

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

**AĞRILI POLİNÖROPATİLERİN ERKEN TANISINDA KANTİTATİF
DUYSAL TEST, ELEKTRONÖROMYOGRAFİ VE NÖROLOJİK
MUAYENE YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Gülçağ GÜRAL YEŞİL

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. E. Alp YENTÜR

MANİSA 2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, tezimin hazırlanması sırasında sabırla yol gösteren, desteklerini hiçbir koşulda esirgemeyen, değerli tez hocam Prof. Dr. E. Alp YENTÜR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülçağ GÜRAL YEŞİL

İÇİNDEKİLER

TABLolar	VI
KISALTMALAR	VII
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	5
1. Ağrı.....	5
1.1. Ağrı Sınıflaması.....	5
1.1.1. Kaynaklandığı Dokuya Göre Ağrılar	6
1.1.2. Başlama Süresine Göre Ağrılar	7
1.1.3. Etiopatogeneze Göre Ağrılar	7
2. Nöropatik Ağrı	8
2.1. Nöropatik Ağrı Tanım	8
2.1.1. Nöropatik Ağrı ile İlgili Tanımlar	10
2.1.1.1. Hiperalezi.....	10
2.1.1.2. Allodini	10
2.1.1.3. Dizestezi	10
2.1.1.4. Parestezi	11
2.2. Epidemiyoloji	11
2.3. Etiyoloji	12
2.4. Nöropatik ağrı patofizyoloji	13
2.4.1. Normal Ağrı İletimi	14
2.4.2. Periferik Sensitizasyon	15
2.4.3. Ektopik Deşarjlar	16

2.4.4. Santral Sensitizasyon.....	16
2.4.5. İnhibitör Kontrollerin Kaybı.....	17
2.5. Nöropatik Ağrı Sendromları.....	18
2.5.1. Periferik Sendromlar	18
2.5.1.1. Diyabetik Nöropati	18
2.5.1.2. Postherpetik Nevralji	20
2.5.2. Santral Sendromlar	20
2.5.2.1. Santral Ağrı.....	20
2.6. Nöropatik Ağrıda Tanı ve Klinik.....	21
2.6.1. Semptomlar Oluşturan Mekanizmalar.....	21
2.6.2. Tutulan liflere Göre Bulgular	22
2.6.3. Tanı Yöntemleri.....	23
2.6.3.1. Tarama Testleri	24
2.6.3.2. Nörofizyolojik Testler	31
2.6.3.2.1. Elektromiyografi	31
2.6.3.2.2. Mikronörografi.....	32
2.6.3.3. Ağrılı Refleksler	33
2.6.3.4. Ağrı İle İlişkili Uyarılmış Potansiyeller	33
2.6.3.4.1. Somatosensorial Uyarılmış Potansiyeller ...	33
2.6.3.4.2. Lazer Uyarılmış Potansiyeller.....	34
2.6.3.5. Otonomik Sistem Çalışmaları.....	35
2.6.3.5.1. Sempatik deri yanıtları	35
2.6.3.5.2. Kardiyak RR İnterval Değişkenliği	36
2.6.3.5.3. QSART	37
2.6.3.6. Deri Biopsisi	37

2.6.3.7. Kantitatif duysal test (QST).....	37
III. MATERYAL VE METHOD	39
IV. BULGULAR.....	43
V. TARTIŞMA	50
VI. ÖZET	54
VII. SUMMARY	55
VIII. KAYNAKLAR.....	56

TABLÖLAR

Tablo 1	: Nöropatik Ağrı Nedenleri	12
Tablo 2	: Nöropatik Ağrı Semptomları	13
Tablo 3	: Hasta Başında Uygulanabilen Testler	24
Tablo 4	: LANSS Ağrı Skalası	25
Tablo 5	: Appendix DN4 Anketi	27
Tablo 6	: VAS Skorlaması	29
Tablo 7	: Likert Skalası	29
Tablo 8	: Tanı Testleri	30
Tablo 9	: Hastaların Demografik verileri	43
Tablo 10	: Hastaların eğitim düzeyi ve grup dağılımı	44
Tablo 11	: Hastalarda DM varlığı	44
Tablo 12	: Periferik Nabızlar	45
Tablo 13	: Kas Gücü ve Kranial Sinirlerin Değerlendirilmesi	45
Tablo 14	: Gruplara göre LANSS ve DN4 skalası puan ortalamaları	46
Tablo 15	: Gruplara göre hastaların WD, CDT ve VT değerlerinin karşılaştırılması	47
Tablo 16	: Cinsiyete göre QST değerleri karşılaştırılması	48
Tablo 17	: Yaş dağılımları ile QST verileri karşılaştırması	48
Tablo 18	: QST Uygulama bölgeleri	49
Tablo 19	: DM varlığı ve QST parametreleri	49

KISALTMALAR

IASP	: International Association for the Study of Pain
QST	: Quantitative sensory testing; kantitatif duysal test
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
NO	: Nitrik Oksit
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
CGRP	: Calcitonin Gene Related Peptid
NGF	: Nöron Growth Factor
TRPV1	: Transient Reseptör Potansiyel V1
NMDA	: N-Metil-D- Aspartat
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
ENMG	: Elektronöromyografi
PNP	: Polinöropati
LANSS	: Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs; Leeds Nöropatik Belirti ve Bulgu Değerlendirmesi
PPT	: PİN-PRİCK Eşik Değeri
NPQ	: Nöropatik Ağrı Anketi
DN4	: Douleur Neuropathique En 4 Questions
NPS	: Nöropatik Ağrı Skalası
VAS	: Vizüel Analog Skala
BKAP	: Birleşik Kas Aksiyon Potansiyel
MÜP	: Motor Ünit Potansiyel
SEP	: Somatosensorial Uyarılmış Potansiyeller
PHN	: Post Herpetik Nevralji

QSART	: Kantitatif Sudomotor Akson Refleks Testi
SDY	: Sempatik Deri Yanıtları
MCR	: Medical Counsil Research
CDT	: Cold Detection Threshold, Soğuk Algılama Eşik Değeri
WDT	: Warming Detection Threshold, Sıcak Algılama Eşik Değeri
VT	: Vibration Threshold, Vibrasyon Eşik Değeri
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
DM	: Diabetes Mellitus

I. GİRİŞ

Ağrı duyusu, olası hasara karşı vücudu uyarmak için sinyal üreten, sinir sisteminin hayati fonksiyonlarından biridir (1). Ağrı, IASP (International Association for the Study of Pain'e göre, varolan veya olası doku hasarına eşlik eden veya bu hasar ile tanımlanabilen, hoş olmayan, emosyonel ve sensoryel deneyimdir (2).

Ağrının temel öğeleri noisepsiyon, ağrı oluşumu, ağrı algılanması, acı çekme ve ağrıya bağlı davranışlar olarak sıralanabilir. Ağrı algılamasının birçok sensoryel, emosyonel ve davranışsal etkenlerden etkilenen karmaşık bir olay olduğu unutulmamalıdır. Ağrı fizyolojik ve fizyopatolojik ya da klinik olarak değerlendirilebilir(3). Akut ağrı, periferde ağrılı uyaranların noiseptörleri uyarmasıyla ve beynin bunu ağrılı ve zararlı bir uyaran olarak algılamasıyla karşımıza çıkar. Vücut, enflamasyon veya sinir hasarlanmasıyla karşı karşıya kaldığında ağrı, koruyucu bir işlev görür ve potansiyel harabiyete karşı uyarı sistemi olarak karşımıza çıkar. A-delta (δ) ve C lifleri etkin hale gelir ve dokunma, basınç gibi diğer sensoryel duyulara ait yolların aktivasyonu da buna eşlik eder. Bu durumda ağrı geçicidir ve kolay lokalize olur.

Kronik ağrıda süreçler farklı seyredererek klinik ağrıya yol açar. A-delta (δ) ve C liflerinin yanı sıra, A-beta (β) lifleri de aktif hale geçebilir. Ağrı artık patolojiktir. Periferik ve santral sensitizasyon ortaya çıkar. Ağrı uyaran ortadan kalktıktan sonra da devam eder ve hasar görmemiş alanlara yayılabilir.

Ağrı, mekanizmalarına göre deafferantasyon ağrısı, reaktif ağrı, noisseptif ağrı, nöropatik ağrı, psikosomatik ağrı olarak da sınıflandırılabilir (1).

Deafferantasyon ağrısı, periferik ya da merkezi sinir sistemi lezyonlarına bağlı somatosensoryel uyaranların merkezi sinir sistemine iletiminde kesilme ile ortaya çıkmaktadır (1,4) .

Noisseptif ağrı, ağrılı uyarıya verilen uygun fizyolojik cevap olarak tanımlanabilir. Bir başka deyişle doku hasarına fizyolojik bir yanıttır. Hasarlı doku

çevresindeki periferik nosiseptörlerin normal aktivasyonu sonucu oluşur ve yine normal fonksiyonlu sensorinöral yollar ile santral sinir sistemine taşınır. Hasarlı doku ve çevre dokuda ağrı, duyarlılık ortaya çıkar. İyileşme süreci ile birlikte ağrı giderek kaybolur. Genellikle nosiseptif ağrının, tahmin edilen doku hasarı ile orantılı olduğuna inanılır. Bu tip ağrılara somatik ve visseral ağrılar örnek gösterilebilir (1) .

Reaktif ağrı, motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu gelişen nosiseptör uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Bu tip ağrılara miyofasyal ağrılar örnek gösterilebilir(1,4). Psikosomatik ağrı, psikososyal sorunların arttığı durumlarda izlenen ağrı olarak tanımlanan somatizasyon ve hipokondriazis gibi durumlardır(1,4).

1994'te Merskey ve Bagduk'un yaptığı, IASP'nin tanımına göre nöropatik ağrının tanımı “sinir sisteminde primer lezyon veya disfonksiyonun neden olduğu ya da başlattığı ağrıdır(1). Ancak 2008 yılında Trede ve arkadaşları bu tanımı “doğrudan somatosensoriyel sistemdeki bir lezyon veya hastalıktan kaynaklandığı” olarak yeniledi(5). Bu tanımın 1994 IASP tanımından farkı disfonksiyon teriminin tanımdan çıkarılmış olmasıdır. Fizyolojik ağrıdan farklı olarak, nöropatik ağrı, eksternal uyaran olmaksızın ve/veya normalde zararsız kabul edilen bir uyaran karşısında artmış spontan ağrı ile karakterizedir(6,7) .

Somatosensoryel sistemin anormal uyarılması söz konusudur. Nöropatik ağrı normal nosiseptif yollardan geçer ve çoğunlukla direkt doku hasarı yolu ile başlatılır. Bu sorun periferik veya santral somatosensoryel sinir sisteminde meydana gelen travma, enflamasyon, iskemi, metabolik ve neoplastik bozukluklar gibi hasarlar sonucunda gelişebilmektedir.

Nöropatik ağrılar kaynaklandıkları bölgelere göre periferik ve santral kaynaklı nöropatik ağrı olarak sınıflandırılabilir. Periferik nöropatiler periferik sinirlerin diabetes mellitus, herpes zoster gibi hastalıkları ya da sinir basısı ya da hasarının veya inflamasyonun bulunduğu durumlarda ortaya çıkar. Klinik olarak periferik nöropati ve santral nöropati bu kadar keskin sınırlar ile birbirinden ayrılmamaktadır. Zaman içerisinde periferik nöropatiler santralize olabilmektedirler. Bu klinik saptama periferik sinir hasarı ile patofizyolojik değişikliklerin santral sinir sistemini direkt olarak etkilediğini, ikincil periferik olaylara yol açtığını

göstermektedir. Otonomik sinir sistemi de nöropatik ağrıda yaygın olarak rol oynamaktadır.

Otonom sinir sisteminden kaynaklanan nöropatik ağrılar da kompleks rejyonal ağrı sendromları adı altında incelenmektedir. Bu koşullar altında otonomik özellikler olsun olmasın sinir sisteminden kaynaklanan ağrılar nöropatik ağrı adı altında toplanmaktadır.

Kronik nöropatik ağrı sendromları hastadan hastaya değişmekte olup, kozalji, dizestezi, allodini belirtilerinden bir veya bir kaçını nöropatiye eşlik edebilir.

Nöropatik ağrının doğru tanısı doğru tedaviyi sağlamaktadır. Tanıda ilk basamak ağrının yerini, şiddetini, niteliğini, süresini, arttıran, azaltan faktörleri, yarattığı fiziksel psikolojik maluliyeti belirlemektir.

Nöropatik ağrıda somatosensoryal disfonksiyon ciddi bir fizik muayenede ortaya çıkan en belirgin özelliiktir. Sensoryal disfonksiyon hipoestezi, hiperestezi şeklinde ortaya çıkabildiği gibi her iki durumunda da birlikte görüldüğü ya da hiperaljezi (normal ağrılı uyarana artmış ağrı yanıtı) ve allodininin (ağrısız uyarıya ağrı yanıtı) bulunduğu hastalar sık görülür. Ayrıca duysal disfonksiyon da sık görülmektedir

Nöropatik kökenli ağrılı hastanın muayenesinde tüm somatosensoryal yapıların detaylı incelenmesi gerekmektedir.

Duyu testinde konvansiyonel klinik muayene pamuk, iplik ya da fırça kili ile uygulanan dokunma (light touch), pinprick ile yapılan mekanik uyarı ve sıcak - soğuk testidir. Cilt ısısı mutlaka muayene sırasında ölçülmelidir. Cilt ısısındaki değişiklikler ağrıya bağlı disotonomiye gösterebilir. Ödem, renk değişikliği, terleme bozukluğu, deri atrofisi, tırnaklardaki değişiklikler sempatik kaynaklı ağrı değerlendirmesinde mutlaka muayene edilmelidir. Disotonomi bulguları sempatik kökenli ve sempatik kökenli olmayan ağrılarda gözlenebilir.

Taktil ve vibratör duyu eşik değeri termal nosiseptif/nonnosiseptif eşik değeri, basınç eşik değeri kantitatif belirlemek üzere yeni metotlar geliştirilmiştir. Yatak başında uygulanan değerlendirme yöntemleri yetersiz kaldığında QST

(Quantitative sensory testing; kantitatif duysal test) uygulanmalıdır. Dikkatli bir muayene ile sensoryal bozuklukların dağılımı tespit edilebilir.

QST sistemleri nörolojik semptomları olan veya nörolojik hastalık gelişme riski olan hastalarda duysal fonksiyonların kantitatif olarak test edilerek değerlendirilmesi amacı ile geliştirilmiş bir yöntemdir. QST yapısı gereği psikofiziksel bir test olup, hastanın kooperasyonunu gerektirir. Test sonucunun normal dışı olması reseptörlerden primer duysal kortekse kadar duysal yolların her hangi bir yerinde disfonksiyonu gösterir. Bu nedenle stimulusun hasta ile kooperasyondan bağımsız olarak uyarılmış yanıtı neden olduğu sinir iletimi ve uyarılmış potansiyel testlerinden farklılık gösterir.

Bu çalışma; yukarıdaki bilgiler ışığında geleneksel nörolojik ağrı skalaları ile tanı konulan periferik nöropati hastalarında kantitatif tanı yöntemlerinin klinik uygulamaya sokulması, nöropatik ağrı gibi karmaşık bir tabloda daha spesifik ve standardize edilmiş yöntemler ile tanıya gitmeyi ve bunun geleneksel yöntemler ile mukayesesini amaçlamıştır.

II. GENEL BİLGİLER

1. Ağrı

Uluslararası ağrı çalışma birliği (IASP) 1979’ da ağrıyı gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili olarak ortaya çıkan hoş olmayan duyu ve emosyonel deneyim olarak tanımlar. Ağrı yalnızca bir duyu değil aynı zamanda bir duyguya karşı oluşan emosyonel reaksiyondur .Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnik, kültürel, dinsel, bilişsel ve çevresel boyutları olan karmaşık bir duyumdur(8).

Ertekin ağrısı, “bedenin bir kösesinden köken alan, hoş olmayan, kişiyi panik ve kaçış davranışına yöneltten algılamadır” diye tariflemiştir(9). Ağrı nosiseptif sistemdeki maladaptif plastisitedir. Sinir sistemindeki yaygın değişimler sonucu kompleks ağrı fenotipleri ortaya çıkar. Nöropatik ağrı ile aynı mekanizmalarla oluşan birçok ağrılı durum vardır (10,11).

1.1. Ağrı Sınıflaması

Ağrının sınıflandırılması birkaç şekilde yapılabilir:

Kaynaklandığı Dokuya Göre Ağrı

- Somatik
- Visseral
- Sempatik

Başlama Süresine Göre Ağrı

- Akut ağrı
- Subakut ağrı
- Kronik ağrı (12)

Etyolojik Faktörlere Göre Ağrı

- Kanser ağrısı
- Postherpetik nevralji
- Orak hücreli anemiye bağlı ağrı
- Artrit ağrısı

Bölgesine Göre Ağrı

- Baş ağrısı
- Yüz ağrısı
- Bel ağrısı
- Pelvik ağrı

Patogeneze Göre Ağrı

- Nosiseptif ağrı
- Psikojenik ağrı
- Deaferantasyon ağrısı
- Reaktif ağrı
- Nöropatik ağrı

1.1.1. Kaynaklandığı Dokuya Göre Ağrı

Somatik ağrı, somatik sinir kökenli, iyi lokalize edilen, başlangıcı ani ve keskin, tanısı kolay ağrıdır.

Visseral ağrı, yavaş başlangıçlı, yansıyabilen, künt, sızlayıcı, kolik veya kramp tarzında ağrıdır.

