

## Araştırma Makalesi | Research Article

# DIYABETİK HASTALARDA A-DALGALARININ GÖRÜNME ORANI VE KARAKTERİSTİKLERİ: RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

## APPEARANCE AND CHARACTERISTICS OF A-WAVES IN DIABETIC PATIENTS: A RETROSPECTIVE STUDY

  Celal Şalçini<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>NPİstanbul Beyin Hastanesi, Üsküdar Üniversitesi, Nöroloji Kliniği, Ümraniye, İstanbul, Türkiye.



### Öz

**Amaç:** Sinir iletim çalışmasındaki (SİÇ) geç yanıtlardan biri olan A-Dalgaları, birçok periferik sinir hastalığında izlenebildiği gibi normal bireylerde de görülmektedir. Henüz klinik olarak anlamı net olmasa da demiyelinizan nöropatiler başta olmak üzere diğer nöropatilerde görülme sıklığı artmaktadır. Bu çalışmanın amacı diyabetik nöropatide A-dalgalarının görülme sıklığı ile çeşitlerinin incelenmesidir.

**Yöntem:** Araştırmaya motor sinir iletimleri normal ve duysal aksonal polinöropatisi olan 50 diyabetik hasta (DH) ve 40 sağlıklı birey alınarak rutin SİÇ protokolü uygulandı. F-dalgası kayıtlaması sırasında görülen A-dalgaları kayıtlandı, elektrofizyolojik olarak sınıflandırıldı ve analiz edildi.

**Bulgular:** DH grubunda A-dalgalarının görülme oranı kontrol grubuna göre tibial sinirde artmış olarak izlenirken, median ve peroneal sinirde anlamlı fark izlenmedi. DH'de erken A-dalgaları ve çoklu A-dalgaları alt gruplarının daha yoğun olduğu saptanırken, diğer alt gruplardan geç A-dalgaları, F-dalgası ile iç içe geçmiş A-dalgaları ve F-yanıtsız A-dalgaları nadir olarak izlendi. Ayrıca hem DH hem de kontrol grubunda alt ekstremitede A-dalgalarının görülme oranının üst ekstremiteye kıyasla daha yüksek olduğu görüldü.

**Sonuç:** Bu çalışmada motor nöropatisi olmayan duysal aksonal polinöropatili DH'lerin distal sinirlerinde A-dalgalarının ortaya çıkabileceği ve bu A-dalgalarının çoğunlukla erken A-dalgası ve de çoklu A-dalgası karakterinde olduğu gösterilmiştir. A-dalgalarının saptanmasının, uzunluk bağımlı motor nöropati açısından erken dönem belirteci olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik nöropati, A-dalgası, çoklu A-dalgaları, erken A-dalgaları

### ABSTRACT

**Objective:** A-Waves, one of the late responses in nerve conduction study (NCS), can be observed in many peripheral nerve diseases as well as in normal individuals. Although their clinical significance remains unclear, their frequency is increasing in demyelinating neuropathies and other neuropathies. The aim of this study was to investigate the frequency and types of A-waves in diabetic neuropathy.

**Method:** Fifty diabetic patients (DP) with sensory axonal polyneuropathy and 40 healthy subjects were enrolled in the study and underwent the routine NCS protocol. During F-wave recording, A-waves were recorded, electrophysiologically classified and analyzed.

**Results:** In the DP group, the rate of appearance of A-waves was increased in the tibial nerve compared to the control group, while no significant difference was observed in the median and peroneal nerves. In DP, early A-wave and multiple A-wave subtypes were more common, whereas late A-waves, A-waves intermixing with F-waves and F-unresponsive A-waves were rarely observed. In addition, in both DH and control groups, the incidence of A-waves in the lower extremity nerves was more frequent than in the upper extremity.

**Conclusion:** Our study demonstrate that A-waves can occur in the distal nerves of patients with sensory axonal polyneuropathy without motor neuropathy and that these A-waves are mostly early A-waves and multiple A-waves. These findings suggest that the detection of A-waves may be a marker of early length-dependent motor neuropathy.

