

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİMDALI**

**NORMAL BİREYLERDE VE GENİŞ LİF NÖROPATİSİ
OLMAYAN TİP 2 DİABETİK HASTALARDA İNCE LİF
HASARININ KANTİTATİF DUYUSAL TEST (KDT) İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. NAZİLE DOĞAN

BOLU

2009

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİMDALI**

**NORMAL BİREYLERDE VE GENİŞ LİF NÖROPATİSİ
OLMAYAN TİP 2 DİABETİK HASTALARDA İNCE LİF
HASARININ KANTİTATİF DUYUSAL TEST (KDT) İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. NAZİLE DOĞAN

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ
Doç. Dr. NEBİL YILDIZ**

BOLU

2009

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve tecrübelerinden yararlandığım tez danışmanım Doç. Dr. Nebil Yıldız'a, Anabilim Dalı öğretim üyelerimiz Doç. Dr. Serpil Yıldız, Yrd. Doç. Dr. Burcu Altunrende'ye,

Rotasyon dönemlerinde kısa süreli de olsa tanışma fırsatı bulduğum hocalarım Psikiyatri A.D.'dan Prof. Dr. Mustafa Sercan, Yrd. Doç. Dr. Özden Arısoy'a, Dahiliye A.D'dan Prof. Dr. Mehmet Soy, Yrd. Doç. Dr. Oğuz Dikbaş'a, Anestezi A.D' da Doç. Dr. Hasan Koçoğlu'na, Radyoloji A.D'dan Prof. Dr. A. Oktay Işık'a, İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Nörolojisi A.D'dan Doç. Dr. Zuhâl Yapıcı'ya, İstanbul Tıp Fakültesi Psikiyatri A.D'dan Prof. Dr. Alp Üçok'a,

Bu dönemde birlikte çalıştığım Nöroloji A.D.'daki asistan arkadaşlarıma, sekreterimiz Yasemin Çekmecî ve hemşiremiz Nimet Gülmez'e,

Asistanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen başta Dr.Özlem Yılmaz ve Dr. Keriman Akyıldız olmak üzere tıp fakültesindeki asistan, personel ve öğrenci arkadaşlarıma, tezime gönüllü olarak katılan hastalarım,

Tez hazırlama sürecindeki yardımlarından dolayı bilgi işlem den Çağlar Durusu, Levent Yakara, biyokimya laboratuvar personeli Rasime Yıldırım'a,

Kızlarını birey olarak topluma kazandırmaya çalışan değerli anneme ve babama, yoğun iş tempolarına rağmen bana her zaman yardımcı ve destek olan kız kardeşlerim Nazmiye, Nazife ve Nazan'a

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Nazile DOĞAN, Bolu - 2009

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER VE TABLOLAR DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
İNGİLİZCE ÖZET(ABSTRACT).....	viii
1-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2-GENEL BİLGİLER.....	3
2.1- SİNİR LİFLERİ, DUYU VE AĞRI İLETİMİ	3
2.2- NÖROPATİK AĞRININ TANIMI VE TARİHİ.....	8
2.3- NÖROPATİK AĞRIDA MEKANİZMALAR	11
2.4- NÖROPATİK AĞRININ İMMÜNOLOJİSİ	19
2.5- NÖROPATİK AĞRI NEDENLERİ VE SINIFLANDIRILMASI	20
2.6- NÖROPATİK AĞRI SEMPTOMLARI VE SKALALARI.....	21
2.7- İNCE LİF NÖROPATİSİ.....	22
2.8- AĞRILI NÖROPATİLER.....	25
2.9- OTONOM BOZUKLUKLARIN EŞLİK ETTİĞİ NÖROPATİLER.....	25
2.10- DİYABETİN TANIMI VE SINIFLANDIRILMASI.....	25
2.11- TİP 2 DİYABETES MELLİTUS VE PATOGENEZİ	28
2.12- TİP 2 DİYABETES MELLİTUSUN KOMPLİKASYONLARI VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....	29
2.13- DİYABETİK POLİNÖROPATİNİN TANIMI- TANISI PATO FİZYOLOJİSİ VE SINIFLANDIRMASI	31
2.14- TANIDA KULLANILAN ELEKROFİZYOLOJİK TESTLER VE DİĞER YÖNTEMLER	35
2.15-DİYABETİK POLİNÖROPATİDE NÖROPATİK AĞRI TEDAVİSİ.....	37
3-GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
4-BULGULAR	45
5-TARTIŞMA.....	53
6-SONUÇ VE ÖNERİLER.....	62
(İNGİLİZCE SONUÇ VE ÖNERİLER).....	64
7-KAYNAKLAR.....	66
8-EKLER	77
EK1: LANSS SKALASI	77
EK2: DİYABETİK POLİNÖROPATİ HASTA DEĞERLENDİRME FORMU	79

SİMGELER ve KISALTMALAR

AKG: Açlık kan Glikozu

ALA: Alfa lipoik Asit

AMPA: A-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole

AGE: Advanced glycosylation endproducts

BDNF: Brain Derived Neurotrophic Factor

CD: Soğuk duyarlılık

CAE: Soğuk ağrı eşiği

DM: Diabetes Mellitus

DNSS: Diabetik Nöropati Semptom Skoru

DNMS: Diabetik Nöropati Muayene Skoru

DON: Diabetik otonom nöropati

EMG: Elektromyografi

ENG: Elektronörografi

İÖ: İsadan Önce

DM: Diabetes Mellitus

IL-1beta: Interleukin 1-beta

KDT: Kantitatif Duysal Test

LANNS: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs

LTP: Long term potentiation

MMP: Matriks Metalloproteinazlar

MÖ: Milattan Önce

MS: Medulla Spinalis

NE: Norepinefrin

NM: Nörolojik Muayene

NMDA: N-methyl-D- aspartate

NO: Nitrik oksit

NT-4-5: Neurotropin -4-5

NGF: Nerve growth faktor

CGRP: Calcitonin Gene Related Protein

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

OSS: Otonom sinir sistemi

OR: Opioid reseptörü

PAG: Periaqueductal

PGE2: Prostaglandin E2

PNP: Polinöropati

RVM: Rostral ventromedial medulla

SP: Substans P

SSS: Santral Sinir Sistemi

SD: Sıcak duyarlılık

SAE: Sıcak ağrı eşiği

TSA: Trisiklik antidepresanlar

TC: Türkiye

TrkA: Tyrozine kinaz A

TRP: Transient Receptor Potential

TNF- alfa: Tumor Necrosis Factor alfa

TNS: Total Nöropati Skoru

TST: Traktus spinotalamikus

VGSC: Voltaj girişli Na kanalları

ŞEKİLLER-TABLolar DİZİNİ VE SIRA NO

Şekil 2.1.1 Periferden supraspinal bölgelere ulaşan nosiseptif yollar	3
Şekil 2.1.2 Spinotalamik traktustan bilgi alan kortikal alanlar	4
Şekil 2.1.3 Duyu yollarının MS deki dizilişi.....	4
Şekil 2.1.4 Duysal Yollar	5
Şekil 2.1.5 Periferik afferent lifler.....	7
Şekil 2.1.6 Ağrı iletim yolları.....	8
Şekil 2.2.1 Descartesin kendisinin çizdiği ağrı yolları	10
Şekil 2.3.1 TNF- α ve hücre içi sinyal yolağı	13
Şekil 2.3.2 Mikroglial hücrelerin aktivasyonu ve ifade ettikleri reseptörler	14
Şekil 2.3.3 Medulla Spinaliste aktive mikroglianin nöropatik ağrı oluşumundaki rolü	19
Tablo 2.10.1 DM Tanı Kriterleri.....	26
Tablo 2.10.2 WHO Kriterlerine Göre OGTT Kriterleri.....	27
Tablo 2.10.3 National Diabetes Group(NDDG) OGTT Kriterleri	27
Tablo 2.10.4 Gebelerde 100 gr Glikoz ile OGTT Kriterleri MG/DL	27
Şekil 2.15.1 Antiepileptik ilaçların ağrı yolları üzerine etkileri	40
Şekil 3.1 KDT Kantitatif Duysal Test Aleti.....	43
Şekil 3.2 KDT aletinin 16 mm aletinin propu ve sol el C6 dermatomuna bağlantısı. 44	
Şekil 3.3 KDT aletinin 16 mm aletini propu ve sol ayak S1 dermatomuna bağlantısı	44
Tablo:4.1 Kadın – erkek, sağ - sol el ve ayak QST verileri, ortalama SD, SE.....	47
Tablo:4.2a: Kadın ve erkek sağ sol birleşik el ve ayak QST verileri, ortalama SD, SE, Range, kadın erkek anlamlı fark varsa P değeri.....	48
Tablo:4.2b: Kadın ve erkek birleşik yaşlara göre el ve ayak QST verileri.....	48
Tablo:4.3: Hasta grupları ve kontrol grubu sıcak-soğuk algı eşiği, sıcak ve soğuk ağrı algı eşiği QST verileri (MEAN, SD, SE, RANGE) ve karşılaştırmaları	49
Tablo:4.4: Tüm normal kadın erkek yaş ortalaması, sıcak-soğuk algı eşiği, sıcak ve soğuk ağrı eşiği QST değer ortalamaları ve bunların kadın ve erkek birleşik yaşla korelasyonları	50

Tablo:4.5: Hasta grupları QST değerlerinin yaş-cins-hastalık sürelerine göre korelasyonu	50
Tablo:4.6: Hasta gruplarının sigara, pnp süre, LANSS değerleri ve GFR ile korelasyonu	51
Tablo:4.7: Hasta grupları AKŞ, TKŞ, HbA1c, insülin ile korelasyonu.....	51
Tablo:4.8: Hasta grupları albuminüri, proteinüri, retinopati, tdv, hipertansiyonla korelasyonu	52

ÖZET

Nazile Doğan, “Normal bireylerde ve geniş lif nöropatisi olmayan Tip 2 Diabetik hastalarda ince lif hasarının Kantitatif Duyusal Test (KDT) ile değerlendirilmesi”, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bolu, 2010.

Kantitatif duyuşal test termal eşik değerdendirilmesi küçük lif nöropatisinin tespitinde, LANSS skalası da nöropatik ağrı tanısında kullanılmaktadır. Geniş lif nöropatisi olmayan tip II diyabet mellituslu olgularda bu iki inceleme birlikte yapılarak, bu 2 testin birbiriyle uyumlu sonuçlar verip vermediklerinin, birbirlerine üstünlüklerinin olup olmadığının araştırılması ve bu arada laboratuvarımıza ait değişik yaş gruplarına ait QST termal eşik değerdlerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

Bu amaçla, 20-69 yaş arası kadın ve erkek 100 normal birey ve EMG laboratuvarımıza dahiliye A.D. tarafından gönderilen ve geniş lif nöropatisi saptanmayan 50 tip II diyabet mellituslu hasta çalışmaya alınmıştır. 20-69 yaş arası 5 normal grup belirlenmiş ve normal kantitatif duyuşal test termal algı ve termal ağrı algısı ortalamaları saptanmıştır. Bunların arasında 40-69 yaş arası olan 60 normal birey, diyabetik grupla karşılaştırma yapmak üzere kontrol grubu olarak kullanılmıştır. LANSS skalasına göre nöropatik ağrı tanısı alanlar ve almayanların verileri, hasta grubu ile uyumlu yaş ortalamasına sahip kontrol grubu verileri ile karşılaştırılmıştır.

Tüm normal bireylere ve kontrol grubuna ait yaş ortalamaları 44.8 ± 14.4 ve 54.7 ± 8.4 bulunmuştur. Diyabetik grupta yaş ortalaması 55.1 ± 8.5 olan 10 kişi LANSS skalasında >12 nin üzerinde puan almış (14.6 ± 3.5), yaş ortalaması 55.5 ± 8.4 olan 40 kişinin LANSS puanı 12 nin altında kalmıştır (6.8 ± 3.4). LANSS >12 grubunda, en fazla anormallik ayak soğuk ağrı algısında idi (% 70), bunu sırası ile el soğuk ağrı algısı (% 60) ve el sıcak ağrı algısı (% 50), ayak sıcak ağrı algısı (% 40) ve el sıcak algısı (%30) izlemekte idi. LANSS <12 de en az bir anormallik saptama oranı % 67.5 olarak belirlendi. Bu grupta da en fazla anormallik el soğuk ağrı algısında idi (% 45), bunu sırası ile ayak soğuk ağrı algısı (% 42.5), el sıcak ağrı algısı (%22.5) izledi.

QST, LANSS sklası ile 12 den fazla puan alarak büyük olasılıkla nöropatik ağrı tanısı alanlarda ince lif tutulumu varlığını göstermede başarılı bulunmuştur. Öte yandan, LANSS ile nöropatik ağrı tanısı alamayan olgularda da QST anormalliği saptanabilmesi henüz nöropatik ağrıya yol açmamış düzeydeki ince sinir lifi hasarını da ortaya koyabilme açısından ilginç bir sonucu ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Nöropati, diabet, kantitatif duyuşal test, ince lif

ABSTRACT

Quantitative sensory testing and thermal threshold evaluating is used in diagnosing small fiber sensory neuropathy and neuropathic pain. It was aimed to determine normal QST thermal threshold values and to compare the QST values of the normal controls and the patients with type II diabetes mellitus who have not large fiber neuropathy. In this comparison, separating to the patients group according to LANSS points, it was also aimed to determine whether there were QST abnormalities-i.e. small fiber involvement- in the group with low LANSS points.

One hundred man and female normal subjects between 20-69 years old and 50 patients with type II diabetes mellitus between 40-69 years old who were sent to our department and EMG laboratory and in whom we couldn't determine clinical and electrophysiologic neuropathy were recruited. Normal groups were divided to 5 subgroups according to their ages. The mean values of the QST cool detection, warm detection thresholds, cold and heat pain thresholds were determined in both normals and diabetics. LANSS scale was applied to the all diabetic patients and the patients were divided to subgroups according to their LANSS points. Sixty normal subjects between 40-69 years old were used as control group in comparison with the two diabetic groups.

Mean ages were 44.8 ± 14.4 ve 54.7 ± 8.4 in the whole normal subjects and in the normal control group, respectively. In diabetic group, according to LANSS, 10 patients (mean age 55.1 ± 8.5) scored above the 12 (14.6 ± 3.5), and while 40 patients (mean age 55.5 ± 8.4) scored under the 12 point (6.8 ± 3.4). In the LANSS > 12 group, the rate of minimum one abnormality was % 100, and most detected abnormality was in the foot cold pain threshold (% 70), then hand cold pain threshold (% 60), hand heat pain threshold (% 50), foot heat pain (% 40) threshold followed respectively. In the LANSS < 12 group, the rate of minimum one abnormality was % 67.5, and most detected abnormality was in the hand cold pain threshold (% 45), then foot cold pain threshold (% 42.5), hand heat pain threshold (% 22.5) followed respectively.

It was demonstrated QST thermal threshold evaluation were successful in determining small fibre sensory involvement in the whole patients with most probable neuropathic pain according to LANSS scale. On the other hand, it was interesting that QST also could have determined the small fibre involvement in patients with low LANSS score.

Keywords : Neuropathy, diabetes, quantitative sensory testing, small fiber

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Nöropatik ağrı, periferik veya santral sinir sisteminin (SSS) bir kısmının zedelenmesi, fonksiyonun bozulması veya uyarılabilirliğinin değişmesi sonrası ortaya çıkan bir ağrı tipidir. Nöropatik ağrının patofizyolojisi konusunda epeyce mesafe kaydedilmiş; ancak halen açıklama bekleyen noktalar kalmıştır. Nöropatik ağrı, hala tedavisi güç ağrı sendromları arasında bulunmaya devam etmekte ve bazı durumlarda yeterli analjezi sağlanamamaktadır (1). Nöropatik ağrıda olayı 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.

Diyabet Mellitus (DM) karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmalarındaki anormallikler ve bunlara eşlik eden klinik ve biyokimyasal bulgularla dünyada en sık görülen endokrin hastalıktır. Diyabet hastalarının % 80-90'nı Tip 2 DM oluşturmaktadır. TURDEP çalışması, Türkiye çapında DM sıklığını gösteren bir çalışmadır. Bu çalışma sonuçları, Türkiye'de populasyonun % 7.2'nin (erişkin populasyon prevalansı) bu hastalığa yakalanmış olduğunu ortaya çıkarmıştır. Yapılan bilimsel çalışmalarda Tip 2 DM artışının yaşam tarzı değişikliği ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Günümüz dünyasındaki obezite ve fiziksel inaktivite prevelanslarında artışlar, nüfusun yaşlanması, şehirleşme, beslenme şeklinin değişmesi nedeniyle DM'li hasta sayısı da hızla artmaktadır. Artış oranının % 163 olduğu hesaba katılırsa, Türkiye'de 2030 yılındaki diabetli hasta oranının % 20'lere yaklaşması beklenebilir (2). Diyabette sinir disfonksiyonunun patogenezinde hiperglisemi ve metabolik faktörlerin rolü belirlenmiş ama hangi aşamalarda etkili olduğu netlik kazanmamıştır. Metabolik faktörlere bağlı olarak aksonal disfonksiyon, Na/K ATPaz aktivitesinde azalma, anaerobik glikolizde artma, poliollerin birikmesi, protein glikasyonunda artma, myoinositol miktarında azalma ve mikroanjyopatiye bağlı sinir iskemisi ortaya çıkar (3). Diyabetik periferik sinirde görülen en önemli yapısal değişiklikler hücre dışı matriks birikimi (4), akson dejenerasyonunu izleyerek dairesel bazal membran tüplerinin oluşumu, akson atrofisi, demiyelinizasyon ve sinir lifi kaybıdır (5). Hiperglisemi ise sinir kan akımını azatarak endonöronal hipoksi meydana getirmekte ve oksidatif stres ile sinir hücreleri ve membranlarında yıkım oluşturmaktadır (6). Diyabetin makro ve mikrovasküler

(nöropati, retinopati, nefropati) komplikasyonları mevcuttur. Diyabetik nöropati, Diyabetes Mellitusta (DM) en sık saptanan mikrovasküler komplikasyondur. Diyabette en sık distal simetrik polinöropati saptanmaktadır. Yeni tanı konulan diabetiklerde nöropati prevalansının % 10 düzeyinde bulunması erken tanının önemini vurgulamaktadır (7).

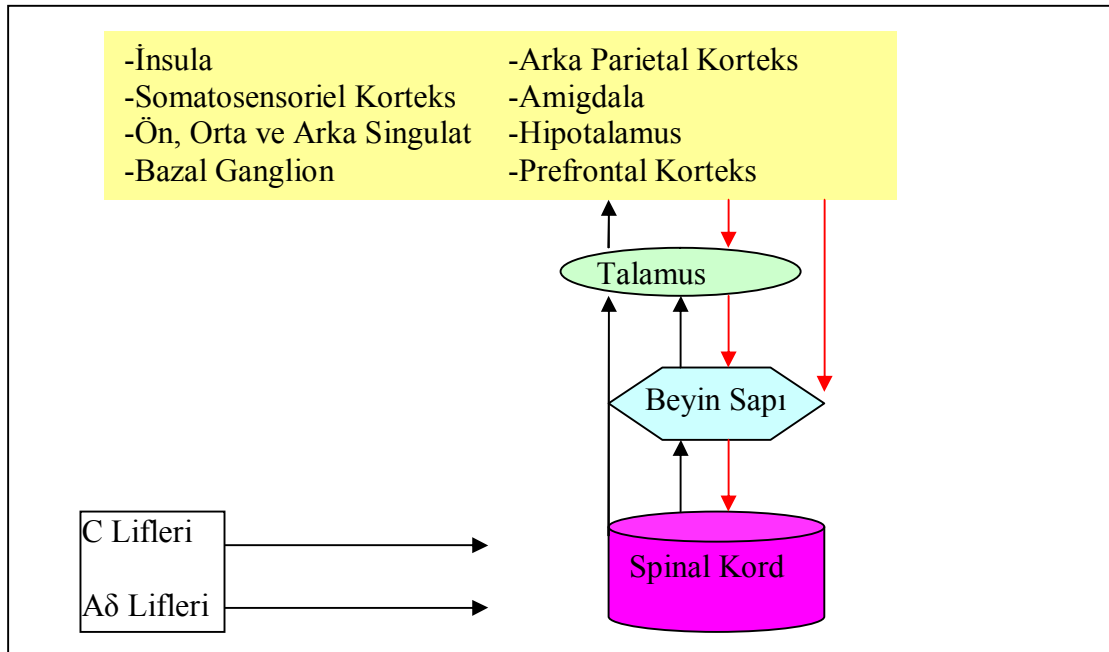
Nöropatik ağrı değerlendirilmesinde EMG (elektromiyografi), ağrı ile ilgili refleks çalışmaları, mikronörografi, somatosensorial uyarılmış potansiyeller, lazer uyarılmış potansiyeller, kantitatif duysal test (KDS)'ten, otonom sistem değerlendirmesinde Sempatik ve Parasempatik sistemi değerlendirebilen yöntemlerden kardiyak RR interval çalışmaları, sempatik deri yanıtları, mikronörografi, sudomotor akson refleksi incelemelerinden yararlanılmaktadır. Günlük pratikte anamnez ve klinik muayene sonucu diyabetik polinöropatiden (PNP) şüpheniildiği zaman elektrofizyoloji laboratuvarlarından hafif invaziv bir test olan EMG testi istenmektedir. Hastanın klinik şikayeti olmasına rağmen EMG raporları normal olarak sonuçlanabilmektedir. Çünkü EMG ile geniş çaplı, miyelinli lifleri değerlendirilmekte, ince çaplı miyelinli ve miyelinli lifler değerlendirilememektedir (8). Kantitatif Duysal Test bu tür hastalardaki ince lif nöropatilerini göstermek ve takip etmek için uygulanan bir testtir (9–10–11). İnce lif nöropatisi olan hastalarda ya da periferik ya da santral sinir sistemindeki bir hasarlanmaya sekonder gelişen nöropatik ağrı tanısını koymada da anamnez ve basit muayene yöntemlerine dayanan bir dizi test tanımlanmıştır, LANSS skalası bu testlerden en çok başvurulanan testlerden olup, Türkçe geçerliliği de gerçekleştirilmiştir (12).

Bu çalışmada diyabetik polinöropati şikayeti olmasına rağmen EMG'lerinde pnp saptanmayan Tip 2 DM hastalarında noninvaziv bir test olan Kantitatif Duysal Test (KDT) ile eş zamanlı olarak LANNS Ağrı Anketini (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) kullanılarak erken dönemde ince lif hasarını tespit ederek pnp tanısını koymak amaçlanmaktadır. Aynı çalışmada ülkemizdeki 20–70 yaş arası kadın-erkek normal bireylerdeki (22–24°C oda ısısında) Neurosensory Analyzer Model TSA-II 2001 cihazı ile QST yapılarak soğuk (CD)-sıcak (SD) duyarlılık ve soğuk (CAE)-sıcak (SAE) ağrı eşik değerleri saptanmaya çalışılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Sinir lifleri, duyu ve ağrı iletimi

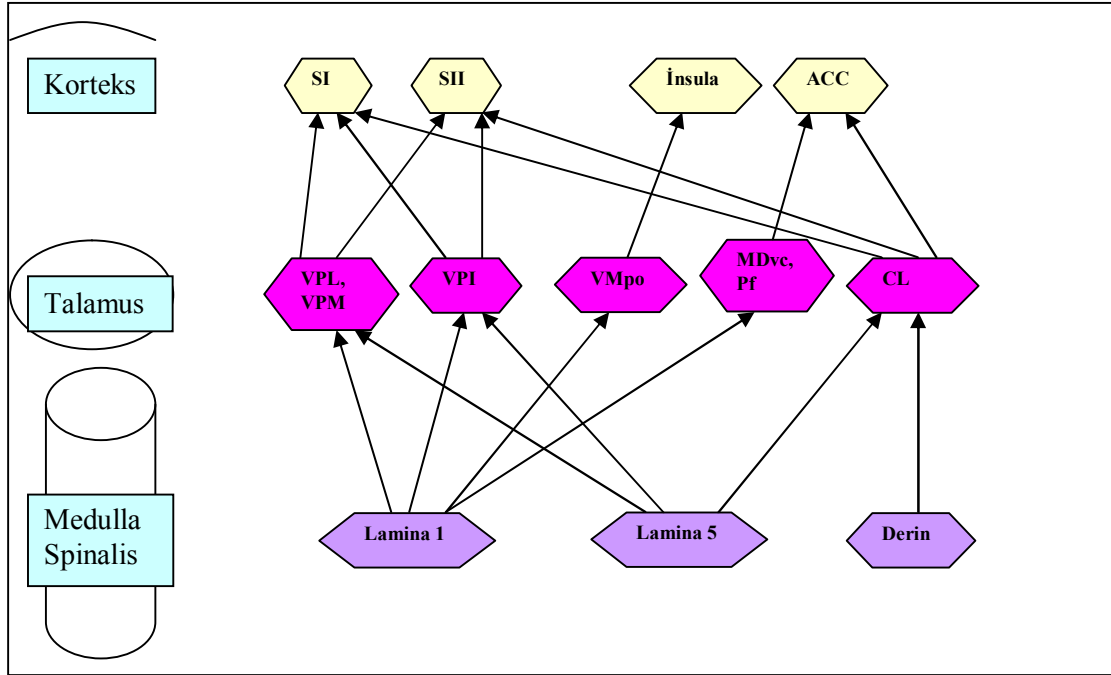
Periferik sinirler içindeki duyu liflerinin hücre gövdeleri spinal sinirlerde arka köklerin üzerindeki spinal ganglionlarda, kranial sinirlerde ise özel adlarla anılan ganglionlarda yer alır. Spinal ganglionlardaki nöronların santral uzantıları arka köklerle medulla spinalise girerler ve değişik duyu modalitelerine göre farklı bir yol izleyerek Rolando yarığının arkasında parietal kortekse ulaşırlar. Ağrı ve ısı duyusunu ileten nöronlar medulla spinalisin (MS) arka boynuzunda sinaps yaparlar. Buradan kalkan ikinci duysal nöronun uzantıları santral kanalın önünde çaprazlaşıp lateral spino-talamik traktusu oluşturarak ipsilateral talamusun ventro-lateral çekirdeğine varırlar. Talamustan kalkan üçüncü dizi duysal nöronlar post-rolandik kortekse ulaşırlar.