Sempatik ağrı, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile ortaya çıkar. Yanma tarzındadır. Ağrı olan bölgede solukluk, trofik değişiklikler ve üşüme izlenebilir. (Damar kökenli ağrılar, kompleks rejyonel ağrı sendromu)

1.1.2. Başlama Süresine Göre Ağrı

Akut ağrı, lezyon ve ağrı arasında zaman, yer ve şiddet bakımından yakın ilişki bulunan; doku hasarıyla ani şekilde başlayıp, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan; başlangıcı genellikle 6 aydan kısa süreli olan ağrı tablosudur. Süre 3-6 ayı aşarak kronik özellik kazanabilir. Bu tablo, otonom sinir sistemi aktivasyonuna bağlı taşikardi, hipertansiyon, solukluk gibi belirtileri de kapsar. (Postoperatif ağrı, myokard infarktüsü, renal kolik vb.)

Kronik ağrı, doku hasarından sonra oluşan; 6 ayı aşan sürelerle devamlılık gösteren; hastalığın ya da hasarın iyileşme sürecinin bitmesine rağmen devam eden; hastadan ağrının lokalizasyonu ve süresi ile ilgili yeterli bilginin alınamadığı ağrıdır. Kronik ağrılı hastalarda, akut ağrıda görülen otonomik yanıtlar görülmez. Kronik ağrı, yaşam kalitesini etkileyerek hastalarda davranış bozukluklarına varan sorunlara neden olabilir. (Travma sonucu oluşan sinir hasarının geç sonuçları, dejeneratif, otoimmün, neoplastik hastalıklar, psikojenik etkenler vb.)

1.1.3. Etiopatogeneze Göre Ağrı

Nosiseptif ağrı, deri, kas, bağ doku ve iç organlardaki nosiseptörlerin fizyopatolojik olaylarla uyarılmaları sonucu gelişir. Sızlama, zonklama, bıçak batması veya basınç hissi şeklinde tanımlanıyorsa somatik doku hasarı düşünülür. Visseral doku hasarını düşündüren şikayetler, obstrüksiyona bağlı ise kramp şeklinde, organ kapsülünü ve mezenteri de etkilemişse sızlama, zonklama şeklinde tanımlanır. Nosiseptif ağrı, opioid ilaçlara ve periferik sinirleri denerve eden girişimlere iyi yanıt verir.

Psikosomatik (Psikojenik) ağrı, anksiyete, depresyon gibi durumlarda ağrı olarak tanımlanan duygulardır.

Deafferentasyon ağrısı Periferik veya MSS (merkezi sinir sistemi)'ndeki lezyonlara bağlı olarak somatosensoryal uyarıların MSS'deki iletiminin kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkar. Deafferentasyon ağrılarına örnek olarak brakial pleksus avülsiyonu, postherpetik nevralji, travmatik paraplejiler, fantom ağrısı verilebilir.

Yanıcı özelliktedir. Duysal kaybın olduğu bölgededir. İlk bir kaç ay içerisinde tedavi edilmediği takdirde çok uzun süreli ve geçmeyen inatçı ağrılara yol açabilir

Reaktif ağrı vücudun çeşitli olaylara karşı bir reaksiyonu olarak, motor ve sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasıyla ortaya çıkar. Miyofasyal ağrı sendromları, refleks sempatik distrofiler, reaktif ağrılara örnek olarak verilebilir. Sürekli, künt, derin, sızlayıcı niteliktedir.

Nöropatik ağrı periferik sinirlerde, travma veya metabolik bir hastalık sonucunda nosiseptörlerin doğrudan etki altında kalmasıyla ortaya çıkan bir ağrıdır. Disk hernisinde olduğu gibi mekanik bir travma doğrudan nöropatik ağrıya yol açabilir. Ya da diyabetik nöropatilerde olduğu gibi salgılanan çeşitli metabolitler sinir dokusu üzerine etkileyerek nöropatik ağrıya yol açabilir. Nöropatik ağrı, duysal bozukluğun olduğu bölgede algılanır. Aralıklı, kısa süreli, batıcı, saplanıcı bir ağrıdır. Normalde ağrılı olmayan uyaranlar da sinir dokusunun hassaslaşmasına bağlı olarak ağrıya yol açar. Tekrarlayan uyaranlar ağrının daha fazla artmasına yol açar. Ağrı o anda doku harabiyeti oluşturan patolojinin devam etmemesine rağmen mevcuttur. Hoş olmayan uyuşukluk hissi, yanma, elektrik çarpması, karıncalanma, keçeleşme gibi hisler mevcuttur. Ağrı, tahribata neden olan olaydan hemen sonra değil, daha sonra ortaya çıkabilir. Nöropatik ağrı fizyopatolojik mekanizmalar, periferik ve santral mekanizmalar olmak üzere iki gruba ayrılır.

2. Nöropatik Ağrı

2.1. Nöropatik Ağrı Tanım

Nöropatik Ağrı, IASP tarafından 1994 yılında ‘sinir sistemindeki primer lezyon veya disfonksiyonundan kaynaklanan ağrı ‘şeklinde tanımlanmıştır(1). Bu tanımlama nöropatik ağrıyı, diğer ağrı tiplerinden ayırt etmek için yararlı olmuştur. fakat; anatomik hassasiyet ve tanısal özgüllükten yoksundur(13).Bu tanımlama eleştirilere rağmen 1994 tarihinde ,fikir birliği ile yayınlanmıştır.Ancak bu noktada 2 konunun çözümlenmesi gerekmektedir:

1. Yeterince güçlü nosiseptif sistem uyarımı sonucu ör: inflamatuvar ağrı sekonder nöroplastik değişikliklerin tanınmış olması gerekmektedir(14).
2. Nörolojik hastalıklardan kaynaklanan diğer ağrı indirekt tiplerinin tanınması gerekmektedir(15).

2008 yılında Treede ve arkadaşları nöropatik ağrı kavramının amacının dışında çok genişlediğini, gerçekte nöropatik ağrı olmayan durumların da bu kavramın içine girmeye başlaması nedeniyle ,nöropatik ağrı teriminin sınırlandırılması gerektiğini ileri sürerek yeni tanım önermişlerdir.Buna göre nöropatik ağrı tanımı ‘doğrudan somatosensorial sistemdeki bir lezyon veya hastalıktan kaynaklanan ağrı’ olarak yenilenmiştir.

Buna göre nöropatik ağrı varlığını değerlendirme ve puanlanması gereken parametreler:

1. Ağrının kesin bir nöroanatomik dağılım göstermesi
2. Periferik ve santral somatosensorial sistemi etkileyen lezyon veya hastalık öyküsü
3. En azından bir doğrulayıcı test ile nöroanatomik dağılımın gösterilmesi
4. İlişkili lezyon veya hastalığın en azından bir test ile doğrulanması gerekmektedir.

Buna göre 4 parametrenin bulunması halinde kesin nöropatik ağrı,1 ve 2.parametrelerle ek olarak,3 ve 4. parametrelerinin de bulunması halinde olası nöropatik ağrı, yalnızca 1 ve 2.parametrelerin bulunması halinde düşük olasılıklı nöropatik ağrı denilebilecektir(5).

Nöropatik ağrının nosiseptif ağrıdan en belirgin farkı, sürekli bir nosiseptif uyarının bulunmamasıdır. Sorunu başlatan bir malfonksiyondur ve bu durum diyabet, immün yetmezlikler, enflamatuvar süreçler, malign, travmatik ve iskemik durumlar gibi, periferik ya da santral nedenlerden de köken alabilir. Nöropatik ağrı hasardan veya oluşan hasarın şiddetinden bağımsız olarak devam edebilir ve hatta haftalar, aylar, yıllar içinde şiddetlenebilir. Ağrının yanlış algılanması yanlış lokalize edilmesi, algılamamanın gecikmesi ve yayılma söz konusudur (16).

2.1.1. Nöropatik Ağrı ile İlgili Tanımlar

Nöropatik ağrılı hastalarda altta yatan mekanizmalar değişkenlik gösterse de ağrı ve duyu değişiklikleri benzerlik gösterir. Hastalar sıklıkla yanıcı, batıcı ağrı, parestezi, dizestezi, allodini ve hiperaljezi şikayetleri ile başvurur. Nöropatik ağrılı hastalar dokunma, basınç, soğuk, sıcak gibi uyarılara artmış yanıt verirler. Ciddi dizestezi olan hastalar tipik olarak korunmuş refleks, distal ağrı ve ısı duyusunda kayıp, proprioepsiyon ve vibrasyon duyusunda azalma gösterirler (17,18).

2.1.1.1. Hiperaleji

Normalde ağrılı olan uyarana (mekanik/termal) verilen cevabın artmış olmasıdır (1).

Periferik sensitizasyon sonucu ortaya çıkar. Sinir, arka kök, arka kordon zedelenmeleri sonrasında, multipl fonksiyonel, yapısal, nörokimyasal ve moleküler değişiklikler sonucu oluşur. Kronik ağrıda izlenen hiperalejiden sorumlu mekanizmanın peroksit oluşumu ile sonuçlanan nitrik oksit (NO) ve süperoksit radikalleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. (19).Hastaların günlük aktivitesini ciddi derecede etkilemez.

2.1.1.2. Allodini

Normalde ağrılı olmayan uyarının (sıklıkla mekanik etki/soğuk/sıcak) ağrıya yol açmasıdır (1). Yaşam kalitesi açısından bakıldığında dinamik mekanik allodini hastalar için en rahatsızlık verici allodini tipidir. Allodini oluşumundan periferik nosiseptör sensitizasyonu, inhibitör kontrollerin kaybı, C liflerin ektopik deşarjları sorumlu tutulmaktadır.

2.1.1.3. Dizestezi

Rahatsız edici, herhangi bir uyarı olmaksızın oluşan, yanma gibi ağrılı histir. Santral sensitizasyon sonucu ortaya çıkar (17,20,21).

2.1.1.4. Parestezi

Rahatsız edici olmayan, karıncalanma gibi ağrısız histir. Ektopik deşarj sonucu ortaya çıkar. Kendiliğinden veya uyarı ile gelişebilir ve duyu kaybı eşlik edebilir.

2.2. Epidemiyoloji

Kronik nöropatik ağrı klinikte sık rastlanan bir durumdur(22). Ağrı, fiziksel ve sosyal fonksiyonlarda gerileme, anormal ruh değişiklikleri ve yaşam kalitesinde düşüşe neden olur. Yapılan araştırmalar nöropatik ağrının psikososyal sonuçlarından olan depresyonun zayıf tedavi uygulamaları ile ilişkili olduğunu göstermiştir(23).

ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'de nöropatik ağrıdan etkilenmiş olan kişilerin sayısı bilinmemektedir, ancak bu sayının 2-6 milyon arasında olduğu düşünülmektedir(24, 25).

Nöropatik ağrısı olan 602 hastanın katıldığı çok merkezli bir çalışmada çoğu orta-şiddetli derecede nöropatik ağrı çeken hastaların ayda 5,5 iş günü kayba uğradıkları saptanmıştır(26).

Nöropatik ağrının bir alt grubu olarak kabul edilen kronik ağrının hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde nüfusun yaklaşık %20'sini etkilediği düşünülmektedir.(27).

Dünyada 100 milyondan fazla diyabet hastası olduğu düşünülmektedir, sık rastlanan bir diyabet komplikasyonu olan diyabetik nöropatinin ise hastaların %50-60'ını etkilediği saptanmıştır(28).

Herpes zoster sadece ABD'de her yıl 800.000'e yakın hastada görülebilmektedir; 50 yaşından büyük herpes zoster enfeksiyonu olan hastalarda postherpetik nevralji oranı %25-50 arasında değişmektedir(29). Kronik bel ağrısı olan hastalarda nöropatik ağrı siktir. Bel ağrısı olan hastaların %34-57'sinde nöropatik ağrı olduğu saptanmıştır. (30, 31)

2.3. Etiyoloji

Nöropatik ağrıyla ilişkili çeşitli etiyolojiler tanımlanmıştır. Nöropatik ağrı nedenleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir(Tablo1).

Tablo 1: Nöropatik Ağrı Nedenleri (32).

Periferik nedenler	Santral nedenler	Kompleks Nöropatik Hastalıklar
• Postherpetik nevralji • Kranial nevraljiler • Diabetik mononöropati • Radyasyon ya da maligniteden kaynaklanan pleksopati • Fantom ekstremité ağrısı • Posttravmatik nevralji • İskemik nöropati • Metabolik\Nutrisyonel nedenler(ör: Diabet) • Toksik nedenler (ör: alkol) • İnfektif\Otoimmün nedenler • Herediter (ör:Fabry hastalığı) • Maligniteler • Diğer nedenler (küçük lif nöropatisi)	• Spinal kord yaralanması • Prolobe disk • İnme • Multipl skleroz • Parkinson hastalığı • Cerrahi lezyonlar (ör: kordotomi, rizotomi)	• Kompleks bölgesel ağrı sendromu I ve II

Farklı etiyolojiler sonucu farklı nöropatik ağrı semptomlarının olabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır(Tablo2.)

Tablo 2:Nöropatik Ağrı Semptomları (33).

Semptom	Olası nedenler
Soğuk hiperaljezi	Travmatik sinir hasarı Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Oksaliplatine bağlı polinöropati Santral poststroke ağrı
Derin somatik hiperaljezi	Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu
İzole ince lif nöropatisi	Diabetik polinöropati Amiloid polinöropati Fabry's Hastalığı Hereditör polinöropati İdiopatik ince lif nöropatisi
Ailesel ağırlı polinöropati	Amiloid polinöropati Fabry's Hastalığı Charcot-Marie-Tooth Hastalığı Tip 5-28 Hereditör sensori-otonomik polinöropati tip 1-1B

2.4. Nöropatik ağrı patofizyoloji

Ağrı mekanizmaları hakkındaki bilgi ve fikirlerimizin çoğu, in vivo ve in vitro hücresel ve moleküler çalışmalar olmak üzere temel araştırmalardan kaynaklanmaktadır. Bugüne kadar hem temel araştırmalar hem de insan araştırmaları, nöropatik ağrı gelişmesi için afferent yollarda bir lezyonun gerekli olduğunu göstermektedir (33,34). Bunun yanı sıra elde edilen veriler, bir değil birkaç mekanizmanın nöropatik ağrıya sebep olabileceğini açıkça göstermektedir.

Nöropatik ağrı mekanizmalarının nosiseptif ağrıdan en önemli farkı santral ve periferik mekanizmaların rolüdür. Nöropatik ağrı uyarandan bağımsız spontan bir ağrı olarak ortaya çıkabildiği gibi(uyaran-bağımsız ağrı), hipersensitivite sonrası ya da sensoryal nöronların değişikliği sonrasında uyarana bağlı olarak da oluşabilir (uyarana-bağımlı ağrı) (16). Tek bir hastada farklı mekanizmalar bulunabilir ve bu

farklı mekanizmalar sonucunda aynı semptom ortaya çıkabilir. Bu sadece nöropatik ağrının karmaşıklığını değil, aynı zamanda her bir hastada altta yatan ağrı mekanizmalarının belirlenmesinin klinik önemini göstermektedir. Farklı ağrı mekanizmaları için farklı tedaviler gerekebileceğinden, mekanizma temelli bir tedavi yaklaşımı etkin analjezi ile sonuçlanabilir. Araştırma ve klinik pratikte ilerlemek için bir yol da, ağrı mekanizmalarının, yukarıda bahsedilen yöntemlerle hasta semptom ve bulgularını bireysel bazda inceleyerek değerlendirilmesidir. Bu ağrı mekanizmalarını hedef alan tedaviler mekanizma-temelli tedavi kavramı doğrulanabilir (35,36,37).

2.4.1.Normal Ağrı İletimi:

Normal şartlarda ağrılı uyarı afferent nosiseptör lifler vasıtasıyla spinal korda iletilir. Nosiseptör olarak adlandırılan, zararlı (termal, mekanik, kimyasal) uyarılara yanıt veren reseptörler, ağrının algılanmasında rol alır. Afferent nosiseptif iletiler, omurilik arka boynuzuna A-delta(δ) ve C lifleri tarafından taşınır A δ ve C lifleri nöropatik ağrı gelişiminde önemli rol alırlar. A δ lifleri miyelinli duysal afferent sinirlerin en incesidir, akson çapları 2-7 μ m ve iletim hızları 10-30 m/sn arasında değişir. Bu afferentler sıcaklık, ağrı ve kaba temas ve basınç fonksiyonunda görev alırlar. Sonlanmaları, omurilikte, temel olarak lamina I ve II (sırasıyla, marjinal nükleus ve substansia gelatinosa) ve daha düşük olarak lamina V'de olur. C lifleri miyelinsizdir. 1-5 μ m arasında değişen çapları ve 2,5 m/sn'den daha az iletim hızlarına sahiptirler. Sıcaklık ve (A δ lifleri ile birlikte) ağrıda afferent aktarımına hizmet ederler. C liflerin sonlanmaları, omurilikte, temel olarak lamina I ve II'de olur. Duysal girdilerin, spinal kordun laminalarının içine, ayırt edici sonlanmalarının işlevsel anlam taşıması olasıdır. Örneğin, deriden nosiseptif girdiler, spinal kord arka boynuzunun lamina I,II ve V'de sonlanırken, kas ve iç organlardan gelen girdiler spinal kord arka boynuzunun lamina I ve V'de sonlanırlar, yani substantia gelatinosa'da (lamina II) sonlanmazlar. A-beta lifleri ağrılı uyarıyı iletme ve allodininin sürdürülmesinde rol oynar (7, 38). Periferik sinirlerin hasarı, aksotomize duysal nöronlardan nöropatik ağrının oluşumundan sorumlu olduğuna inanılan olaylar zincirini başlatmaktadır. Hayvan deneylerinin son verileri, hasarlı sinire

projekte olan hasarsız nöronların özelliklerindeki değişikliklerin de önemli rolü olduğunu göstermektedir. Bu yeni bulgular sinir hasarı sonrasında görülen, ağrının primer lezyonca etkilenmemiş alanlara da yayılması, anlaşılması zor klinik belirti ve bulguları açıklayabilir. Hasar görmemiş sinirlerin de etkilenmesinin sebebi, nörotrofik faktörlerin ulaştırılmasındaki azalma, kısmi denerve Schwann hücrelerinin Remark demetlerindeki anormal etkileşim ve miyelinsiz aksonların veya Walleryen dejenerasyon ürünlerinin varlığı olabileceği bildirilmiştir (39). Nöropatik Ağrı Mekanizmaları: Nöropatik ağrı 4 neden ile ortaya çıkar. Bunlar; periferik sensitizasyon, ektopik deşarjlar, santral sensitizasyon, inhibitör kontrollerin kaybıdır (17,22).