**Keywords:** Diabetic neuropathy, A-wave, multiple A-waves, early A-waves

## Giriş

A-dalgaları, rutin sinir iletim çalışması (SiÇ) esnasında, bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP, M-yanıtı) sonrası izlenen, tutarlı, düşük amplitüdü, latansı ve konfigürasyonu sabit geç yanıtlardan biridir. Diğer fizyolojik geç yanıtlar olan F-dalgası ve H-refleksinin aksine altta yatan patolojilere bağlı nonspesifik olarak ortaya çıkmaktadır ve oluşumlarının sinirlerdeki ekstra deşarjlara, efaptik iletiye veya aksonal dallanmaya bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>1-5</sup> A-dalgaları nonspesifik olarak kabul edilse de varlıkları bir anormalliğe işaret etmektedir.<sup>6</sup> Özellikle demiyelinizan polinöropatiler başta olmak üzere aksonal polinöropatilerde, fokal mononöropatilerde, motor nöron hastalıklarında de izlenebilen bu dalgalar, sağlıklı bireylerde de izlenebilmektedir.<sup>1,3,7</sup> Sağlıklı bireylerde genellikle alt ekstremitelerde nadiren üst ekstremitelerde de saptanabilmektedir ve görülme sıklığı yaşla artmaktadır.<sup>1,8</sup> Araştırmacılar normal bireylerde A-dalgalarının görülmesini henüz hastalık seviyesinde olmayan alfa motor nöronla ilişkili nöropati başlangıcı olabileceğini ve ilerde nöropati, nöronopati veya radikulopati gelişiminin prognostik faktörü olabileceğini bildirmektedirler.<sup>9</sup> A dalgaları kendi içinde F-dalgası öncesi A-dalgaları, F-dalgası ile iç içe girmiş A-dalgaları, F-dalgası sonrası A-dalgaları, çoklu A-dalgaları olarak dörde bazen de beşinci alt grup olarak F-yanıtsız A-dalgaları eklenerek beş gruba sınıflandırılmaktadır.<sup>8,10</sup> Çoklu A-dalgaları kriterleri ayrıntılı olmakla beraber basitçe en az 3 A-dalgası görülmesi durumudur.<sup>11</sup> Bu çalışmanın amacı sağlıklı bireylerde ve diyabetik hastalarda rutin sinir iletim çalışmasında A-dalgalarının görülme sıklığı ve karakteristiklerinin incelenmesidir.

## Yöntem

Araştırmada Diyabetes Mellitus tanısı nedeniyle yapılan sinir iletim çalışmasında duysal aksonal polinöropatisi saptanmış olan 50 hasta ile nöropatisi olmayan 45 sağlıklı kontrol grubu verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Bütün hastalar ADA (American Diabetes Association) kriterlerini karşılamış olup sinir iletim çalışması NP İstanbul Beyin Hastanesinde Medelec Synergy electromiyografi (Oxford Instruments Medical, UK) cihazı ile yapılmıştır.<sup>12</sup> Tüm katılımcılarda tek taraflı median, peroneal ve tibial motor sinir iletimleri ile tek taraflı median, ulnar, medial plantar ile superfisyal peroneal duysal sinir incelemeleri yapılmıştır.<sup>13</sup> Ayrıca motor sinir iletimlerine ek olarak en az yirmi F yanıtı incelenmiştir. A-dalgaları tanımı ve kabul kriterleri Bichoff ve arkadaşlarının tanımladığı kriterler olarak stabil konfigürasyon ve amplitüde olması, başlangıç latansının değişkenliğinin 1.5 ms'nin altında olması ve 20 uyarının en az sekizinde A-dalgasının izlenmiş olması olarak kabul edilmiştir.<sup>14</sup> Ayrıca A-dalgaları F-dalgası ile ilişkili olarak F-dalgası öncesi A-dalgaları, F-dalgası ile iç içe girmiş A-dalgaları, F-dalgası sonrası A-dalgaları, çoklu A-dalgaları ve F-yanıtsız A-dalgaları olarak beş gruba sınıflandırılmıştır. Çoklu A-dalgası kriterleri olarak aynı sinirde en az üç adet A-dalgası izlenmesi olarak kabul

edilmiştir. Kontrol grubu çalışmaya dahil sinirler haricindeki olası patolojiler sebebiyle (ulnar tuzak, radial tuzak vs.) sinir iletim çalışması yapılan bireylerden oluşturulmuştur. Kontrol ve diyabetik hastalarda alkol, üremi veya herhangi bir madde kullanımı olmamasına dikkat edilmiştir. Çalışma Helsinki İnsan Hakları Bildirgesine uyumlu olup, Üsküdar Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

## Bulgular

Hasta ve kontrol grubunun ortalama yaşları sırasıyla 60,05 ± 9,50 ve 55,54 ± 13,33 olarak saptandı (Tablo 1). Hastalarda ve kontrol grubunda farklı A-dalgalarının görülme oranları Tablo 2'de gösterilmektedir. Kontrol grubunda 12 hastanın 10 sinirinde A-dalgası izlenirken diyabetik hasta grubundaki 24 hastanın 35 sinirinde A-dalgaları izlenmiştir (p = 0,001). Her iki grupta yaş arttıkça A-dalgaları izlenme oranları artmaktaydı ve üst ekstremitelerde A-dalgası izlenme oranları alt ekstremitelere göre artmış olarak izlendi (p = 0,001). DH grubunda, A-dalgalarının görünme oranları tibial sinirde 22/50, peroneal sinirde 10/50 ve median sinirde 3/50 olarak bulundu. Sağlıklı bireylerde bu oranlar sırasıyla tibial sinirde 7/45, peroneal sinirde 3/45 ve median sinirde 0/45 olarak saptandı (Tablo 3). Bu sonuçlar doğrultusunda diyabetik hastalarda tibial sinirde A-dalgalarının anlamlı olarak daha sık görüldüğü izlendi (p = 0,003). Ayrıca, diyabetik hastalarda görülen A-dalgalarının gruplanmasında erken A-dalgalarının ve çoklu A-dalgalarının görülme sıklığının anlamlı yüksek olduğu görüldü (p = 0,001).