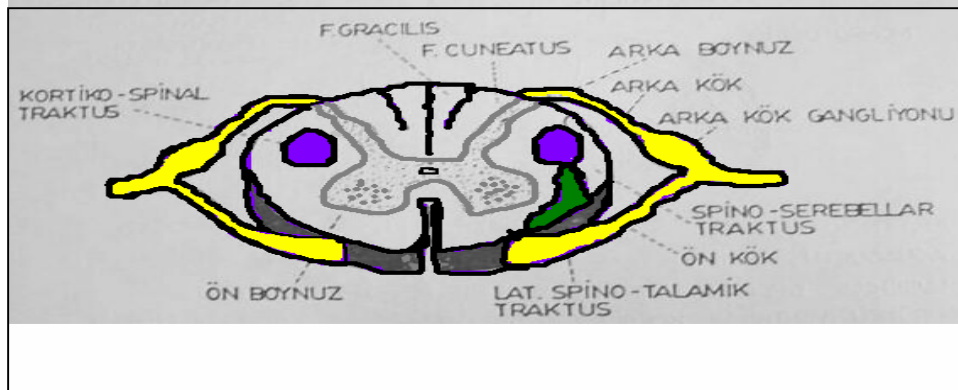
Şekil 2.1.1: Şematik olarak periferden supraspinal bölgelere ulaşan nosiseptif yollar. Siyah oklar, ağrı sinyallerinin nöroaksis boyunca pek çok düzeyde integre olan supraspinal iletimini, kırmızı oklar ise hemen her düzeyde inen liflerle etkilenimini göstermektedir (Nöropatik Ağrı Ersin Tan sayfa 18'den modifiye edilmiştir).

Yüzün ağrı ve termal duyusunu taşıyan lifler ise N.Trigeminus'un duysal ganglionu olan Ganglion Gasseri'den kalkıp ponsa girerler. Aşağıya doğru yönelen bu nöronlar N.Trigeminus'un inen kökünü (spinal traktus) oluşturup aynı adı taşıyan uzun bir çekirdekte sonlanırlar. İkinci duysal nöronun uzantıları çaprazlaşarak karşı talamusun ventro-lateral çekirdeğinde sonlanırlar. Üçüncü duysal nöronların aksonları buradan başlayarak post-rolandik kortekse projekte olurlar. Lateral spino-

talamik traktustaki aksonların belirli bir dizilişleri vardır. En alttan, sakral dermatomlardan gelen nöronlar yukarıya doğru bütün yol boyunca bu traktusun en dış kısmında yer alırlar. Dorsal bölgeden gelen nöronlar ortada, servikal bölgeden gelenler ise iç kısımda bulunurlar.

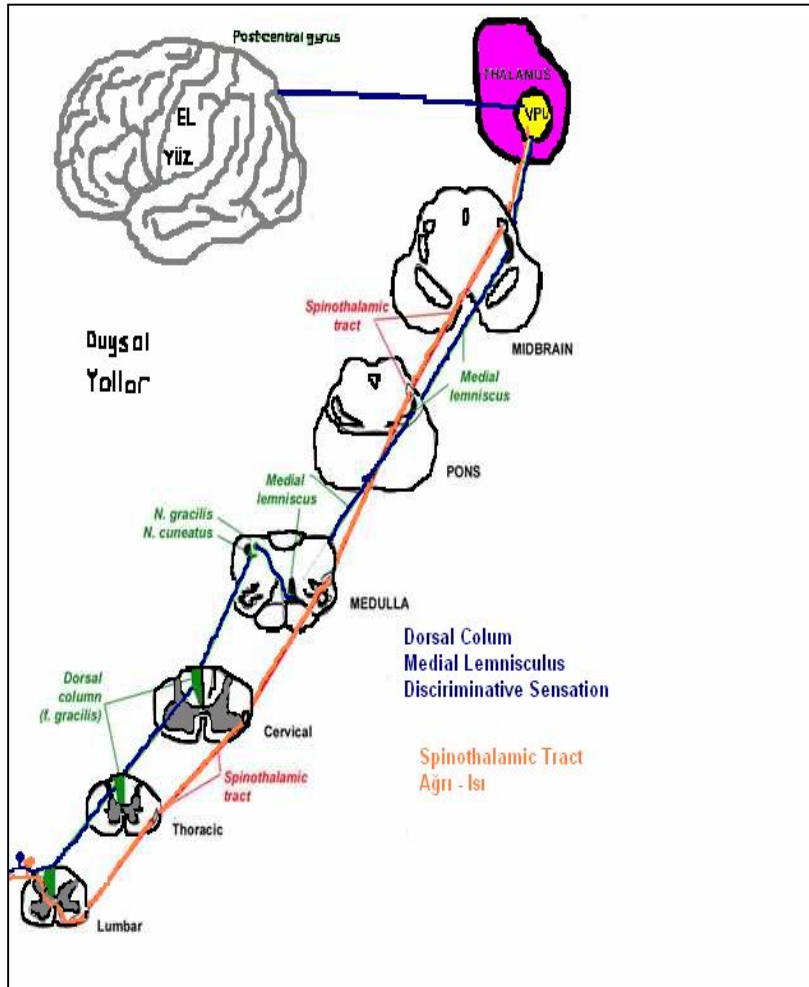


Şekil 2.1.2: Spinotalamik traktustan bilgi alan kortikal alanlar. Kortikokortikal bağlantılara şemada yer verilmemiştir. ACC: anterior singulat korteks; CL: sentrolateral nukleus; MDvc: medial dorsal nukleusun ventrokaudal parçası; Pf: parafasiküler nukleus; SI: primer somato-sensoriel korteks; SII: sekonder somatosensoriel korteks; Vmpo: ventromedial nukleusun posterior kısmı; VPI: ventral posterior inferior nukleus; VPL: ventral posterior lateral nukleus; VPM: ventral posterior medial nukleus (İnsulanın artık lateral ve medial sistemler arasında yer aldığı kabul edilmektedir, çünkü ağrı duyusunda hem duyuşal-tanımlayıcı hem de bilişsel-değerlendirici rolü vardır) (Nöropatik Ağrı Ersin Tan sayfa 19'dan modifiye edilmiştir.)



Şekil 2.1.3: Duyu yollarının medulla spinalisdeki dizilişi (İTF nöroloji sayfa 42'den modifiye edilmiştir).

Dokunma duyusuyla ilgili bir bölüm lifler de, tıpkı ağrı ve ısı yolları gibi çaprazlaşarak yukarı çıkarlar. Bunlar medulla spinalis'te anterior spino-talamik traktusu yaparlar. Bu liflerin basit dokunma duyusunu ilettikleri sanılmaktadır (13). Bilinçli derin duyuları taşıyan aksonlar ise arka boynuzlarda sinaps yapmadan ve çaprazlaşmadan aynı taraftaki arka kordun içinde yukarı çıkarlar.



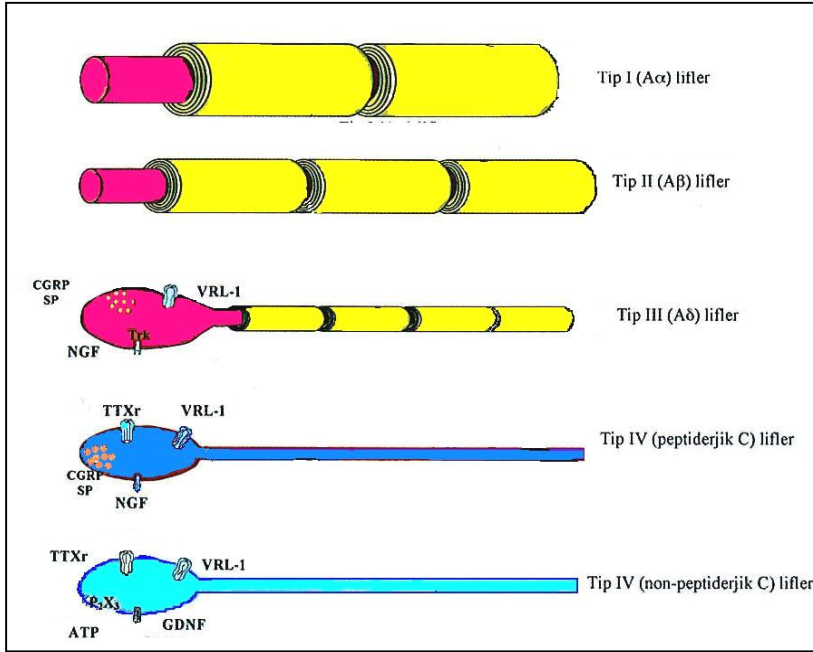
Şekil2.1.4: İntraduction Clinical Neurology (College of Medicine University of Florida'dan modifiye edilmiştir).

Duyusal deneyim periferdeki reseptörlerden başlar. Farklı her duyu için farklı reseptör söz konusudur. Her bir reseptör farklı çapta ve farklı kalınlıktaki miyelin tabakaları ile çevrili ve bu yüzden iletim hızları ve uyarılma eşikleri farklı olan sinirler tarafından medulla spinalise iletilir. Yüzeyel dokunma duyusu Meissner, basınç duyusu Pacinian, sıcak duyusu Ruffini ve soğuk duyusu Merkel reseptörleri tarafından algılanır. Ağrı duyusu için özel bir reseptör yoktur ve subepidermal

serbest sinir sonlanmaları tarafından algılanır (14). Duyu iletiminden sorumlu olan lifler başlıca 4 gruba ayrılır:

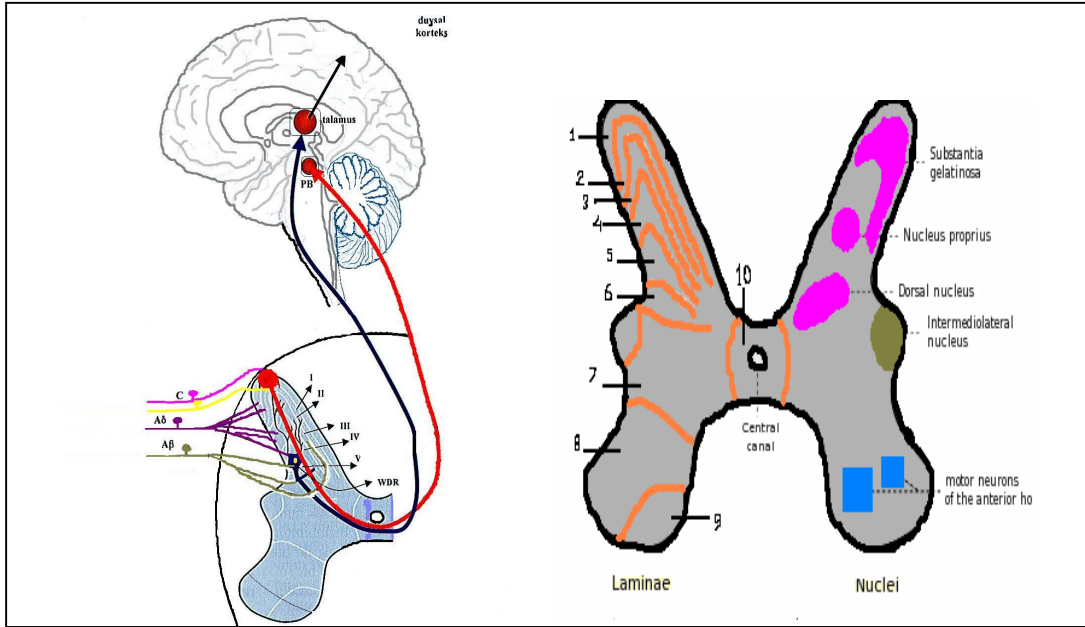
Grup I Lifler (A alfa) kalın myelin tabakası (12–22 mm) ve hızlı bir iletime (70–120 m/sn) sahipler. Kas içcikleri ve Golgi tendon organında bulunurlar. Grup II lifler (A beta) daha ince myelinli (6–12 mm) ve (35-75m/sn) hıza sahip olup yüzeysel dokunma duyusunu algılayan Meissner reseptörleri ile bağlantılıdır. Grup III lifler (A delta) ince myelin tabakası (1–5 mm) ile kaplı düşük iletim hızına (4–30 m/sn) sahip liflerdir. Termal ve mekanik uyarılara yanıt verirler. Grup IV lifler (C) en küçük çaplı (0,3–1,5 mm) miyelinsiz lifler olup en düşük iletim hızına (0,4–2 m/sn) sahiptir. Aktivasyon eşiği en yüksek olan liflerdir ve bu yüzden seçici olarak nosisepsiyon (zarar vermek) ya da ağırlı uyarınları saptarlar.

Grup III ve Grup IV liflerine ortak olarak nosiseptörler ya da ağırlı lifleri adı verilir. Mekanik, termal ya da kimyasal zararlı uyarınları iletilmesinden sorumludurlar. C lifleri 2 gruba ayrılır. Tip 1 C-lifleri SP (Substans P) ve CGRP (Calcitonin Gene Related Protein) gibi peptidler içerirler. Fibroblast ve Schwann hücreleri gibi değişik yapılardan salgılanan NGF (Nerve Growth Factor)'nin bağlandığı TrkA (Tyrozin kinaz A) reseptörleri taşırlar. Bu liflerde salgılanan peptidler periferik siniri ya da çevredeki Mast hücrelerini aktive ederek bu hücrelerin histamin salgılamasına yol açarlar. Histamin lezyon bölgesinde kızarıklık, ödem ve deride hiperaleji gibi lokal enflamasyon belirtilerine neden olur. Bu liflere ait dorsal kök ganglionun (DRG) santral uzantıları spinal kordun arka boynuzundaki lamina I'de ve lamina II'nin dış kısmında sonlanırlar. Tip 2 C lifleri ise Schwan hücrelerinde üretilen üretilen GDNF (Glial-derived Neurotrophic Factor)'nin bağlandığı Trk-RET (Trosine kinaze-rearranged in Transfection) reseptörü yanı sıra ATP (Adenosine Triphosphat)'nin bağlandığı P2X3 reseptörü taşırlar. Tip 2 C liflerine ait DRG nöronlarının santal uzantıları ise arka boynuzdaki lamina 2'nin iç tabakalarında bulunan internöronlar ile bağlantı yaparlar. Her 2 tip C-lifi kapsaisine duyarlı TRPV (Transient Receptor Potantial Vanilloid-1) reseptörlerine de sahiptirler.



Şekil 2.1.5: Periferik afferent lifler (* nosiseptif lifler). Tip III (A delta) lifler CGRP ve diğer peptidleri de içerirler. Membran yüzeylerinde NGF için Trk reseptörleri ile yüksek ısıya duyarlı VRL-1 reseptörleri taşırlar. Arka boynuzun lamina I ve daha derindeki tabakalarına projekte olurlar. Miyelinsiz Tip IV lifler ise peptiderjik ve non-peptiderjik olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Peptiderjik C lifleri SP gibi peptidler içerirler ve çevre dokulardan salgılanan NGF'ye yanıt veren TrkA reseptörleri barındırırlar. Bu lifler arka boynuzda lamina I'e ve lamina II'nin dış tabakasına projekte olurlar. Non-peptiderjik C lifleri GDNF'ye özgü reseptörler ile ATP'ye duyarlı purinerjik reseptörler taşırlar ve arka boynuzda lamina II'nin iç tabakasına uzanırlar. (CGRP: Calcitonin Gen Related Protein, NGF: Nevre Growth Factor, VRL-1: Vanilloid Receptor Like-1, Trk: Tyrosine-kinase, SP: Substance P, ATP: Adenosine Tri Phosphate) (Nöropatik Ağrı Ersin Tan sayfa 26'dan modifiye edilmiştir.).

C liflerinin %10-20'si normalde inaktif olan ve nosiseptif uyarılara yanıt vermeyen “ sessiz” liflerdir. Sinir hasarı ya da enflamasyon durumunda bu sessiz C lifleri aktive olarak hiperaljezi oluşumuna katkıda bulunurlar. İnce myelinli A delta lifleri CGRP, TrkA, TrkB ve TrkC gibi reseptörler ile VRL-1 (Vanilloid Receptor Like -1) reseptörleride taşırlar. Bu liflere ait DRG nöronlarının santral uzantıları ise arka boynuzun lamina I, IV, V tabakalarında sonlanırlar (15).



Şekil 2.1.6: Ağrı iletim yolları. Primer afferent lifler periferden gelen uyarıları DRG’ler aracılığı ile spinal kordun arka boynuzuna iletirler. Nosiseptif lifler arka boynuzda başlıca lamina I ve II’de sonlanırlar. Ağrı yanında diğer duyuyla da ilgili olan nöronlar (WDR: Wide Dynamic Range) ise lamina V’te bulunurlar. Lamina I ve II’den çıkan 2. duysal nöronlara ait lifler başlıca parabrakial alan (PB) ve periakvaduktal bölgeye projekte olurlar bu alanlar limbik sistemle yakın ilişkili olup ağrıya karşı verilecek emosyonel yanıtların düzenlenmesini sağlarlar. Ayrıca rostral ventromediyal medulla (RVM) yoluyla medulla spinalisin arka boynuzu üzerindeki inen kontrol sistemini oluştururlar. Lamina V’ten çıkan lifler ise spinothalamik traktusu oluşturularak talamusa ve buradan da somatosensoriel, insular, anterior singulat ve prefrontal kortekse giderler. (Soldaki şekil Nöropatik Ağrı Ersin Tan sayfa 31’den, sağdaki şekil [http:// en.wikipedia.org/wiki/Rexed](http://en.wikipedia.org/wiki/Rexed)’ den modifiye edilmiştir.)

2.2. Nöropatik Ağrının Tanımı ve Tarihi

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği nöropatik ağrıyı sinir sisteminin herhangi bir bölümünün hasarı ve/veya disfonksiyonundan kaynaklanan ağrı olarak tanımlamaktadır (16).

Efsanelere göre Yunan Tanrıçası Poine, ölümlüleri cezalandırmak için yeryüzüne yollanmıştır ve “**pain-ağrı**” sözcüğünün kaynağı da Poine’e atfedilmiştir. İnsanların ağrıya ilişkin tavır ve düşünceleri dönemlere göre değişen ağırlıklarla büyüünün, dinin, batıl inançların, felsefenin ya da pratik yaklaşımların etkisinde kalmıştır. İlkel doktoru (şaman, büyücü...) bir meslek olarak sahneye çıkaran olayların en önemlilerinden biri muhtemelen dindirilmesi gereken şiddetli ağrı duyumuydu. Ortaçağın ünlü aforizması “**Cedere dolore opus divinium artem**; Ağrıyı dindirme becerisi, ilahi bir sanat eseridir” idi. Antik Tıpta ağrı nedenlerinin açıklaması mutlaka sihirli sıvılar, kötü ruhlar gibi kavramlara dayanırdı.

Eski Çinde akupunkturun etkisi bu basınç ya da iğne deliklerinin kötü ruhları çıkarmasına bağlanıyordu. Bu inanışlar yerini doğu felsefesinin temelini oluşturan ying-yang kanununa bıraktı. Troya destanında ozan Homeros, Doktor Patroklos'un afyon tedavisinden bahseder. Aydın'lı (Tralleis) Anaksogoras, tüm duyuların bir şekilde ağrı ile ilişkili olduğuna işaret etti. Hipokrat, dört temel sıvı (kan, safra, balgam, ter) arasındaki dengesizlik, ağrıya yol açar diyordu. İnsanlarda, kişilik özellikleri ile ilişkili olarak bazı sıvılarda artış eğilimi olabilir, böylece hangi hastalıklara yatkın olabilecekleri anlaşılabilir denilmekteydi (choleric, melancholic...). Bu dönemde hekimin yegane laboratuvarı kendi duyularıydı. Aristonun hocası Platon, ağrının sadece periferik reseptörlerle algılanmadığını, aynı zamanda emosyonel dengesizliklerin karaciğer ve kalpte ağrı algılanmasına yol açan atomları uyardığı (dyscrasia) fikrini ileri sürmekteydi. Antik düşünürler bilincin kaynağını kalp olarak görürken Hipokrat, beyne işaret etmiştir (17). İsa'dan sonra birinci yüzyılda ünlü İskenderiye Okulu filozofları ilk kez sinir sistemini motor ve duysal olarak ikiye ayırdılar. Roma döneminde Celcius ağrının, inflamasyonun bir görüntüsü olduğunu fark etmesi ile ağrı kesici hapları geliştirdi. Periferik sinirin görünmeyen tüplerden oluştuğu ve içinde ' fizik pnöma' nın aktığını söylemiştir ki bu işlevsel kuramları Descartes ve İbn-i Sina' yı oldukça etkilemiştir. Galen sinir sisteminin merkezinin beyin olduğunu net bir şekilde ortaya koymuş ve ağrı tedavisinde morfin kullanımını uygulamıştır. Ortaçağda batı ağrıyı insanoğluna verilmiş ilahi bir ceza sayar. Kiliseye göre ağrı yalnızca dua ve af dilemekle dindirilmelidir. Tıbbi müdahale yasaktır. Aynı dönemde doğuda ağrı akılcı ve müspet bir anlayışla tedavi edilmekteydi. Batıda yeniden doğuşla ağrı Descartes'in L'homme (1664) isimli kitabı ile hayat buldu. Anadoluda Şemsettin İtaki'nin Teşrihi Ebdan (bedenlerin diseksiyon) ve Amasyada 15.yy' da yazılan Şerafettin Sabuncuoğlunun Cerrahiyetül Haniye (hanlık cerrahisi), Konyalı Hacı Paşa'nın yazdığı Müntehabı Şifa (seçilmiş tedaviler) dönemlerine göre pozitivist görüşlerle yazılmıştır (13).



Şekil 2.2.1: Descartes ağrı yollarını şöyle tanımlıyor (Descartes, 1644): "...örnek olarak ayağın yanına ateş gelecek olursa, bu ateşin minik parçacıkları, bildiğiniz gibi çok hızlı hareket eder, bir ucu deride olan hassas ipi çeker ve ipin sonundaki çanı çalar (Nöropatik Ağrı Ersin Tan sayfa 19).

Nöropatik ağrı ile ilgili tarihte ilk kayıt İ.Ö.1250 yılına ait olduğu tahmin edilen bir tablette saptanmıştır. Tablette Hitit Kraliçesi Patuhepa, kocası III. Hattuşili' nin yanan ayaklarından yakınmaktadır (18). Bu tablette Kraliçe **"Eğer benim Güneşim ayağını yakan bu ateşten kurtulursa, Tanrı Ningal'e lapis lazuli saplı altın bir kap vereceğim"** diyordu. Nöropatik ağrı kavramından günümüz tıbbında kullanılan şekli ile ilk bahseden Weir-Mitchell olmuştur. Weir-Mitchell, Amerikan iç savaşında cerrahi travmalar sonrası çekilen ağrılar ile ilgili 1864 yılında yayınladığı **'Gunshot Wounds and other injuries of nerves'** adlı kitabında şöyle yazıyordu: **"...bir sinir yarasının maruz kalabileceği işkencelerin en korkuncu... hasarlı bölgelerden hasarsız bölgelere atlayabilir... en hafif bir dokunma hatta esinti bile ağrıyı şiddetle artırabilir ve bu doktora çok saçma gelebilir (Hatalı olarak hastanın temaruz yaptığı zannını doğurabilir).** 1965 yılında yayınlanan kapı kontrol kuramı ağrı araştırmalarında bir dönüm noktası oldu ve tüm eksikliklerine rağmen halen en kullanışlı açıklayıcı model olmayı kısmen sürdürmektedir. 1983'de Wall, hasara uğramış aksonların hem kendisi hemde ilgili arka kök ganglionlarında aktivite artışı gösterdi. Chaplan 1995'de hasarlanan bir

aksonda Na kanal sayısının hızla arttığını gösterdi. Artan Na kanal sayısı, spontan aferent boşalmılara zemin hazırlıyordu. Bu durumun klinik yansıması ‘hyperpathia’ idi. 1997 yılında Wall spinal düzeyde glutamat artışı olduğu ve kemirgenlerde glutamat reseptörlerinin bloke edilmesi ile nöropatik ağrının azaltılabileceğini gösterdi. Bu sonuçlar ağrı duyumunun ne nöroanatamik nede nörokimyasal olarak tek bir düzlemde ele alınamayacak kadar karmaşık olduğunu telkin etmektedir (19).