2.4.2. Periferik Sensitizasyon

Periferik siniri etkileyen hastalıklar demiyelinizasyon ve/veya aksonal kayıp şeklinde histolojik değişikliklere yol açar. İnflamatuvar sürece bağlı olarak demiyelinizasyon ve aksonal hasar bölgelerine makrofaj, lenfosit ve mast hücreleri gibi çeşitli immün sistem hücreleri göç eder. Nosiseptif uyarının kendisi de nörojenik bir inflamasyon cevabı oluşturarak; P maddesi, nörokinin A, Calcitonin Gene Related Peptid (CGRP), bradikinin, noradrenalin, histamin salgılanmasına yol açar. Bu peptidlerin algılanması sensoryal ve sempatik sinir liflerinde uyarılma değişikliğine, damarlarda genişlemeye, plazma proteinlerinin ekstrasvazasyonuna ve inflamatuvar hücrelerin çeşitli kimyasal mediatörler salgılanmasına yol açar. Bu şekilde serotonin, P maddesi, nitrik oksit, siklooksijenaz ve lipooksijenaz yollarındaki inflamatuvar mediatörlerin salgılanması ile nosiseptörler uyarılır ve periferik sensitizasyonu meydana getirirler. Periferik sinir zedelenmesi sinir büyüme faktörünün (NGF) perifere gidişini engelleyip dorsal kök gangliondaki duyusal nöronları etkileyerek sodyum kanallarının ekspresyonunu etkiler. Sodyum kanal ekspresyonundaki artışa bağlı olarak ortaya çıkan ektopik aktivite ve sensoriyal nöronlarla sempatik efferent liflerin periostal nosiseptörleri etkilemesi sonucunda nosiseptif; spinal sinir ve köklere bası ile nöropatik ağrı gelişebilir (22, 38,40,41). Bu nedenle nöropatik ağrı tedavisinde sodyum kanal blokörleri (karbamazepin, trisiklik antidepressanlar) önemli fayda sağlarlar. (42,43).

2.4.3. Ektopik Deşarjlar

Sinir hasarı sonrası ortaya çıkan demiyelinizasyon nedeniyle sinir lifi boyunca ektopik uyarılar yayılmaya başlar. Bu ektopik deşarjlar hasar sonrası aylar, yıllar sürebilir. Ayrıca, aksonun zedelendiği yerlerde membran hipereksitabilitesi oluşur. Bu durum da ektopik deşarjların oluşmasına yol açar (21). Bu tür bir spontan ektopik aktivite, ağırlı diyabetik nöropatisi olan hastalarda, fantom ekstremitte ağrısı olan hastalarda mikronörografi ile kaydedilmektedir (44,45). Mikronörografik kayıtlar, bu hastalardaki artmış membran uyarılabilirliği sonrasında nosiseptif afferentlerin sürekli ektopik aktivitesini göstermektedir. Bu aktivite herhangi bir doğrudan sinir lezyonu ile değil, altta yatan ağrı kanalopatisi ile ilişkilidir (45,46).

Fizyolojik şartlar altında, miyelinsiz C-lifler ve ince miyelinli A-delta liflerin aktivasyonu olası doku hasarının göstergesidir (47,48).

Sinir hasarı aynı zamanda Transient Reseptör Potansiyel V1 (TRPV1) gibi çeşitli reseptör proteinlerinin upregulasyonuna sebep olmaktadır. TRPV1, periferik nosiseptif sonlanımların alt tiplerinde yer almaktadır ve yaklaşık 41 °C derecedeki zararlı ısı ile fizyolojik olarak aktive olur (35). Sinir lezyonu sonrası TRPV1, hasarlı sinir liflerinde downregüle olurken; hasarsız C liflerinde upregüle olur (49). Klinik olarak bu tür altta yatan ağrı mekanizmaları olan hastalar aynı zamanda, sürekli yanma ağrısına ek olarak sıcak hiperaljezi de olmaktadır (50).

Benzer şekilde, nosiseptif afferent liflerin sürekli ektopik deşarjları, soğuk allodini ile birlikte ağırlı nöropatisi olan bir hastada yakın zamanda tanımlanmıştır (51).

2.4.4. Santral Sensitizasyon

Periferik sinir hasarı sonrası aşırı miktardaki sensoriyal uyarı santral sinir sistemine ulaşarak dorsal boynuz reseptif alanında değişikliklere yol açar. Bu değişiklikler sonucu hipereksitabl hale gelen nöronlar spontan aksiyon potansiyeli oluştururlar ve bu anormal yüksek frekanslı aktivite ağrıya katkıda bulunur (51). Nöropatik ağrının hayvan modellerinden edinilmiş önemli miktarlarda deneysel kanıtlarla, NMDA (N-Metil-D- Aspartat) reseptörlerinin aktivasyonunun önemli bir

rolünün rolü olduğu bildirilmiştir(52) ve bir NMDA reseptör antagonisti olan ketaminin intravenöz infüzyonunun kullanıldığı çalışmalarda, nöropatik ağrılı hastalarda ağrının şiddetinin azaltıldığı gösterilmiştir (52,53). Normal istirahat membran potansiyelinde NMDA reseptör kanalları, magnezyum ile bloke durumdadır. NMDA reseptörünün uyarılmasıyla magnezyum blokajı ortadan kalkar ve kalsiyum hücre içine girmeye başlar. Kalsiyum iyonlarının hücre içine girmesi santral sensitizasyonun devam etmesini sağlar (54).

2.4.5. İnhibitör Kontrollerin Kaybı

Nöropatik ağrı oluşumunda korteksten spinal korda inen inhibitör kontrollerin kaybı önemli yer tutar. Descending yollar ile nosiseptif iletimi ayarlayan ana merkezler; somatosensoriyel korteks, talamus, hipotalamus, orta beyinde periakuaduktal gri madde, medullada raphe magnus çekirdeği ve spinal kord arka boynuzdaki ara bağlantılardır. Beyin sapından medulla spinalise inen çok önemli iki tane inhibitör yol bulunur. Bunlar, mesensefalonda periakuaduktal gri bölgeden başlayıp serotonini majör nörotransmitter olarak kullanan ikinci yollardır. Seratoninerjik nöronlar bu inen inhibitör yolda rostro-ventral medullada daha yoğunken (bu bölgede Raphe magnus çekirdeği bulunur), noradrenerjik nöronlar ise dorsolateral pontin tegmentum bölgesinde daha yoğun olarak bulunurlar. Periakuduktal bölgede seratonin, noradrenalin reseptörlerinin yanı sıra opioid reseptörler de bulunurlar. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan antidepresanlar, seratoninerjik ve noradrenerjik etkileri ile inen inhibitör yollar üzerinden nöropatik ağrıyı dindirirler. Aynı şekilde nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan opioidler, periakuaduktal gri bölgedeki opioid reseptörlerini aktive ederler ve enkefalin salınımına yol açarlar. Enkefalinler morfin reseptörü alt tiplerine bağlanarak nöropatik ağrının azaltılmasına yol açarlar. Eksitator ve inhibitör inputlar periferden beyine hangi bilginin gideceğini belirler. İnhibitör etkiler spinal korddaki inhibitör internöronlardan kaynaklanır ve bunlar gama amino bütirik asit (GABA) ve glisin gibi nörotransmitterler ile fonksiyon görürler (55,56).

Periferik bir sinir lezyonu sonrası spinal boynuzda, inhibitör GABA'erişik internöronlarda bir kayıp söz konusu olmaktadır (57). İnternöronların hücre

ölümünün engellenmesi ile mekanik ve termal hiperaljezi azaltılır, bu da disinhibisyonun nöropatik ağrıda rolü olduğu anlamına gelir (58).

2.5. Nöropatik Ağrı Sendromları

Nöropatik ağrılı durumlar, lezyonun periferde ya da santralde olmasına göre ikiye ayrılır:

2.5.1. Periferik Sendromlar

Ağrılı diyabetik periferik nöropati

Postherpetik nevralji

Trigeminal nevralji

Posttravmatik nevralji

Radikülopati

Kemoterapiye bağlı polinöropati

Alkole bağlı polinöropati

Karpal tünel sendromu

Kompleks bölgesel ağrı sendromu

Fantom ağrısı

2.5.1.1. Diyabetik Nöropati

Nöropatik ağrı sendromları arasında en önemli grubu oluşturan diyabetik nöropati, periferik nöropatiler arasında tanısı daha kolay ancak tedavisi oldukça zor bir grubu oluşturmaktadır. Diyabetik nöropatinin genel olarak diyabetli hastaların % 50'sinde görüldüğü kabul edilmektedir (60). Diyabetik nöropati klinikte, mononöropati veya polinöropati olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabetik hastalarda en sık olarak distal simetrik sensorimotor polinöropati görülmektedir. Acıma, yanma şeklindeki ağrı şikayetine uyuşukluk, parestezi ve otonomik disfonksiyon da eşlik

edebilmektedir. Diyabette nöropati mekanizmaları ile ilgili çok çeşitli görüşler ileri sürülmesine karşın, diğer nöropatik ağrı sendromlarında olduğu gibi mekanizma kesin olarak açıklanamamaktadır. Bu konuda başlıca iki hipotez öne sürülmektedir; mikrovasküler ve metabolik hipotezler. Mikrovasküler hipoteze göre, vasa nervorumların arteriosklerozu ve mikroanjiopatisi nöropati gelişiminde önemlidir. Metabolik hipotezlerden bir tanesi, vücut proteinlerinin non-enzimatik glikozilasyonunu, bunun sonucunda dokularda ve olasılıkla periferik sinirlerde aşırı glikoprotein birikimini vurgulamaktadır. Periferik sinir proteinlerinin aşırı glikolizasyonunun aksoplazmik transpotta ve mikrovasküler fonksiyonda anormalliğe neden olduğu öne sürülmektedir (61). Bir başka metabolik hipoteze göre ise yüksek plazma glukoz düzeyleri, glikozun aldoz redüktaz aracılığıyla sorbitole çevrildiği poliol yolağının aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu sorbitolün dokularda aşırı birikimine ve miyo-inozitolde azalmaya neden olmaktadır. Miyo-inozitolün tükenmesi Na^+/K^+ -ATPaz aktivitesinde azalmaya ve sinir iletilisinde yavaşlamaya yol açmaktadır (Gabbay 1973). Daha yeni çalışmalarda ise, diyabetik nöropatinin gelişiminde sinir büyüme faktöründe azalma veya immünolojik mekanizmalar vurgulanmaktadır (61). Bu hipotezlerin gelişimi, diyabetik nöropati gelişimini geri döndürmek ya da durdurmayı amaçlayan çeşitli klinik çalışmalara öncülük etmiştir. Yapılan bir çalışmada, rekombinant insan sinir büyüme faktörünün subkutan uygulanması, diyabetik nöropatisi bulunan hastalarda bir miktar yarar sağlamıştır (Apfel ve ark. 1998). Bu hasta grubunda oluşan sinir hasarının hastalıkla birlikte süreklilik göstermesi ve farklı mekanizmaların klinik tabloda rol alması, tedavide yaşanan zorlukları da açıklamaktadır. Diyabetik nöropati farklı klinik tablolar şeklinde karşımıza çıkabilmektedir: akut diyabetik mononöropati, asimetrik nöropati ve radikülopati, distal simetrik sensorimotor polinöropati, küçük-lif nöropatisi. Özellikle mononöropatinin diğer nöropatik ağrı sendromlarından ayırıcı tanısı zorluk göstermektedir. Farklı klinik tablolar arasında en sık görüleni distal simetrik sensorimotor polinöropatiler olup hastada diyabet varlığı biliniyorsa tanı açısından en kolay olanıdır. Klinik tablonun ağırlığı hastadan hastaya çok farklılık göstermekle birlikte bu grup hastalarda başlangıçta uygulanan koruyucu tedavi yöntemlerinin nöropatinin şiddetini azalttığı bilinmektedir (62).

2.5.1.2. Postherpetik Nevralji

Nöropatik ağrıya neden olan önemli tablolardan biri de postherpetik nevroalji'dir. Postherpetik nevroalji özellikle yaşlılarda ciddi nöropatik ağrının yaygın sebebidir. Bu hastalık genellikle herpes zosterin kutanöz bölgesinde yerleşiminden 3 ay sonra devam eden hastalık olarak tanımlanır. Duyusal ganglion nöronlarının (dorsal kök, trigeminal veya genikulat ganglion) destrüksiyonu ve inflamatuvar cevabın şiddeti muhtemelen postherpetik nevroaljinin en yakın sebepleridir. Herpes zosterli hastaların yaklaşık % 10-15'inde kronik postherpetik nevroalji meydana gelir ve 50 yaşından büyük herpeszoster ile enfekte hastaların % 50'inden fazlasında gözlenir. Seksen yaşından büyük hastalarda risk % 80'den fazladır.

Postherpetik nevroaljili hastalar üç tip ağrı tarif ederler. Sürekli yanıcı veya sızlayıcı ağrı, iğneleyici ya da keskin tarzda aralıklı spontan ağrı, hafif dokunma ile uyarılan dizestezi ağrı (allodini) (63).

2.5.2. Santral Sendromlar

Spinal kord yaralanmasına bağlı ağrı

İnme sonrası ağrı

Spinal stenoza bağlı myelopati

Siringomyeli

Multipl skleroza bağlı ağrı (22,59).

2.5.2.1. Santral Ağrı

Santral ağrı medulla spinalisten serebral kortekse kadar uzanan santral sinir sisteminden kaynaklanan ağrıdır. Santral ağrının oluşmasını santral sinir sisteminin duysal yollarının inhibisyonu, sempatik sistem disfonksiyonu, hipotalamik bozukluklar, nosiseptif götürücü sistemin inhibisyon bozukluğu, sekonder ileti yollarının oluşması, paleospinotalamik sistemle ilgili polisinaptik yolların aktivasyonu, deafferente santral duysal nükleusların anormal paterni, deafferente talamik yolların hiperaktivitesi sağlayabilir. Ağrı, hastaların çoğunluğunda sabittir. Sıklıkla unilateral

yanma, çakma, batma, saplanma şeklinde tanımlanır. Dokunma ve soğuk allodinisi, hiperaljezi, hiperpati ve hiperestezi bulunabilir. Medulla spinalis arka boynuz hücrelerinin harabiyetine bağlı ortaya çıkan santral ağrı lezyon tarafında ve segmentaldir. Medulla spinalis anterolateral funikulusun harabiyetine bağlı ağrılar lezyonun altında ve kontralateral taraftadır. Mezensefalopontin lezyonlarda ağrı kontralateral taraftadır. Talamik lezyonlarda ortaya çıkan ve dizestezi ağırlıkla ağrılar kontralateral hemiplejik dağılma sahiptir. Kortikal ve subkortikal lezyonlarda ağrı kontralateral tarafta ve yüz, el, ayak gibi distal alanlardadır (64).

2.6. Nöropatik Ağrıda Tanı Ve Klinik

Nöropatik ağrının doğru tanısı, doğru tedaviyi sağlamaktadır. Tanıda ilk basamak ağrının yerini, şiddetini, niteliğini, süresini, yarattığı fiziksel ve psikolojik maluliyeti, ağrıyı arttıran ve azaltan faktörleri belirlemektedir.

Nöropatik ağrıya eşlik eden başlıca semptomlar ve mekanizmaları şunlardır:

2.6.1. Semptomları Oluşturan Mekanizmalar

Allodini:Aβ liflerin santral sensitizasyonu, Aβ liflerin santral reorganizasyonu sensitizasyonu,inhibitör kontrollerin kaybıdır (17,65).

Sürekli Yanıcı Ağrı: Periferik nosiseptör sensitizasyonu, inhibitör kontrollerin kaybı, C liflerin ektopik deşarjlarıdır (20, 21, 66).

Paroksizmal Zonklayıcı veya Batıcı Ağrı: Ektopik deşarjlar . (17, 20,21).

Hiperaleji: Periferik duyarlılaşma sonucu ortaya çıkar. Sinir, arka kök, arka kordon, zedelenmeleri sonrasında kortikal fonksiyonel organizasyon periferik, spinal beyin sapı talamik ve kaortikal düzeyde multipl fonksiyonel, yapısal, nörokimyasal

ve moleküler değişiklik sonucu oluşur. Bazı patolojik durumlarda bu reorganizasyonun mal adaptif olması sonucu duyuşal disfonksiyonlar görölmektedir.

Parestezi : Ektopik deşarj sonucu ortaya çıkar (17,20,21).

Dizestezi: Santral duyarlılaşma sonucu ortaya çıkar.Vurucu-batıcı ağrı; inhibitör kontrolün kaybı sebebiyle ortaya çıkar (20).