**Tablo 1.** Diyabetik Hasta ve kontrol grubu demografik verileri

	DH*	Kontrol
<b>Sayı</b>	50	45
<b>Yaş (ortalama ± **SD)</b>	60,05 ± 9,50	55,54 ± 13,33
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	23	23
Kadın	27	22

\*DH: Diyabetik Hastalar

\*\*SD: Standart deviyasyon

**Tablo 2.** A-dalga çeşitlerinin Diyabetik Hasta ve kontrol grubunda görünme oranları

	DH*	Kontrol
<b>A-dalgası izlenen sinir sayısı</b>	35	10
<b>Erken A-dalgası</b>	25/35	7/10
<b>Geç A-dalgası</b>	1/35	2/10
<b>F-dalgası ile iç içe geçmiş A-dalgası</b>	2/35	1/10
<b>Çoklu A-dalgası</b>	7/35	0/10
<b>F-yanıtsız A-dalgası</b>	0/35	0/10

\*DH: Diyabetik Hastalar

**Tablo 3.** A-dalgalarının Diyabetik Hastalar ve kontrol grubundaki sinir tutulumu dağılımı

	DH*	Kontrol	P-değeri
<b>A-dalgası izlenen sinir sıklığı</b>			
Median sinir	3/50	0/45	0,244
Peroneal sinir	10/50	3/45	0,759
Tibial sinir	22/50	7/45	0,003

\*DH: Diyabetik Hastalar

## Tartışma

A-dalgaları çoğu zaman süregelen nöropatide ortaya çıkan, nonspesifik geç yanıtlardan biridir. Oluşum mekanizmalarında genelde demiyelinizan süreçler, proksimal sinir segmentlerindeki aşırı uyarılabilirlik, aksondan aksone efaptik transmisyon veya miyoaksonal transmisyon suçlanmaktadır.<sup>15</sup> Aynı zamanda normal bireylerde de saptanabilen A-dalgalarının, altta yatan ve rutin sinir iletim çalışmasında henüz ortaya çıkmamış patolojilerin öncü elektrofizyolojik bulgusu olabileceği öne sürülmüştür.<sup>16</sup> Patofizyolojik özellikler demiyelinizan hastalık süreçlerine işaret etse de demiyelinizan özellikte olmayan, ALS gibi hastalıklarda da proksimal yeniden uyarılabilirlik gibi süreçler sonucunda A-dalgaları izlenebilmektedir. Bu süreçte izlenen A-dalgalarının özelliği F-dalgalarından sonra ortaya çıkmalarıdır.

Bu çalışmada, literatürdeki çalışmalara benzer olarak, diyabete bağlı nöropatilerde A-dalgalarının F-dalgalarından önce çıkma özelliğini saptadık.<sup>10,17</sup> Buradaki süreçler, miyoaksonal yapıya daha yakın, distal mesafedeki ince liflerin patolojilerini düşündürmektedir.<sup>15,17</sup> Bizim çalışmamızda median ve peroneal motor sinirlerdeki A-dalgaları oranlarının normal bireylerle anlamlı bir fark bulamazken, tibial motor sinir incelemesinde A-dalgalarının sıklığında anlamlı bir artış saptadık. Bu bulgunun olası nedeni diyabetik nöropatinin distal başlangıçlı ve proksimale progresyon gösteren bir polinöropati yani uzunluk bağımlı nöropati özelliğini taşıyor olması ve tibial sinirlerin anatomik yerleşimidir.<sup>6,18</sup> A-dalgalarının saptanmasının, erken dönem uzunluk bağımlı motor nöropati açısından erken dönme belirtici olabileceği düşünülmüştür; hastaların seri elektrofizyolojik çalışmaları ile bu ilişkinin araştırılması planlanabilir. Çalışmamız birçok kısıtlılık göstermektedir. Hasta sayısının az olması, diyabet süresinin ve de glikoz kontrolünün homojen dağılmamış olması, nöropatisi olanlar ve olmayanlar alt gruplarının olmayışı, sublinik lomber radikulopati açısından görüntülemelerin olmaması, teknik açıdan F-dalgaları ile A-dalgalarının iç içe geçebilmesi kayıtlama sorunları doğurmaktadır.