2.3. Nöropatik Ağrıda Mekanizmalar

Nosiseptörler sodyum, potasyum ve kalsiyum gibi iyon kanallarının yanı sıra aside duyarlı kanallar, bradikinin ve adreno reseptörler ile TRPV reseptörleri taşırlar. Duyarlılıkları inflamatuvar araçlar tarafından düzenlenir. Kapsaisine duyarlı olan vanilloid reseptörlerinin adı TRPV1 olarak değiştirilmiştir. Isının aktive ettiği TRP (Transiend Receptor Potantial) ailesi içinde TRPV1– 4, TRPM– 8, TRPA1 kanalları termo reseptörlerdir. TRPV1–2 zararlı sıcak, TRPA1 zararlı soğuk, TRPV3–4 ve TRPM–8 ise zararsız ısıya bağlı uyaranlar ile aktive olurlar. TRPV1 dermis, epidermis, Meissner korpüskülleri, keratinositler ve myelinsiz C liflerinde bulunurlar. TRPV1 taşıyan nöronların büyük kısmı NGF, TrkA, SP, CGRP gibi nöropeptidler taşırlar (20). H iyonları ve kapsaisin reseptörün aktivasyon eşiğini düşürerek etki ederler. Atmosferdeki ısı değişiklikleri nosiseptif uyaran haline gelir ve allodiniye neden olur (21).

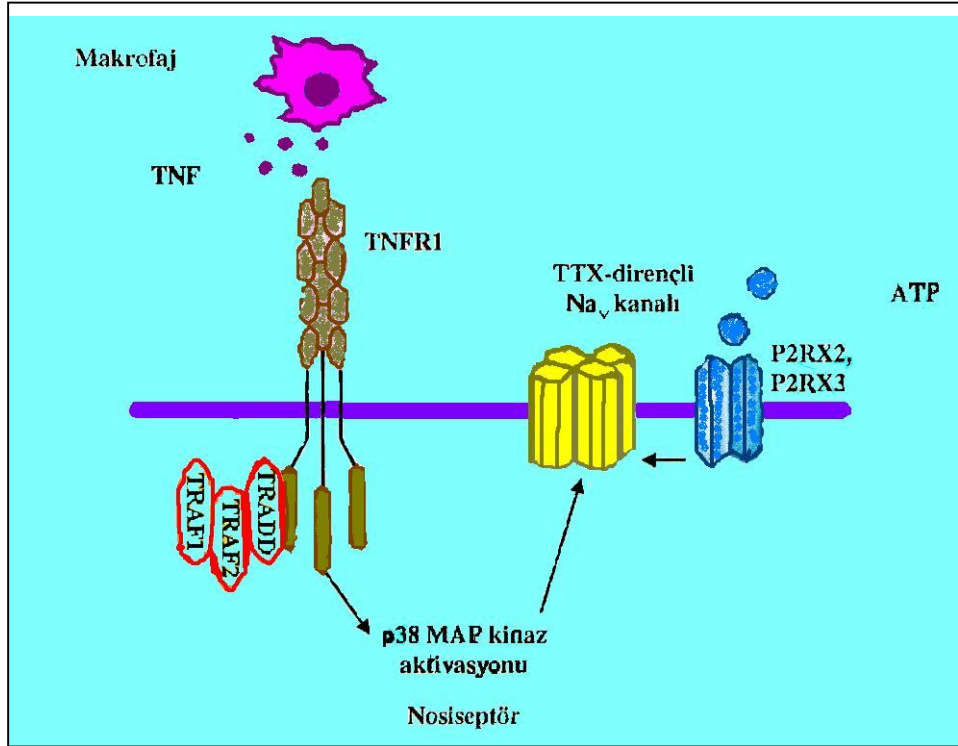
ATP’nin bağlandığı iyonotropik P2X reseptörleri ve metabotropik P2Y reseptörleri olmak üzere olmak üzere iki tip reseptör vardır. P2X reseptörleri ATP’nin bağlanmasıyla açılan katyon kanallarıdır ve 7 subtipi bulunur. Bu reseptörler hem perifer hemde santralde duyuşal sinyallerin iletilmesi ve işlenmesinde rol oynarlar. P2X3–4–7 nosiseptif süreçlerle ilgili alt gruplardır. P2X3 reseptörleri daha çok duyuşal liflerin periferik ve santral sonlanmalarında bulunur. Sinir hasarından sonra ATP düzeylerinde görülen artış DRG nöronlarda büyük ölçüdeki depolarizasyona sebep olur. Bu da hiperaljezinin gelişimine katkıda bulunur. Kronik enflamasyon P2X reseptör sayısında belirgin bir artışa yol açar, ATP uyarılması ile ağrı hipersensitivitesi yaratır. GDNF, NGF gibi nörotrofinlerde DRG nöronlarında P2X3 reseptör sayının artışına neden olurlar. P2X3–4–7 reseptörleri ise

serebral korteks, hipokampus, talamus, beyin sapı ve spinal korda yaygın olarak mikroglia ve astrogliaların üstünde bulunur. Sinir hasarından sonra arka boynuzda bulunan mikrogliaların sayısı P2X4 reseptör sayısı dramatik artar (22).

Ağrı iletimi ve nöropatik ağrı mekanizmalarında voltaj girişli Na kanalları da (VGSC) rol oynar. VGSC'lar tetrodoksine (TTX-r) verdikleri yanıtı yanıtı göre 2 gruba ayrılırlar. VGSC'larının 10 izoformu saptanmıştır. Nav 1.3'de diyabetik nöropati olgularında artış saptanmıştır (23). Nav 1.7'de mutasyon olan hastalarda ağrı duyusunda tam kayıp olmasına karşın derin duyu, dokunma, ısı ve diğer duyular tamamen normaldir (24). VGSC'ları ağrı ve doku enflamasyonuna eşlik eden hipersensitivitede anahtar rol oynarlar, özellikle A delta ve C nosiseptörlerin sensitize olmasına yol açarlar. Bu durum spontan boşalım, eşiklerin düşmesi, yanıtların değişmesi gibi tepkiler oluşturur. Bu tepkiler spontan ağrı, hiperaljezi ve allodini gibi nöropatik ağrı karakterlerini ortaya çıkarır (25). C liflerinin %90'ında Nav 1.9 reseptörleri bulunur. Sinir hasarından sonra Nav 1.3, Nav 1.7, Nav 1.8 ve Nav 1.9 periferik sinirler üzerinde artar (26). Normal koşullarda deşarj yinelenme eşiği tek bir deşarjın başlama eşiğinden fazladır. Ancak nöropatik ağrı koşullarında periferik sinirler üzerindeki VGSC'larının yoğunluğundaki artış her iki durumdaki eşikleri birbirine çok yakın hale getirir. Periferik sinir hasarından sonra mast hücreleri, nötrofiller, makrofajlar ve T hücreleri hasar bölgesinde toplanıp proliferer olur. Bu hücrelerden TNF- alfa(Tumor Necrosis Faktör alfa), IL-1beta(Interleukin 1-beta), histamin, PGE2(Prostoglandin E2) ve NGF(Nerve growth faktör) gibi duyuusal anormallikleri başlatan ve sürdüren faktörler salgılanır. Direkt aksonu aktive ederler ya da anterograd olarak DRG'lere taşınarak nöronun gen yapısını değiştirirler (27).

İnflamasyon sonucu zararlı uyaranlara duyarlı olan nosiseptörler, zararsız uyaranlara karşı da duyalı hale gelirler (28). Hasarlı bölgeden salınan kallikrein, bradikinin ve kallidin oluşmasına neden olur. Bradikinin doku permeabilitesinde artış, vasküler dilatasyon, duyuusal sinirlerin stimülasyonuna neden olur. Bradikinin etkisini B1–2 reseptörleri aracılığı ile gösterir. B1 reseptörü hasarlı dokularda etkisini gösterir. B2 reseptörü normal dokularda bulunur (29). Bradikinin, G proteinlerine bağlı reseptörler aracılığı ile hücre içinde fosfolipazları aktive eder. Fosfolipazlar da protein kinaz C'leri aktive ederler. Bunlarda Na kanallarını açarak nosiseptörlerde

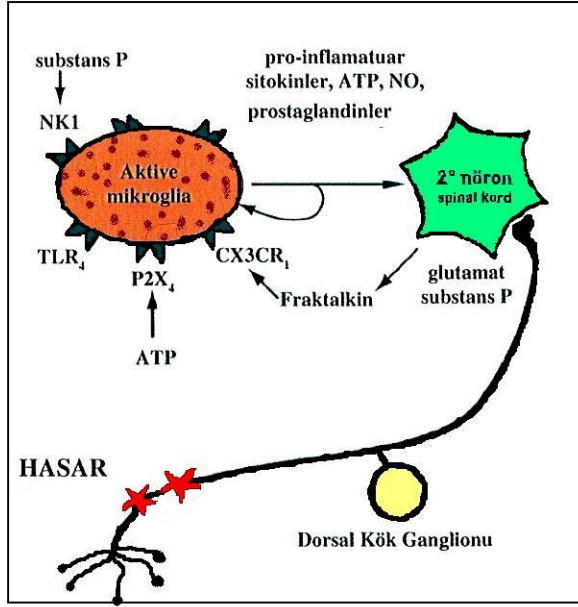
eksitasyona neden olurlar. Fosfolipaz A-2 araşidonic asidin üretilmesine neden olur. Araşidonic asid siklooksigenaz yolu ile prostanoidlere dönüşür. Bu ürünlerde ağrının oluşmasında, sürmesinde ve hiperaljezide rol oynar (30).



Şekil 2.3.1: TNF- α ve hücre içi sinyal yolağı: sensorial nöronlardaki TNF reseptörlerinin aktivasyonu ve TNF reseptör ilişkili faktörlerin (TRAF) toplanması mitojen aktive protein kinaz (MAP) p38 ve Jun N-terminal kinaz (JNK) fosforilasyonuna neden olur (Nöropatik Ağrı Ersin Tan sayfa 50’den modifiye edilmiştir).

Doku hasarı ile protein yapıdaki sitokinlerde ortama salınır. TNF- alfa, IL-1beta, IL-8 proinflatuar etkili iken, IL-4-10-13 antiinflatuar etkilidir. Proinflatuar olan sitokinler nöropatik ağrı oluşumuna neden olurlar. IL-1beta’nın deney hayvanlarında uzamış hiperaljezi ve allodiniye neden olduğu görülmüştür (31). IL-1beta reseptörüne bağlanınca bir transkripsiyon aktörü olan NF-kB’nin (nükleer faktör kB) nücleusa geçmesine neden olur. Böylece enflamasyon ve nosisepsiyonla ilgili genlerin transkripsiyonu ve NO (nitrik oksit), BK, PG ve proinflatuar sitoinler üretilir. IL-1beta sıcak uyarılara karşı artmış yanıtlara yol açabilir (32). TNF-alfa DRG’da nöropatik ağrı başlatabilir. Makrofajlar growth factor denilen NGF (Nerve Growth Factor), BDNF(Brain Derived Neurotrophic Factor) ve T-4-5 (Neurotrophin 4-5) nörotrofinleri salgırlar. NGF miyelinsiz C

lifleri, BDNF Agama lifleri, NT-3 ise Abeta lifleri için önemlidir. NGF seçici olarak TrkA reseptörüne, NT-3 ise TrkC'ye bağlanır. TrkB ise hem BDNF hem de NT-4-5'i bağlar (33). NGF TrkA reseptörüne bağlanınca TrkA' yı kodlayan gende mutasyon yaparak ağrıya karşı konjenital duyarsızlık oluşturduğu saptanmıştır. NGF pepdiderjik C liflerinde aşırı BDNF yapımına neden olur.



Şekil 2.3.2: Mikroglial hücrelerin aktivasyonu ve ifade ettikleri reseptörler (Bu şekil Glia Moalem ve ark., 2006 "Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain" isimli makalesinden modifiye edilerek hazırlanmıştır (Nöropatik Ağrı Ersin Tan sayfa 52'den modifiye edilmiştir).

Medulla spinalisin arka boynuzu duysal aferent impulsların module edildiği ve üst merkezlere yönlendirildiği önemli bir merkezdir. Arka boynuzda Rexed laminaları denen fonksiyonel olarak ayrılan farklı laminalar vardır.

Nosiseptif bilgileri taşıyan uyarılar tip 1 C lifleri lamina I ve II'ye ulaşırlar. Tip 2 C lifleri ise lamina II' de sonlanır. Delta lifleri lamina I-IV-V'de sinaps yapar. Lamina I nöronların çoğu ağrı ve zararlı soğuğa karşı spesifiktir. Lamina IV-V'deki nöronlar hem zararlı hemde zararsız uyarılara hassastır. Lamina I'de ve Lamina V'deki ikinci duysal nöronlar traktus spinotalamikusu (TST) oluştururlar. Bu traktus lateralde yükselerek talamusun lateral çekirdeklerine ulaşır. Buradan da primer duysal korteks ve insular kortekse devam eder (34). Lamina I'deki ikinci duysal nöronların önemli bir kısmı traktus spinomezensefalikus'u oluşturarak

mezensefalon, pons ve medulla gibi supraspinal merkezlerde bulunan periakvaduktal gri cevher ile parabrakial nukleus'ta sonlanırlar. Buradan amigdala ve hipotalamusa giderler. Periferden iletilen nosiseptif duyular medulla spinaliste arka boynuzunda bulunan voltaj girişli kalsiyum kanallarının (VGCC) aktive olması ve bunun sonucu olarak presinaptik sinir ucunda Ca girişine neden olur. Bu durumda glutamat ve SP vezikülleri sinaptik aralığa boşalmasını sağlar. Postsinaptik duyuşal nöron içine Ca iyonu girer. Fosfokinaz enzimi aktive edilir. Bu sırada ikinci duyuşal nöron aktive edilmiş GABAerjik internöronların NMDA reseptörlerine de bağlanarak GABAerjik internöronların inhibitör etkilerini azaltır. Nöropatik ağrı durumunda hücreye sürekli Ca girişine neden olur. Arka boynuz ağrı belleğinin ilk oluştuğı en önemli bölgedir. 1962 kapı kontrol teorisi modelinin de burada etkin olduğı öne sürölmüştür (35).

Arka boynuzda hem inhibitör hem de eksitator internöronlar bulunur. Bu nöronlar periakvaduktal (PAG) gri madde, limbik yapılar ve hipotalamustan lifler alır. Raphe nukleusu, nucleus seruleus ilede ilişkilidir. Bu merkezler rostral ventromedial medulla'da (RVM) birleşerek spinal aktivitenin modölyasyonunda rol oynarlar (36). PAG ve RVM spinal kord arka boynuzu üzerinde hem inhibitör hem de eksitator etkilere sahiptir. PAG-RVM arasındaki yolak ağrı modölyasyon sisteminin temelidir. Serotonin farklı reseptörler üzerinden dual etkilere sahip bir monoamindir. Presinaptik 5HT1B/D reseptörleri primer aferent liflerden salgılanan nörotransmitterleri inhibe ederek antinosiseptif etki gösterir. 5HT3 reseptörleri lamina I'deki sonlanmalarda bulunur. C lifleri ile Agamma liflerinin çoğunda 5HT3 reseptörü bulunur. 5HT3 reseptörlerinin nöropatik ağrıda allodiniden sorumlu olduğı gösterilmiştir (37). 5HT3 reseptörü VGCC'nin yavaş ve uzun süre açık kalmasını sağlar. Sitoplazmik Ca düzeyi artar ve nörotransmitter miktarı arttırır.

NE presinaptik α_2 reseptörler vasıtasıyla arka boynuzdaki nosiseptif iletimi inhibe eder. Primer aferentler ve lamina I' deki nöronlarda hem D1 hem de D2 dopamin reseptörü taşırlar. D2 reseptörleri nörotransmitter salgılanmasını inhibe ederek antinosiseptif etki gösterir. D1 reseptörleri ise nosiseptif etkiye sahiptir. Dopaminin etkisi lokal konsantrasyonuna bağlıdır. Düşük dozlarda D2 reseptörleri aktive olduğı için antinosiseptif etki, yüksek dozlarda D1 reseptörleri aktive olduğı için nosiseptif etki ön plana çıkar. İnen inhibitör yollarda 3 tip opioid reseptörü (OR) vardır. Bu reseptörlerin % 75'i C liflerinin presinaptik sonlanmalarında yer alır.

Aktive olduklarında dorsal boynuzda presnaptik uçtan nörotransmitter salgılanmasını inhibe ederler. OR'nin Abeta lifleriyle iletilen taktıl duyular üzerine etkisi yoktur. Raphe nükleusu, PAG ve lokus seruleusda yaygın şekilde OR içerirler.

Bir sinir hasarından sonra ortaya çıkan tüm ürünler ve etkilenen tüm yapılar glial aktivasyona direkt ya da indirekt yolla katkıda bulunurlar. Hasarlı nöronlardan HSP (heat shock protein)'lerin artışına yol açar. Bu da glial TLR (toll-like receptor)'lerin sürekli aktivasyonuna neden olur. Bu reseptör ailesi immun sistemi aktive eder. HSP'lerin artışı TLR-2-4 artışı ile gliaların aktivasyonu ile nöropatik ağrının devamını sağlar. Sinir hasarı sonrasında ATP alt reseptörlerinden P2X4 reseptör sayısında artış görülür. Allodini'yi düzenler. Fakat P2X4 reseptörlerindeki bu artış periferik enflamasyon durumlarında görülmez. Buda klasik antiinflatuarların nöropatik ağrıda ekisizliğini açıklar. Glial P2X4 reseptörlerinin aktivasyonu BDNF salgılanmasıyla GABAerjik ve glisinerjik internöronlarda dizinhibisyonu ile nöronal eksitasyona neden olur. Prefrontal korteks, anterior singulat korteks ve insular korteks, primer duysal korteks, talamus ile amigdala ve hipokampus ağrının işlenmesi ve yanıtlarındaki görevli beyin bölgeleridir. Somatosensoryal yolların uzun süreli plastik değişiklikleri nöropatik ağrının oluşumundan sorumludur. Piramidal hücreler dışında kalan hücreler genellikle GABA içeren inhibitör hücrelerdir. Amigdala korku ve anksiyete gibi ağrıya karşı verilen emosyonel tepkilerde etkilidir. Lysophosphaditic asit (LPA) nöropatik ağrı yapan substanlardan biridir. Schwan hücreesindeki LPA-1 reseptörleri demiyelinizasyonu tetikler. Sinir hasarında Schwan hücrelerinden kalpain salgılanır. Bu poteaz proinflatuar kaskadı hızlandırır. Devamında TNF-alfa ile IL-1beta'nın yönettiği matriks metalloproteinazları (MMP) tetiklenir (38).

Günümüzde 5 farklı nöropatik ağrı mekanizması sıralanmıştır. Bunlar: 1- Periferik sensitizasyon, 2- Ektopik deşarj, 3- Abeta liflerinin reorganizasyonu, 4- Santral sensitizasyon, 5- Spinal korddaki inen modulatuar ağrı yollarındaki değişikliklerdir.

Periferik sensitizasyon

Periferik sensitizasyona yol açan mekanizmalar bir periferik sinir ya da doku hasarından sonra gelişen olaylar kaskadını izler. Hasarlı hücrelerden H iyonları ve ATP açığa çıkar. H iyonları ASIC-1 reseptörü ile etkileşerek TRPV-1

reseptörlerinin sensitizasyonuna neden olur. P2X3 reseptörleri sinir uçlarını depolarize eder. İnflamatuar mediatörler ve sitokinler salınır. Bunlara yanıt olarak sinir uçlarından SP ve CGRP gibi substanslar salgılanır. SP mast hücrelerin üzerinde bulunan NK-1 reseptörlerine bağlanarak histamin salgılanmasına neden olur ve hiperaljezi yayılır. Bu artmış duyarlılık uyarılma eşiklerini düşürerek atmosfer ısı değişiklikleri ve kan damarlarının pulsasyonları ile tetiklenen görünüşte stimülasyondan bağımsız spontan ağrı durumlarına neden olur (39).

Ektopik deşarj

Ektopik deşarjlar hem periferik sinirden hem de sinir hücresinin gövdesinden kaynaklanabilir. Sorumlu tutulan yapı VGCC'dır. Sinir hasarıyla artan Nav 1.3, Nav 1.7, Nav 1.8 ve Nav 1.9 kanallarında olaya katılır. Özellikle Nav 1.3 kanalları önemli rol oynar (35). Ossilasyona sahip nöronlar ektopik deşarjlar yaratır. Nav 1.3 kanalları bu mekanizmaya katkıda bulunur. Ektopik deşarjlar sadece hasarlı sinirden değil komşu sağlam C liflerinden de çıkabilir. Myelinli lifler myelin tabakası sayesinde bu tip uyarılardan korunurlar (40). Hasardan sonra salgılanan NGF'nin hedef dokuya yeni kollateraller sayesinde efaptik geçişler olabilir.

Abeta liflerinin reorganizasyonu

Sinir hasarından sonra afferent nöronların hem periferik, hemde santral kısımlarında aksonal filizlenmeler ortaya çıkar. NGF sağlam sinirlerin üzerindeki TrkA reseptörlerini etkileyerek DRG'nin proteinler, BDNF ve GDNF gibi nörotrofinlerin salgılanmasını sağlar. Bu uyarılar arka boynuzun derin laminalarında (III-IV) Abeta liflerinde filizlenme sürecini başlatır. Lamina III-V'de sonlanması gereken terminallerin superfisial tabakalara doğru ilerlediği ve buralarda normalde A delta ve C liflerinden nosiseptif input olarak zararlı bilgileri supraspinal merkezlere taşıyan ikinci duyuşal nöronlarla sinaps yaptıkları saptanmıştır. Sonuçta allodini oluşur (41).

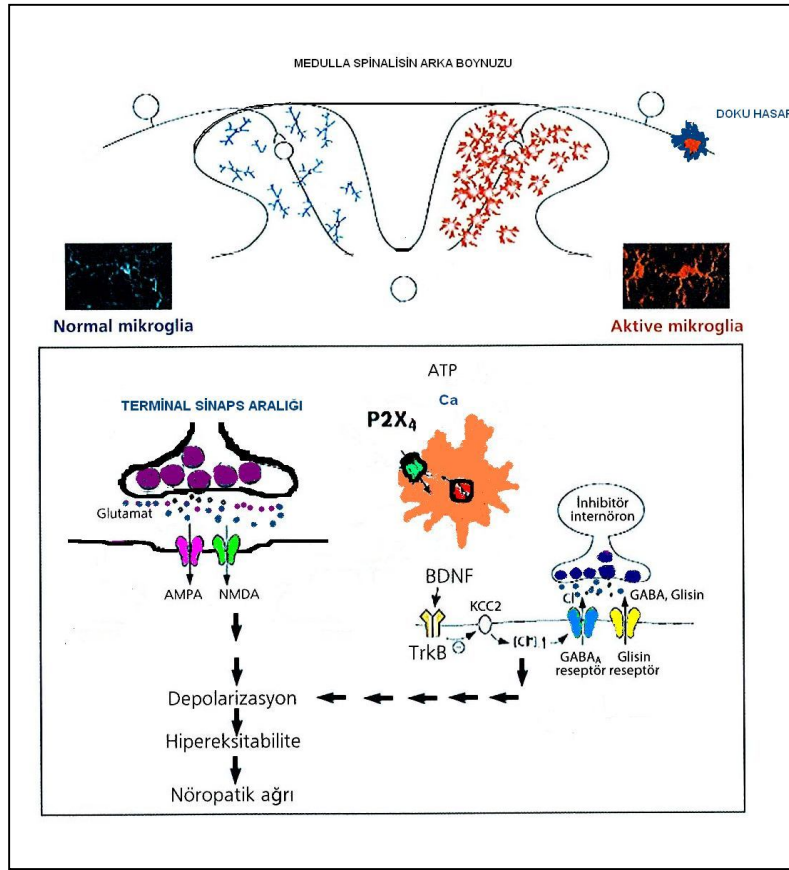
Santral sensitizasyon

Taktil uyarılara ait duyuşal nöronlar sadece glutamatı nörotransmitter olarak kullanırken nosiseptörler glutamat ile SP ve BDNF' yi de nörotransmitter olarak kullanırlar. VGCC'larının aktive olarak presinaptik sinir ucuna Ca girişi başlar. Glutamat ile SP ve BDNF salınır. Glutamatın NMDA (N-methyl-D- aspartate) ve

AMPA (A-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole) reseptörlerine bağlanması postsnaptik uca Ca girişine neden olur. SP' nin NK-1 reseptörlerine bağlanması ile PKC'nin aktive olması sağlanır. BDNF de TrkB resptörlerini aktive ederek PKA'yı aktive eder. İkinci duyusal nöron aktive olur. Presnaptik aralığa daha çok glutamat salınır. GABAerjik nöronlar seçici apoptozise uğrar. Periferde ağrı algılanır (42). Santral sensitizasyondan sonra eşik altı inputlar kolaylıkla aksiyon potansiyeli oluşturabilir (43). NK-1 reseptörü taşıyan lamina I'deki spinotalamik ya da spinoparabrakial nöronlar aktive olur. Geniş çaplı DRG nöronları SP ve BDNF barındırmaya başlar ve bu da taktil afferentlerin santal sensitizasyon geliştirme kapasitesini artırır. Wind up, nosiseptörlerin yinelenen aktivasyon sonrası arka boynuz hücrelerinde progresif olarak artan aktivitedir ve çoğunlukla C liflerinin ativasyonu ile ilişkilidir. Glutamat ile SP kullanan C liflerinin düşük frekansta (<5 Hz) yinelenen uyarımı sonucu arka boynuz nöronlarından çıkan aksiyon potansiyellerinde progresif bir artışla karakterize, aktivite bağımlı plastisitenin bir formudur. Long term potentiation (LTP) öğrenme ve bellekle ilgili hipokampal nöronlarda tanımlanan, kısa süreli tetanik (1000 Hz) uyarımla tetiklenerek artmış yanıtlar oluşturur. Glutamat ile SP ve BDNF arka boynuz nöronlarında LTP'nin oluşmasında rol oynar. LTP oluşması arka boynuzda NK-1 içeren lamina 1 nöronlarında NMDA reseptörleri ile NK-1 etkileşmesi AMPA reseptörlerini aktivasyonunu gerektirir. Wind up santral sensitizasyon sonucu gelişen fonksiyonel değişiklikleri yansıtırken, LTP santral sensitizasyona bağlı yapısal değişikliklerden kaynaklanır. C liflerinin yinelenen ateşlenmesi Wind up fenomenine yol açarken, yinelenen wind up epizodları ise LTP'yi tetikler (44).