2.6.2. Tutulan liflere Göre Bulgular:

Kalın Lif (A alfa Lifleri) Nöropatisinde

Derin ağrı

Vibrasyon ve pozisyon duyularında bozulma

Derin tendon reflekslerinde azalma

Ataksi

Kan akımında artma ve sıcak ayak

Charkot artropatisi

Aşıl tendonunda kontraktür

İnce Lif (C-Lifleri) Nöropatisinde

Yüzeyel ağrı ve yanma

Erken dönemde hiperestezi ve hiperaljezi

İleri dönemde hipoaljezi

Sıcaklık hissi ve ağrı duyusunda azalma

Ayak ülseri gangren ve amputasyon riskinde artma

İnce lif nöropatisinin temel özellikleri; ağrı ve karıncalanma, diken batması, yanma benzeri duyu algı bozuklukları ile biçimlenen pozitif duysal bulgular, pin-prik (iğne başı ve ucu batması bulgusu) kaybı, normal vibrasyon ve pozisyon duyusu ile korunmuş refleks ve kas kuvveti ile ENMG(elektronöromyografi)’de normal motor, mikst ve duysal sinir iletisidir (67,68). İnce lif nöropatisinde pin-prik ve ısı duyusu algılama bozukluğu önde yer alırken,kalın lif nöropatisi; titreşim, eklem pozisyon duyusunda bozulma, refleks azalması ya da yitimi ile biçimlenir. İyi bilinen duysal-motor PNP (polinöropati)’de genellikle ve sıklıkla bu iki lif grubunu içeren özellikler birleşik bulunur (69). İnce lif nöropatili olguların klinik olarak başvuru nedenleri özellikle el ve ayak uçlarında ısı duyusunun yitimidir (70). Çoğu hastada duysal algıda azalma varken, kimileri pin-prik yada hafif dokunmada hiperpati tanımlarlar ve tablo ağırlı bir PNP biçiminde gözlenir. Bu durumda periferik vazomotor değişikliklerle, ekstremitte ısı farklılıkları da görülebilir.

2.6.3. Tanı Yöntemleri

Nöropatik kökenli ağrısı olan hastanın muayenesinde tüm somatosensoryal yapıların detaylı incelenmesi gerekmektedir. Yüzeysel dokularda sadece yüzeysel sinir muayenesi yapılabilir. Sinir hasarı daha derin dokulara ait ise sinir muayenesi yapılamadan indirekt yollar ile tanı konabilir. Duyu testinde konvansiyonel klinik muayene, pamuk, iplik ya da fırça ile uygulanan dokunma (light touch), pinprick ile yapılan mekanik uyarı ve sıcak-soğuk testidir. Muayene sırasında cilt ısı mutlaka ölçülmelidir. Cilt ısısındaki değişiklikler ağrıya bağlı disotonomiği gösterebilir. Ödem, renk değişikliği, terleme bozukluğu, deri atrofisi, tırnaklardaki değişiklikler sempatik kaynaklı ağrı değerlendirmesinde mutlaka muayene edilmelidir. Disotonomi bulguları sempatik kökenli ve sempatik kökenli olmayan ağrılarda gözlenebilir.

Tablo 3: Hasta Başında Uygulanabilen Testler (20,71)

	Değerlendirme	Yanıt
Mekanik-statik	El ile cilde hafif basınç	Hafif ağrı
Mekanik-delici	İğne batırma	Keskin yüzeyel ağrı
Mekanik-dinamik	Cilde pamuk veya gazlı bez ile dokunmak	Yüzeyel keskin, yanıcı ağrı
Sıcak	Cildin 40°C ısı içeren maddelerle teması	Ağrılı, yanıcı his
Soğuk	Cildin 20°C ısı içeren maddelerle teması	Ağrılı yanıcı his
Hiperaljesi	Değerlendirme	Yanıt
Mekanik-iğne	Elle cilde iğne batırılması	Keskin, yüzeyel ağrı
Soğuk	Cildin aseton gibi soğuk maddelerle teması	Ağrılı, yanıcı his
Sıcak	Cilde 20°C ısı tatbiki	Ağrılı, yanıcı, his

2.6.3.1. Tarama Testleri

McGill Ağrı sorgulaması değişik ağrı türlerinin şiddetini ve özelliklerini belirlemeye yönelik bir ankettir. Duyumsal, duygusal ve değerlendirici olmak üzere üç başlık altında toplanan kelimeler kullanılmaktadır. Bu ankette ağrı şiddet skoru ağrısız(0) ile dayanılmaz ağrı(5) sınırları arasında değerlendirilir. Her grup 20 takım ağrı değerlendirici kelimedenden oluşur. Hastalar ağrıları ile ilgili takımı seçip, her seçilmiş grupta ağrısını en iyi tanımlayan harfi işaretler. Her grup iki ile altı kelimedenden oluşur. Herbir ölçümdeki skor, toplam skoru oluşturur (72). Nöropatik ağrı için özgüllüğü yoktur.

LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs; Leeds Nöropatik Belirti ve Bulgu Değerlendirmesi) ağrı ölçeği, nöropatik ağrı ile nosiseptif ağrının ayırıcı tanısında, yatak başında uygulanabilecek basit ancak yararlı bir testtir

(73,74). 5 semptom başlığı ve 2 klinik muayene içerir. Türkçeye geçirililik çalışması yapılmıştır. Klinik tanı ile karşılaştırıldığında duyarlılığı %82-91, özgüllüğü % 80-94 arasında değişir.

Tablo 4: LANSS Ağrı Skalası

LANSS AĞRI SKALASI (Leeds Assessment of Neuropathic symptoms and Signs)
a) AĞRI ANKETİ Aşağıdaki soruları yanıtlarken: Geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızın nasıl olduğunu düşünün, Yapılan tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam uyup uymadığını belirtin.
1) Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan duygular oluşturuyor mu? Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir. a. HAYIR- Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum. (0) b. EVET- Bunları yoğun olarak hissediyorum. (5)
2) Ağrılı bölgede cildinizin normalden farklı bir renk ve görünümü var mı? Bu görünüm benekli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir. a. HAYIR- Ağrım cildimin renginde değişikliğe neden olmuyor. (0) b. EVET- Ağrım cildimin normalden farklı görünmesine neden oluyor. (5)
3) Ağrınız o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? Bu anormal duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması ve ya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir. a. HAYIR- Ağrım nedeniyle, ilgili cilt bölgemde anormal bir duyarlılık yok (0) b. EVET- İlgili cilt bölgemde dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var (3)
4) Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu? Bu durum elektrik çarpması, sıçrama, zonklama ve patlama şeklinde tarif edilebilir. a. HAYIR- Ağrım bu şekilde ortaya çıkmıyor. (0) b. EVET- Sıklıkla böyle hissediyorum. (2)
5) Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir değişiklik hissediyor musunuz? Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir. a. HAYIR- Böyle bir farklılık hissetmiyorum. (0) b. EVET- Sıklıkla böyle hissediyorum. (1)

Tablo 4 (De vami): LANSS Ağrı Skalası

DUYU DEĞERLENDİRMESİ
1) ALLODİNİ Bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye, ardından ağrılı bölgeye hafifçe dokundurularak hastanın yanıtı değerlendirilir. Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyor ise allodini vardır. a. HAYIR- İki bölgede duyu normal. (0) b. EVET- Ağrılı bölgede allodini var. (ağrılı olmayan bölge normal)
2) PİN-PRİCK Eşik Değerinde Değişiklik (PPT) Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23g (mavi) bir iğne (iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) hafifçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır. Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his/duygu varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PTT) veya çok ağrılı bir his (düşük PTT), PTT değişmiştir. Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağrılık etkisi artırılır ve inceleme tekrarlanır. a. HAYIR- İki bölgede de eşit his/ duygu/ algılama. (0) b. EVET- Ağrılı bölgede PPT farklı his /duygu/ algılama. (3)
PUANLAMA Toplam puanı elde etmek için, duysal tanımlamalar ve değerlendirmelerin parantez içindeki puanları toplanır.
TOPLAM PUAN (en çok 24)
Eğer toplam puan <12 ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynamaz.
Eğer toplam puan ≥ 12 ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynamaktadır.

Nöropatik ağrı anketi (NPQ) 12 başlık içerir. 10 soru duysal tepkiler ile ilgilidir 2 tanesi ise etki ile ilgilidir (75). Özel ağrı kliniklerine ağrı teşhisi için başvuran alt grupların üzerinde yapılan araştırma göstermektedir ki nöropatik ağrı ve nöropatik olmayan ağrıyı bu anket ayırabilmektedir (76). Duyarlılığı %66, özgüllüğü %74'tür. Douleur neuropathique en 4 questions (DN4) semptomlar ile ilgili 7 soru ve

klınık tedavı ile ilgili 3 soru sormaktadır . 10 toplam puandan 4'ün üzerinde alınması nöropatik ağrı varlığını gösterir. %83 duyarlılık ve %90 özgüllüğe sahiptir.

Epidemiyolojik çalışmalar ve diabet için kullanılabilir testtir (77).

Ülkemizde Çevik ve arkadaşlarının 180 hasta üzerinde yaptığı çalışmada LANSS ve DN4'ün sensivitesi %95 bulunmuştur (78).

Tablo 5: Appendix DN4 Anketi

Appendix B. DN4 Anketi

Lütfen bu anketi aşağıdaki 4 sorunun her bir maddesi için bir cevap işaretleyerek doldurunuz:

Hasta ile Görüşme

Soru 1. Ağrı, aşağıdaki bir veya daha fazla özelliğe sahip mi?

	EVET	HAYIR
1. Yanma		
2. Ağrılı soğuk hissi		
3. Elektrik çarpması		

Soru 2. Ağrı, aynı bölgede aşağıdaki yakınmalardan bir veya daha fazlası ile ilişkilimi?

	EVET	HAYIR
4. Karıncalanma		
5. İğnelenme		
6. Hissizlik		
7. Kaşınma		

Hastanın muayenesi

Soru 3: Ağrı; fizik muayenenin yapıldığı bir alana lokalize ve aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasını açığa çıkarıyor mu?

	EVET	HAYIR
8. Dokunma hipoestezisi		
9. İğne hipoestezisi		

Soru 4: Ağrılı bölgede, ağrıya neden olabiliyor ya da arttırabiliyor mu?

EVET	HAYIR
10. Fırçalama	

Hastanın puanı: /10.

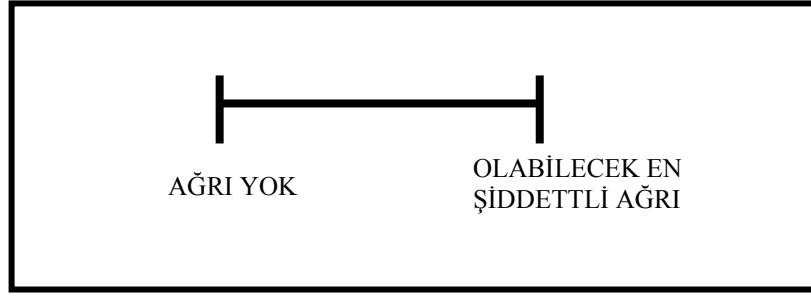
PainDetect 9 soruluk bir ankettir. PainDETECT Almanya'da geliştirilip onaylanmıştır ve klinik tedavi gerektirmeyen 9 soruluk bir self-rapor anketi ile beraberdir. Sensitivitesi %85, spesifitesi %80 olduğu belirtilmektedir (79,80). ID pain, 5 duysal sistem sorusu içerir, bunlardan biri eklem ağrısını sorgular. Duyarlılığı ve özgüllüğü nöropatik ağrı için yüksek değildir (76).

Son yıllarda geliştirilen diğer bir test StSEP bel ağrılarının radiküler ya da nonradiküler olup olmadığını sorgulamaktadır. Sensitivitesi %90'a ulaşmaktadır (81).

Nöropatik ağrı skalası (NPS) nöropatik ağrı ölçeklemesinde kullanılan bir testtir.

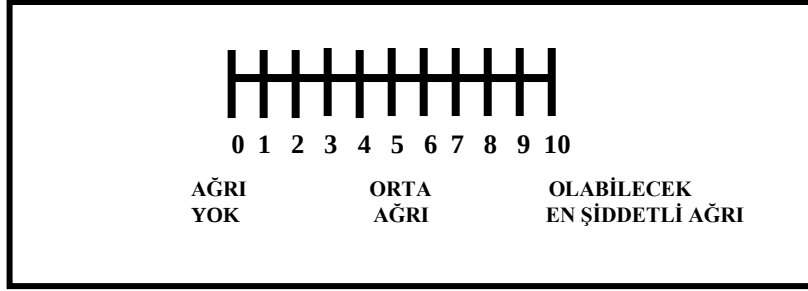
Ağrı şiddeti ölçümünde en sık kullanılan testlerden biri VAS (vizüel analog skala) ve sayısal ölçüm skalalarıdır (Likert) (74,77,82,83,84).

Tablo 6:VAS Skorlaması



VAS SKORLAMASI

Tablo 7: Likert Skalası



LİKERT SKALASI

Tablo 8: Tanı Testleri

Semptomlar	LANSS	DN4	NPQ	Pain DETECT	ID Pain
İğnelenme	*	*	*	*	*
Elektrik çarpması	*	*	*	*	*
Yanma,sıcak	*	*	*	*	*
Uyuşma		*	*	*	*
Otonomik değişiklikler	*				
Ağrılı soğuk		*	*		
Orta basınçla uyarılan ağrı				*	
Sıcak-soğukla uyarılan ağrı				*	
Hava değişikliğiyle uyarılan ağrı			*		
Eklemler sınırlı ağrı		*			
Kaşınma					
Temporal paternler				*	
Yayılan ağrı				*	
Klinik Muayene					
Fırça allodinisi	*	*			
Dokunmayla uyarılma		*			
Pin-prick ile uyarılma	*	*			

2.6.3.2. Nörofizyolojik Testler

2.6.3.2.1. Elektromiyografi

Elektromiyografi motor, duysal sinir iletim çalışmaları, iğne elektromiyografiyi içeren kas ve sinirlerin elektriksel aktivitesinin kayıtlandığı bir testtir. Elektromyografi ile periferik sinir sistemindeki lezyon veya hastalıkların varlığı ortaya konabilir. Fokal ve yaygın periferik nöropatiler (mononöropati, polinöropati, pleksopati, tuzak nöropatiler vb), radikülopatilerin varlığı ortaya konarak periferik duysal sistemdeki lezyonlar gösterebilir. Lezyonun yerinin belirleyip sınıflayabilir, (aksonal yada demyelinizan) ve tekrarlanan tedaviler ile sinirin tedavi edilmesine olanak sağlar .Erken kullanımı muhtemel travmatik yada iatrojenik sinir lezyonu gibi bazı vakalarda tavsiye edilmektedir (85,86).

Duysal sinir çalışmalarında temel yöntem, siniri uyardıktan sonra,proksimal ya da distal bir noktadan akson üzerinde oluşan aksiyon potansiyelinin kaydedilmesi prensibine dayanır. Duysal sinir iletim çalışmalarında üst ekstremitte için sıklıkla median ,ulnar, radial sinirler alt ekstremitte için ise sural, fibüler sinirin duysal dalı,safen ve lateral femoral kutanöz sinir çalışmaları yapılır

Motor sinir iletim çalışmalarında temel yöntem,bir kası inerve eden motor siniri elektriksel olarak uyarmak ve kastan yüzeyel elektrot aracılığıyla birleşik kas aksiyon potansiyel(BKAP) kayıtlama ve BKAP'ın latans ve elektriksel genliğini belirlemektir.Motor sinir iletim incelemesinde ,proksimal tutulumun belirlenmesinde H refleksi,F yanıtları kullanılır (87). F -yanıtı antidromik olarak uyarılan ön boynuzdan elde edilen gecikmiş kas yanıtıdır (88). Hastaların asemptomatik olduğu polinöropatinin erken dönemlerinde bile geç yanıt anormallikleri saptanabilmektedir (89, 90). Diyabette F yanıtında yavaşlama en erken görülen bulgulardandır. F yanıtı sinirin proksimal segmenti boyunca yer alan hasarları tespit amacıyla kullanılır. Bu sebeple diyabet, kronik renal yetmezlik gibi periferik sinir sistemini yaygın olarak tutan hastalıklarda gecikmiş yanıt bulunur (91). H refleksi ve bunun olusturduğu H dalgası, afferenti alfa motor nöron, efferenti 1a duysal lif olan, monosinaptik bir reflekstir. Aşıl refleksinin elektrofizyolojik değeri olarak kabul edilir. H refleksi polinöropatide yavaşlamış veya kayıp olarak bulunabilir. Ancak S1 kök tutulumunda

da gecikmiş veya kayıptır (91,92). İğne ENMG ,kas içine iğne elektrodlarla girilerek,kasın istirahat ve kontraksiyon halinde elektriksel aktivitesinin kayıtlanma yöntemidir. Bir alfa motor nöronun inerve ettiği kas liflerinden iğne elektrodlarla elde edilen toplam elektriksel aktiviteye motor ünit potansiyel (MÜP) denir. Nöropatide süresi genişlemiş, polifazik MÜP'ler görülür. Kasın maksimal kasılması sırasında oluşan interferans, nöropatide oluşmaz. Bu durum MÜP kaybına göre seyrelme, tek osilasyon olarak adlandırılır. Aksonal hasar oluşmuş ve durmuşsa denervasyon görülmez, genişlemiş MÜP'ler ,interferansta seyrelme görülür;bu kronik nöropatiyi gösterir (86). Unutulmaması gereken bir nokta, rutin ENMG' de sinir ileti çalışmalarında orta ve geniş çaplı periferik sinirlerin test edildiğidir. Ağrı iletiminde önemli rolü olan C ve Delta liflerinin aktiviteleri rutin bir elektrofizyolojik çalışma ile gösterilemez. Bunun için mikronörografi ve laser uyarılmış yanıtlar gibi özel testlere ihtiyaç vardır. Diabetik nöropati ENMG nin en sıklıkla yapıldığı hastalıklardan biridir. Klinisyenin eldiven çorap duyu kusuru, derin tendon reflekslerinde kayıp gibi diayabetik nöropatiyi işaret eden bazı bulgularını doğrulamak için istediği ENMG'nin hiç te az olmayan oranda normal çıkışı, tutuluşun daha çok küçük çaplı liflerde oluşundandır.