## Etik Standartlara Uygunluk

Çalışma için Üsküdar Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 23.08.2023 tarih ve E-99102440-2023-18 sayılı kararı ile etik kurul onayı alınmıştır.

## Çıkar Çatışması

Bu çalışmada herhangi bir kişi/kurum ile çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Finansal Destek

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

## Yazar Katkısı

CŞ: Fikir, tasarım, veri toplama, istatistiksel analiz, yazım.

## Kaynaklar

1. Bischoff C. Neurography: late responses. *Muscle Nerve Suppl.* 2002;11:S59-65. doi:10.1002/mus.10149
2. Jerath N, Kimura J. F wave, A wave, H reflex, and blink reflex. *Handb Clin Neurol.* 2019;160:225-239. doi:10.1016/B978-0-444-64032-1.00015-1
3. Kawakami S, Sonoo M, Kadoya A, Chiba A, Shimizu T. A-waves in Guillain-Barre syndrome: correlation with electrophysiological subtypes and antiganglioside antibodies. *Clin Neurophysiol.* Jun 2012;123(6):1234-41. doi:10.1016/j.clinph.2011.10.005
4. Havton LA, Hotson JR, Kellerth JO. Partial peripheral motor nerve lesions induce changes in the conduction properties of remaining intact motoneurons. *Muscle Nerve.* May 2001;24(5):662-6. doi:10.1002/mus.1052
5. Khodulev V, Kabyłka A, Klimko A. Significance of A-waves in Isolated Calf Pain as a Manifestation of Radicular Pain During F-wave Studies: A Case Report. *Cureus.* Feb 2023;15(2):e35254. doi:10.7759/cureus.35254
6. Rowin J, Meriggioli MN. Electrodiagnostic significance of supramaximally stimulated A-waves. *Muscle Nerve.* Jul 2000;23(7):1117-20. doi:10.1002/1097-4598(200007)23:7<1117::aid-mus16>3.0.co;2-#
7. Sartucci F, Bocci T, Borghetti D, et al. Further insight on A-wave in acute and chronic demyelinating neuropathies. *Neurol Sci.* Oct 2010;31(5):609-16. doi:10.1007/s10072-010-0354-x
8. Puksa L, Stalberg E, Falck B. Occurrence of A-waves in F-wave studies of healthy nerves. *Muscle Nerve.* Nov 2003;28(5):626-9. doi:10.1002/mus.10448
9. Srotova I, Vlckova E, Dusek L, Bednarik J. A-waves increase the risk of developing neuropathy. *Brain Behav.* Aug 2017;7(8):e00760. doi:10.1002/brb3.760
10. Fang J, Cui L, Liu M, et al. A Retrospective Study of the Characteristics and Clinical Significance of A-Waves in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Neurol.* 2017;8:515. doi:10.3389/fneur.2017.00515
11. Kornhuber ME, Bischoff C, Mentrup H, Conrad B. Multiple A waves in Guillain-Barre syndrome. *Muscle Nerve.* Mar 1999;22(3):394-9. doi:10.1002/(sici)1097-4598(199903)22:3<394::aid-mus13>3.0.co;2-v
12. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* Jan 1 2023;46(Suppl 1):S19-S40. doi:10.2337/dc23-S002
13. Stalberg E, van Dijk H, Falck B, et al. Standards for quantification of EMG and neurography. *Clin Neurophysiol.* Sep 2019;130(9):1688-1729. doi:10.1016/j.clinph.2019.05.008
14. Bischoff C, Stalberg E, Falck B, Puksa L. Significance of A-waves recorded in routine motor nerve conduction studies. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* Dec 1996;101(6):528-33. doi:10.1016/s0013-4694(96)96553-4

15. Rampello L, Rampello L, Arcidiacono A, Patti F. A waves in electroneurography: differential diagnosis with other late responses. *Neurol Sci.* Dec 2020;41(12):3537-3545. doi:10.1007/s10072-020-04649-2
16. Cai Q, Aimair G, Xu WX, et al. The Physiological Significance of A-Waves in Early Diabetic Neuropathy: Assessment of Motor Nerve Fibers by Neurophysiological Techniques. *Front Syst Neurosci.* 2021;15:633915. doi:10.3389/fnsys.2021.633915
17. Rampello L, Rampello L, Arcidiacono A. A Waves in Diabetic Neuropathy: Pathophysiology and Neurographic Images. *J Clin Neurophysiol.* Mar 2019;36(2):93-96. doi:10.1097/WNP.0000000000000515
18. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* Jun 13 2019;5(1):42. doi:10.1038/s41572-019-0097-9