Spinal korddaki inen modulatuar ağrı yollarındaki değişiklikler,

Ağrının inen modülasyonunda salgılanan serotonin, norepinefrin ve dopamin farklı reseptörlerle nosisepsiyonu kontrol ederler. Antinosisepif etkiler presinaptik 5-HT1B (serotonin), α -2 (norepinefrin), ve D2-3 (dopamin) reseptörleri tarafından düzenlenir. Özellikle beyin sapı ve spinal korda opioid reseptörleri antinosisepsiyonda rol oynarlar (45).



Şekil 2.3.3: Spinal kord arka boynuz aktive mikrogliyanın nöropatik ağrı oluşumundaki rolü (Nöropatik Ağrı Ersin Tan sayfa 52’den modifiye edilmiştir).

2.4-Nöropatik Ağrının İmmünolojisi

Nöropatik ağrı sinir sisteminde yapısal bozukluklar nedeni ile oluşan kronik ve kompleks bir ağrıdır. Bu süreçte immün sisteminde rol aldığı kabul edilir. Makrofaj, T lenfosit, nötrofil, mast hücresi, mikrogliya, astrositler rol alan hücrelerdir. Wallerian dejenerasyon ince sinir liflerinde ilk 24, kalın liflerde ise 48 saat içinde aksoplazma ve aksolemmanın bütünlüğünün bozulması olarak bilinir. Hasar sonrası Schwann hücreleri ilk 2 gün içinde myelin protein sentezini sınırlar. Wallerian dejenerasyonda sitokinler, nörotrofik faktörler immünolojik molekülün gen ifadesinde artış olmaktadır (46). Sensorial aksonlarda hasar gelişmeksizin nöropatik ağrının ortaya çıkabileceğinin kanıtlanması ile immün sistem-nöropatik ağrı ilişkisi desteklenmiştir. Sinir hasarı sonrası makrofajlar hasarlı alana gelirler. Makrofaj ve Schwann hücreleri matriks metalloproteazları (MMP) salgırlar. Bradikinin, CGRP (calsitonin gene-related peptid), SP, NO (nitrik oksit) olaya katılır. NGF ve BDNF’nin nöropatik ağrı gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Artan NGF’ün primer aferent nosiseptörlerin termal ve kimyasal uyarılara karşı sensitiviteyi

arttırdığı gösterilmiştir (47). Arka boyuzda SP, CGRP molekülleri artmıştır. BDNF farelerde allodini ve termal hiperaljeziyi indüklemektedir (48). Literatürde BDNF'nin antinosiseptif etkilerinde olduğu vurgulanmaktadır.

Sitokinler hücreler arası iletişimde görev yapan protein ve glikoprotein yapısında moleküllerdir. Kemokinler ise farklı hücreleri belirli alanlara çağıran moleküllerdir. Bunlardan TNF- alfa, IL-1beta, IL-6-12-18, LIF (leukemia inhibitory factor) proinflamatuvar iken IL-10, TGF-beta1 antiinflamatuvar sitokinlerdir. Hasar ile tetiklenen makrofaj invazyonu, DKG'dan salınan ligand-1 ve CCL2 tarafından tetiklenir. Hasardan 1 hafta sonra MHC II işaretli makrofaj yoğunluğu artar. DKG'daki bir diğer yolda purinerjik P2 reseptörleridir. Hasarlı sinir liflerinden salınan ATP sensoryal nöronlar ve immün hücreler üzerinde yerleşimli purinerjik hücreleri aktive etmektedir. Bazı purinerjik reseptörlerin A delta ve C lif aktivitesini azalttığı bildirilmiştir (49).

Sinir hasarı sonrası mikrogial aktivasyon p39 MAP kinaz ve hücre dışı kompleks sinyal iletim sistemleri aracılığı ile gerçekleşmektedir. Spinal mikrogial aktivasyona aracılık eden yollar, CXCR1 üzerinden etkili fraktalkin, CCR2 üzerinden etkili CCL2 ve Toll like reseptörlerdir (50). Fraktalkinin intratekal enjeksiyonu mekanik allodini ve termal hiperaljeziye neden olabilmektedir. Bradikinin TNF, IL-1 salınımına neden olmaktadır. NO (nitrik oksit) hem santral hemde periferik mekanizmalarla hiperaljezi gelişiminde rol oynamaktadır (51). Periferik sinir hasarı oluşturulduktan sonra noradrenerjik aksonların dorsal kök ganglionuna doğru tomurcuklandıkları ve duysal nöronların etrafında yerleştikleri gösterilmiştir (52). Nöronal hasar, kutanöz afferent liflerde alfa-1 ve alfa-2 adreno reseptörlerde ekspresyona ve bu nöronlarda adrenerjik sensitiviteye; sempatik postganglionik lifler ve afferent nöronlar arasında patolojik adrenerjik tomurcuklanmaya yol açar. Noradenalin, komşu efferent liflerden salınır ve hasarlı primer afferent nörona depolarizasyona ve ektopik ateşlenmeye neden olur.

2.5- Nöropatik Ağrı Nedenleri ve Sınıflandırması

Nöropatik ağrının en sık nedeni periferik sinir hastalıklarıdır. Küçük liflerin tutulduğu durumlarda polinöropati tanısını koymak zor olabilir. Diabetes Mellitus(DM), hipotiroidizm, böbrek yetmezliği, hemodializ, karaciğer hastalıkları,

alkol, vitamin eksiklikleri (tiamin, piridoksin, B12...), ağır metaller (arsenik, talyum, kurşun, altın, civa...), ilaçlar (sisplatin, taksoidler, vincristin, metronidazol, aminodaron, nitrofrantoin, hidralazin, izoniazid...), enfeksiyonlar (HIV, varisella zoster, HBV, HCV, HTLV-1, lepra, lyme), demiyelizan inflamatuvar hastalıklar (Guillain Barre Sendromu, kronik inflamatuvar demiyelizan polinöropati), kollajen doku hastalıkları, vaskülitler (romatoid artrit, sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus, sarkoidoz), paraproteinemilerde (monoklonal gammopatiler, kriyoglobulinemi, amiloidoz), kanser ve tedavisine bağlı nöropatiler (sisplatin, taksoidler, vinkristin), radyoterapi, kalıtsal polinöropatiler (Charcot-Marie-Tooth, fabry, familial amiloid, porfiri) trigeminal ve glossofarengeal nevraljiler, tuzak nöropatileri periferik nedenlerlerdir (53). Santral nedenler içinde ise; spinal kord yaralanması, inme, multipl skleroz, Parkinson hastalığı, santral malignite sık görülen nedenler arasında yer almaktadır.

2.6- Nöropatik Ağrı Semptomları ve Skalaları

Ağrı, koruyucu bir role sahiptir. Sinir sistemi hasarına bağlı olarak ortaya çıkan belirtiler bir dizi negatif ve pozitif semptomların çeşitli kombinasyonlarını içerir. Negatif semptomlar duyu modalitelerindeki kayıpları içerir. Analjezi, hipoaljezi, anestezi, hipoestezi negatif semptomlardır.

Analjezi: Normalde ağrılı olan bir uyararla hiç ağrı duymama,

Hipoaljezi: Normalde ağrılı olan bir uyararla normalden daha az ağrı duyma,

Anestezi: Bir uyararla hiç bir his duymama,

Hipoestezi: Bir uyararla normalden daha az bir his duyma

Pozitif semptomlar ise normalde ortaya çıkmayan, uyarıcı bir belirti olarak veya hastalık, hasar durumlarında ortaya çıkan duyguları içerir, örneğin yanma hissi, ağrı, uyuşma, karıncalanma hissi gibi (54). Bunlar:

Dizestezi: Spontan olarak veya bir uyararla, ağrılı bir his duyma,

Parestezi: Spontan olarak veya bir uyararla ağrılı olmayan bir his duyma,

Hiperaljezi: Ağrılı bir uyararı normalden daha ağrılı duyma,

Hiperestezi: Bir uyararı normalden daha fazla hissetme,

Allodini: Normalde ağrılı olmayan bir uyararla ağrı duyma,

Nöropatik ağrılı hastalar ağrıyı yakıcı, vurucu, batıcı, delici, zonklayıcı, elektrik çarpması şeklinde tanımlarlar. Nöropatik ağrı spontan ağrı veya ağrıya aşırı duyarlılık şeklinde olabilir. Nosiseptör C liflerindeki spontan aktivite bir yandan sürekli yakıcı ağrıya neden olurken bir yandan arka boynuz nöronlarını da duyarlılaştırır. Kalın miyelinli A liflerinin spontan aktivitesi ise spontan paretezilerden sorumludur ve santral duyarlılık geliştikten sonra dizestezi ve ağrının da kaynağı haline gelirler. Uyarılan ağrı ise hiperaljezi ve allodini olarak sergilenir. Ağrı şiddeti için kullanılan ölçekler görsel analog ölçek, sayısal derecelendirme ölçeği ve sözel derecelendirme ölçeği bilinen tek boyutlu ölçeklerdir. Çok boyutlu anketler içinde ağrıyı en ayrıntılı sorgulayan ağrı anketi McGill Ağrı Anketidir. Nöropatik Ağrı anketi ve LANSS (Leed Assessment of neuropathic symptoms and signs scala) nöropatik ağrıyı nosiseptif ağrıdan ayırt etmek için geliştirilmiş ölçeklerdir. LANSS, Türkçe için geçerliliği yapılmış bir test olup 5 soru ve 2 klinik muayeneden oluşmaktadır (12).

2.7-İnce Lif Nöropatisi

Küçük çaplı miyelinli ve miyelinsiz liflerin etkilendiği yaygın periferik nöropati olarak tanımlanmaktadır. Başlıca ağrı, ısı, otonomik fonksiyon bozukluğu da eşlik edebilmektedir. Deri mekanoreseptörler, termoreseptörler ve ağrılı uyaran taşıyan nosiseptörlere sahiptir.

Hasara uğramış ince lifler, muhtemelen de nosiseptörlerin anormal sayısı ve paternde aksonal deşarjlara neden olduğu şeklinde düşünülmektedir. İnce lif nöropatisi hem pozitif hem de negatif duysal semptomlara sahip olabilirler. Özellikle ayaklarda karıncalaşma, iğnelenme, batma, yanma hissi ya da keskin, vurucu ağrıya neden olurlar. Zamanla pozitif nöropatik semptomlar azalır ancak uyuşukluk artar. Nörolojik muayenede ağrı ve ısı duyusu etkilenen ekstremitelerde azalmıştır. Otonomik liflerin tutulumuna bağlı ayaklarda hipohidroz, ereksiyon disfonksiyonu, kuru göz, kuru ağız, deride vazomotor değişiklikler görülebilir. Otonomik tutulum ince lif nöropatisinde geç dönemde gelişir. İstisnası amiloidozdur. Amiloidozda erken dönemde otonomik sinir sistemi tutulumu görülür.

İnce lif nöropatisinde 4 farklı tutulum görülür. En sık nedenler: DM, amiloidoz, alkole bağlı, nütrisyonel nöropatiler, herediter duysal ve otonomik nöropatilerde görülen, ilerleyen dönemde kalın lif tutulumunda eklendiği

paterndir. Duyu kaybı veya sensorimotor nöropati gelişir. Ayrıca otonom sinir sisteminin ön planda etkilendiği DM, amiloidoza eşlik eden nöropati, ince lif tutulumu ile sınırlı (idiopatik) nöropati, iyileşme ile sonuçlanabilen toksik, DM, alkolik nöropatide de ince lif tutulumu gösterilmiştir. Kantitatif duyu testleri (KDT) sıcak, soğuk hissi, vibrasyon, sıcak-soğuk ağrı eşiklerini değerlendiren bir grup testtir. İnce lif nöropatilerinde sıcak-soğuk duyu eşiklerinin bozulmuş olması, buna karşın vibrasyon duyu eşığının korunmasıdır (55). Deri kan akımı pletismografi ya da lazer-doppler tekniği ile ölçülebilir. Çalışmalarda diabetik hastalarda anormal olarak artmış deri kan akımı bulunmuştur (56).

Epidermis ile dermis içerisindeki sinir lifleri immünohistokimyasal olarak değerlendirilir. Biyopsi genellikle ayak bileğinde lateral malleolun 10 cm üzerinden ya da uyluk proksimalinden alınsa da değerlendirilmesi gerekli soruna göre herhangi bir deri bölgesinden de alınabilir. 3–5 mm' lik biyopsiler yeterlidir. Kantitatif değerlendirme yapılarak milimetre başına düşen lif sayısı hesaplanır. İnce lif nöropatilerinde epidermal sinir lifi sayısında azalma görülür.

Elektrodiagnostik çalışmaların normal olduğu ince lif nöropatili hastalarda deri biyopsisi yapılmalıdır. Elektrofizyolojik çalışmaları anormal olduğu durumlarda büyük lif tutulumu vardır ve deri biyopsisine gerek yoktur. İnce lif nöropatisi idiopatik, metabolik-nutrisyonel, toksik, amiloidoz, inflamatuvar ve hereditör başlıklarında incelenmektedir. İnce lif nöropatisi görülme sıklığı açısından değerlendirildiğinde DM ön sıradadır.

Diyabette ilk etkilenen lifler genellikle ince liflerdir. Bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozunun da ince lif nöropatisine neden olduğu son birkaç yıl içerisinde gösterilmiştir (57). Yakın zamanda 2 saatlik oral glukoz tolerans testin laktoz metabolizmasındaki bozukluğu ağırlı ince lif nöropatisini tespit etmede açlık kan şekeri daha üstün olduğu gösterilmiştir (58). Nedeni aydınlatılamamış polinöropatisi olan hastalarda açlık kan şekeri ya da Hb A1c düzeyleri ile sınırlı kalmamak, oral glukoz tolerans testi ile 2 saatlik kan şekeri değerini görmek gerekir.

Vitamin B1–6 eksikliği ağırlı nöropatiye neden olabilir. Trigliserid düzeylerinin 800 mgr/dl'nin üzerinde olduğu hiperlipidemi de ince lif nöropatisi ile birlikte bildirilmiştir (59). Kronik alkol kullanan kişilerin %60'nda periferik nöropati gelişmektedir. Metronidazolün de izole ince lif nöropatisi yaptığı bildirilmiştir.

Vincristin, taksol, zalsitabin, dideoksinozin ve sitavudin ağırlıklı olarak ince liferin etkilendiği nöropatiye neden olurlar (60). Hem kazanılmış hem de ailesel amiloidoz ince lif nöropatisine neden olur. Otonomik sinir istemi, kalın lif tutulumunda görülebilir. HIV enfeksiyonu: Çoğunlukla ayaklarda ağırlı nöropati tablosu görülür. Deri biyopsisinde intraepidermal sinir lifi sayısında azalma göstermektedir (61). Herediter nöropatiler, en sık duysal ve otonomik polinöropati tipi görülür. Ağırlı nöropatidir. Fabry Hastalığı; X'e bağlı geçen, ağırlı duysal nöropatidir. Lizozomal alfa-galaktosidaz A enzim eksikliğine bağlı beyin, sinir, deri, kalp ve böbreklerde glikolipid birikimi sonucu ortaya çıkar. C ve A delta liflerinin kaybolduğu gösterilmiştir. Tangier Hastalığı; otozomal resesif geçişli, yüksek dansiteli lipoproteinlerin herediter eksikliği ile karakterizedir. Turuncu renkte tonsiller, hepatosplenomegali sıklıkla saptanır. İnflamatuvar Hastalıklar; bazı idiyopatik ince lif nöropatili hastalarda intravenöz immünglobulin ile düzelmeler bildirilseler de henüz otoimmün etiyoloji ve intravenöz immünglobulin kullanılmasını destekleyecek yeterli çalışma yoktur (62). Sjögren Sendromu; Bağ dokusu hastalıkları arasında en sık ince lif nöropatisi yapandır (63). Vaskülit; nadiren bildirilmiştir. Çölyak Hastalığı; nedeni bulunamayan ince lif nöropatili hastalarda anti-gliadin antikorlarına bakılmalıdır.

Eritromelalji: Sıcaklık veya egzersiz tarafından tetiklenen, ellerde ve ayaklarda şiddetli yanma ve eritemle karakterize nadir görülen otozomal dominant bir nöropatidir. Ataklar şeklinde ortaya çıkar. Dorsal kök ganglionlarında ve sempatik ganglion nöronlarında eksprese edilen voltaj kapılı sodyum kanallarını kodlayan SCN9A genindeki mutasyonlara bağlıdır. Otonomik testlerde anormal adrenerjik ve sudomotor fonksiyon tespit edilir (64).

İnce lif nöropatisinde altta yatan nedeni tedavi etmek en iyi tedavi stratejisidir. Nöropatik ağrıda, tek ilaç % 30–50 ağrı azaltılmasını sağlar. Genellikle trisiklik antidepressanlar (TSA) ve antikonvülsanlar ilk tercih edilen ilaçlardır (65) Kapsaisin krem, P maddesinin duyu sinir terminallerinden salınarak tükenmesini sağlar. Ağırlı diyabetik nöropatide güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir (66).

2.8-Ağrılı Nöropatiler

Bu grup nöropatilerin büyük bir bölümünün “idiopatik” olarak adlandırılması ve tedavi olanaklarının kısıtlı olması hekimin önüne çıkan önemli bir engeldir (67). Diyabet, HIV, CMV, GBS, Arsenik, Talyum, organik P, Isoniazid, Amiadaron, Disulfiram, kemoterapik ajanlar, paraneoplastik sendrom, paraproteinemi, alkol, Beriberi, Pellegra, Fabry hastalığı, Porfiri, HSAN 1, Kriyoglobulinemi, Sjögren Sendromu, Disglobülinemi de ağrılı nöropatiler saptanmıştır. Ağrılı nöropatilerde de, başlıca ince miyelinli ve miyelinsiz liflerin tutulması rol oynar (68).

2.9- Otonom Bozuklukların Eşlik Ettiği Nöropatiler

Periferik sinirlerin ince liflerini tutan nöropatilerde otonom bulgular görülür. Diyabet, amiloidoz, paraneoplastik, bazı herediter ve toksik nöropatiler en sık otonom tutulum yapan periferik sinir sistemi hastalıklarıdır. Diyabetik otonom nöropati (DON)’de ortostatik hipotansiyon, GİS’de motilite bozuklukları, mesane yakınmaları, kabızlık, impotans, epizodik ishal ve gustatuvar terleme sık görülür. Amiloidoz, Sjögren hastalığı otonom bozuklukların eşlik eder. Akut ya da subakut otonom nöropati (AON) ya da pandisotonomi sık görülmeyen ve primer olarak periferik otonomik sinirleri etkileyen ayrı bir antitedir. Sıklıkla viral prodromu takiben ortostatik hipotansiyon, anhidroz, parasempatik yetmezlik ve GİS fonksiyon bozukluğundan oluşan jeneralize otonomik yetmezlik görülür. Sural sinir biyopsilerinde myelinli ve miyelinsiz liflerdeki azalmayla birlikte mononükleer hücre infiltratları görülmüştür. Nikotinik ganglionik AchRa-3 altbirimlerine karşı antikorun gösterilmesi immün aracılı mekanizmaları düşündürmektedir. IVIG tedavisine iyi yanıtlar alınmaktadır. Ailesel disotonomi otozomal resesif geçişli 9q31-q33 kromozomunda 2 mutasyon sonucu oluşan duysal ve otonomik nöropatidir (69).

2.10- Diyabetin Tanımı ve Sınıflandırılması

Diabetes Mellitus (DM) hakkında yazılı ilk bilgilere milattan önce (MÖ) 1550 yıllarına ait Ebers papirüslerinde rastlanmaktadır. Bu papirüslerde bol su içme ve bol idrara çıkmayla giden hastalıktan bahsedilmektedir. Gene MÖ. 600 yıllarına

ait yazılı “**Charak Samhita** ” isimli tıp kitabında “ **Madhumeh**” adı verilen bir hastalık anlatılmaktadır. Bu hastaların kilolu, çok su içen, çok idrara çıkan, hızla zayıflayan ve idrarlarına karıncaların toplandığı belirtilmekte ölümler ağzlarının koktuğu vurgulanmaktadır. DM, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren kronik bir metabolizma hastalığıdır (70). Genetik ve çevresel faktörlerden dolayı farklı toplumlarda prevalansı değişkenlik göstermektedir. Türkiyede yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi (TÜRDEP) çalışmasında erişkinlerde diyabet sıklığı %7.2 olarak bulunmuştur (2). DM tanısı klinik ve laboratuvar bulgularına dayanır. Poliüri, polidipsi, polifaji, halsizlik, ağız kuruluğu, iştahsızlık, noktüri, bulanık görme, kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar ve tekrarlayan mantar enfeksiyonlar kliniğinde saptanmaktadır. Retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonlar ile şüphe edilebilir. Hiperglisemi, glikozüri ve yüksek HbA1c laboratuvar testlerinde görülür. 2007 yılında Amerikan Diyabet Birliği (ADA) ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği(EASD) 2003 yılındaki düzenlemenin aynen devam etmesini belirtmektedirler. 2003 yılı revizyonuna göre yeni düzenleme Tablo: 2.10–1 gösterilmektedir. ADA’ya göre DM’un en basit tanısı açlık (en az 8 saat) sonrası venöz plazmada en az 2 ardışık ölçüde 126 mg/dl veya daha yüksek olması ile konur. Günün herhangi bir saatinde açlık veya tokluk durumuna bakılmaksızın venöz plazmada 200 mgr/dl üzerinde glisemi olması, diyabetik semptomların da eşlik etmesi ile tanı konabilir. Açlık plazma glukoz düzeyinin 110 mg/dl düzeyinin üzerinde olması, yüksek risk taşıyan bireylerde belirli aralıklarla oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılarak bozulmuş glukoz toleransı veya diyabet aranmalıdır. Tablo:2.10–2

Tablo: 2.10.1 DM TANI KRİTERLERİ (EASD 2007)

Diabetes Mellitus	MG/DL
Rastgele glikoz + diyabet semptomları	≥200
AKG (en az 8 saatlik açlıkçı takiben)	≥126
OGTT’de 2.saat kan glikozu	≥ 200 eşit
Bozulmuş Glikoz Toleransı OGTT’’de 2.saat kan glikozu	140–199
Bozulmuş Açık Glikozu AKG (en az 8 saatlik açlıkçı takiben)	100–125

Tablo: 2.10.2 WHO Kriterlerine Göre OGTT Kriterleri 2007

Kan Glikoz düzeyi (venöz plazma) MG/DL	NGT (Normal Glikoz Toleransı)	IGT (Bozulmuş Glikoz Toleransı)	DM
Açlık	<110	<140	>140
120 dk	<140	140–199	≥ 200

Tablo: 2.10.3 National Diabetes Group(NDDG) OGTT Kriterleri 2007

Kan Glikoz düzeyi (venöz plazma) MG/DL	NGT (Normal Glikoz Toleransı)	IGT (Bozulmuş Glikoz Toleransı)	DM
Açlık	≤115	<140	≥140
30-60-90.dk en az 1 değer	<200	≥200	≥200
120. dk	<140	140–200	≥200

Açlık kan şekeri tek başına tanı kriteri sağlıyorsa OGTT'ye gerek yoktur. ADA açlık plazma glikoz düzeyinde bir değişiklik yaparak >140 mg/dl yerine >126 mg/dl'yi kabul etmiş ve 110–126 mg/dl'lik aralık için bozulmuş açlık glikozu tanımını yapmıştır. Tablo:2.10–3 Gestasyonel diabet tanısı için tüm gebeler 24–28. haftalar arasında 50 gr glikoz içirilerek tarama testi yapılır. Bir saat sonraki kan şekeri 140 mg/dl veya üstünde ise 100 gr glikozla test tekrarlanır. Tablo:2.10–4

Tablo2.10.4 Gebelerde 100 gr Glikoz ile OGTT Kriterleri MG/DL 2007

Açlık	>105
60.dk	>190
120.dk	>165
180.dk	>145

DM'da hiperglisemi ve oluşan toksik maddelere karşı, uygulanan tedavilerin yan etkilerine bağlı olarak akut ve kronik komplikasyonlar görülmektedir. Akut

olarak ketotik hiperglisemik, non-ketotik hiperglisemik koma ve hipoglisemi saptanır. Kronik olarak makroanjiyopati (koroner arter hastalığı, inme, amputasyon), mikroanjiyopati (retinopati, nöropati, nefropati) saptanmaktadır (71).