2.6.3.2.2. Mikronörografi

Periferik bir sinir içine çok ince genellikle tungstenden yapılmış elektrodlar ile girerek yapılan kayıtlama tekniğidir (93,94). Bu yöntemle değişik aksonlara ait aktiviteler kayıtlanabilir (geniş çaplı, küçük çaplı, miyelinsiz aksonlar gibi). Özellikle rutin elektrofizyolojik incelemeler ile gösterilemeyen C ve Delta lif aktiviteleri bu yöntem ile gösterilebilir. Mikronörografi bütün periferik sinir liflerinin fizyolojisi hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır . İntranöral mikrostimulasyon uygulamak ,periferik sinir liflerindeki hareketler ve ağrı algısı arasında direkt bir bağlantı sunabilir ancak bu tartışmalı bir konudur . Geleneksel sinir çalışmalarının aksine, sadece birleşik sinir aksiyon potansiyellerini kaydedebilirler, mikronörografi tek seferde bireysel aksiyon potansiyellerini ayırdebilir ve periferik sinir liflerinin tanımlar. Persistan sinir hasarı ile ilgili herhangi bir rapor yoktur ve tekniğin yan etkilerini araştıran prospektif çalışmalar tamamen güvenli olduğunu göstermiştir.

Mikronörografi zaman kaybı ve uygulaması zor bir işlemdir ve uzman bir hekim ile iş birliği yapan bir hasta gerektirir. Ayrıca normal değerleri dahi henüz tanımlanmış değildir Bu nedenlerden dolayı bu teknik nöropatik ağrı hastalarında çok sık kullanılmaz. Ancak son teknik ve yazılım gelişmeleri bu çalışmaların sayısında artışa neden olmuştur. Sağlıklı deneklerde herhangi bir normatif veri yoktur ve yayınlanan raporlar grup karşılaştırmalarıdır . Haanpaa ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladıkları nöropatik ağrı değerlendirme kılavuzunda; nöropati hastalarında mikronörografi, rutin bir değerlendirme prosedürü olarak önerilmemektedir. Ancak nöropatik ağrı semptomlarının gelişiminde eş zamanlı ektopik aktivitenin frekansı ve patopsikolojik rolünün anlaşılması için seçilmiş gruplarda çok fazla kayıt elde edildiğinde kullanılması tavsiye edilmektedir . Ayrıca periferik nosiseptörlerde ektopik kuvvetin azaltılmasında yeni birleşimlerin etkisini değerlendirmek için insan farmakolojik çalışmalarında bu tekniğin kullanılmasının faydalı olacağı belirtilmektedir (76).

2.6.3.3. Ağrılı Refleksler

Ağrılı göz kırpma refleksi, fleksör refleksler, ağrılı uyaran ile kutanöz sessiz periyod bunlardan bazılarıdır. Nöropatik ağrı tanısında kullanımları oldukça sınırlıdır.

2.6.3.4. Ağrı İle İlişkili Uyarılmış Potansiyeller

2.6.3.4.1. Somatosensorial Uyarılmış Potansiyeller

Somatosensorial uyarılmış potansiyeller(SEP), periferik duysal yada miks sinirin elektriksel uyarımı sonrası spinal kord, pleksus ve beyinden saçlı deri üzerinden kaynaklanan potansiyellerin kaydedilmesidir. Böylelikle arka kordon,nukleus cuneatus ve grasislis,talamus ve somatosensorial korteksin değerlendirilmesi mümkün olur (95). SEP arka kordon ve kalın liflerin fonksiyonu hakkında bilgi vermektedir (86). Nöropatik ağrılı hastalarda SEP değişikliklerinin santral sensitizasyon hipotezini desteklediği düşünülmektedir (96).

2.6.3.4.2. Lazer Uyarılmış Potansiyeller

Nosiseptif yolları değerlendirme için en güvenilir yöntemler lazer uyarılmış potansiyellerdir. Bu yöntem ile doğrudan ağrıyı taşıyan somatosensoriyel sistem değerlendirilebilir. Lazer uyaranlar ile ağrılı refleks çalışmalar ve mikronörografik kayıtlamalar ile doğrudan A delta ve C lif sonlanmaları ve bu aksonlara ait iletimsel özellikleri incelemek mümkündür.

Lazer uyarımı seçici olarak yüzeysel deri tabakalarındaki A delta ve C serbest sinir sonlanmalarını uyabilir. Lazer stimülatörle, geç ve ultra geç lazer uyarılmış potansiyeller elde edilmektedir. Geç lazer uyarılmış potansiyeller A delta, ultra geç lazer uyarılmış potansiyeller ise C lifi nosiseptif aktivitesini gösterir. Geç lazer uyarılmış potansiyellerin periferik nöropatiler, trigeminal nevralji, siringomyeli, multipl skleroz, iskemik inme gibi periferik ve santral nosiseptif yollardaki hasarların gösterilmesinde güvenilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir (97). Lazer uyarılmış potansiyellerin nöropatik ağrılı hastalarda nosiseptif ağrı yollarının değerlendirilmesinde kullanışlı bir metot olduğunu belirten çalışmalar vardır (98,99). Sensorial nöropatili hastalarda yapılan bir çalışmada lazer uyarılmış potansiyellerin küçük lif fonksiyonlarını değerlendirmede güvenilir ve hassas bir tanı aracı olduğu saptanmıştır (100). Ağrılı nöropatilerin tanısında lazer uyarılmış potansiyellerle cilt biyopsisi arasında da bir korelasyon saptanmıştır (101). Nöropatik ağrı değerlendirmesi üzerine yapılan önceki EFNS rehberine göre (83) ve Uluslararası Klinik Nörofizyoloji Federasyonu (102) önerilerine göre lazer-uyarılmış potansiyeller subkortikal nosiseptif yolların fonksiyonunu değerlendirmek için kolay ve güvenilir bir nörofizyolojik metottur. 2003'ten beri 8 yeni çalışma nöropatik ağrı hastalarında A-delta lif yollarını incelemiştir. Bu çalışmalardan 4 tanesi lazer-uyarılmış potansiyelleri, 2'si yeni bir teknik olan kontakt ısı uyarılmış potansiyelleri, ve 2'si yüzeysel terminallerin (küçük-diameter afferentler) öncelikli aktivasyonunu sağlayan yüzey ortak merkezli elektrot tarafından temin edilen uyarılmış potansiyelleri kullanılmıştır. Genel olarak , bütün teknikler kontrollerle yada kontralateral taraf ile karşılaştırıldığında önemli duyuşsal anormallikler ortaya çıkarmışlardır ve bir çoğu ağrı ve diğer labaratuvar ölçümleri ile ilgili önemli bağlar ortaya koymuşlardır ; intraepidermal sinir fiber yoğunluk ölçümü gibi. En iyi dört çalışmanın kümelenmiş analizi kontrol grupları ile karşılaştırıldığında önemli

farklılıklar ortaya koymaktadır. 133 kontrol grubunda ve 142 duyuşal nöropati yada PHN (post herpetik nevralkji) hastalarıyla yapılan çalışmada %83 spesifite ve %64 sensivite saptanmıştır (102,103). 2011 yılında yayınladıkları nöropatik ağrı değerlendirme kılavuzunda ,pahalı olmasına rağmen lazer uyarılmış potansiyeller nöropatik ağrı hastalarında A-delta lif subkortikal yolların fonksiyonunu değerlendirmede oldukça kullanışlıdır. C-lif yollarını ölçmek için uyarılmış potansiyeller ile ilgili kanıtların henüz öneride bulunak için yetersiz kaldığı belirtilmektedir (104).

2.6.3.5. Otonomik Sistem alışmaları

Sempatik deri yanıtları ,kantitatif sudomotor akson refleks testi (QSART), termoregulator ter testi, kardiyovasküler otonom fonksiyon testleri, otonom fonksiyonları değerlendiren testlerdir.

2.6.3.5.1. Sempatik deri yanıtları

Sempatik deri yanıtları (SDY), dışardan gelen veya vücutta oluşan beklenmeyen bir uyarana cevap olarak deride oluşan geçici elektriksel potansiyel değişikliğinin kaydı olarak tanımlanır. SDY somatosempatik reflekslerle sempatik sudomotor fonksiyonları yansıtan testlerdir. Periferel sempatik kolinerjik (sudomotor) fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılır (105,106). Polisinaptik bir reflektir. Değişik kökenli afferent girdilerle aktive olur. SSR nin efferent son yolu pre ve postganglioner sempatik sudomotor otonomik liflerdir. Sempatik sinir liflerinin nöral çıktısı ile ter bezleri aktive olur. Görsel, işitsel, taktıl, termal somatosensoriyel ve viseral afferentler SSR'nin afferent kolunu, küçük miyelinli ve miyelinsiz C lifleri efferent kolunu oluşturmaktadır. Afferent iletimde kalın lifler ön planda yer almakta efferent kolu ise küçük lif fonksiyonunu daha iyi yansıtmaktadır. SSR latans değerinin içine; afferent sinir iletimi sentral gecikme zamanı ve preganglioner-postganglioner efferent liflerdeki sempatik efferent iletim zamanı dahildir. C liflerinin iletimi ve ter bezlerinin aktivasyon zamanı eldeki ve ayaktaki SSR ler için latansın %95 ini yapar. 3 tipte SSR morfolojisi vardır: P tipi, M tipi, N tipi. P tipinde ağırlıklı pozitif defleksiyon egemendir. N tipinde negatif defleksiyon, M tipinde ise negatif ve

pozitif defleksiyonlar nerdeyse eşit ölçüde ortaya çıkar.SSR lerin latans ve amplütüdları yaş,ısı ,ilaçlar gibi faktörlerle değişebilir. Düşük ısıda SSR latansı uzar ve amplütüdü ufalır (107).

Progresif otonomik yetmezlik sendromlarında, termoregülasyonun etkilenebileceği hastalıklarda, otonomik veya küçük lif tutulumu olan periferik nöropatilerde ve distal küçük lif nöropatilerinde tanı değeri vardır. Avuç içi ve ayak tabanı derisinde ani, kalıcı olmayan uyarılarla ortaya çıkan elektrik potansiyel kaydedilir. Yanıtın latansından çok amplütüdü önemlidir. Efferent iletimi küçük miyelinsiz C liflerinden oluşan sudomotor yollar oluşturur. SDY yaşa bağlı olarak değişir. Normalde 60 yaş altında tüm el ve ayaklarda elde edilirken, 60 yaş üstünde ayakların % 50'sinde, ellerin ise % 73'ünde elde edilir. Diyabetiklerde anormalliği %66-83 oranında, distal küçük lif nöropatisinde de % 10 oranında görülür. Diyabetik nöropatide distal sempatik disfonksiyon ve vagal testlerdeki bozukluklarla korele olduğu saptanmıştır. Özellikle diyabetik nöropatide oluşan sempatik disfonksiyonun araştırılması için değerli bir test olduğu konusunda görüş birliği vardır (104,105,106). Diyabetiklerde yapılan bir çalışmada, SDY'nın diyabetik polinöropatide küçük lif etkilenmesinin erken bir bulgusu olduğu bildirilmiştir (108). Semikantitatif, hızlı ve kolay bir yöntem olmasına rağmen, latans ve amplütüd değerlerinin analizi sık değişkenlik gözlenmesi nedeni ile çok anlamlı değildir. Avantajı her ENMG aletiyle kolayca yapılabilmesidir. Duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Kolayca habitüe olması, stimulusun tipi,yaş,cinsiyet,deri ısısı,mental stres ile değişebilmesi dezavantajlarıdır.

2.6.3.5.2. Kardiyak RR İnterval Değişkenliği

Kalbin içsel ve dışsal uyarılara karşı oluşan ritmindeki değişiklikleri elektrofizyolojik olarak gösteren tanısal yöntemdir. Yanıtlar kalbin parasempatik innervasyonu hakkında bilgi verir ve küçük çaplı lif nöropatilerinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Basit ve güvenilir testlerdir. Ancak bir kalp hastalığı varsa bunun dışlanması gerekmektedir. Kardiyovasküler otonom testler valsava manevrasına, tilt testine ya da derin soluk alma verme sonrasındaki kardiyak yanıtların değerlendirilmesini içermektedir.

2.6.3.5.3. QSART

QSART, nöropatik ağrılı olgularda en yararlı otonomik testtir. Tekrarlanabilir,duyarlıdır . QSART ile direk olarak ter bezlerini uyaran asetilkolin iyonoforezi ile postganglionik sempatik sudomotor fonksiyon değerlendirilmektedir (110). Ter bezlerinin uyarılması ile oluşan ter miktarı ön kol mediali, ayak dorsali, bacak distal veya proksimalinden sudorometre denilen cihaz ile ölçülür. Küçük lif nöropatisinde duyarlılığı %80 olarak bulunmuştur (110). QSART'ın her merkezde bu ekipmanın temin edilememesi ,bu testi uygularken özel ve pahalı bir ekipman gerekmesi,zaman alıcı bir tetkik olması, terlemeyi etkileyen ilaç kullanımına bağlı olarak etkilenmesi dezavantajlarıdır.

Sudomotor aktiviteyi değerlendiren diğer testler termoregulator test ve silastik deri testidir.Termoregulator testte nem ile renk değiştiren bir madde olarak mısır nişastası kullanılır.Sıcağa maruziyet sonrası vücuttaki terleme paterni izlenir. Testin sensitivitesi yüksek olup özellikle ince lif nöropatilerinde görülen distal terleme fonksiyon bozukluklarının belirlenmesinde etkilidir. Silastik deri testinde ise pilokarbin ile terleme uyartılarak silastik madde üzerinden ter damlaları toplanarak değerlendirilir.

2.6.3.6. Deri Biopsisi

Ağrılı cilt alanından alınan punch biopsi ve özel immun boyama ile birim alandaki intraepidermal A delta ve C lif sonlanma sayılarının ve intraepidermal sinir lif dansitesinin belirlendiği bir yöntemdir. Deneyimli merkezlerde duyarlılık ve özgüllüğü %88 civarındadır.

Nöropatik ağrısı olan ancak ENMG'si normal olan hasta gruplarında önemli oranda ince lif anormalliklerini ortaya koyabilmektedir.

2.6.3.7. Kantitatif duysal test (QST)

Şiddeti ayarlanabilir değişik duysal modalitelerin hasta ile iletişim temelinde test edildiği bir yöntemdir. Kantitatif Duyusal Testin kullanımına Frustrifer (1976) başlamıştır (111). Hastanın değerlendirmesine ve teknisyen

deneyimine dayanması nedenleriyle objektivitesi kısıtlı olsa da küçük çaplı liflerin etkilenmesini de gösterebilmesi nedeniyle değerli olabilecek bir testtir (97). QST' de test edilen duysal modaliteler; kullanılan cihaza göre (CASE IV) değişmek üzere, dokunma, vibrasyon, elektriksel uyarı, ağırlı soğuk ve sıcak uyaranlardır. Bu teknoloji ile spesifik lif fonksiyonları değerlendirilebilir (112). Şu anda kullanılan QST cihazlarının çoğu özellikle küçük çap nöropatilerini değerlendirmektedirler. Nöropatik ağrıda nosiseptif yolların değerlendirilmesinde termal eşik ölçümleri yapılmaktadır. Uyarıya 30-34 °C ile başlanır,ısı uyaranları belli aralıklarla verilir. 0-50 °C 'de sabit kalınır. Uyarı sonrası yine başlangıç düzeyine gelinir. Asemptomatik hastalarda anormal QST eşikleri subklinik sinir hasarını akla getirmelidir. Tanısal olarak kullanıldıkları gibi tedavi takibinde de kullanılabilmektedirler (113). Erken diyabetik polinöropatiyi saptamada ya da tedavinin izleminde yararlı olduğu saptanmıştır(113,114). QST, LANSS skalası ile 12'den fazla puanı olan büyük olasılıkla nöropatik ağrı tanısı alanlarda termal algı anormalliklerinin varlığını göstermekte başarılı bulunmuştur. QST, ince lif nöropatisi ve nöropatik ağrı tanısında güvenilir ve tekrar edilebilir sonuçlar veren bir testtir. Subjektivite içermesi, periferik ve santral sebepleri ayırmadaki yetersizlikleri nedeniyle nörolojik muayene ve ileti incelemeleri ile birlikte değerlendirilmelidir (115). EFNS rehberi yayınlandığından beri , çeşitli protokoller ile birlikte QST kullanan 76 yeni vaka serisi yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan 43 tanesi mekanosepsiyon değerlendirmesini, 57 tanesi termosepsiyon değerlendirmesi, 58 tanesi nosisepsiyon değerlendirmesi içermektedir. 30 çalışmada her üç açıda değerlendirilmiştir. Böylece QST hala nosiseptif testi içeren,yani kalın lif fonksiyonu dışarıda bırakan, termal meyilli bir testtir. Daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır ancak o zaman çeşitli QST parametrelerinin farklı hassasiyetleri üzerinde meta-analiz yapılabilir. Yapılan 15 çalışmada , QST genel olarak küçük lif fonksiyon için iyi korelasyon göstermiş, cilt biopsisi yada uyarılmış potansiyellere karşı onaylanmıştır. Yapılan son çalışmalarda kalın lif fonksiyon için herhangi bir rapor yayınlanmamıştır (76). Bu yöntemle ilgili sorunlar, özel cihaz gerektirmesi, zaman alıcı oluşu ve tek tek hastaların incelenmesinde anormal sonuç verme yönünde bir eğilimi olmasıdır.

