965).
- 40 — Prikhozhan, V. M. : Definition and classification of diabetic neuropathy. Affection of the nervous system in diabetes mellitus : Clinical picture, pathogenesis and treatment. Mirpubl., Moscow, (1977) s. 12 - 18.
- 41 — Pryse - Phillips, W., Murray, T. J. : Disorders of peripheral nerves *Essential neurology*, Med. Exam. Puhl. Co., Inc., Garden city. N. Y., (1978). s. 519 - 536.
- 42 — Raff, M. C., Sangalang, V., Asbury, A. K. : Ischemic mononeuropathy multiplex associated with diabetes mellitus. *Arch. Neurol.*, 18 : 487 - 499 (1968).
- 43 — Ross, A. T. : Reccurent cranial nerve palsies in diabetes mellitus. *Neurology*, 12 : 180 - 185 (1962). Loc. Cit. (16).
- 44 — Schrader, A., Weinges, K. : Peripher - neurologische erkrankungen beim diabetes mellitus. *Internist.*, 2 : 100 - 105 (1961) loc. cit. (16).
- 45 — Steiness, I. : Vibratory perception in diabetics. *Acta Med. Scand.*, 158 : 327 - 335 (1957).

- 46 — Steiness, I. : Diabetic neuropathy. Vibration sense and abnormal tendon reflexes in diabetics. *Acta Med. Scand. Suppl.*, 394 : 91 (1963).
- 47 — Thomas, P. K. : Peripheral neuropathy. In *Recent advances in clinical neurology*, (Ed) : Matthewes, Churchill - Livingstone, Edinburgh, (1975) s. 253 - 283.
- 48 — Treusch, V. J. : Diabetic neuritis : A tentative working classification *Proc. Mayo Clin.*, 20 : 393 - 406 (1945).
- 49 — Walton, J. N. : Diabetic Polyneuropathy *Brain's diseases of the nervous system*. Oxford University Press, New York, (1977) s. 968 - 971.
- 50 — Yalçın, S. : Diabetik nöropati. *Türk Diabet Yıllığı. Çelikler Matb., İstanbul*, (1979), 10 220 228.
- 51 — Yamagata, S ; Yamauchi, Y : Diabetic neuropathy and triopathy. *Diabetes* 649, No. 172 *Intn. Cong. Series Ex. Med. Found. Netherlands*. (1969). loc cit. (50).
- 52 — Yardımcı, B., Özdemir, C., Bakkal, M : Diabetik Amiotrofi Haseki Tép Bülteni 6. 2 (1969).