2.11- Tip 2 Diabetes Mellitus ve Patogenezi

En sık görülen diabet türüdür. Tip 2 DM ilerleyici klinikte, insülin direncinin ya da insülin etkisinde bozukluğun görüldüğü, relatif ya da mutlak insülin sekresyonu eksikliği ile tanımlanmaktadır. İnsülin miktarı insülin direncinin miktarına bağlı olarak yüksek saptanabilir. Sürekli uyarılan pankreastaki β hücreleri zamanla daha az insülin salgılamaya başlar. Çoğu Tip 2 DM hasta yaşamak için insülin tedavisine ihtiyaç duymaz. İnsülin memeli hayvanlarda pulsatil olarak salınmaktadır. Normal insanlarda 12 dakika aralıklarla kanda insülin dalgalanmaları saptanır. Tip 2 DM hastalarda hızlı dalgalanmalar kaybolmuş, büyük amplitüdlü salınımların pulse sayısı aynı kalmakla birlikte amplitüd yükseklikleri küçülmüştür (72). Tip 2 DM sıklıkla 30 yaşın üstünde tanı alır. Uzun süren asemptomatik dönemden sonra tesadüfen tanı konur. Ciddi streslerde ketoasidoz gelişebilir. Makro ve mikrovasküler komplikasyonlar sıklıkla birlikte dir. Genetik faktörler rol oynamaktadır. Adacık antikoru saptanmamaktadır. Visseral obezitenin risk faktörü olduğu bilinmektedir. Metabolik sendrom, sedanter yaşam, bozulmuş glikoz toleransı, geçmişte gestasyonel diabet tanısı almak risk faktörlerindendir.

Tip 2 DM da temel patoloji beta hücre fonksiyonunun bozulmasıdır. Ailevi olan ve genç yaşta, (25 yaş altı) başlayan tipine MONDY denmektedir. Nonketotiktir, diyet ve sülfanilüreye iyi yanıt alınır. Aile bireylerinde glukokinaz enziminde mutasyon saptanmıştır. Gene Tip 2 DM da genç yaşta başlayan glutamik asit dekarboksilaza karşı antikor geliştiren alt tipi vardır. Kronik hiperglisemi insülin salınmasını ve insülin direncini uyarır. Beta hücreleri ilerleyici olarak kaybedilir. Preklinik evrede (1.evre) normalden fazla insülin salınarak normal glukoz düzeyi sağlanmaya çalışılır. OGTT normaldir. Bozulmuş glikoz toleransının saptanması 2.evreye geçildiğini göstermektedir. Makrovasküler komplikasyonlar görülmeye başlanır. Bu iki döneme birden kompanse periferik insülin direnci dönemi denmektedir. 3.evre de beta hücre sayı ve fonksiyonu azalmıştır. Hiperglisemi, artmış yağ asitlerinin toksik etkisi hücre fonksiyonlarını bozmaktadır. Karaciğerde glikoz

üretimi artmaktadır. Periferde de insülin direnci giderek artmaktadır. Beta hücreleri sayıca azalınca tedaviye insülin eklemesi gerekmektedir.

2.12-Tip 2 Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları ve Tedavi Yaklaşımları

Diyabetin süresi uzadıkça kapiller bazal membranında kalınlaşma, kan akımı ve vizkozitesinde artış, trombosit fonksiyonlarında bozulma görülür. Kapillerde protein sızıntısı, mikrotrombüs, dokularda iskemik hasar gelişebilir.

1-Akut komplikasyonlar: Metabolik bozuklukları içeren diabetik ketoasidoz, hiperozmolar non-ketotik koma, laktik asidoz ve hipoglisemi komasıdır.

2-Kronik komplikasyonlar :

A- Makrovasküler: Kardiovasküler, serebrovasküler, periferik damar hastalığı,

B- Mikrovasküler: Diabetik nefropati, diabetik retinopati, diabetik nöropati,

Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek yetmezliğinin en önemli sebebi diyabettir. Amerikada Tip 1 DM’li hastaların %30–50 de, Tip 2 DM’in ise %5–15 de diabetik nefropati gelişir (73). Ren arteriollerinde hyalinizasyon meydana gelir. Diffüz, nodüler glomeruloskleroz, renal papilla nekrozu, kronik pyelonefrit, renal arter darlığı, toksik nefropati de eşlik edebilir. 5 evre tanımlanmıştır.

1-Evre: Hiperfiltrasyon ve hipertrofi evresi: GFR> 135 ml/dk ile %20–40 artabilir. Böbrekler de ultrasonda %15–20 oranında hipertrofik saptanır. Normoglisemi sağlanırsa nefropati geriler (74). Egzersizde albuminüri olur.

2-Evre: GFR azalır, normal sınıra döner. Egzersizde belirgin albuminüri olur.

3-Evre(Mikroalbuminürik evre): GFR normal, 30–300 mg/dl arasında mikroalbuminüri saptanır. Glisemik kontrol, protein azaltılması (<0.8 gr/kg/gün), antihipertansif olarak ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerlerinin kullanılması süreci yavaşlatır.

4-Evre: Proteinüri (>0.5 gr/ gün) ile karakterizedir. Hipertansiyon eşlik eder. Morfolojik olarak glomeruloskleroz saptanır. Antihipertansif olarak ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerler GFR deki azalma hızını %60 azaltırlar.

5-Evre: Sıvı retansiyonu, ödem, üremi saptanır.

Son 6 ayda 3 adet 24 saatlik idrarda 2 pozitif sonuç alınması diabetik mikroalbuminüri olarak tanımlanır. Sağlıklı insanlarda bu oran 1.5-20 µg/dk (ortalama 6 µg/dk)’dır.

Diabetik retinopatide, retinada mikrooklüzyonlar ve iskemik alanlar oluşur. Retinal hipoksi meydana gelir. Gelişmiş ülkelerde sık görülen körlük nedenlerindendir. Nonproliferatif ve proliferatif olmak üzere 2 döneme ayrılır.

- 1- Nonproliferatif retinopatide: Mikroanevrizma, sert eksüda, maküler ödem, venöz damarlarda genişleme, atılmış pamuk görünümü, retina içi kanama saptanmaktadır.
- 2- Proliferatif retinopatide: Vitreus içi kanama, papilla ve retinada yeni damar oluşumu, retina dekolmanı görülmektedir.

Nonproliferatif retinopatinin %10'u 10 yıl içinde proliferatif retinopatiye dönüşmektedir. Diabette önce retinopati sonra nefropati gelişmektedir. Hücre içi myoinositol eksikliği ve Na-K ATP'az aktivitesinin azalması da hücre içi ödemle hücrelerin zedelenmesini tetiklemektedir (75). Diabette 3. kranial sinir (N. Okulomotor) başta olmak üzere, 4–6. kranial sinirler (N. Troclearis, N. Abducens) de sıklıkla tutulmaktadır.

DM tedavisinde, oral antidiabetikler 4 gruba ayrılmaktadır:

- A- İnsülin salgılatıcı ilaçlar (sekretegoglar): sülfanilüre, benzoik asit türevleri,
- B- İnsülin duyarlılığını arttıran (insülin direncini azaltan): Biguanid ve thiazolidinedion türevleri,
- C- Glikozun emilimini yavaşlatanlar: Alfa glikolidaz inhibitörleri,
- D- Geliştirilmekte olan diğer ajanlar,

A- İnsülin salgılatıcı ilaçlar (sekretegoglar): sülfanilüre, benzoik asit türevleri:

1. Kuşak Sülfanilüreler: Tolbutamid, Klorpropamid, Tolazamid ve Asetohexamide,
2. Kuşak Sülfanilüreler: Glibenklamit, Glipizide, Glibornuride, Gliklazid, Glikidon, Glimepid, Sülfanilüreler karaciğerde metabolize edilirler. Hipoglisemi, GİS (bulantı, kusma...), hematolojik (agranulositoz, pansitopeni...), deri lezyonları, hiponatremi gibi yan etkileri saptanmıştır.

B- İnsülin duyarlılığını arttıran (insülin direncini azaltan): Biguanid ve thiazolidinedion türevleri, kilolu Tip 2 DM hastalarda tercih edilir. Kan basıncını, trigliserit ve LDL düzeylerini düşürdüğü saptanmıştır. Yan etkileri GİS de intolerans, vitamin B12 eksikliği, vaskülit, laktik asidoz olarak saptanmıştır.

C- Glikozun emilimini yavaşlatanlar: Alfa glikozidaz inhibitörleri,

Bu grubun GİS deki yan etkileri ön plandadır. Karaciğer enzimlerinde yükselme, demir eksikliği anemisi, B12 eksikliği bildirilmiştir.

D- Geliştirilmekte olan diğer ajanlar: Tiazolidone türevleri insülin, glikoz, trigliserit düzeylerini düşürürler.

Diyabete bağlı mikro veya makrovasküler komplikasyonlar, ağır enfeksiyonlar, travma, cerrahi, akut MI, gebelik, diyabetik ketoasidoz, non-ketotik hiperosmolar koma, kronik karaciğer hastalığı, orta-ağır böbrek yetersizliği, yüksek doz steroid tedavisi, strok, sitotoksik ilaç tedavisi, oral antidiabetiklere cevapsızlık durumlarında insülin tedavisine geçilmektedir. Tip 2 DM tedavisinde en sık orta etkili (NPH) ya da hazır karışım insülinlerdir. Oral antidiabetiklerle kan şekeri regüle olmadığı zaman 0.2 İÜ/kg dozunda gece NPH insülin tedavisine geçilir. Bu doz totalde 30–36 İÜ/kg aşarsa OAD’ler kesilerek insülin tedavisine geçilir. Tip 2 DM günlük insülin ihtiyacı 0,2–0,5 İÜ/kg gün olarak hesaplanmaktadır. Dozun 2/3’i sabah, 1/3’i akşam uygulanır. İnsülin tedavisinin hipoglisemi, alerji, ödem, direnç gelişmesi, lipoatrofi, lipohipertrofi, kilo alım, ortostatik hiptansiyon gibi yan etkileri mevcuttur. Acil durumlarda kısa etkili reguler insülin kas içine sc veya infüzyon şeklinde tercih edilmektedir.

2.13-Diyabetik Polinöropatinin Tanımı, Tanısı, Patofizyolojisi ve Sınıflandırılması

DM seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen periferik, somatik ya da otonom sinir tutulumlarını ifade eder. Diyabet tanısı konulan hastaların % 10’unda tanı anında polinöropati tespit edilmiştir. 20 yılın sonunda %60 oranında polinöropati saptanmaktadır. Coğrafya, ırk, beslenme alışkanlığı ve genetikde tabloyu etkilemektedir. Diabetik nöropati prevalansı yapılan çalışmalarda % 5–60 arasında değişen oranlarda saptanmıştır. Nöropati, gençlerde diyabet saptandığında bulunması nadirken, 40 yaşından sonra sıklığı artar (76). Harris ve arkadaşları 2405 diyabetli olguda polinöropati görülme sıklığını insüline bağımlı DM da %30.2, insüline bağlı olmaya diyabetik erkeklerde % 36, kadınlarda %39.8 olduğunu belirtmişlerdir (77). Yirmi yıldan uzun süreli diabetiklerde ve diabet kontrolü kötü olanlarda risk 2 katı artmıştır (78). Mononöropatilerden de karpal tünel sendromu sık tespit edilmiştir (79). Yapılan çalışmalarda açlık kan şekeri nöropatiyi

belirleyen en önemli faktör olarak saptanmıştır. Amerikan Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışmasında ileri komplikasyonu olan bireyler dışlandığında nöropati saptanabilmesinin diyabetin süresi, yaş, erkek cinsiyet ve boy uzunluğu ile bağlantılı olduğu bulunmuştur (80).

Diyabetik nöropatinin tanısında altın bir standart yoktur. San Antonia konsesusu beş tanı kategorisinden en az bir ölçüm yapılmasını önerir. Beş kategori semptom skoruması, fizik muayene skoruması, kantitatif duysal test, kardiovasküler otonomik fonksiyon testleri ve elektro-diagnostik çalışmalardır (81). Hastaların özellikle alt ekstremitelerinde distallerinde duysal yakınmaları vardır. Nörolojik muayenede eldiven-çorap tarzı duyu kusuru, hiporefleksi veya arefleksi, vibrasyon duyusu algı eşliğinde yükselme, ayak intrinsek kaslarında ılımlı atrofi ve zaaf saptanır (3). Nöropatinin evrenlenmesinde Diyabetik Nöropati Semptom Skoru (DNSS) ve Diyabetik Nöropati Muayene Skoru (DNMS) en sık kullanılanlardır (82). Muayene ve laboratuvar testlerinin birlikte değerlendirildiği Total Nöropati Skoru (TNS) en kapsamlılarındanıdır.

Diyabette komplikasyon olarak gelişen pnp tabloları olabildiği gibi, farklı patogenezi ile gelişen nöropatiler de gelişebilmektedir. Demiyelizan pnp'lerin veya proksimal nöropatilerin immün ve vaskülitik mekanizmalarla gelişebildiği ve bunlarda immunsupresyon ve immunmodulator tedavi uygulanması gerektiği bildirilmiştir (83). Diyabetik nöropatilerde kronik hipergliseminin olumsuz etkileri (poliol ve miyoinositol yollarının çalışması, akson iletilinde bozukluk oluşması, nonenzimatik glikozillenmiş proteinler) görülür.

Diabetik Nöropatilerin Sınıflandırılması:

1-Simetrik polinöropatiler (pnp):

- Duyusal (distal simetrik) veya sensorimotor pnp,
- Asimetrik proksimal alt ekstremit motor nöropatisi (diyabetik amiyotrofi),
- Otonom nöropati,

2- Fokal ve multifokal nöropatiler,

- Kranial nöropati,
- Gövde (trunkal) ve ekstremit mononöropatisi,
- Asimetrik alt ekstremit motor nöropatisi,

- 3- Mikst formlar,
- 4-Akut ağırlı diyabetik pnp,
- 5-İnsülin nöropatisi,
- 6- Kaşektik pnp,

1-Simetrik polinöropatiler

Duyusal polinöropati (distal simetrik): Diyabette en sık saptanan pnp formudur. İlk önce ve en sık ayak parmaklarında daha az sıklıkla el parmaklarında eldiven-çorap tarzında tutulum saptanır. Hypoestezi, parestezi (uyuşukluk, karıncalanma, yanma...), ağrı şikayetleri olur. Ciddi olgularda abdomenin anterior orta hattı etkilenir, daha sonra duysal kayıp gövdeye ve laterale doğru yayılır.

Proksimal Simetrik Motor Nöropati (diyabetik amiyotrofi): Akut veya subakut, gürültülü sıklıkla asimetrik başlar. Kalça ve uylukta simetrik kuvvetsizlik, ağrı şikayeti vardır. Patella refleksi alınamamaktadır. Sıklıkla 50 yaşından sonra diyabeti iyi regüle edilemeyen ya da gizli diyabeti olan kişilerde saptanır. Olguların yarısı unilateral başlar. Yaklaşık 6–8 hafta sonra diğer bacakta etkilenir. Son zamanlarda biyopsi sonuçları göz önüne alınarak vaskülitte bağlı olduğu ileri sürülmekte ve tedavisinde immun modülatör ilaçlar önerilmektedir (84).

Otonomik Nöropati: Ayaklardan başlayarak yukarıya doğru ilerler. Sıklıkla distal simetrik pnp'ye eşlik eder. Gözlerde papilla ve lakrimal glandda disfonksiyon, kardiovasküler kalp hızı anormallikleri, sessiz miyokard infaktüsü, ani ölüm, postural hipotansiyon, anhidroz, terleme ya da ısı değişikliklerine anormal cevaplar saptanmaktadır. Vucutta atoni, diare, anal sfinkter zayıflığı, mesanede atoni, retrograd ejakülasyon-empotans, hypoglisemiye fark edememe ve respiratuar kontrol bozuklukları görülebilmektedir.

2- Fokal ve multifokal nöropatiler

Kranial sinir lezyonları/Kranial nöropati: En sık 3. sinir lezyonu saptanır. Daha az sıklıkla 6. ve 4. sinir tulumu görülür. 3. sinir tutulumunda ağrı da olaya eşlik eder. Zamanla spontan düzelir (3). Işık refleksi genellikle korunur.

Ekstremit ve gövde mononöropatileri:

Periferik sinirler izole veya kombinasyon şeklinde etkilenebilir. En sık etkilenen periferik sinirler median, ulnar, radial, femoral, lateral kutanöz femoral ve common peroneal sinirdir. Akut başlangıçta ağrı ön planda olabilir.

Asimetrik Proksimal alt ekstremit motor Nöropatisi, Lumbosakral radikülopleksopati: Kalçada ve uylukta ağrı ile başlar. Alt ekstremitde proksimal kaslarda asimetrik kuvvetsizlik ve kaslarda atrofi oluşur. Ağrı şikayeti fazladır. Uyuşukluk şeklinde paretezileri görülmektedir. Kilo kaybı görülür.

Akut Ağrılı diyabetik pnp: El ve ayaklarda şiddetli yanıcı-yakıcı ağrı vardır.

Sıklıkla distal simetrik pnp tablosu üzerine eklenmiş distal ağrılı pnp olarak saptanır.

Yapılması gereken glikoz kontrolünün sağlanmasıdır (85).

İnsülin nöropatisi: İnsülin tedavisinden sonra ortaya çıkan 3–4 haftada kaybolan pnp'dir. Tedaviye düşük dozla başlamak, yavaş arttırmak gerekmektedir (3).

Kaşıktik pnp: Diyabetin kontrolünün zor olduğu sıklıkla kadın hastalarda görülür. Hızla kilo kaybedilir. (20–25 kg) İnsülin tedavisine iyi yanıt alınır (3).

Trunkal pnp: Orta yaşlarda Tip 2 DM seyrinde gözlenir. Ağrı ön plandadır. Tanıda iğne EMG 'sinden faydalanılır. Sıklıkla paravertabral ve karın kasları çalışılır.

Tuzak Nöropatisi: Karpal tünel sendromu, fibula başı pnp'si diabetle sıklıkla birlikte bulunmaktadır (3).

Diabetik pnp'de 5 önemli patogeneze üzerinde durmak gerekir.

- 1- Sinir lifleri üzerinde direkt metabolik bozulmanın meydana gelmesi (metabolik),
- 2- Sinir liflerinin vasküler yetmezliği veya sinir kan akımının azalması (vasküler),
- 3- Birincil duysal nöron perikaryonunun hedef organ oluşu ve buraya nörotropik maddelerle olan retrograd desteğin bozulması (nörotropizm),
- 4- Genetik mekanizmalar,
- 5- İmmun mekanizmalar,

Simetrik duysal pnp de ilk üç mekanizma geçerliiyken proksimal asimetrik motor pnp ve akut pandisotonomik pnp'nin immün aracılı mekanizma ile oluştuğu öne sürülmektedir.

Metabolik nedenler:

1-Poliol yolu: Diyabette glukoz artışı ile aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzimlerinin aktive olmasıyla sorbitol ve fruktoz artışı meydana gelir. Bu maddelerin birikimi sinirde harabiyete yol açar (3). Sinir dokusunda NO'nın azalması ile kan akımı azalır ve sinir lifi iskemide kalır (85). Poliol aktivasyonu ile miyoinositol azalması birliktedir. Bu azalma Na-K-ATP'az miktarında azalmaya sebep olur. İletim hızı azalır. Artan fruktoz glikozilasyonu aktifler. Bu durum sinir liflerinde proteinlerde, Advanced glycosylation endproducts (AGE) isimlendirilen ürünlerde artışa yol açar. AGE'ler kan akımını azaltırken sinir lif yapılarında bozukluğa yol açar (3).

2-Miyoinositol azalması: Şeker yükselince myoinositol azalır. Na-K-ATP'az azalır. Sinir iletimi de azalır.

3- Protein glikolizasyonu: Kronik hiperglisemide AGE oluşur. Bu proteinler NO azalmasına yol açarlar. Aterogenetikdirler ve kapillerin değişmesine yol açarlar. AGE artışı aksonal transportun azalmasına yol açarak sinir işlevini bozar (86).

4- Esansiyel yağ asidi metabolizması bozukluğu ve oksidatif stres: Oksidatif stres ile sinir hücreleri ve membranlarında yıkım meydana gelir. Diyabette serbest radikallerin oluşmasında iskemi, hiperglisemi, mitokondrial akışta artma, katekolamin oksidasyonu ve immunité en önemli nedenler arasındadır. Hiperglisemi AGE oluşumuna yol açar, NO azalır, endovasküler direnç artar. Serbest radikaller artar, sinir lifi dejenerasyonuna yol açar (3).

5- Sinir büyüme faktörleri: Uzun seyirli nöronlarda bu faktörler önemlidir. Sinir hücrelerinde nörotrofik faktörler ile sentezlenen proteinler retrograd aksonal akış yoluyla hücre gövdesine doğru ilerler. Nörotrofik faktörler içinde en çok bilineni Nerve Growth Factor (NGF)'dür. Deneysel olarak bu madde enjekte edildiğinde duysal nöronlarda substans P, taşıkinin, kalcitonin gene related peptid artışı saptanmıştır (87).

2.14- Tanıda Kullanılan Elektrofizyolojik Testler ve Diğer Yöntemler

Sıklıkla EMG, SSUP, SDY, kardiyak RR interval değişkenliği, olanaklar el veriyorsa kantitatif duysal test, mikronörografi, lazer uyarılmış potansiyeller uygulanan testlerdir. Kantitatif duysal test noninvazif bir tarama testi niteliği taşır (88).

EMG (Elektromiyografi): Standart EMG çalışmasında motor ve duysal sinir iletimlerinin belirlenmesi ENG (elektronörografi) ve kasların istirahat ve aktivasyon sırasında elektriksel aktivitelerinin ölçülmesi EMG (elektromiyografi) olmak üzere 2 bölümde incelenir. ENG (elektronörografi) geniş çaplı ve çok miyelinli Abeta liflerinin iletim özelliklerini göstermektedir. EMG az miyelinli Adelta ve miyelinsiz C liflerinin ileti özelliklerini göstermez. Bu nedenle küçük çaplı lif nöropatisi olan hastalarda EMG normal bulunmuş olabilir. Kayıtlanan aksiyon potansiyelini uyarımdan itibaren olan zaman gecikmesi (latans) ve aksiyon potansiyelinin elektriksel genliği ölçülür. Latansın uyarım noktası ile kayıt noktası arasındaki mesafeye bölünmesi ile m/sn cinsinden duysal sinirin iletim hızı hesaplanır.

İletim hızlarındaki yavaşlama veya latans uzaması sinir lifinde miyelin, aksiyon potansiyeli genliğindeki düşüklük aksonal hasara işaret eder. Motor sinir iletim çalışmalarında temel yöntem bir kası inerve eden motor siniri elektriksel olarak uyarmak ve kastan bunu bağlı kontraksiyonun karşılığı olan birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) latans ve elektriksel genliğini belirlemektir. İğne EMG'si kas içine iğne elektrotlar ile girilerek kasın istirahat ve kontraksiyon halinde elektriksel aktivitesinin kayıtlanma yöntemidir.

Mikronörografi: İnce tunstenden yapılmış özel elektrod ile periferik sinir gövdesi içine girerek doğrudan tek sinir lifi kayıtlarına izin veren bir yöntemdir. Mikronörografi bir duysal sinir içine yerleştirildikten sonra nosiseptör uyarımı ile Adelta ve C liflerinden ağrıya özel sinyaller alınabilir.

Somatosensoryel Uyarılmış Potansiyeller (SSUP): Periferik veya mikst sinir elektriksel uyarımı ile SSS'ne taşınan sinyallerin pleksus, spinal kord (servikal, lumbal) ve beyinden saçlı deri üzerinde kayıtlanma yöntemidir. Uygulanan elektriksel uyarıya ait kortikal kayıtlama kontralateral korteks üzerinden saçlı deride yapılır. Periferik sinirden beyne kadar bu duysal sinyal akışı medulla spinaliste arka kordon, fasciculus cuneatus (üst ekstremité için), fasciculus gracilis (alt ekstremité için), orta medullada nukleus cuneatus ve nukleus gracilis, talamus ve somatosensoryel korteks olma üzere üç noktada sinaps yapar. SSUP'ler arka kordon ve kalın çaplı duysal lif fonksiyonları hakkında bilgi verir.

Lazer Uyarılmış Potansiyeller: Seçici olarak yüzeyel deri tabakalarındaki Adelta ve C serbest sinir sonlanmalarını yani nosiseptörleri uyarabilir. Geç (Adelta aktivitesi)

ve ultra geç (C lif aktivitesi) LUP' lar elde edilir. İnsanda otonomik periferik sistemin afferent ve efferent yollarını miyelinsiz C lifleri oluşturur.

Sempatik ve parasempatik sistemi değerlendirebilen yöntemler:

Kardiyak RR interval çalışmaları, sempatik deri yanıtları, mikronörografi, sudomotor akson refleksidir.