III. MATERYAL-METOD

Bu çalışma için Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alındıktan sonra Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalına ait Algoloji Polikliniği ile, Nöroloji Anabilim Dalına ait Nöroloji Polikliniğinde takip edilen nöropatik ağrısı olan 60 hasta ve 20 sağlıklı kontrol olgusu çalışmaya dahil edilmiştir. Olgular kontrol grubu (grup K), nöropatik ağrısı olan ve ENMG’de patoloji saptanan hastalar (grup E), ile nöropatik ağrısı olmasına karşılık ENMG bulguları normal olan hastalar (grup Q) olarak 3 gruba ayrılmışlardır. Çalışmaya katılan tüm olgulara yapılacak işlemler hakkında bilgi verilmiş ve yazılı onam alınmıştır. Gebeler, mental retardasyonu olan hastalar, 18 yaşının altındaki hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tüm olguların (grup K, Grup E, grup Q) ayrıntılı anamnezi alınmış, özgeçmişte ek sistemik hastalık, nöropatik ağrıya ve ek sistemik hastalığa bağlı ilaç kullanımları kayıt edilmiştir.

Nöropatik ağrıya yönelik parestezi, ağrı, yanma, allodini, hiperaljezi, huzursuz bacak, denge bozukluğu, ortostatik hipotansiyon, gastrik dismotilite, terleme, diyare konstipasyon, flushing, ciltte renk bozukluğu, semptomları sorgulanmıştır. Semptomlar doğrultusunda hastalara LANSS ve DN4 skalaları uygulanmıştır.

LANSS skalasında hastalara ağrı anketi bünyesinde 5 soru sorulmuş, allodini ve pin-prick eşik değerlerinde değişiklik olup olmadığı değerlendirilmiş, 12 puanın altında alan hastalar normal olarak değerlendirilirken; 12 puan ve üzerinde nöropatik mekanizmaların hastanın ağrısında rol oynadığı kanısına varılmıştır.

DN4 skalasında hastalara 7’si sözel, 3’ü fizik muayene yöntemi olmak üzere toplamda 10 maddelik bir değerlendirme skalası uygulanarak nöropatik ağrı değerlendirilmesi yapılmıştır.

Fizik Muayene:

Tüm olguların (grup K, Grup E, grup Q) kan basıncı ölçümü, nabızlar, ciltte renk değişikliği, kuruluk ve ayak bakımını içerecek şekilde ayrıntılı fizik muayenesi yapılmıştır.

Nörolojik muayenede kas gücü değerlendirilmesi Medical Council Research (MCR) kas gücü skorlamasına uygun olacak şekilde 5 derece üzerinden değerlendirilmiştir.

Duyu muayenesinde yüzeysel duyu fırça ile, hafif dokunma-derin basınç duyusu 3'lü monofilaman kiti ile, vibrasyon 128 Hz'lik diyapozon ile değerlendirilmiştir. Nöropatik ağrısı olan olgularda dinamik mekanik allodini fırça ile, statik mekanik allodini cilde hafif mekanik bası uygulayarak, mekanik punktat hiperaljezi çengelli iğne ile,soğuk hiperaljezi 20° tüp ile,sıcak hiperaljezi 40° tüp ile, mekanik derin somatik hiperaljezi kas ve eklemlere manuel basınç uygulayarak, hipoaljezi tek iğne stimuluslarıyla cilde iğne batırarak ve wind-up >3Hz olacak şekilde cilde 10 kez arka arkaya uyarı vererek değerlendirilmiştir.

Elektrofizyolojik Testler:

Elektrofizyolojik testler Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Nörofizyoloji Laboratuvarında ENMG (Dantec keypoint_net) cihazı ile yapılmıştır.

Duysal iletimleri için filtre ayarları 20–2000 Hz bandpass, motor iletimler için 2–10000 Hz olarak ayarlanmıştır. Ölçümler sırasında olguların ekstremitelerinin sıcaklığının 31–34 °C olması sağlanmıştır.

Kantitatif Duysal Test (QST):

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Algoloji Polikliniğinde CASE IV (WR. Medical Electronics.) Kantitatif Duysal Test Cihazı ile yapılmıştır.

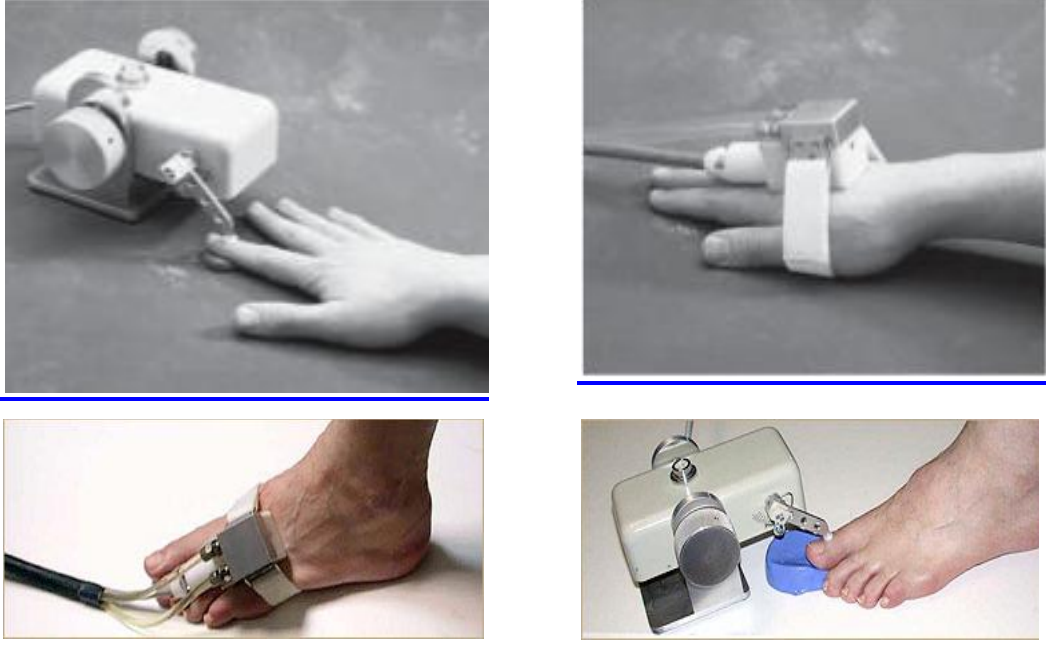


Resim 1: CASE IV Cihazı

ENMG'si normal olan hastalara (grup Q) kantitatif duysal test uygulanmıştır. QST 'de ölçülen parametreler, periferik sensoryal eşik değlerlerdir. Bunlar; Soğuk algılama eşik değeri(CDT), sıcak algılama eşik değeri (WDT), vibrasyon eşik değeri(VT).

32 °C Bazal vücut ısısı olmak üzere; Sıcak Algılama Eşik Değeri için 34 °C, Soğuk Algılama Eşik Değeri için 30 °C başlangıç ısısı olarak belirlenmiştir. Testler için, otomatik 4-2-1 methods of levels algoritma programı uygulanmıştır.

Hastaların,nöropatik ağrı yakınması ellerde ise her iki elin palmar tenar kısmı ayaklarda ise ayak sırtı test bölgesi olarak tespit edilmiştir.



Resim 2: QST Uygulama Bölgeleri

Ayak sırtına test uygulanacak hastalarda ayağın ısısını $30-32^{\circ}\text{C}$ 'de tutabilmek amacıyla hastalara sadece işlem yapılacak bölgenin açık olduğu özel çoraplar giydirilmiştir. Vibrasyon testi öncelikli olmak üzere tüm testlerde stimülatörün cilde 90° açıyla yerleştirilmesi ve cilt temasının tam olarak sağlanmasına dikkat edilmiştir. Cilt temasının tam olamadığı durumlarda testler tekrarlanmıştır. Cilt üzerinde yara olan bölgelere test tatbik edilmemiştir. İşlem süresince hastaların dış ortamdaki gürültüden etkilenmelerini önlemek amacıyla hastalara kulaklık takılarak klasik müzik dinletilmiştir.

Uygulanan cilt bölgesinin aşırı duyarlanmasını önlemek amacıyla CDT, WDT ve VT değerlerini hesaplamak için uygulanan testler arasında 5'er dakika bekleme süresi konularak testlere devam edilmiştir.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U, Ki-Kare, Kruskal-Wallis, T- testi uygulanmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

IV. BULGULAR

Çalışma; 51'i kadın(%63.75), 29'u erkek (%36.25) olmak üzere toplam 80 hasta ile yapılmıştır. Kontrol grubunda (grup K) yaş ortalaması 33.45 ± 9.91 olup, 11 erkek, 9 kadın olmak üzere toplam 20 hasta mevcuttu. Nöropatik ağrı şikayetleri olan hastalardan ENMG bulgusu olan grupta (grup E) yaş ortalaması 56.53 ± 10.94 olup 10 erkek 20 kadın hasta mevcuttu. Nöropatik ağrı şikayeti olup ENMG' si normal olan QST uygulanan grupta (grup Q) ise yaş ortalaması 41.50 ± 14.46 olup 8 erkek 22 kadın hastadan oluşmaktaydı. Hastalara ait demografik veriler Tablo:9 'da verilmiştir.

Tablo 9: Hastaların Demografik verileri

	GRUP K		GRUP E		GRUP Q	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
KADIN	9	45	20	66,7	22	73,3
ERKEK	11	55	10	33,3	8	26,7
YAŞ	33.45 ± 9.91		56.53 ± 10.94		41.50 ± 14.46	

Çalışmaya katılan hastaların eğitim düzeyleri incelendiğinde, kontrol grubundaki (grup k) hastaların tamamının lise ve yüksekokul mezunu olduğu, ENMG bulgusu olan grubta ise (grup E) okur yazar olmayan 5 hasta (% 16,7) bulunmaktayken diğer hastaların ilköğretim, lise yada yüksekokul mezunu olduğu saptandı. QST testi yapılan Grup Q'da ise okur yazar olmayan 1 kişi bulunmaktaydı. Diğer hastalar Grup E ile aynı eğitim düzeyine sahipti. Hastaların eğitim düzeyi ve grup dağılımı tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Hastaların eğitim düzeyi ve grup dağılımı

	GRUP K		GRUP E		GRUP Q	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Eğitimsiz	0	0	10	33,4	5	16,6
İlk ve orta öğretim	2	10	11	36,6	12	40
Yüksek öğretim	18	90	9	30	13	43,3

Çalışmaya katılan hastaların özgeçmişleri sorgulandığında ENMG’inde bulgu olan grupta (Grup E) 21 hastada, ENMG’inde bulgu olmayıp nöropatik ağrı yakınması olan grupta(grup Q)11 hastada DM varlığı tespit edilmiştir (Tablo 11).

Tablo 11: Hastalarda DM varlığı

	GRUP E		GRUP Q	
	Sayı	%	Sayı	%
DM (+)	21	%70	11	%36.7
DM (-)	9	%30	19	%63.3

Hastaların yapılan fizik muayenesinde tamamında tüm periferik nabızların palpabl olduğu saptandı. (Tablo 12).Yapılan nörolojik muayene sırasında tüm gruplar arasında sadece grup E’de tek bir hastada kranial sinir bakısında hasar olduğu saptandı. Hastada nörobeçet hastalığı mevcuttu. 6.kranial sinir hasarına ait bulgular saptandı(p=0.43).Yapılan kas gücü muayenesinde kontrol grubu ve grup Q’ daki hastaların kas gücü muayeneleri normal olarak değerlendirilirken, grup E’de

hastaların %80'inde (n=24) kas gücünde azalma saptandı. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0.00) (Tablo 13).

Tablo 12: Periferik Nabızlar

Periferik Nabızların Varlığı	GRUP K	GRUP E	GRUP Q	%
A.Radialis	20	30	30	100.00
A.Brachialis	20	30	30	100.00
A.Femoralis	20	30	30	100.00
A.Tibialis Post.	20	30	30	100.00
A.Dorsalis Pedis	20	30	30	100.00

Tablo 13:Kas Gücü ve Kranial Sinirlerin Değerlendirilmesi

		GRUP K	GRUP E	GRUP Q	P değeri
Kas gücü Muayenesi	Azalmış	0	24	0	0.000*
	Normal	20	6	30	
Kranial sinir Muayenesi	Hasarlı	0	1	0	0.430
	Normal	20	29	30	

(*P<0.05)

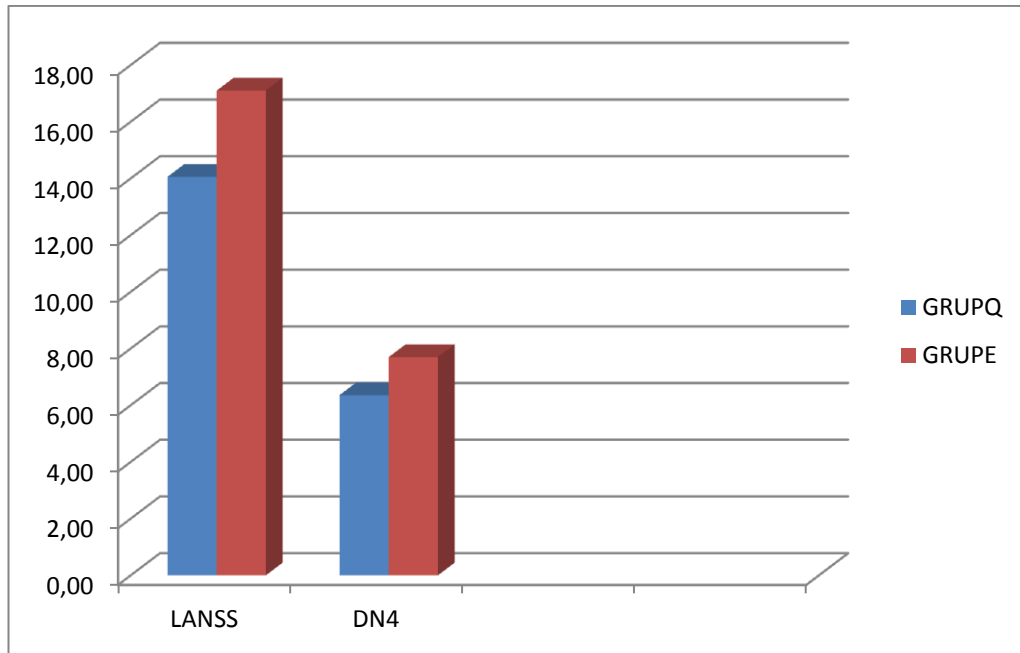
Çalışmamızda nöropatik ağrı yakınması olan Grup K ve Grup E'deki hastalara LANSS ve DN4 anketi uygulanmıştır. Her iki grup hastada da LANSS ve DN4 puanları ortalamaları nöropatik ağrıyı destekler düzeyde bulunurken ENMG

testinde hasar görülen hastalarda değerler istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.($p<0.005$)(Tablo 14,grafik 1)

Tablo 14: Gruplara göre LANSS ve DN4 skalası puan ortalamaları

	GRUP E	GRUP Q	P Değeri
LANSS PUANI	17.10±3.38	14.06±4.09	0.003*
DN4 PUANI	7.70±1.57	6.36±1.56	0.002*

(* $P<0.05$)



Grafik 1: Gruplara göre LANSS ve DN4 skalası puan ortalamaları

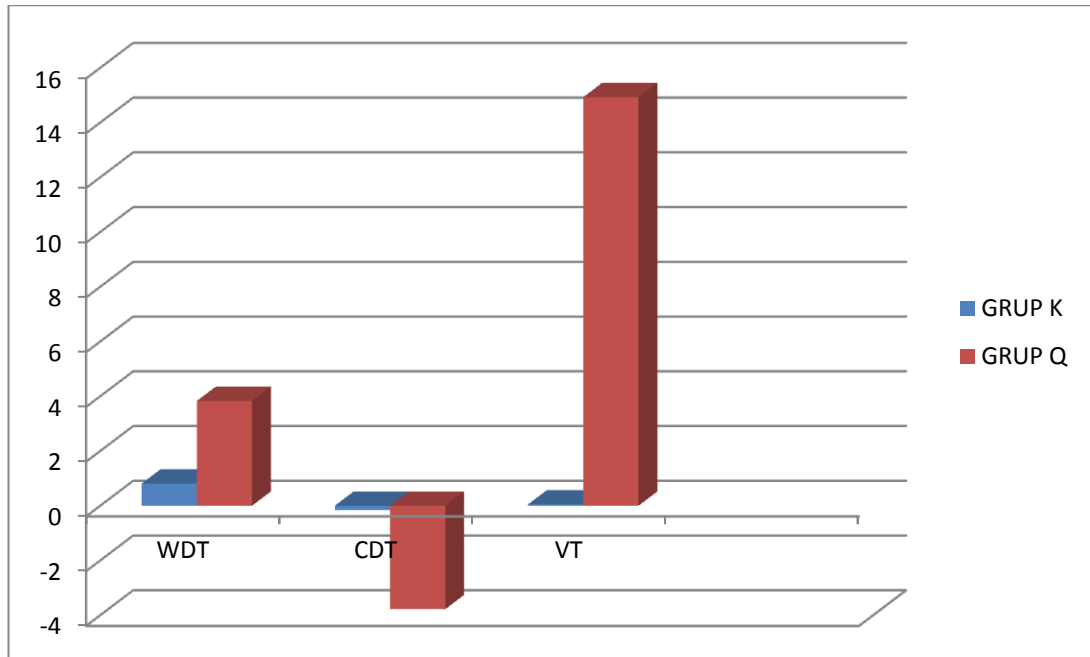
Grup E olarak tanımlanan nöropatik ağrı şikayeti bulunan 30 hastanın tamamının ENMG' sinde bulgu saptanmış (%100) olup bu gruba QST uygulanmamıştır. ENMG'si normal olup nöropatik ağrı şikayeti olan hastalara ve kontrol grubundaki hastalara ise QST uygulandı. Her iki gruptaki hastaların soğuk algılama eşik değeri(CDT), sıcak algılama eşik değeri (WDT) ve vibrasyon eşik

değerleri (VT) kaydedildi. Kaydedilen değerler kontrol grubu ile karşılaştırıldığında grup Q'daki hastaların CDT ,WDT ve VT değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulunmuştur($p<0.005$). (Tablo 15)

Tablo 15: Gruplara göre hastaların WD,CDT ve VT değerlerinin karşılaştırılması

	GRUP K	GRUP Q	P değeri
Sıcak Algılama Eşik Değeri (WDT)	+0.81±2.16	+3.83±4.37	0.000*
Soğuk Algılama Eşik Değeri (CDT)	-0.16±0.10	-3.78-0.16±5.26	0.000*
Vibrasyon Eşik Değeri (VT)	0.05±0.034	14.93±44.47	0.000*

(* $P<0.05$)



Grafik 2: Gruplara göre hastaların WDT,CDT ve VT değerlerinin karşılaştırılması

Grup Q; % 73.3'ü kadın (n: 22), % 26,7'si erkek (n: 8) olmak üzere 30 hastadan oluşmaktadır. Grup Q daki hastaların QST parametreleri cinsiyete göre

değerlendirildiğinde kadınların erkeklere oranla ağrı eşiklerinin daha düşük olduğu saptandı. Fakat bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 16).