Sempatik Deri Yanıtları: Myelinsiz lifler hakkında bilgi verir. SDY sempatik inervasyonla çalışan sudomotor ekrin ter bezlerini fonksiyonlarını ölçer. Yüzeysel elektrodlar el ve ayaklara, aktif kayıtlama elektrodu avuç içinde referans elektrod el sırtında ve ayak tabanında olmak üzere yerleştirilir. SDY'ı spontan ve uyarılmış SDY'ı olmak üzere iki türdür. El ve ayakta 1.5–2 m/sn latanslı 200 mikrovolttan yüksek yanıtlar ele edilir. Yanıtın elde edilememesi önemlidir. İnce çaplı lif nöropatilerinde sempatik yanıtların kaybına rastlanır.

Kardiyak RR İnterval Yanıtları: Kalp atımları sempatik ve parasempatik sistemin etkisi altındadır. Kalp hızı fizyolojik olarak inspirasyon sırasında artar, ekspiryumda azalır. Standart EMG cihazlarının kayıt şartları ayarlanarak EKG elde edilir. EKG traseleri üzerinde ardışık R dalgalar kayıtlanarak RR interval değişkenliği hesaplanabilir. İstirahat, hiperventilasyon (dakikada 6 derin solunum), valsalva manevrası yapılır. Etkilenme varsa RR interval değişkenliğinde azalma gözlenir.

Sudomotor Akson Releksi: Ekrin ter bezlerinin fonksiyonu doğrudan ter sıvısının miktarını ölçerek yapılır. Ekrin ter bezlerinin asetilkoline olan refleks yanıtını ölçer.

Kantitatif Duysal Testler (ısı-vibrasyon-taktil eşik): Cilt üzerine uygulanan termal, vibrasyon, taktil ve elektriksel akım hissetme eşığının hasta ile işbirliği içerisinde bilgisayar aracılığı ile uygulanmasıdır. 4 yaşından itibaren mental durumu normal olan herkeze uygulanabilmektedir. Hem geniş çaplı, hem de küçük çaplı lifler hakkında bilgi verebilir. Noninvaziv bir incelemedir.

Deri-sinir biopsisi: Diyabetik pnp incelemelerinde günümüzde EMG, QST testleri öncelikli olmak üzere sinir/deri biopsisi laboratuvar olanakları içerisinde uygulanmaktadır.

2.15-Diyabetik Polinöropatide Nöropatik Ağrı Tedavisi

Kronik diabet komplikasyonlarının önlenmesi üzerine yapılan çalışmalarda tip 1 DM hastalarda ideal diyabet tedavisinin pnp ve otonom nöropati gelişimini

geciktirdiği, ancak tamamen önlenemediği saptanmıştır (89). Yapılan çalışmalar diyabetik nöropatinin çoğul faktörlü bir patogeneze sahip olduğunu göstermektedir.

Ağrılı diyabetik pnp tedavisinde şeker regülasyonu, alfa lipoik asit, trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin norepinefrin geri alım inhibitörleri, antikonvülzanlar, opioidler, kapsaisin ve fizik tedavi etkili ve uygulanabilen tedavi seçenekleridir (90). Diyabet tanısının konmasıyla birlikte uygun tedaviye geçilmesi gerekir. Diyabetik pnp erken yakalandığında rejenerasyon şansı bulunmaktadır. Fakat oluşan pnp bir noktadan sonra aksonal dejenerasyon ve sensoryal akson yitimi oluşturacağından tedavi şansı da azalmaktadır (91).

Tip 1 DM da pnp ve otonom nöropati gelişimi önlenemezken, Tip 2DM da uygun tedavi ile pnp gelişimi yavaşlamakta, otonom nöropati gelişimi ise önlenememektedir (92). Hiperglisemi tedavisinde kullanılan yüksek doz insülin tedavisi akut ağrılı bir tabloya neden olabilmektedir. İnsülin tedavisinin 3.-4. haftasında ortaya çıkmakla birlikte aylarca sürebilmektedir. Nedeninin normal sinir lifinde geçici hipoksi olduğu düşünülmektedir. Bu durumun önlenmesi için insülin tedavisine küçük dozlarda başlanabilir (93).

Tedavide kısacası normoglisemi sağlanmalı, hiperinsülizmden kaçınılmalı, kan şekeri yakından ve sıkı takip edilmeli, risk faktörlerinden (sigara, alkol, hipertansiyon, obezite...) kaçınılmalıdır. Ağrıyı azaltıcı, örneğin allodini veya hiperaljezi varlığında yumuşak giysiler giyilmesi, düzenli egzersiz ve medikal beslenme tedavisinin nöropatik ağrı skorlarını geriletmediği bildirilmiştir (94).

Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaç grupları:

Trisiklik ve Tetrasiklik Antidepresanlar:

5HT ve NE geri alım inhibisyonunun yanı sıra, Na ve Ca kanallarını bloke ederek nöropatik ağrıyı geriletirler. Amitriptilin kullanan olguların %74'nde nöropatik ağrıda en az %50 gerileme ortaya çıkmıştır. İmipramin ve Desipraminde kullanan hastaların %61'de ağrı kontrolü sağlamıştır (95). Amitriptilin etkili olması için 75 mg/gün dozunda kullanılmalıdır. Fakat bu dozda ağız kuruluğu, terleme, baş dönmesi, sedasyon, idrar retansiyonu, konstipasyon, ortostatik hipotansiyon gibi yan etkiler bildirilmiştir. Kalp yetersizliği, ileti bozuklukları, kararsız anjina pectoris, 6

ay içinde geçirilmiş MI'da kontrendikedir (96). Glokom, prostat hipertrofisi ve epilepsi olgularda da kullanılmaması gereklidir.

Selektif Serotonin ve Noradrenalin Gerilim İnhibitörleri:

Bu grup sinaptik aralıkta 5-HT ve noradrenalin gerilim inhibisyonu yaparak ağrıyı azaltır. Duloksetin 60–120 mgr/gün dozunda kullanımı sırasıyla % 43 ve % 53 ağrıda azalma sağlanmıştır. Somnolans, sersemlik hissi, iştah azalması, konstipasyon ve kan basıncında hafif yükselme yan etkileri olarak gözlenmektedir. Venlafaksin 150–225 mgr/gün dozunda kullanılmaktadır. EKG değişiklikleri nedeniyle kardiovasküler hastalık riski olan diyabetik hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Antikonvülzanlar: Gabapentin ve Pregabalin:

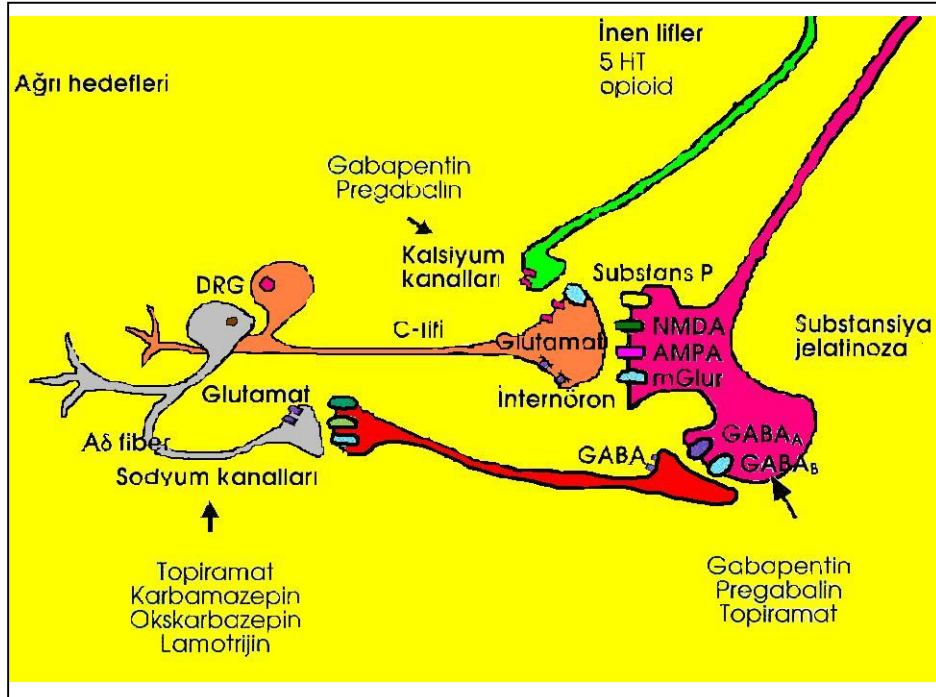
L tipi Ca kanallarının alfa2-gama subunitesine bağlanarak etki gösteren yeni antiepileptiklerdir. Gabapentin, 900–1200 mg/gün dozunda % 52 ve % 67 oranında ağrı azalması saptanmıştır (97). En sık kilo artışı, bulantı, somnolans ve sersemliktir. Günde 300 gr/gün Pregabalin kullanımında %40 oranında ağrı kontrolü elde edilmiştir. Bu ilaçlar diyabetik nöropati dışında postherpatik nevralji, fibromyalji, nöropatik kanser ağrısı, kompleks bölgesel ağrı sendromu ve spinal kord hasarı gibi ağrı çeşitlerinde kullanımına ilişkin klinik kanıtlarda bulunmaktadır (98).

Karbamazepin: Voltaja bağlı Na kanal blokörüdür. Günde 200–600 mg/gün dozlarında etkili olduğu gösterilmiştir. Kemik iliği supresyonu ve osteoporoz yan etkileridir (99).

Lamotrijin: 400 mg/gün dozunda ağrıyı azalttığı bildirilmiştir (100).

Topiramat: 400 mg/gün doza kullanıldığında %50 oranında ağrı kontrolü sağlamıştır. Somnolans, diyare ve iştah kaybı yapabilir. Diyabetik hastaların kilo, kan basıncı, kolesterol ve Hg A1c düzeyleri olumlu yönde etkilenmektedir (100).

Opioidler: Tramadol q- tipi opioid reseptör agonistidir. 200 mg/gün kullanımı nöropatik ağrıda kontrol sağladığı saptanmıştır. Oksikodon q ve k tipi opioid reseptör agonistidir. 20–80 mg/gün dozunda ağrıyı azalttığı gösterilmiştir. Fiziksel bağımlılık, konstipasyon, kaşıntı, immün fonksiyonlarda bozulma, kognitif disfonksiyon, hipofizer aks supresyonu, tolerans gelişimi yan etkileridir. Alkol kullanımında kontrendikedir (101).



Şekil 2.15.1: Antiepileptik ilaçların ağrı yolları üzerine etkileri (Nöropatik Ağrı Ersin Tan sayfa 316'dan modifiye edilmiştir).

Alfa lipoik Asit(ALA):

Diyabetik nöropatide ve nöropatik ağrı tedavisinde tercih edilen bir ilaçtır. ALA bitkiler, hayvanlar ve insanlar tarafından sentezlenebilen doğal bir bileşiktir. Pek çok enzimde kofaktör olarak görev yapar. Lizin amino asidine bağlı bulunur. Kagan ve arkadaşları ALA'nın hücreler arası glutatyon ve koenzim Q-10 seviyelerini arttırdığını bulmuşlardır (102). Antioksidan etkisi sayesinde pankreastaki adacık hücrelerini reaktif oksijen hasarına karşı korumaktadır. ALA kas hücrelerindeki glikoz kullanımını insüline benzer bir şekilde arttırdığını göstermişlerdir (103). Tip 2 diyabet hastalarına 1000 mgr IV ALA tedavisi ile insülin stimüle edilmiş glikoz kullanımında %50 artış olduğu görülmüştür. Nöropati patogeneğinde lipid peroksidasyonunun rol oynadığına inanılmaktadır (104). ALA'nın protein glikolizasyonu ve aldoz redüktaz enziminin baskılanmasında rol aldığı saptanmıştır. Deneysel diyabetik nöropatide serbest radikaller siyatik sinirde artar. Antioksidan tedavi ile indüklenmiş nöropati kötüleşmesi engellenir (105).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada İzzet Baysal Tıp Fakültesine 2009 yılı Ocak – Kasım ayları arasında (10 ay süresince) A.İ.B.Ü. İzzet Baysal Tıp Fakültesi Nöroloji A.D.'a Dahiliye A.D. tarafından Tip 2 Diabet tanısı konularak polinöropati açısından EMG tetkikleri istenen ve EMG'lerinde polinöropati tespit edilmeyen hastalar incelendi. 20–29, 30–39, 40–49, 50–59 ve 60–69 yaş gruplarına ait normal QST değerlerini oluşturmak üzere, her grup için 10'ar kadın ve 10'ar erkek normal birey çalışmaya dahil edildi. Çalışma kriterlerine uygun polinöropati şikayeti olan fakat EMG'sinde polinöropati tespit edilmeyen hastalara EMG'nin yapıldığı gün LANNS skalası yapılarak en erken sürede (aynı gün ya da en geç 10 gün içinde) QST testi yapıldı.

Hasta grubu çalışmaya alınma kriterleri (Tip 2 DM):

- 1- 40 – 69 yaş aralığında olmak,
- 2- Dahiliye A.D. tarafından ADA kriterlerine göre Tip 2 DM tanısı konmuş olmak,
- 3- Nörolojik muayenesinin (DTR- vibrasyon) ve EMG tetkinin normal olması,
- 4- Hipertansiyon dışında bilinen kronik bir hastalığı olmamak,
- 5- Hastaların polinöropati yapabilecek DM dışında başka bir hastalığının olmaması (B12 eksikliği, tiroid fonksiyon bozukluğu, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, boyun ya da bel fıtığı tanısının konması, toksik madde-alkol kullanımı, antineoplastik ilaç kullanm v.b olmayacak)

Hasta grubu çalışmaya alınmama kriterleri (Tip 2 DM):

- 1- Gebe olmak,
- 2- Tip 1 DM olmak, tansiyon harici kronik hastalığı olmak (KOAH, tiroid fonksiyon bozukluğu, otoimmün, kollagen ya da vaskülitik hastalıklar ...),
- 3- Bel, boyun ya da dizlerinden opere olmak,
- 4- Psikiyatrik tanısı olan bazı hasta grupları (somatizasyon ...),
- 5- Kol ve bacaklarında travma, kesi yada sinir sıkışması (karpal tünel-tarsal tünel) tanısının olması,
- 6- Kanser hastalığı nedeniyle kemoterapi yada radyoterapi almak,
- 7- 40 yaş altı yada 69 yaş üstü olmak,

Belirtilen kriterlere uyan 31 kadın, 19 erkek toplam 50 hasta çalışmaya dahil edildi. Değişik nedenlerle (ulaşamama, düşme, trafik kazası, karpal-tarsal tünel vs dışlama kriterleri...) 25 hastaya (QST) testi yapılamadı ve bu EMG'leri normal 25 hasta çalışma dışı bırakıldı. EMG'leri yapılan hastalara diyabetik pnp değerlendirilmesi amacıyla Tip 2 DM şikayetlerinin başlama, tanı konma, tedavi şekilleri not alındı. Hastaların DTR (normal, azalmış), vibrasyon (256 Hz frekansında diapozon ile normal, azalmış), pozisyon (doğru, yanlış) hissine bakıldı. Hastalara, LANNS skalasına göre 0–24 arasında puan verildi, diyabetik hasta değerlendirme anketi uygulandı (EK:1, EK:2). Elektrofizyolojik incelemede Nihon Kohden 9100 model EMG cihazı kullanıldı. Hastaların alt ve üst ektremitelerde oda ısısında duysal (üst ext 2–5 parmak median-ulnar, alt ext sural sinir) ve motor (üst ext median-ulnar, alt ext tibial-peroneal sinir) sinir ileti çalışmaları yapıldı. Klinik izlemde hastaların ağrı öyküsü, pnp muayenesi, biyokimyasal (karaciğer, ren, tiroid, B12 fonk), hematolojik (hemoglobin, AKŞ, TKŞ, HgA1C) tetkikleri değerlendirilmiştir. 20–69 yaş ararı 50 erkek ve 50 kadın sağlıklı ve periferik ve santral sinir sitemini etkileyebilecek ciddi hastalığı olmayan nörolojik muayeneleri normal bireyin her iki el ve ayaklarında kantitatif duysal analiz incelemeleri yapıldı. 40–69 yaş aralığındaki bireyler aynı zamanda diyabetik hastalarla aynı yaş ortalamasında normal kontrol grubunu oluşturdular. Çalışma için etik kurulu onayı alındı. Hasta ve normal bireylerden çalışmaya katılım onay formları alındı.

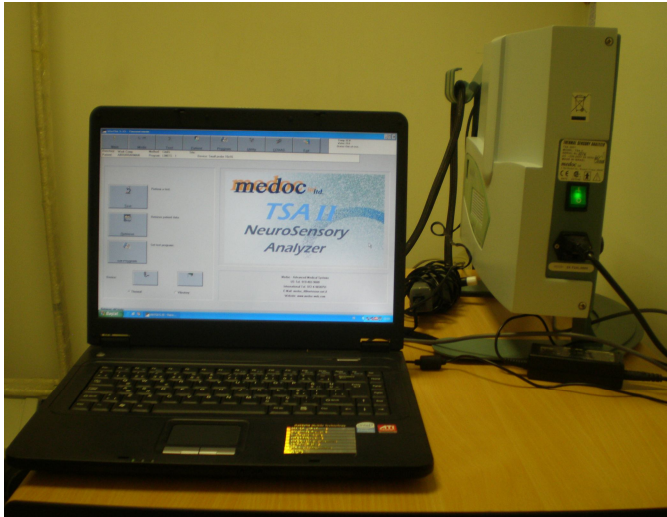
Çalışmaya dahil edilen hastalar ve normal bireyler 22–24°C oda ısısında Neurosensory Analyzer Model TSA-II 2001 cihazı ile (Şekil 3.1) QST yapılarak soğuk (CD)- sıcak (SD) duyarlılık ve soğuk (CAE)- sıcak (SAE) ağrı eşikleri belirlendi. Kullanılan program 32°C bazal ısı olmak üzere CD ve SD için 1°C/sn yükseliş ve geri dönüş hızı şeklinde ayarlanırken, CAE ve SAE için bu değerler 1,5°C/sn yükseliş ve 10°C/sn geri dönüş olarak saptanmıştır. CAE için maksimum ısı 0°C/sn, SAE için maksimum 50°C/sn olarak ayarlanmıştır. Soğuk algı ve sıcak algı analizi 4 kez tekrarlanmış aralarda yaklaşık 10 saniye beklenilmiştir, sıcak ve soğuk ağrı algı analizleri de 3'er kez tekrarlanmış, aralarda yaklaşık 15'er saniye beklenilmiştir (her defasında 32°C tan başlandığından bu değere dönüş süresi 1-2 saniye değişebilmektedir). Kriterlere uygun 31 bayan, 19 erkek toplam 50 tane Tip 2 DM hasta çalışmaya alındı. QST aletinin 16x16 mm'lik propu her hastada sağ-sol

olmak üzere ellerde C6(palmar/tenar) Şekil 3.2 dermatomuna, ayaklarda ise S1(ayak sırtı) Şekil 3.3 dermatomuna yerleştirildi.

Mikrovasküler komplikasyonlar açısından hastaların diabetik nefropati (24 saatlik idrarda albuminüri-proteinüri) ve diabetik retinopati (göz muayenesi) değerlendirmeleri için biyokimyasal test sonuçları (albüminüri, proteinüri, GFR) alındı ve göz hastalıkları konsültasyonu işlemleri tamamlandı. Kantitatif duysal test incelemeleri öncesi incelemeler ayrıntılı olarak deneklere anlatıldı, bir kez deneme ve uygulama yapıldıktan sonra esas incelemeye geçildi. Her iki elde C6 ve ayakta S1 dermatomu üzerinde soğuk ve sıcak algılama ve soğuk ve sıcak ağrı değerlendirmeleri yapıldı.

Çalışmada elde edilen veriler kullanılırken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Her verinin tanımlayıcı hesaplamaları, ortalamaları hesaplandı. Normal dağılıma uyup uymadıkları test edildi. Sağ ve sol taraf, kadın erkek farklarının olup olmadığı independent student t testi ile hasta grupları ve normal kontrol karşılaştırması one way ANOVA ile karşılaştırıldı. Daha sonra da QST değerleri ile hasta yaşı, glikoz düzeyleri, hastalık süresi, retinopati ve nefropati arasındaki olası ilişkileri tespit etmek için korelasyon analizleri yapıldı.

Şekil 3.1: KDT: Kantitatif Duysal Test Aleti





Şekil 3.2: Çalışmada kullanılan KDT aletinin 16 mm propu ve sol el C6 dermatomuna uygun bağlantı şekli



Şekil3.3:Çalışmada kullanılan KDT aletinin 16 mm propu ve sol ayak S1 dermatomuna uygun bağlantı şekli

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan Tip 2 DM 50 hastanın 31'i kadın (%62), 19'u erkek (%38) idi. Olguların yaşları 40 ile 69 arasında değişmekte olup ortalaması 55.4 ± 8.4 yılı. Olgulara hastalık süreleri 2 ay ile 242 ay arasında, ortalama 76 ± 7 aydı.

Normal bireylerin yaşları 20 ile 69 yaşları arasında değişen 50 erkek ve 50 kadından oluşturuldu, yaş ortalamaları 44.8 ± 14.4 idi. Diyabetik grupla aynı yaş ortalamasına sahip kontrol grubu 40–69 yaş arası kadın ve erkek bireylerden oluşturuldu ve yaş ortalaması 54.7 ± 8.4 idi. Kontrol grubu üyelerinin ciddi sistemik, periferik ya da santral sistemini etkileyen hastalıkları yoktu ve nörolojik muayaneleri normaldi.

Diyabetik grup üyelerinin tümünün dokunma ve pozisyon duyuları, derin tendon refleksleri normaldi, hepsine LANSS skalası uygulandı. LANSS değeri 12 den büyük olan 10 kişinin yaş ortalaması 55.1 ± 8.5 idi ve ortalama LANSS değeri 14.6 ± 3.5 bulundu. LANSS değeri 12 den küçük olan 40 hastanın ortalama yaşı 55.5 ± 8.4 ve ortalama LANSS değerleri 6.8 ± 2.2 bulundu (Tablo3). Diyabetik hastaların açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1c ve insülin değer ortalamaları sırası ile 156 ± 53 , 255 ± 89 , 8.1 ± 1.6 , 19.4 ± 20 idi.

20–69 yaş arası, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59 ve 60–69 yaşları arası normal bireylerin kadın-erkek sağ ve sol taraf el ve ayak QST (soğuk ve sıcak algı, soğuk ve sıcak ağrı algısı) değerlerini içeren değerler tablo:4.1 de gösterilmektedir. Sağ ve sol taraf tüm QST değerleri arasında anlamlı fark saptanmadığı için bunları birlikte içeren kadın ve erkek yaş gruplarına ait değerler de tablo:4.2a ve tablo:4.2b de, 20–69 yaşları tüm kadın ve erkeklerin değerleri de tablo:4.4 te sunulmuştur. Kadın ve erkek yaş gruplarının bazılarının arasında çok küçük de olsa farklar saptandığından, kadın ve erkek normal değerlerine özellikle çalışmalar açısından ayrı ayrı başvurulmasının uygun olacağı düşünülmüştür. İleri yaşla sıcak soğuk ve sıcak-soğuk ağrı algısı değerleri değişkenlik gösterdiğinden yaş gruplarına uygun kullanımın önemli olduğu kanaatine varılmıştır. Rutin kullanım için daha pratik olmak adına, cinsiyet farkı içermeyen yaş gruplarına ait ortalama QST değerleri ise tablo:4.4 te gösterilmektedir.

LANSS skala değerleri 12 den büyük olan 8 i kadın ve 2'si erkek 10 kişiden ve LANSS skala değerleri 12 den küçük olan 23 kadın 17 erkekten 40 kişiden oluşan

hasta grupları ve 40–69 yaş arası 30 kadın ve 30 erkek toplam 60 kişiden oluşan normal kontrol grubuna ait QSTdeğerleri ve karşılaştırmalara ait p değerleri tablo: 4.4 te gösterilmiştir. Hasta gruplarının yaş, cinsiyet, şeker düzeyleri, böbrek fonksiyonları, retinopati, hipertansiyon, sigara kullanımı LANSS skalası değerleri ile korelasyon tabloları da gösterilmiştir. Tablo:4.8

İstatiksel karşılaştırmalarda tablo:4.2a normal bireylerde kadın erkek karşılaştırmalarında 20–29 yaş grubunda fark yoktu, 30–39 yaş grubunda kadınlarda daha düşük ısıda el sıcak algısı, erkeklerde daha yüksek ısıda el soğuk ağrı algısı anlamlı idi (p:0.005, p:0.011). 40–49 yaş grubunda el soğuk algılama kadında daha yüksek, el soğuk ağrı algılamada erkekte daha yüksek, ayak soğuk ağrı algılama erkekte daha yüksek, ayak sıcak algı kadında daha düşük bulundu (p:0.048, p:0.001; p:0.000, p:0.024). 50-59 yaş grubunda el soğuk algı kadınlarda daha yüksek, el sıcak algı kadınlarda daha düşük, el soğuk ağrı erkeklerde daha yüksek, ayak soğuk algısı kadında daha yüksek, ayak sıcak algısı kadında daha düşük, ayak sıcak ağrı kadında daha düşük bulundu (p:0.02, p:0.006, p:0.03; p:0.004, p:0.002, p:0.001). 60–69 yaş grubunda ayak soğuk algısı erkekte daha yüksek, ayak sıcak algısı erkekte daha düşük, ayak sıcak ağrı erkekte daha düşük bulundu (p:0.006, p:0.000, p:0.003). Tüm yaşlar birlikte değerlendirildiğinde, el sıcak algı erkekte hafif yüksek, el soğuk ağrı erkekte yüksek, el sıcak ağrı erkekte hafif düşük bulundu.

Normal birey el ve ayak soğuk algısı, el ve ayak soğuk ağrı algısı yaşla negatif korele idi tablo:4.4 yani yaşla soğuk ağrı algılama değeri giderek daha düşük ısıda mümkün oluyordu; sıcak ağrı algısı da pozitif korelasyon gösteriyordu, sıcak ağrı algılama değeri giderek daha yüksek ısıda olabiliyordu (-0.546/p:0.000, 0.658/0.000; -0.516/ p: 0.000, -0.629/p:0.000). El/ ayak sıcak algısında ve ayak sıcak ağrı algısında zayıf da olsa pozitif koreleasyon vardı (389/p:0.000, 0.429/p:0.000 ve 0.318/0.000). Hasta grupları ile şeker regülasyonu, nefropati retinopati, hipertansiyon varlığı, uygulanan tedavi, hastalık süresi gibi parametreler arasında belirgin korelasyon saptanmadı tablo:4.5–6–7–8

LANSS puanlarının yüksek ya da alçak olması ile QST bozukluk düzeyleri arasında belirgin korelasyon saptanmamakla birlikte, LANSS puanı 12 nin üzerinde olanlarda daha fazla anormallik saptandı, en az bir anormallik saptama oranı % 100 dü. LANSS değerleri 12 den büyük ve küçük gruplar ve normal kontrol grubu

arasındaki karşılaştırmada tablo:4.3 el soğuk ağrıda, kontrol grubunda daha yüksek idi ve her iki hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık vardı (p:0.00, p:0.00). El sıcak ağrı algısı kontrol grubunda daha düşüktü ve her iki gruptan farklı idi, LANSS>12 grubunda el sıcak ağrı algısı, kontrol ve LANSS<12 gruplarından yüksekti (p:0.00, p:0.006, p:0.008). Ayak soğuk ağrı algılamasında kontrol grubu değeri en yüksekti, LANSS <12 grubu da LANSS>12 grubundan yüksekti (p:0.00, p:0.000, p:0.002). Ayak sıcak ağrı algısı kontrol grubu değeri en düşüktü, LANSS <12 grubu da LANSS>12 grubundan düşüktü (p:0.00, p:0.051, p:0.035).

Tablo:4.1: Kadın –erkek, sağ - sol el ve ayak QST verileri, ortalama SD, SE (WH: kadın el, MH: erkek el, WF kadın ayak, MF: erkek ayak, CS, soğuk algı eşiği, WS: sıcak algı eşiği, CP soğuk ağrı algı eşiği, HP: sıcak ağrı algı eşiği)

	N	20-29		30-39		40-49		50-59		60-69	
		Sag	Sol	Sag	Sol	Sag	Sol	Sag	Sol	Sag	Sol
Yaş ortl (K-E)	10 --- 10	23.6±3.1(1)(20-28) 26.2±3.4(1.1)(20-29)		35.5±3.3(1)(30-39) 34.5±2.4(0.8)(31-38)		45.2±2 (0.7) (42-48) 44.5±3(1)(40-49)		53.9±3(1)(50-57) 55.6±3(1)(51-59)		64.7±2.8 (0.9) (61-69) 64.4±3.2(1)61-69)	
EL											
WHCS	10	29.3±0.6 (0.2)	29±1 (0.35)	29.4±0.8 (0.26)	29.7±1 (0.34)	28.7±0.6 (0.19)	28.1±1.1 (0.35)	28.9±0.7 (0.22)	28.8±0.8 (0.27)	27.8±0.7 (0.23)	27.7±0.6 (0.2)
WHWS	10	34.5±0.29 (0.1)	34.7±0.24 (0.1)	35.1±1.1 (0.36)	35.2±0.8 (0.26)	35.5±1 (0.33)	36±1 (0.34)	35.2±0.6 (0.19)	35.5±0.7 (0.23)	36.5±1.2 (0.37)	36.5±1.1 (0.34)
WHCP	10	20.4±2.3 (0.7)	20.7±2.6 (0.8)	18.7±4 (1.3)	19.1±3 (0.9)	16.9±1.8 (0.9)	17.2±3.4 (1.1)	16.4±2.1 (0.67)	16.6±1.4 (0.45)	15.7±2.6 (0.81)	15.7±2.4 (0.75)
WHHP	10	42.1±1.6 (0.5)	41.9±1.6 (0.5)	42±1.8 (0.58)	42.3±2.3 (0.73)	42.5±1.1 (0.36)	42.8±1.3 (0.42)	42.3±0.5 (0.15)	42.3±0.7 (0.21)	42.4±0.9 (0.3)	42.1±1.2 (0.4)
MHCS	10	29.6±0.6 (0.2)	29.3±1.1 (0.36)	29.4±0.7 (0.21)	29.4±0.4 (0.13)	29.1±0.8 (0.26)	28.9±0.8 (0.24)	28.1±0.7 (0.22)	28.4±0.9 (0.29)	28.1±1 (0.34)	28.3±0.9 (0.27)
MHWS	10	35.1±0.7 (0.24)	35.2±0.7 (0.24)	36.1±1.1 (0.36)	36.4±1 (0.31)	35.7±1.4 (0.44)	36±1.2 (0.35)	36.2±1 (0.32)	36.1±1 (0.34)	36.1±1.2 (0.39)	36±1.1 (0.34)
MHCP	10	21.6±1.4 (0.46)	21.2±1.2 (0.38)	20.8±1.3 (0.41)	21.4±0.9 (0.27)	20±2.6 (0.84)	20.7±2.6 (0.83)	17.5±2.5 (0.8)	18.3±1.9 (0.6)	16.8±2.4 (0.76)	17±2.1 (0.68)
MHHP	10	40.9±1.4 (0.44)	40.9±1.5 (0.49)	42±1.1 (0.34)	41.8±1.2 (0.38)	42.2±0.7 (0.21)	41.6±1.1 (0.38)	42.2±0.9 (0.3)	42±0.8 (0.27)	42.1±0.8 (0.27)	42.1±0.9 (0.28)
Ayak											
WFCS	10	28.7±1.4 (0.33)	28.1±1 (0.35)	28.1±1.4 (0.44)	28.5±1.4 (0.45)	26.5±1.6 ()	27±1.4 ()	27±0.7 (0.24)	27.2±0.8 (0.25)	24.8±0.6 (0.2)	24.9±1 (0.32)
WFWS	10	36.9±1.7 (0.54)	36.9±1.6 (0.5)	37.2±1.7 (0.53)	37.9±2.4 (0.77)	38.4±2.9 (0.9)	38.5±2.2 (0.7)	38±2.2 (0.71)	38.3±2 (0.64)	40.8±1.8 (0.6)	41.2±1.5 (0.5)
WFCP	10	22.8±2.2 (0.7)	22.5±2 (0.64)	21.4±2.5 (0.78)	22.3±2.6 (0.83)	17.8±3.2 (1)	18.7±3.3 (1)	18.5±3.5 (1.1)	19.1±2.7 (0.85)	15.3±3 (1)	15.4±3.3 (1)
WFHP	10	42.4±1 (0.31)	42.6±1.2 (0.4)	42.5±2.4 (0.76)	43±2.5 (0.80)	43.9±2.4 (0.76)	43.9±2.3 (0.71)	42.7±1.6 (0.51)	42.4±1.3 (0.42)	44.8±1.7 (0.54)	45.2±1.5 (0.5)
MFCS	10	27.7±0.9 (0.3)	27.9±0.7 (0.23)	28±0.9 (0.28)	28.3±0.6 (0.19)	27.3±1.2 (0.38)	27.4±0.6 (0.18)	26.1±1.5 (0.48)	26±1.1 (0.36)	26.1±1.8 (0.55)	26.2±1.7 (0.57)

MFWS	10	38±1.8 (0.58)	37.8±1.6 (0.52)	38±1.5 (0.48)	38.3±1.5 (0.48)	40.4±1.5 (0.47)	39.7±1.5 (0.48)	40.3±2.3 (0.72)	40.5±2.3 (0.72)	38.6±2.2 (0.71)	38.6±2.2 (0.71)
MFCP	10	22.7±1.7 (0.55)	22.6±1.6 (0.5)	21.9±1.4 (0.44)	22.3±1.3 (0.42)	21±1.2 (0.39)	21.6±1.4 (0.45)	18.6±3.4 (1.1)	17.5±3.7 (1.2)	16.8±3.5 (1.1)	17.2±3.8 (1.2)
MFHP	10	43±1.3 (0.41)	42.5±1.5 (0.49)	42.7±1.9 (0.6)	43.4±1.1 (0.36)	44±1.4 (0.43)	44±1.4 (0.43)	44.5±1.9 (0.61)	44.5±1.8 (0.56)	43.3±1.7 (0.55)	43.3±1.8 (0.56)

Tablo:4.2a: Kadın ve erkek sağ sol birleşik el ve ayak QST verileri, ortalama SD, SE, RANGE, kadın erkek anlamlı fark varsa P değeri

	N	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69
Yaş ortlmsı K-E	10 10	23.6±3.1(1)(20-28) 26.2±3.4(1.1)(20-29)	35.5±3.3(1)(30-39) 34.5±2.4(0.8)(31-38)	45.2±2 (0.7) (42-48) 44.5±3(1)(40-49)	53.9±3(1)(50-57) 55.6±3(1)(51-59)	64.5±3 (0.9) (61-69) 64.4±3.2(1)61-69)
EL						
WHCS	10 (R+L)	29.1±0.87 (0.2) (26-30)	29.4±0.9 (0.2) (28-31)	28.4±0.91 (0.20) (26-30) p:0.048	28.8±0.8 (0.17) (27-30) p:0.02	27.8±0.65(0.14) (26.5-29)
WHWS	10 (R+L)	34.6±0.27 (0.1) (34-35) p: 0.002	35.3±1 (0.22) (34-37) p:0.005	35.7±1 (0.24) (34-38)	35.4±0.7 (0.15) (34-37)P:0.006	36.5±1.1(0.25) (35-39)
WHCP	10 (R+L)	20.5±2.4 (0.5) (16-24)	18.9±3.4 (0.76) (12-26) p:0.011	17±3 (0.7) (11-23) p:0.001	16.5±1.8 (0.4) (12-19) P:0.03	15.7±2.4((0.54) (11.3-19.2)
WHHP	10 (R+L)	42±1.6 (0.35) (40-46) p: 0.022	42.1±2 (0.46) (38-46)	42.6±1.2 (0.27) (40-45) p:0.040	42.3±0.6 (0.13) (41-44)	42.2±1(0.23) (40-45)
MHCS	10 (R+L)	29.45±0.91 (0.2) (26-31) p: 0.013	29.5±0.5 (0.12) (28-30)	28.9±0.78 (0.17) (28-31)	28.2±0.8 (0.18) (27-30)	28.2±1(0.21) (26-29.7)
MHWS	10 (R+L)	35.2±0.73 (0.2) (34-36.5)	36.2±1 (0.23) (34-38)	35.8±1.3 (0.28) (34-38)	36.2±1 (0.23) (34-38)	36.1±1.1(0.25) (35-39)
MHCP	10 (R+L)	21.4±1.3 (0.3) (18-24.5)	21.1±1.1 (0.25) (17-22)	20.4±2.6 (0.6) (15-26.5)	17.9±2.2 (0.49) (12-21)	16.9±2.2(0.5) (13-21)
MHHP	10 (R+L)	40.9±1.4 (0.32) (37-43)	41.9±1.1 (0.25) (39-43)	41.9±1 (0.22) (38-43)	42.1±0.9 (0.2) (40-44)	42.1±0.85(0.19) (40-43.5)
AYAK						
WFCS	10 (R+L)	28.5±1 (0.23) (26.5-30)	28.3±1.4 (0.31) (26-31)	26.7±1.4 (0.33) (24-29)	27.1±0.8 (0.17) (26-29)P:0.004	24.9±0.8(0.18) (24-27) P:0.006
WFWS	10 (R+L)	36.7±1.6 (0.36) (34-40)	37.6±2 (0.46) (35-42)	38.5±2.5 (0.56) (35-44) p: 0.024	38.1±2.1 (0.46) (36-42) p:0.002	41±1.6(0.37) (38-43) P:0.000
WFCP	10 (R+L)	22.7±1.2 (0.46) (19-27)	21.8±2.5 (0.56) (18-26)	18.2±3.2 (0.71) (14-24) p: 0.000	18.8±3 (0.68) (10.5-22)	15.35±3.1(0.7) (10-19.30)
WFHP	10 (R+L)	42.5±1.1 (0.25) (41-45)	42.8±2.4 (0.54) (38-47)	43.9±2.3 (0.51) (40-47)	42.6±1.5 (0.33) (40-46) p:0.001	44.9±1.6 (0.36) (42-48) P:0.003
MFCS	10 (R+L)	27.8±0.8 (0.18) (25.5-29)	28.1±0.8 (0.17) (26-29.4)	27.4±0.9 (0.20) (25-30)	26±1.3 (0.29) (23-28)	26.1±1.7 (0.39) (24-28)
MFWS	10 (R+L)	37.9±1.7 (0.38) (35.5-41)	38.1±1.5 (0.33) (34-41)	40±1.5 (0.34) (37-42)	40.4±2.2 (0.49) (35.5-42)	39±2.2 (0.49) (35-42.5)
MFCP	10 (R+L)	22.65±1.6 (0.36) (20-26)	22.1±1.3 (0.39) (19-25)	21.3±1.3 (0.30) (18-25)	18.1±3.5 (0.78) (12-24)	17±3.6((0.8) (11.5-22.5)
MFHP	10 (R+L)	42.7±1.4 (0.32) (40-45)	43±1.6 (0.35) (38-45)	44±1.3 (0.30) (41-46)	44.5±1.8 (0.40) (41-47)	43.3±1.7 (0.38) (40-47)

Tablo:4.2b: Kadın ve erkek birleşik yaşlara göre el ve ayak QST verileri

	N	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69
Yaş ortlmsı K+E	20	25±3.4(0.8)(20-29)	35±2.8(0.6)(30-39)	44.8±2.5 (0.57) (40-49)	54.8±3(0.7)(50-59)	64.5±3 (0.7) (61-69)
EL						
HCS	20 (R+L)	29.3±0.89 (0.14) (26-31)	29.5±0.75 (0.12) (28-31)	28.7±0.9 (0.14) (26-30.5)	28.5±0.8 (0.13) (27-30)	28±0.84(0.13) (26-30)

HWS	20 (R+L)	34.9±0.6 (0.1) (34-36)	35.8±1.1 (0.18) (34 -38)	35.8±1.1 (0.18) (34-38)	35.8±0.9 (0.15) (34-38)	36.3±1.1(0.18) (35-39)
HCP	20 (R+L)	21±1.9 (0.3) (16-24.5)	20±2.7 (0.44) (12-26)	18.7±3.2 (0.51) (11.2-26.5)	17.2±2.1 (0.33) (11.8-21.4)	16.3±2.4((0.37) (11.3-21)
HHP	20 (R+L)	41.4±1.6 (0.25) (37-46)	42±1.6 (0.26) (38- 46)	42.3±1.1 (0.18) (38.5-45)	42.2±0.7 (0.12) (40-44)	42.2±0.94(0.15) (40-45)
AYAK						
FCS	20 (R+L)	28.2±1 (0.16) (25.5-30)	28.2±1.1 (0.17) (26-31)	27.1±1.26 (0.2) (24-30)	26.6±1.2 (0.19) (26-29)	25.5±1.5(0.23) (24-28)
FWS	20 (R+L)	37.4±1.7 (0.27) (34-41)	37.9±1.8 (0.28) (34-42.5)	39.3±2.2 (0.35) (35-44)	39.3±2.4 (0.38) (35.5-42.3)	39.8±2.2(0.37) (35-43.4)
FCP	20 (R+L)	22.7±1.8 (0.29) (19-27)	22±2 (0.32) (18-26)	19.8±2.9 (0.45) (14-25)	18.4±3.3 (0.52) (10.5-23.9)	16.2±3.4(0.54) (10-22.30)
FHP	20 (R+L)	42.6±1.3 (0.2) (40-45)	42.9±2 (0.32) (38-47)	43.9±1.8 (0.29) (40-47)	43.5±1.9 (0.3) (40-46.7)	44.15±1.8 (0.29) (40-47.6)

Tablo:4.3: Hasta grupları ve kontrol grubusıcak-soğuk algı eşiği, sıcak ve soğuk ağrı algı eşiği QST verileri (MEAN, SD, SE, RANGE) ve karşılaştırmaları (gruplar arası anlamlı fark varsa p değerleri)

	Kontrol	LANSS ≥ 12	LANSS < 12
N (K+E)	60 (R+L)	10 (8K/2E; R+L)	40 (23K/17E; R+L)
Yaş Ortalaması	54.7±8.4(1.1) (40-69)	55.1±8.5 (2.7) (45-69)	55.5±8.4 (1.4) (40-69)
EL			
HCS	28.4±0.9 (0.1) (26-30)	28.7±1 (0.23) (27-30)	28.9±0.9 (0.1) (27-31)
HWS	35.9±1.1(0.1) (34-39)	36.4±1.9 (0.43)(34-40)(3a)	35.9±1.8 (0.21) (33-45) (3a)
HCP	17.4±2.8(0.25) (11-26)	10.2±4.6(1) (1-18) (6a) P:0.000 lb k*	12.1±5.2(0.6) (2-22) (18a) P: 0.000 lk k
HHP	42.2±1(0.1) (38-45)	44±1.3(0.29) (42-47) (5a) P:0.000 lb k P:0.008 lb lk	42.9±2 (0.22) (38-49) (9a) P: 0.006 lk k
AYAK			
FCS	26.4±1.4(0.13) (23-30)	26.4±1.2(0.27) (24-29) (1a)	26.6±1.9(0.22) (18-30) (2a)
FWS	39.5±2.3(0.21) (35-44)	40±1.9(0.42)(37-43)	39.3±2.5(0.28) (36-49) (2a)
FCP	18.1±3.5(0.32) (10-25)	7.5±6(1.3) (1-19) (7a) P:0.000 lb k P:0.002 lbk	11.6±6 (0.67) (1-22) (17a) P:0.000 lk k
FHP	43.9±1.9(0.17) (40-48)	45.8±1.9(0.24) (42-48)(4a) P:0.000 lb k P:0.035 lbk	44.6±2.2(0.24)(39-50) (3a) P: 0.051 lk k

*lb, lk, k: LANSS büyük, LANSS küçük ve kontrol

Tablo:4.4: Tüm normal kadın erkek yaş ortalaması, sıcak-soğuk algı eşiği, sıcak ve soğuk ağrı eşiği QST değer ortalamaları ve bunların kadın ve erkek birleşik yaşla korelasyonlar

50K+50E Ort yaş 44.8±14.4 (20-69)	Cinsiyet	N	Ort	K, $\hat{E}$ N=100 (R-L) yaşla korelasyonu
HCS	K	50 (R+L)	28.7±1 (0.1)(26-31)	-0.516, p:0.000
	E	50 (R+L)	28.9±1(0.1) (26-31)	
HWS	K	50 (R+L)	35.5±1(0.1)(34-39) <i>p:0.01</i>	0.389 p:0.000
	E	50 (R+L)	35.9±1.1(0.1)(34-39)	
HCP	K	50 (R+L)	17.7±3.1(0.3)(11-26) <i>p:0.000</i>	-545 0.000
	E	50 (R+L)	19.5±2.6 (0.26) (12-26)	
HHP	K	50 (R+L)	42.3±1.4(0.14)(37-44) <i>p:0.008</i>	0.174 p:0.014
	E	50 (R+L)	41.8±1.1(0.1) (37-44)	
FCS	K	50 (R+L)	27.1±1.7(0.17)(24-31)	-0.629 p:0.000
	E	50 (R+L)	27.1±1.4(0.14) (24-30)	
FWS	K	50 (R+L)	38.4±2.4(0.2) (34-44)	0.429 p:0.000
	E	50 (R+L)	39±2.1(0.2) (35-43)	
FCP	K	50 (R+L)	19.4±3.8(0.38) (10-27)	-0.658 p:0.000
	E	50 (R+L)	20.2±3.4 (0.34) (12-26)	
FHP	K	50 (R+L)	43.3±2(0.2)(38-47.6)	0.318 p:0.000
	E	50 (R+L)	43.5±1.7(0.2) (38-47)	

Tablo:4.5:Hasta grupları QST değerlerinin yaş-cins-hastalık sürelerine göre korelasyon tablosu

	Yaş	cins	süretanı	sürehasta
HCS	301**	-,145	,306**	,313**
	,002	,150	,002	,002
	100	100	100	100
HWS	,188	,325**	-,082	-,098
	,061	,001	,416	,333
	100	100	100	100
HCP	,062	,156	,083	,071
	,542	,120	,412	,483
	100	100	100	100
HHP	,297**	,256*	-,007	,000
	,003	,010	,944	,994
	100	100	100	100
FCS	-,386**	-,272**	,005	,008
	,000	,006	,959	,937
	100	100	100	100
FWS	,271**	,300**	,164	,151
	,006	,002	,102	,133
	100	100	100	100
	-,283**	-,040	-,073	-,060

	,004	,695	,468	,551
	100	100	100	100
FHP	,393**	,341**	,201*	,192
	,000	,001	,045	,055
	100	100	100	100

**P 0.001 de anlamlı

Tablo:4.6:Hasta gruplarının sigara, pnp süre, LANSS değerleri ve GFR ile korelasyon tablosu

	SİĞARA	PNPSÜRE	LANSS	GFR
HCS	-,218*	-,042	,116	,272**
	,029	,676	,249	,006
	100	100	100	100
HWS	,155	,029	-,071	-,007
	,124	,775	,484	,948
	100	100	100	100
HCP	,135	-,094	-,229*	,049
	,182	,350	,022	,629
	100	100	100	100
HHP	,068	,036	,063	-,041
	,504	,724	,530	,684
	100	100	100	100
FCS	-,299**	-,120	,138	,112
	,002	,233	,171	,268
	100	100	100	100
FWS	,227*	,081	,078	,000
	,023	,426	,443	,998
	100	100	100	100
FCP	-,143	-,134	-,084	,162
	,156	,182	,407	,107
	100	100	100	100
FHP	,127	,062	,173	,018
	,208	,539	,086	,857
	100	100	100	100

Tablo:4.7:Hasta grupları AKŞ, TKŞ, HbA1c, insülin ile korelasyon tablosu

	AKŞ	TKŞ	HBA1C	İNSÜLİN
HCS	,133	,170	-,020	-,158
	,188	,091	,841	,117
	100	100	100	100
HWS	-,052	-,001	,056	,037
	,606	,989	,582	,714
	100	100	100	100
HCP	,115	-,003	,033	,007
	,254	,974	,746	,942

	100	100	100	100
HHP	-,106	,040	-,027	,064
	,295	,696	,791	,528
	100	100	100	100
HFCS	-,095	,005	-,174	-,044
	,346	,957	,084	,661
	100	100	100	100
FWS	,304**	,180	,150	,019
	,002	,074	,136	,854
	100	100	100	100
FCP	,016	-,012	,056	-,142
	,874	,903	,582	,160
	100	100	100	100
FHP	,267**	,175	,110	,083
	,007	,082	,277	,410
	100	100	100	100

Tablo:4.8:Hasta grupları albuminüri, proteinüri, retinopati, tdv, hipertansiyonla korelasyon tablosu

	ALB	PRTEINURI	RETİNOPATİ	TDV	HT
HCS	-,110	-,025	,030	,087	,202*
	,278	,808	,766	,392	,044
	100	100	100	100	100
HWS	-,033	-,015	,044	,031	-,048
	,744	,885	,661	,759	,634
	100	100	100	100	100
HCP	-,108	-,005	-,048	-,024	-,197*
	,283	,957	,633	,814	,049
	100	100	100	100	100
HHP	,129	,092	,208*	-,036	,090
	,202	,362	,038	,725	,374
	100	100	100	100	100
FCS	-,032	-,049	-,078	,078	,166
	,751	,626	,439	,443	,098
	100	100	100	100	100
FWS	-,109	-,089	,282**	,099	-,220*
	,281	,380	,004	,326	,028
	100	100	100	100	100
FCP	,150	,167	-,124	-,021	-,025
	,137	,097	,219	,833	,805
	100	100	100	100	100
HP	-,010	,025	,255*	-,017	,074
	,922	,808	,010	,870	,466
	100	100	100	100	100

5. TARTIŞMA

İnce lif nöropatisi izole veya daha sık olarak tüm duysal modaliteleri ve sıklıkla da motor lifleri de etkileyen mikst polinöropatilerle birlikte görülür. Küçük çaplı sinir liflerinin çoğu miyelinsiz olduğundan ince lif nöropatisi aksonopatidir. Demiyelinizan nöropatilerde ince miyelinli A delta lifleri ön planda etkilenebileceği de unutulmamalıdır. İnce lif nöropatisinde tipik yakınmaları yanıcı ağrı, karıncalanma ve uyuşukluktur, belirtiler distal ve simetriktir. Sıklıkla, klinik muayene, termal duyu ve ağrı algısı bozukluğu dışında ek nörolojik bulgu ortaya koymaz. Çok değişik sebeplerden kaynaklanabilmekle birlikte en sık neden diyabet mellitustur (60–62).