Tablo 16: Cinsiyete göre QST değerleri karşılaştırılması

	Kadın n:22	Erkek n:8	P değeri
Sıcak Algılama Eşik Değeri (WDT)	+2,08±2,71	+4,46± 4,73	0,159
Soğuk Algılama Eşik Değeri (CDT)	- 3,65±4,56	-4,13±7,23	0,541
Vibrasyon Eşik Değeri (VT)	8,70±17,03	32,05±82,66	0,851

QST uygulanan, Grup Q'daki hastaların WDT, CDT, VT değerleri yaşlara göre karşılaştırıldığında ise 40 yaş altı (n: 12) ve 40 üzeri (n:18) hastalarda değerler açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat 40 yaş üstü hastaların tüm QST parametrelerine göre gençlere oranla daha az duyarlı oldukları saptanmıştır.

Tablo 17: Yaş dağılımları ile QST verileri karşılaştırması

	40 yaş altı n:12	40 yaş ve üzeri n: 18	P değeri
Sıcak Algılama Eşik Değeri (WDT)	+3,20±5,54	+4,24±3,50	0,104
Soğuk Algılama Eşik Değeri (CDT)	- 1,98±2,88	-4,97±6,17	0,104
Vibrasyon Eşik Değeri (VT)	6,24±11,00	20,72±56,63	0,415

Çalışmamızda nöropatik ağrı yakınması olan hastalara QST uygulanırken hastanın yakınması ayaklarda ise ayak sırtı ellerde ise el sırtı test bölgesi olarak

kullanılmıştır. Buna göre tüm QST parametreleri için ellerde ayaklara oranla duyarlılık daha yüksek bulunmuştur. ($p<0,05$)(Tablo 18).

Tablo 18: QST Uygulama bölgeleri

	EL SIRTİ	AYAK SIRTİ	P DEĞERİ
Sıcak Algılama Eşik Değeri (WDT)	+1,40±1,85	+5,68±4,86	0,007*
Soğuk Algılama Eşik Değeri (CDT)	-1,11±1,94	- 5,82±6,10	0,004*
Vibrasyon Eşik Değeri (VT)	1,64±4,86	25,09±57,57	0,005*

(* $p<0,05$)

Çalışmaya katılan hastaların (n:32) % 40'ında DM varlığı saptanırken Grup Q hastalarının (n:11) % 36,7'sinde DM mevcuttu. Grup Q daki özgeçmişinde DM olan hastalar olmayanlar ile QST parametreleri açısından karşılaştırıldığında diyabetik hastaların ağrı eşiklerinin daha yüksek olduğu saptanırken bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı. Tablo 19

Tablo 19: DM varlığı ve QST parametreleri

	DM (+) hastalar	DM (-) hastalar	P Değeri
Sıcak Algılama Eşik Değeri (WDT)	+5,60±3,47	+2,80±4,59	0,007*
Soğuk Algılama Eşik Değeri (CDT)	-7,93±6,46	- 1,37±2,20	0,005*
Vibrasyon Eşik Değeri (VT)	35,79±69,72	2,85±8,17	0,004*

(* $p<0,05$)

V. TARTIŞMA

LANSS çeşitli sebeplere bağlı sinir hasarı sonucu oluşan nöropatik ağrı tanısında son derece değerli bir testtir (79). Nöropatik ağrının ayırıcı tanısında subjektif bir değerlendirme yöntemidir. Skalanın türkçe de dahil olmak üzere birçok dilde geçerliliğinin onaylandığı çalışmalar bulunmaktadır (30,73,115,116,117).

Belçika da yapılan bir çalışmada LANSS 2480 ağırlı hasta üzerinde uygulanmıştır. Bunlardan; 1163 hasta LANSS puanlarına (>12) göre nöropatik ağrı tanısı almışlardır. Ortalama LANSS puanı DM'li hastalarda 14.4 olarak bulunmuştur (117). Yücel ve ark yaptıkları çalışmada DM'li hastalarda ortalama LANSS puanını 14.6 olarak belirlemişler, 6.8 hastada daha yüksek ve düşük LANSS puanları saptamışlardır. Yücel ve ark.ları algoloji polikliniğine başvuran nöropatik semptomları olan 104 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada LANSS'ın %89.9 duyarlılığı ve %94.2 özgüllüğü olduğunu tespit etmişlerdir (73). Bizim çalışmamızda DM (Diabetes Mellitus)'li hastaların LANSS puanları DM'li olmayan hastalarla karşılaştırılmamıştır. Ancak; nöropatik ağrı yakınması olan gönüllülerde LANSS ve DN4 puanları ortalamaları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(Tablo 14).

Kantitatif duyuşal test nöropatik ağrı tanısında oldukça önemli kantitatif değerlendirme ölçütü ve duyuşal bozuklukların araştırılmasına katkıda bulunabilen bir test olma özelliğini korumaktadır. Ancak değerlendirmede testin uygulandığı laboratuvar ortamı, yaş, cinsiyet, eğitim, sosyal durum farklılıkları, etnik özellikler, hastaların motivasyonu ve diğer bireysel özelliklerin de önemli olduğu bilinmektedir (114). Gerek santral gerekse periferik nörolojik bozukluklarda tek tanı aracı değildir. Bu nedenle ENMG, sinir biyopsileri, cilt biyopsileri ve görüntüleme çalışmaları gibi diğer yöntemler ile karşılaştırılmalı değerlendirildiğinde daha etkin sonuçlar alınabileceği belirlenmiştir. QST hasta uyumlu olduğu takdirde kolay uygulanabilir bir testtir. Isı ve vibrasyon eşiği ile nöropati invaziv girişime gerek olmadan değerlendirilebilmektedir. Nebuchennykh ve ark. Polinöropatisi olan hastalar ve sağlıklı gönüllülerden oluşan 48 kişilik bir gruba yaptıkları çalışmada,

WDT,CDT,VT değerleri ile ağrı eşik değerlerine bakmışlar ve polinöropati tanısı olan hastalarda özellikle, WDT ve sıcak ağrı eşik değerinin belirgin derecede değiştiğini saptamışlar, ve WDT parametresinin polinöropatili hasta tanısında kullanılması gerektiğini önermişlerdir (118). Bizim alışmamızda da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında nöropatik ağrı yakınması olan hastalarda WDT, CDT ve VT değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($p<0.005$).

Rolke ve ark.yaşları 17-77 arasında değişen 180 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada genç deneklerin 40 yaş üstü deneklere oranla daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir (119). Ayrıca Hagander ve ark.nın çalışmasında da olduğu gibi Rolke ve ark. soğuk eşik değerlerinin gençlerde daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (120). Yıldız ve ark. diğer çalışmalarla benzer doğrultuda sonuçlar elde etmişlerdir (115).

Bizim alışmamızda da aynı paralellikte istatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte,40 yaş üstü hastaların tüm QST parametrelerinde, gençlere oranla daha az duyarlı oldukları saptanmıştır. Alman Araştırma Grubu,,nöropatik ağrıda kantitatif duysal test ile ilgili yaptıkları çalışmada;QST parametrelerini cinsiyete göre karşılaştırmışlar ve kadın hastalarda WDT,CDT,VT değerlerinin belirgin olarak daha düşük olduğunu saptamışlardır (121). Riley ve ark ile, Lautenbacher ve ark. da yaptıkları çalışmalarda benzer sonuçlar elde etmiş ve kadınların QST parametreleri değerlendirildiğinde erkeklere oranla daha hassas olduklarını tespit etmişlerdir (122). Bizim alışmamızda QST parametrelere cinsiyete göre değerlendirildiğinde kadınların tüm eşik değerlerinin daha düşük olduğu görölmüştür. Ancak; bu durumun grup Q'daki kadın hasta sayısının yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünölmüştür (Tablo 16).

R.Rolke ve ark.ları yaptıkları çalışmada,QST parametrelerinin QST uygulanan bölgelere göre değişkenlik gösterip göstermediğini karşılaştırmışlardır. Buna göre eldeki verilerle, vücudun sağ ya da sol yarısı uygulaması arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Yine aynı çalışmada tüm QST parametreleri için yüz uygulamasının ayaklardan daha hassas olduğu, ellerin ise orta derecede duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim alışmamızda, nöropatik ağrı yakınması olan hastalara, QST uygulanırken hastanın yakınması ayaklarda ise ayak sırtı ellerde ise el

sırtı test bölgesi olarak kullanılmıştır. Çalışmamızda el sırtının tüm QST parametreleri için ayak sırtına oranla anlamlı derecede daha hassas olduğu tespit edilmiştir(Tablo 18)

Türkiye’de yapılan bir çalışmada nöropatik ağrısı olan hastaların %4.6’sında WDT’sinde, %15.9’unda CDT’sinde bozulma saptanmıştır. QST parametrelerinde bozulma saptanan hastaların %15.8’nin ENMG’si normal diyabetik hastalar olduğu tespit edilmiştir (113). Bizim çalışmamızda da hastaların (n:32) % 40’ında DM varlığı saptanırken özgeçmişinde DM olan hastalar ile olmayanlar QST parametreleri açısından karşılaştırıldığında diyabetik hastaların ağrı eşiklerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 19).

Diyabetik nöropatili hastalarda ağrı varsa ince lif hasarının da kaçınılmaz olduğu bilinmektedir. Çünkü diabetik nöropatide ağrıyı ince liflerdeki (C ve Aδ) hasar ortaya çıkarmaktadır. Bu lifler yalnız nosiseptif afferent değil termal duyarlılığa da sahiptirler. Nöropatik ağrının yokluğu durumunda ince lif fonksiyonlarının iyi korunduğu ve ısıya bağlı duyarlılığın yeterli olduğu gözlenmektedir. 6487 diabeti olan nöropatik ağrı hastası üzerinde yapılan geniş çalışmada %78’inde WDT, %77’inde CDT bozukluğu bulunmuştur, bunların bizim çalışmamızla paralellik içinde olduğunu söyleyebiliriz (123). QST German Neuropathic Pain araştırma grubu (121) QST ‘nin ince lif nöropatisi bulunan semptomatik ya da asemptomatik diyabetik nöropatili hastaların tanısında objektif ve yararlı bir test olduğunu önermektedirler. Vinik ve ark. diyabetik polinöropatisi bulunan 81 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada sıcak duyarlılığında %78, soğuk duyarlılığında ise %77 bozulma tespit etmişlerdir (124). Başka bir çalışmada, Navarro ve ark.46 diyabetik hastanın 26’sında sıcak duyarlılığında bozulma saptamışlardır (125).

Birçok yayında QST yöntemi özellikle sağlıklı grup ve diyabetik hasta grubu ile karşılaştırılmıştır. Tüm bu çalışmalar bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Sonuç olarak; Kantitatif duyusal testin ağrılı nöropatili, LANSS skalası ile 12’den fazla puanı olan normal ENMG sonuçlarına sahip hastalarda algı anormalliklerinin varlığını göstermekte klinik anlamlılığa sahip olduğu grlmştr. Bu çalışmanın eksik yönleri; gruplar arası yaş, cinsiyet standardizasyonu ve QST uygulanan hastalarda el-ayak standardizasyonunun yapılamamış olmasıdır.

Kantitatif Duysal Test,ince lif (C ve A δ) nöropatisi ve nöropatik ağrı tanısında güvenilir ve tekrar edilebilir sonuçlar veren non-invaziv bir testtir. Subjektivite içermesi nedeniyle nörolojik muayene ve ileti incelemeleri ile birlikte değerlendirilmelidir.

VI. ÖZET

Bu çalışmada; geleneksel nörolojik muayene yöntemleri ile tanı konulan periferik polinöropatili (PNP) hastalarda erken tanı yöntemi olarak QST, ENMG ve nörolojik muayene yöntemlerinin karşılaştırılması ve, kantitatif tanı yöntemlerinin klinik uygulamaya sokulabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

3 grup halinde toplamda 80 hasta bu çalışmaya dahil edilmiştir. Grup E (ENMG+) ve Grup Q (ENMG-), her birinde 30 hasta olacak şekilde; LANSS (≥ 12 puan) ve DN4 skalalarına göre nöropatik ağrısı olan kişilerden, control grubu ise 20 sağlıklı gönüllüden oluşmaktaydı.

Elektrofizyolojik ölçümler nörofizyoloji laboratuvarında yapıldı. Kantitatif duysal test, CASE IV cihazı ile nöropatik ağrısı olan ancak ENMG'si normal olan hastalara ve kontrol grubuna uygulandı. Soğuk algılama eşiği(CDT), sıcak algılama eşiği(WDT) ve vibrasyon algılama eşiği(VDT) ölçümleri için el sırtı ve ayaklar kullanıldı.

ENMG(-) olan nöropatik ağrı grubundaki (Grup Q) hastalarda ; CDT, WDT ve VDT değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti.

ENMG ile ince lif tutulumunun saptanamadığı Grup Q da, VDT değeri, QST ile patolojik aralıklarda bulunmuştur. Bu bulgu bize QST nin bu değişikliği ENMG'den daha önce saptadığını göstermektedir.

Grup Q da ince myelinli lif tutulumu ENMG ile saptanamıştır, QST de VDT, patolojik limitlerde saptandı.bu çalışma gösterdi ki; QST, değişiklikleri ENMG den daha erken saptamamıza yardımcı oluyor.

Diğer yandan; LANSS ve DN4 skalaları ile ince lif tutulumu tespit edilmiş Grup E'de eş zamanlı yapılan QST (yüksek CDT ve WDT değerleri)'de aynı sonuçları vermiştir. Bu sonuçlar, göstermiştir ki; QST ve nöropatik ağrı skalaları ince lif anormalliklerini saptamada aynı geçerliliğe sahiptirler.

VII. SUMMARY

AIM: The aim of this study was to compare the effectiveness and clinical validity of QST as an early diagnostic tools at patients who have been diagnosed as peripheral neuropathy by conventional neurologic examination methods.

METHODS: Totally 80 patients, in three groups were included in this study. In group E (ENMG +) and group Q (ENMG -), who had neuropathic pain according to LANNS (≥ 12 points) and DN4 scales, there were 30 patients at each; and in control group there were 20 healthy individuals.

Electrophysiological tests were done at the neurophysiology laboratory. Quantitative sensory tests were applied with CASE IV device to the patients who have normal ENMG findings but neuropathic pain and to the control group. Dorsal surface of hands and foot were used for measuring the cooling detection threshold (CDT), warm detection threshold (WDT) and vibratory detection threshold (VDT).

RESULTS: In neuropathic pain group with ENMG (-) patients (Group Q), CDT, WDT and VDT values were significantly higher when compared with control group.

CONCLUSION: In group Q, in which thick myelinated fiber involvement could not be detected by ENMG, VDT was found in pathological limits by QST. This finding suggests that QST can detect this change earlier than ENMG.

On the other hand, in group E where thin fiber involvement was confirmed by LANSS and DN4 scales, concurrently QST (higher CDT and WDT values) gave the same findings. These results suggested that both QST and neuropathic pain scales have the same validity to determine thin fiber abnormalities.

VIII. KAYNAKLAR

1. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms 2nd ed. Edited by Merskey H, Bogduk N. IASP Press, Seattle, 1994
2. Merskey H. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Pain 1979;6:249-52
3. Apkarian AV. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. European Journal of Pain 2005;9:463-84
4. Portenoy RK, Kanner RM. Definition and assesment of pain. Pain management: Theory and Practice. Edited by Kanner RM. F.A.Davis, Philadelphia, 1996;3-18.
5. Trede RD, Jensen TSI, Campbell JN et al, Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008;70:1630-1635
6. Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical picture of neuropathic pain. European Journal of Pharmacology 2001;19;429:1-11.
7. Nicholson BD. Diagnosis and management of neuropathic pain: a balanced approach to teratment. Journal of the American Academy Nurse Practitioners 2003;15;12:3-9.
8. Byers MR, Bonica JJ. Peripheral pain mechanisms and nociceptor plasticity. In: Loeser JD, Butler SH, Chapman CR, Turk DC (Eds). Bonica's Management of Pain, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001, pp 26–72
9. Ertekin C. Ağrının nöroanatomisi ve nörofizyolojisi. Ağrı ve tedavisi. İbrahim Yegül (ed). İzmir:Yapım Matbaacılık, 1993: 1-18
10. CostiganM,Schholz J,Woolf CJ.Neuropathic pain:A maladaptive response of the nervous system to damage.Ann Rev Neurosci 2009;32:1-32

11. Torres L,Dunlop DD,Peterfy G.The relationship between spesific tissue lesions and pain severity.Osteoarthritis Cartilage 2007 ;14:1033-40.
12. Jovin Z,Cvijanovic M,Ilin M,Kopitovic A,Jesic A.Assement of neoropathic pain and clinical evalution of patients with suspected neuropathic pain.Curr Top Neurol Psychiatr Relat Discip.2010;18-2
13. Hansson P.Neuropatic pain:clinical characteristics and diagnostic workup.Eur.J.Pain 2002;6(suppl A):47-50
14. Cervero F,Laird JMA.One pain or many pains?A new look at pain mechanisms.News Physiol Sci.1991;6:268-273
15. Finnerup NB,Jensen TS.Mechanism-based classification of neuropathic pain-a critical analysis.Nat.Clin.Pract.Neurol.2005;2:107-115
16. Jensen T. S., Gottrup H.: Assesment of neuropathic pain. In: Jensen T. S., Wilson P. R., Rice A. S., editors. Clinical Pain Management; Chronic Pain. London: Arnold, 2003: pp. 113-124
17. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. Lancet 1999; 353:1959-64
18. Janig W, Baron R. The role of sympathetic nervous system in neuropathic pain: Clinical observations and animal models. Neuropathic pain : Pathophysiology and treatment. Progress in pain resarch and management Vol 21. Edited by Hanson PT, Fields HL, Hill RG. IASP Press, Seattle, 2001, 61-63
19. Tal M. A novel antioxidant alleviates heat hyperalgesia in rats with an experimental painful peripheral neuropathy. Neuro Report 1996;7:1382-4
20. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. The Clinical Journal of Pain 2000;16:12-20
21. Nordin M, Nyström B, Wallin U, Hagbarth KE. Ectopic sensory discharges and paresthesiae in patients with disorders of peripheral nerves, dorsal roots and dorsal columns. Pain 1984;20:231-45
22. Dworkin RH. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms and treatment recommendations. Archives of Neurology 2003;60:1524-34.

23. Haythornthwaite JA, Benrud-Larson LM. Psychological aspects of neuropathic pain. *The Clinical Journal of Pain* 2000;16;2:101-5
24. Berger A, Dukes EM, Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with neuropathic disorders. *The Journal of Pain* 2004;5:143-49
25. Foley KM. Opioids and chronic neuropathic pain. *The New England Journal of Medicine* 2003;348:1279-81
26. McDermott AM, et al. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *European Journal of Pain* 2006;10:127-35
27. Breivik H. Opioids in chronic non-cancer pain, indications and controversies. *European Journal of Pain* 2005;9:127-30
28. Arezzo JC. New developments in the diagnosis of diabetic neuropathy. *American Journal of Medicine* 1999;107:9-16
29. Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *The Clinical Journal of Pain* 2002;18(6):350-4
30. Kaki AM, et al. Identifying neuropathic pain among patients with chronic low-back pain: use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale. *Regional Anesthesia and Pain Medicine* 2005;30:422 e1-e9
31. Freynhagen R, et al. Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study (MIPORT). *Current Medical Research and Opinion* 2006;22(3):529-37
32. Frenhagen R.,Bennett M I.Diagnosis and managment of neuropathic pain.*BMJ* 2009;339:b3002
33. Ralf Baron, Andreas Binder, Gunnar Wasner. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807–19
34. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain—a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 95–106

35. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807–19
36. Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, et al. Towards a mechanism based classification of pain? *Pain* 1998; 77: 227–29
37. Herrmann DN, Pannoni V, Barbano RL, Pennella-Vaughan J, Dworkin, RH. Skin biopsy and quantitative sensory testing do not predict response to lidocaine patch in painful neuropathies. *Muscle Nerve* 2006; 33: 42–48
38. Yoshimura M, North RA. Substantia gelatinosa neurones hyperpolarized in vitro by enkefalin. *Nature* 1983;305:529-530
39. Woolf CJ, Salter NW. Neural plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288:1765-1769
40. Serra J. Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurologica Scandinavica* 1999;100;173:7-11
41. Siddal PJ, Cousins MJ. Spine update: Spinal pain mechanisms. *Spine* 1997;22:98-104
42. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *European Journal of Pain* 2002;6:61-8
43. Beydoun A. Neuropathic pain : From mechanisms to treatment strategies. *Journal of Pain and Symptom Management* 2003;25:1-3
44. Nystrom B, Hagbarth KE. Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. *Neurosci Lett* 1981; 27: 211–16
45. Orstavik K, Jorum E. Microneurographic findings of relevance to pain in patients with erythromelalgia and patients with diabetic neuropathy. *Neurosci Lett* 2010; 470: 108–04
46. Orstavik K, Weidner C, Schmidt R, et al. Pathological C-fibres in patients with a chronic painful condition. *Brain* 2003; 126: 567–78.).
47. Amir R, Kocsis JD, Devor M. Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons. *J Neurosci* 2005;25: 2576–85

48. Bostock H, Campero M, Serra J, Ochoa JL. Temperature-dependent double spikes in C-nociceptors of neuropathic pain patients. *Brain* 2005; 128: 2154–63.)
49. MaW,Zhang Y, Bantel C, Eisenach JC. Medium and large injured dorsal root ganglion cells increase TRPV-1, accompanied by increased alpha2C-adrenoceptor co-expression and functional inhibition by clonidine. *Pain* 2005; 113: 386–94
50. Serra J, Sola R, Quiles C, et al. C-nociceptors sensitized to cold in a patient with small-fi ber neuropathy and cold allodynia. *Pain* 2009;147: 46–53
51. Attal N, Bouhassaria D. Mechanism of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurologica Scandinavica* 1999;100;173:12-24
52. Eide PK, Jorum E, Stubhaug A. Relief of post-herpetic neuralgia with the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double blind, cross over comparison, with morphine and placebo. *Pain* 1994; 58:347-54
53. Leung A, Wallace MS, Ridgeway B. Concentration effect relationship of intravenous alfentanil and ketamine on peripheral neurosensory thresholds, allodynia and hyperalgesia of neuropathic pain. *Pain* 2001;91:177-87
54. Brill S, Sedgwick PM, Hamann W. Efficacy of intravenous magnesium in neuropathic pain. *British Journal of Anaesthesia* 2003;91:302-6
55. Beydoun A, Backonja M. Mechanistic stratification of antineuralgic agents. *Journal of Pain and Symptom Management* 2003;25:18-30
56. Backonja M. Defining neuropathic pain. *Anesthesia Analgesia* 2004;98:67
57. Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Woolf CJ. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci* 2002; 22: 6724–31
58. Scholz J, Broom DC, Youn DH, et al. Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2005; 25: 7317–23
59. www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/8679.htm 22.4.2007

60. Thomas P. K., Tomlinson D. R.: Diabetic and hypoglycemic neuropathy. In: Dyck P. J., Thomas P. K., editors. *Peripheral neuropathy*. Philadelphia, PA: W. B. Saunders, 1993: pp. 1219-1250
61. Vinik A. L.: Diabetic neuropathy: patogenesis and therapy. *Am J Med* 1999; 107: 17-18
62. Shembalkar P., Anand P.: Peripheral neuropathies. In: Jensen T. S., Wilson P. R., Rice A. S., editors. *Clinical Pain Management; Chronic Pain*. London: Arnold, 2003: pp. 367-381
63. Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology*. 2004 May 11;62(9):1545-51
64. Gonzales G. R., Casey K. L.: Central pain syndromes. In: Jensen T.S., Wilson P. R., Rice A. S., editors. *Clinical Pain Management; Chronic Pain*. London: Arnold, 2003: pp. 403-416
65. Oaklander AL, Bowsher D, Galer B, Haanpaa M, Jensen MP Herpes zoster itch: preliminary epidemiologic data. *J Pain*. 2003 Aug;4(6) :338-43
66. Baron R, Maier C. Painful neuropathy: C-nociceptor activity may not be necessary to maintain central mechanisms accounting for dynamic mechanical allodynia. *Clin J Pain*. 1995 Mar;11(1):63-9
67. Kennedy, W. R., Wendelschafer-Crabb G., The innervation of human epidermis, *J. Neurol. Sci.*,115, 184–190, 1993
68. McCarthy, B., Hsieh, S. T., Stocks, E. A., Hauer, P., Macko, C., Cornblath,D. R., et al, Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy, *Neurology*, 45, 1848–1855, 1995
69. McNeely, M. J., Boyko, E. J., Ahroni, J. H., Stensel, V. L., Reiber, G. E.,Smith, D. G., et al, The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks?, *Diabetes Care*, 18, 216–219, 1995

70. Singleton, J. R., Smith, A. G., Bromberg, M. B., Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy, *Diabetes Care*, 24, 1448–1453, 2001
71. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429:23-37
72. Selçuki D. Nöropatik ağrı skalaları ile klinik değerlendirme. Tan E. Editor. *Nöropatik Ağrı*. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2009, P.99-107
73. Yucel A., Senocak M., Kocasoy Orhan E., Cimen A., Ertas M.: Results of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale in Turkey: A validation study. *J Pain* 2004; 5 (8): 427-432
74. Bennett M.: The LANSS Pain Scale: The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs. *Pain* 2001; 92: 147-157
75. Krause SJ, Backonja M. Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clin J Pain* 2003;19:306–14
76. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T, Nurmikko TJ, Rice AS, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD. *Pain*. 2011 Jan;152(1):14-27
77. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaud E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29–36
78. Ünal Çevik I, Sarioğlu A, Evcik D. A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish version of DN4. *J Pain*. 2010 Nov;11(11):1129-35
79. Bennett M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bouhassira D, Scholz J, Tölle T, Wittchen H, Jensen T. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;119:199-203

80. Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assesment of neuropathic pain: The saga of clinical tools. *Pain* 2011; 152(3 Suppl):S74-83
81. Scholz J, Mannion RJ, Hord DE, Griffin RS, Rawal B, Zheng H, et al. A novel tool fort the assesment of pain : Validation in low back pain. *PloS Med* 2009;6(4)
82. Nicholson BD. http://www.medscape.com/viewprogram/3765_pnt, 12.2.2007
83. Cruccu G, et al. *Eur J Neurol* 2004;11:153-62. 3
84. Freynhagen R, et al. *Cur Med Res Op* 2006;22:1-10
85. Jääskeläinen SK. In: Traumatic nerve injury: diagnosis, recovery, and risk factors for neuropathic pain. *Current Topics in Pain: 12th World Congress on Pain*. Seattle, WA: IASP Press; 2009
86. Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. *Muscle Nerve* 2000;23:863–73
87. Uludağ B. Nöropatik Ağrı Değerlendirmesinde Elektrofizyolojik Yöntemler. Tan E. Editor. *Nöropatik Ağrı*. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2009, P.113-114
88. David C. Preston, Barbara E. Shapiro editors. *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrophysiologic Correlations*. Boston: Butterworth-Heinemann; 2005
89. Shin, J.B, Seong Y.J, Lee H.J, Kim S.H., Suk H., Lee Y.J. The usefulness of minimal F-wave latency and sural/radial amplitude ratio in diabetichic polyneuropathy *Yonsei Medical Journal* 2000;41:393-397
90. Trujillo-Hernandez B, Huerta M, Trujillo X, Vasquez C, Perez-Vargas D, Millan-Guerrero RO, F-wave and H-reflex alterations in recently diagnosed diabetic patients *J Clin Neurosci*, 2005 ;12(7):763-766
91. Ertekin C. Diyabetik Nöropatiler Klinik ve Elektrofizyolojik Değerlendirme. 1. Baskı, İzmir: Meta, 2000:4-11
92. Boulton AJM, Gries FA, et al. Guidelines for the diagnosis and outpatient manegement of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*, 1998;15:508-514

93. Haanpää ML, Backonja MM, Bennett MI, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson PT, Jensen TS, Kauppila T, Rice AS, Smith BH, Treede RD, Baron R. Assessment of neuropathic pain in primary care. *Am J Med* 2009;122:S13–21
94. Torebjörk H-E. Human microneurography and intraneural microstimulation in the study of neuropathic pain. *Muscle Nerve* 1993;16:1063–5
95. YILDIZ Nebil ve ark.Nöropatik ağrının elektrofizyolojik değerlendirilmesi.NEYAL Münife Editor. Nörolojide ağrıya güncel yaklaşım özel sayısı Türkiye Klinikleri 2010.P.48
96. Toropina GG,Egorov OE,Iakhno NN.Neurophysiological pain and sensory disorders correlates in patients with syringomyelia.Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova 2004;104(3):42-51
97. Uludağ B.Nöropatik ağrı değerlendirmesinde elektrofizyolojik yöntemler.Tan E. Editor. Nöropatik Ağrı. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2009, P.115
98. Truini A, Galeotti F, Biasiotta A, Gabriele M, Inghilleri M, Petrucci MT, Cruccu G. Dissociation between cutaneous silent period and laser evoked potentials in assessing neuropathic pain. *Muscle Nerve*. 2009 Mar;39(3):369-73
99. Treede RD,Lorenz J,Baumgartner U.Clinical usefulness of laser evoked potentials.Neurophysiol Clin 2003;33:303-314
100. Romaniello A, Galeotti F, Iannetti GD, Cruccu G.Laser evoked potentials for assessing sensory neuropathy in human patients.Truini A, Romaniello A, Galeotti F, Iannetti GD, Cruccu G. *Neurosci Lett*. 2004 May 6;361(1-3):25-8
101. Casanova-Molla J, Grau-Junyent JM, Morales M, Valls-Solé J. On the relationship between nociceptive evoked potentials and intraepidermal nerve fiber density in painful sensory polyneuropathies . *Pain*. 2011 Feb;152(2):410-8
102. Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, Guerit JM, Kakigi R, Mauguiere F, Rossini PM,Treede RD, Garcia-Larrea L. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1705–19

103. Perchet C, Godinho F, Mazza S, Frot M, Legrain V, Magnin M, Garcia-Larrea L. Evoked potentials to nociceptive stimuli delivered by CO₂ or Nd: YAP lasers. *Clin Neurophysiol* 2008;119:2615–22
104. Maija Haanpää , Nadine Attal , Miroslav Backonja , Ralf Baron , Michael Bennett , Didier Bouhassira , Giorgio Cruccu , Per Hansson , Jennifer A. Haythornthwaite , Gian Domenico Iannetti , Troels S. Jensen I, Timo Kauppila, Turo J. Nurmikko , Andrew S.C. Rice , Michael Rowbotham , Jordi Serra , Claudia Sommer , Blair H. Smith , Rolf-Detlef Treede. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *J PAIN* 152 (2011) 14–27
105. Vinik A.I., et al, Diabetic Autonomic Neuropathy, *Diabetes Care*, 2003;26:1553-1579
106. Ravits JM. AAEM minimograph #48: Autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve*, 1997;20: 919-937
107. Santral ve Periferik ENMG Kitabı .Editör Cumhur Ertekin. Flexor reflexler 2006 s:889-896
108. Wang HX, Jia ZR, Shi X, Liang W, Sun XR, Huang YN. Significance of sympathetic skin response in diagnosis diabetic small fiber neuropathy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2008 Jul 1;88(25):1753-5
109. Low PA. Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. *Mayo Clin Proc*. 1993;68:748-52
110. Low VA, Sandroni P, Fealey RD, Low PA. Detection of small fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve* 2006;34(1):57-61
111. Zaslansky R, Yarnitsky D. Clinical application of quantitative sensory testing (QST), *Journal of the Neurological Sciences* 1998; 153: 215–238
112. Horowitz SH. The diagnostic workup of patients with neuropathic pain. *Med Clin North Am* 2007;91:21-30
113. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. Yucel A,

- Ozyalcin S, Koknel Talu G, Kiziltan E, Yucel B, Andersen OK, Arendt-Nielsen L, Disci R. Eur J Pain. 2005 Aug;9(4):407-16. Epub 2004 Nov 13
- 114.** Shy ME, Frohman EM, So YT, Arezzo JC, Cornblath DR, Giuliani MJ, Kincaid JC, Ochoa JL, Parry GJ, Weimer LH. Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2003 Mar 25;60(6):898-904
- 115.** Geniş Lif Nöropatisi Olmayan Tip II Diabetes Mellituslu Hastalarda İnce Lif Hasarının Kantitatif Duyusal Test ile Değerlendirilmesi ve Termal Eşik Normal Değerleri. Yıldız N, Doğan N, I Yıldız S, Altunrende B, Dikbaş O. Nöropsikiyatri arşivi 2010; 47(3):223-229
- 116.** Spruce MC, Potter J, Coppini DV. The pathogenesis and manegement of painful diabetic neuropathy: a review. Diabet Med 2003; 29:88-98
- 117.** Hans G, Masquelier E, De Cock P. The diagnosis and management of neuropathic pain in daily practice in Belgium: an observational study. BMC Public Health 2007; 7:170
- 118.** Nebuchennykh et al Quantitative sensory testing in patients with polyneuropathy and healthy individuals Acta Neurologica Scandinavica, Volume 117, Issue supplements 188, pages 3-81, 2008
- 119.** Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C, Caspari S, Birklein F, Treede RD. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. Eur J Pain 2006;10:77–88
- 120.** Hagander LG, Midani HA, Kuskowski MA et al. Quantitative sensory testing: effect of site and skin temperature on thermal thresholds. Clin Neurophysiol 2000; 111:17-22
- 121.** Birklein F, Botefur IC, Braune S, Flor H, Huge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. Pain 2006;123:231–43

122. Rollman, G. B. & Lautenbacher, S. (2001) Sex differences in musculoskeletal pain. *Clinical Journal of Pain* 17, 20-24
123. Young MJ, Boulton AJM, Mcleod AF, et al. A multicenter study of prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom Hospital clinic population *Diabetologia* 1993; 36: 150–154
124. Vinik AI, Suwanwalaikorn S, Stansberry KB et al. Quantitative measurement of cutaneous perception in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1995; 18:574-84
125. Navarro X, Kenedy WR, Fries TJ, et al. Small nerve fibre dysfunction in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1989;126: 498–507