İnce lif nöropatisinin ve buna bağlı gelişen nöropatik ağrının tanısında ilk basamak hastanın bu konudaki yakınmalarının yakalanabilmesidir. Nöropatik ağrı Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (IASP, Int. Ass. for the Studies of Pain) tarafından sinir sistemindeki disfonksiyon ya da hasardan kaynaklanan ağrı olarak tanımlanmaktadır (Merskey H Qual Life Res.1994)(106). Genellikle üşüme, yanma, iğnelenme, batma, elektrik çarpması hissi, tanımlanamayan hoş olmayan rahatsızlık hisleri, ağrısız uyaranla ağrı gelişmesi (allodini) ağrının aşırı algılanması (hiperaljezi) şeklinde tarif edilebilir; rahatlamak için o bölgeyi soğutma ya da ısıtma girişimleri olabilir, bu yakınma nedeni ile uyku bozukluğu eşlik edebilir. Tanıda ikinci aşama ayrıntılı bir nörolojik muayenedir. Bu aşamayı izleyerek LANSS (Leeds Assessments of Neuropathic Symptoms and Signs) yardımcı bir test olarak kullanılabilir. Bu testle, nöropatik ağrı yakınmasının detayları belirlenmiş olur, hem de allodini ve pinprick eşik belirlenmesi ile de nöropatik ağrı ayırıcı tanısı desteklenmiş olur.

Yardımcı tanı yöntemlerinde Elektromiyografi ince lif nöropatisinin tanısına direkt bir katkı koymaz; ancak geniş lif nöropatisi ya da başka nedenli sinir hasarlarının ortaya konmasına neden olur, bu arada sempatik deri yanıtları ve kutanöz sessiz süre incelemeleri de A delta ve C liflerinin değerlendirilmesine katkıda bulunur (88). Kantitatif duysal test (Quantitative sensory testing, QST) 1976 yılında ilk kez Frustrofer tarafından uygulanmaya başlanmıştır (Zaslansky R, 1998) (107). Nöropatik ağrı tanısında oldukça önemli objektif değerlendirme

yöntemi olarak yerini korumaktadır (Cruccu G, Eur J Neurol, 2004, EFNS guideliness) (108). Bu yöntemle geniş lif değerlendirmesi için vibrasyon algı eşiği ve küçük lif değerlendirmesi için sıcak-soğuk algı, sıcak ve soğuk ağrı algı eşikleri değerlendirilmektedir. Termal ve termal ağrı liflerinin değerlendirilmesini sağlayan bilgisayar destekli ölçümlerle, objektif ve tekrarlanabilir sonuçlar ortaya koyarak, ince lif nöropatisinin değerlendirilmesine önemli oranda katkıda bulunur. QST özellikle polinöropatilerle birlikte görülen ince lif tutulumlarını ortaya koymak için kullanılan bir yöntemdir. Psikofizik bir test olarak bilinir, hastanın kooperasyonunu gerektirir. Birçok çalışmada duyarlılığı % 60–85 oranlarında bildirilmiştir (109–110–111–112). Değerlendirmede laboratuvar ortamının, yaş, cinsiyet, eğitim, sosyokültürel durum farklılıkları, motivasyon, etnik farklılıkların, bireysel özelliklerin önemli olduğu vurgulanmaktadır (Shy ME, 2003)(113).

QST standardize edilmiş koşullarda, güvenilir ve tekrar elde edilebilir sonuçlar vermektedir (De Neeling 1994, Yarnitsky and Sprecher, 1994, Gelber 1995) (114–115–116). Ancak önceki çalışmalarda bir çok değişkenden ve yöntemden etkilenebileceği vurgulanmıştır. Bunlar kullanılan cihaz tipi (Fruhstorfer 1976, Gelber 1995), (117–116), uyum sıcaklığı ve sıcaklık değişim hızı (Kojo and Pertovaara 1987, Dyck 1993) (118-119), prob çapı (Kojo and Pertovaara 1987, Dyck 1993) (118-119), psikofizik algoritma (Fruhstorfer 1976, Gelber 1995, Bartlett 1998) (117- 116-120), ırk (Gelber 1995, Bartlett 1998) (116-120), body mass index (Gelber 1995, Bartlett 1998) (116-120), sigara ve alkol tüketimi (Gerr and Letz 1994) (121), test edilen yer ve test edilen alan (Gelber 1995) (116) olarak sıralanabilir.

Hegander ve ark(2000)(122), normal bireylerde, sıcak ve soğuk algı eşiğinde ellerin ayaklardan daha duyarlı olduğunu, tenar bölgenin de sıcak algısında el sırtı ve bilek ön yüzünden daha duyarlı olduğunu, bu farkın klinik olarak ihmal edilebileceğini, soğuk algıda elde üç bölgede de fark olmadığını gösterdiler. Sıcak ağrı algısında el ve ayak tüm bölgeler arası ciddi fark olmadığını, soğuk ağrı algısına tenarın en az hassas olduğunu belirttiler. Sıcak ve soğuk algı eşiğinin deri ısısından etkilenmediğini de gösterdiler. Ellerde, tenar bölgenin kişiler arası variabilitesinin düşük olması nedeni ile tercih edilebileceğini belirttiler. Hagander ve ark.'larının (2000, Medoc TSA) (122) sonuçlarına göre 30–39 yaş grubu onların grubuna yakın

bizim el soğuk algımız biraz daha düşük, sıcak algımız biraz daha yüksek, soğuk ağrı algımız daha yüksek, sıcak ağrı algımız hemen hemen aynı düzeylerdeydi. Hegander ve ark., 30-39 yaş (el thenar ve ayak sırtı normal değerler soğuk algı, sıcak algı, soğuk ve sıcak ağrı median (+ % 5-95) güvenlik değerleri: 31.5 (31-32)/31.4(28-32), 32.5 (32-33)/34 (32-41), 10 (1-24.5)/12 1-25), 43 (36-49)/44(38-48).

QST Alman Nöropatik ağrı araştırma grubu referans değerlerine bakıldığında (Rolke et al, 2006, Pain) (123) (kadınların erkeklere göre daha fazla, 180 kişi ve 17–77 yaş aralığında, 38 yaş ortalaması) 40 yaştan büyükler daha gençlere göre daha az duyarlı bulunmuştu. En fazla fark soğuk ağrı eşiğinde bulunmuş, en fazla fark soğuk ağrı algısında (CPT) bildirilmiş; CPT, sıcak ağrı algısı (HPT) kadınlarda anlamlı daha düşük olarak tespit edilmiştir. Termal duysal eşiklerde çok fark, cinsler arasında belirgin fark saptanmamış, ancak kadınlarda alt ekstremitelerde daha yüksek duyarlılık var şeklinde belirtilmiştir. (WDT el ort 33.5(32.5–37), ayak ort 37 (33.5–45); CDT -30.5 (28–32), 29 (23–32)CPT: 12 (0–27.5), 11(0–27.5); HPT: 44 (37–50), 45 (39–50))

Bizim çalışmamızda, normal bireylerde, hem ellerde hem de ayaklarda, sıcak algısı ve sıcak ağrı algısı değerleri yaşlandıkça artış gösteriyordu; soğuk algısı ve soğuk ağrı algısı değerleri yaşla birlikte azalma göstermekteydi. Bu farklılıklar yaşlara uygun tabloların kullanılmasının gerekliliğini bir kez daha ortaya koymuştur. Goransson (124) ve arkadaşlarının yaşla birlikte intraepidermal sinir lifi (IENF) sayısının azaldığını gösteren çalışması bunun nedenini açıklamaktadır. Aynı çalışmacılar erkeklerde daha az IENF dansitesi bildirdiler. Kişiden kişiye varyasyonun fazla olduğu hem bu çalışmada, hem de Mc Arthur ve ark. (125)'lerinin çalışmasında gösterilmiştir. Kadın erkek farklılıkları bizim çalışmamızda da değişik yaş gruplarında, erkekler ya da kadınlar lehine çıkmakla birlikte, bunlar da klinik olarak ihmal edilebilir düzeydi. Kullanıcı kolaylığı açısından yaş gruplarına göre kadın erkek birleşik tablosu da oluşturulmuştur. Rutin incelemelerde bu tablo yeterli olabilir, ancak araştırmalarda kadın erkek farklı tabloların kullanılması uygun olacaktır.

Alman çalışma grubunda (Rolke et al, 2006, Pain) (123) ve Hagander ve ark. Larının (2000, Medoc TSA) (122) sonuçlarında normal bireylerdeki soğuk ağrı eşik ortalamaları bizimkine göre daha düşüktü. Bizde de benzer şekilde soğuk algısı sizi

rahatsız ettiğinde, yanma ya da ağrı benzeri bir his hissedildiğinde butona basılması istenmekle bölgesel bir fark ortaya çıkmıştır, öte yandan yaşla hassasiyet azalması benzer bulunmuştur. Alt sınırlara bakıldığında Hegander ve ark. larının çalışması ile benzer değerlerin olduğu görülmüştür; anormallik tespiti bu alt sınırlara göre yapılmış, böylece Heganderin çalışması ile hemen aynı sınırlar içinde kalınmıştır. Öte yandan alman çalışma grubun alt sınırının ve üst sınırının çok uçlara taşındığı, bunun da anormallik ayırt edebilmeyi güçleştirdiği görülmüştür.

Loseth ve ark. (2006 EJN) (126), farklı nedenli polinöropatilerde, anlamlı düzeyde IENF/QST ve anormal sural sinir duysal yanıt amplitüdü bağlantısını gösterdiler, özellikle ileti anormalliği olanlarda daha belirgin olduğunu vurguladılar. Bu üç incelemenin birbirini tamamlayıcı olduğunu, EMG nin normal olduğu olgularda diğer ikisini yapmanın değerli olabileceğini bildirdiler.

LANSS değişik nedenli sinir hasarlarına bağlı gelişen nöropatik ağrıyı ortaya koymak için geliştirilmiş bir yöntemdir (Benett MI, 2007)(127). Subjektif bir fenomen olan ağrının tipik özellikleri sorgulanarak ayırıcı tanıya gitmek amaçlanmaktadır. 2001 yılında (Pain) (127) Benett M. ve ark.'ları tarafından sunulmuş ve uygulanmaya başlanmış ilk nöropatik ağrı değerlendirme skalasıdır. Türkçe de dahil olmak üzere farklı dillere çevrilmiş ve geçerlilik çalışmaları yapılmıştır (Potter 2003, Yücel 2004, Kaki 2005,Hans)(128–12–129–130). Kolay uygulanabilir bu testin yakınlarda tamamen hasta tarafında uygulanabilecek bir formu da geliştirilmiştir (Benett MI, J Pain, 2005) (127). Bu testle değişik nedenli nöropatik ağrının tanısında, değişik çalışmalarda, % 82–90 gibi bir sensitivite ve % 80–94 gibi de spesifite bildirilmiştir (Yücel 2004, Kaki 2005, Khedr 2005)(12–129–131). Pin prick testinin uygulanmasına yönelik eleştiriler almışsa da kimi araştırmalarda böyle bir güçlüğü yaşanmadığı belirtilmiştir (Bakonja MM, 2003, Yücel 2004s) (132–12).

Bu çalışmada önceki çalışmalara benzer olarak diyabetik olgulara, özellikle de polikliniğimize ya da EMG laboratuvarımıza gönderilen ve klinik + elektrofizyolojik olarak geniş lif nöropatisi saptanmayan diyabetik olgulara LANSS uygulanmış, LANSS puanı 12 den küçük ve büyük iki ayrı grup oluşturulmuş ve bunlardaki kantitatif duysal test sonuçları kendi aralarında ve aynı yaş grubundaki kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu oluşturulurken 20–69 yaş

grubunda toplam 50 kadın ve 50 erkek çalışmaya alınmış ve 20–69 yaş arası tüm yaş gruplarının normal kantitatif duyusal (sıcak-soğuk algı, sıcak ve soğuk ağrı) normal değerlerinin de belirlenmesi amaçlanmıştır. Belçikadaki bir çalışmada (Hans 2007)(130) 2480 ağrılı olguda LANSS skalası uygulanmış ve 1163 olguda LANSS >12 (büyük olasılıkla nöropatik ağrı) bulunmuştur. Diyabetiklerdeki ortalama LANSS skoru 14.4 olarak bildirilmiştir. Diyabetik polinöropatinin sıklığı değişik çalışmalarda (Chang C, Shaw JE Kawano M), (133–134–135) farklılıklar göstermekle birlikte (% 8 ve % 60) , KRAMER 2004 – (136) nöropatik yakınmalar % 85 ler gibi çok daha yüksek olarak bildirilmektedir. Ağrılı diyabetik pnp ön planda ince miyelinli ve miyelinsiz afferent lif hasarı sözkonusudur. Bu lifler sadece ağrıyı iletmezler, aynı zamanda termal duyudan da sorumludurlar. QST'nin, nöropatisi olan ancak bulgu vermeyen diyabetiklerde, nöropati saptanmasında objektif bir test olduğu bildirilmiştir (Levi D, JNNP, 1989) (137). 6487 Diyabetik polinöropatili hastada % 78 sıcak algı ve % 77 soğuk algı bozulması bildirilmiştir (Young MJ, 1993) (138). Bir başka çalışmada da 142 diyabetli hastada sıcak algısında % 86 bozukluk bildirilmiştir (Navarro X, 1989) (139).

Türkiye’de yapılan bir çalışmadada 44 diyabetik EMG si normal hastada % 9.1 soğuk algı, % 15.9 unda sıcak algı, % 56.8 inde sıcak+soğuk algı olmak üzere toplamda % 81.8 termal algı bozulması, % 4.6 olguda sıcak ağrı eşiği, % 63.6 sında soğuk ağrı algı eşiği, % 15.8 olguda sıcak+soğuk ağrı eşik bozukluğu bildirildi (toplam % 84 sıcak ya da soğuk ağrı algı bozukluğu) (Ülger F, OMÜ TD, 2005) (140).

Bir başka çalışmada, 280 tip I diyabetli hastada soğuk ağrı eşik bozulmasının ileti bozukluklarından daha fazla etkilendiği gösterilmiştir (Navarro X, JNNP, 1991) (141). Bizim çalışmamızda da en fazla anormallik soğuk ağrı algısında bozulma olmuştur. Alt sınırlara bakıldığında bir çalışmada ağrılı nöropatisi olan hastaların tanımlamasında ise QST yetersiz bulunmuştur (Smith SJ JNNP 1991) (142). Yine bir çalışmada en fazla anormallik soğuk ağrı eşiğinde bozulma olarak bildirilmiştir (Ziegler D, JNNP 1988) (143). Bizim çalışmamızda da en fazla anormallik ayak ve el soğuk ağrı algısında bulunmuştur. LANSS puanlarının yüksekliği ile QST sonuçları arasında belirgin bir korelasyon saptanmamakla birlikte, LANSS >12 olanlarda saptanan QST anormallik oranı LANSS<12 olanlara göre daha fazla idi. LANSS>12

olan hastalarda en az 1 QST anormalliği saptanma oranı % 100 bulundu. En fazla anormallik ayak soğuk ağrı algısında idi (% 70), bunu sırası ile el soğuk ağrı algısı (% 60) ve el sıcak ağrı algısı (% 50), ayak sıcak ağrı algısı (% 40) ve el sıcak algısı (%30), ayak soğuk algısı (% 10) izlemekte idi. 3 olguda tek parametrede anormallik varken, diğerlerinde birden fazla parametrede anormallik mevcuttu. LANSS<12 de en az bir anormallik saptama oranı % 67.5 olarak belirlendi. Bu grupta da en fazla anormallik el soğuk ağrı algısında idi (% 45), bunu sırası ile ayak soğuk ağrı algısı (% 42.5), el sıcak ağrı algısı (%22.5), el sıcak algısı(%10) ve ayak sıcak ağrı algısı (%7.5) ve ayak sıcak ve soğuk algısı (%5, %5) izledi; 13 olguda hiç anormallik yoktu, 10 olguda sadece bir anormallik vardı, 17 olguda ise birden fazla anormallik mevcuttu. LANSS<12 grubunda 2 olgu dışındaki olgularda nöropatik ağrı olarak yorumlanabilecek, iğnelenme, batma, yanma, üşüme benzeri yakınmalar mevcuttu, ancak tüm değerlendirme göz önüne alındığında bu yakınmalar nöropatik mekanizmalara bağlı denebilecek bir ağrı tanısı düzeyine ulaşmadılar. Bu olguların birinde QST anormalliği saptanırken, birinde hiç anormallik tespit edilmedi. LANSS tan düşük puan alınması ve nöropati ağrı tanısı düzeyine ulaşılmamasına rağmen küçük lif hasarını ya da anormalliğini düşündürecek QST bulgularının saptanması ince lif hasarının varlığını ancak nöropatik ağrının periferik ve santral komponentlerinin henüz tam olarak yerleşmediğini düşündürmektedir. Bu hastalara ait bulguların nöropatik ağrının yerleşme dönemine ait olduğu düşünülmüştür.

Kramer (2004)(136) ve ark larının çalışmasında pnp bulguları olan ortalama 204 haftalık hastalık süresi olan, 15'inde nöropatik ağrıda saptanan 30 diyabetik olguda soğuk ve sıcak algıda anlamlı farklılık gösterdiler, soğuk ağrı algı bozukluğunun ağırlı grupta anlamlı farklı olduğunu bildirdiler. Kramer ve arkadaşları (144) bir başka çalışmada, C nosiseptör aracılı nörojenik aktivasyonun ağırlı diyabetik polinöropatilerde azalmış olduğunu gösterdiler. İzleyen çalışmalarında da (Kramer ve ark 2004) (136) bunun tersinin olanaksız olduğunu, yani bu anormalliğin varlığının ağırlı nöropati varlığı anlamına gelmeyeceğini belirttiler, diyabetik olgularda nöropatik ağrısı olmayan polinöropatili olgularda da termal algılamada anormallik olabileceğini gösterdiler. Bizim çalışmamızda da LANSS<12 olanlarda yani nöropatik ağrı tanısına ulaşamayan olgularda % 67.5 QST anormalliğinin saptanmış olması, sinir lifi anormalliğinin varlığının her zaman nöropatik ağrı varlığı

ile birlikte olamayabileceği düşüncesini destekler niteliktedir. Burada çok muhtemelen sinir lifi hasarı oranı ya düşük ya da nöropatik ağrı mekanizmaları henüz tam olarak devreye girmemiştir. Öte yandan LANSS>12 olanlarda en az 1 QST anormalliğinin % 100 olması da LANSS'ın 12'nin üzerindeki puanlarının büyük olasılıkla nöropatik ağrı tanısına katkısına destek vermektedir.

TURDEP(2) çalışmasında, Türkiye popülasyonunda % 7.2 DM, % 6,7 IGT, % 8 kadın DM, % 6.2 erkek DM bildirilmiştir. Bu çalışmanın bir uzantısı gibi olan Nöroloji, Endokrinoloji ve Algoloji birimlerinde yapılan TURDEP çalışmasında, klinik diyabetik polinöropati oranı % 40, EMG destekli PNP oranı % 57 bulunmuş; LANSS skalası kullanılarak, klinik PNP' li asemptomatik hastalarda nöropatik ağrı oranı % 5.1, semptomatik PNP li hastalarda % 8.9, toplamda % 14 nöropatik ağrı bildirilmiştir (M. Ertaş kişisel bilgi). Bizim çalışmamızda klinik ve elektrofizyolojik nöropati yok iken nöropatik ağrı oranı LANSS' a göre % 20 oranında bulunmuştur. QST de bunu doğrulamıştır. Hastaların nöropatik yakınmalarının olması ve EMG ye gönderilen hastalar içinden alınmış olmaları bu oranı haklı gösterebilir ancak yine de, geniş lif nöropatisiz olgularda, TURDEP çalışmasının oranlarının üzerinde bir oranda nöropatik ağrı varlığına işaret edilmiştir.

Kötü glisemi kontrolünün ve diyabet hastalık süresinin DM komplikasyonlarının gelişiminde major rolü olduğu bilinmektedir (71). 2006 yılında hastanemizde yapılan bizim (145) de katıldığımız bir çalışmada 191 tip II diabetes mellituslu hastanın % 48 inde nöropatik yakınma vardı, bunların % 43 ünde EMG destekli PNP saptandı. EMG destekli PNP lerin % 8.4'ünde NM normaldi. PNP, HbA1c düzeyi, hastalık süresi, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, insülin kullanımı ile ilişkili bulundu. Bu çalışmada ise hasta gruplarında LANSS>12 ve LANNS<12 de olsa, QST değerlerinde bozulma ile kan şekeri regülasyonu, insülin düzeyi, retinopati, nefropati ve hipertansiyon, tedavi durumu ile ilişkisine bakıldığında belirgin bir korelasyon tespit edilmemiştir. Çok muhtemelen, nöropatik ağrı ve geniş lif nöropati birlikteliği olduğu takdirde bu korelasyon daha net kurulabilecektir.

AAN'nin (Amerikan Akademik Nöroloji Birliği) 2003 (Shy ME, 2003)(109)'te QST ile ilgili makalede yer alan çalışmalardan yukarıda da sözü edilen Navvaro ve ark.(141) nın çalışmasında 280 diyabetik ve 75 normal kontrolün NM, EMG, QST termal eşik incelemeleri yapılmış, sıcak-soğuk farkında % 79, sıcak ağrı

algısına % 39 anormallik, 46 normal muayeneli olguda 26 termal anormallik ve 15 EMG anormalliği bildirilmiştir. Bir başka çalışmada (Guy 1985)(146) 46 diyabetik polinöropatili olguda , termal ve vibrasyon eşikleri bakılmış, 22 ayak ülserli ve charcot eklemli olgunun tümünde ve otonom nöropatili 10 olgunun 9 unda termal anormallik tespit edilmiştir. Vibrasyon anormalliği daha az bulunmuş, örneğin 8 termal anormal olguda vibrasyon normal kalmıştır.

AAN QST makalesinde (Shy ME, 2003, Neurology)(113)QST çalışmalarında amacın, QST nin subjektif doğası nedeni ile tek başına nöropati tanısı koymadaki yeterliliğini saptamak olduğu bildirilmiştir. Rochester (147) Diyabetik Nöropati çalışmasında 195 olgu 12 sene izlenmiş, QST nin, diyabetik nöropati tanısında tek kriter olarak kullanılmaması gerektiği, birlikte en az bir başka anormalliğin de gösterilmesi gerektiği belirtilmiştir.

AAN'nin aynı makalesinde, klas II kanıtı olarak, QST vibrasyon ve termal eşik incelemelerinin diyabetik polinöropatilerde olasılıkla etkili yöntemler olarak (B düzeyi kanıt) belirtilmiş, özellikle longitudinal gözlemlerde termal eşik değişikliklerini izlemede yarar belirtilmiştir (B düzeyi kanıt). Nöropatisi olmayan olgularda olan QST anormalliğinin gelecekte nöropati gelişimini kestirmede henüz kullanılamayacağı vurgusu yapılmıştır (U düzeyi kanıt). İnce lif nöropatisinde de aynı makalede, QST anormalliğinin periferik ya da SSS lezyonu ayırımını yapamayacağı, NM ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği, EMG, deri biopsisi ve uygun görüntüleme desteğinin gerektiği bildirilmiştir. Sakin odalarda çeldiriciler olmadan, deneyimli teknisyen tarafından standardize koşullarda yapılması gerekliliği vurgulanmıştır. Çok merkezli çalışmalarda, aynı cihazın kullanılmasının, gerektiği, teknisyenlerin ortak eğitimden geçirilmesinin gerekliliği, sinir iletileri, NM ve deri biopsisi sonuçları ile birlikte değerlendirilmesinin uygun olacağı belirtilmiştir.

Sonuç olarak, bu çalışmada kantitatif duyuşal test termal algı ve termal ağrı eşik normal değeri tespit edilerek, normal sınırlar tespit edilmiştir. Diyabetteki geniş lif nöropatisi olmayan olgularda, LANSS skalası kullanılarak nöropatik ağrısı olan ve olmayan olgular belirlenmiş ve bunlardaki kantitatif duyuşal test anormallik oranları saptanmıştır. LANSS'in nöropatik ağrı tanısı koydurduğu olguların hepsinde en az bir QST anormalliğinin 2 yanlı olarak saptanması, bu 2 testin birbirini tamamlayıcı olduğunu göstermiştir. Öte yandan LANSS' la nöropatik tanısı almayan

olgularda da önemli QST anormalliklerinin gözlenmesi, bir yere kadar LANSS testinin duyarlılığının sorgulanması gerektiğini düşündürebilir, ancak QST anormalliğinin ince lif anormalliği ile ilişkili olmakla birlikte, her zaman nöropatik ağrıya işaret etmeyebileceği de unutulmamalıdır. Kramer ve arkadaşlarının (2004)(145) nöropatik ağrısı olmayan diyabetik polinöropatili olgularda benzer sonuçlara ulaşmaları bizim sonuçlarımızı desteklemektedir. Çalışmanın bu kısmının intraepidermal sinir lifi yoğunluğu ölçümleri ile desteklenerek yinelenmesi yerinde olacaktır.

QST ve LANSS skalaları, birbirlerine üstün olmaktan çok birbirlerini tamamlayıcı 2 ayrı test olarak görülmektedir. QST nin nöropatik ağrısı olmayan olgularda da ince lif hasarını düşündüren bulguları gösterebildiği anlaşılmaktadır, literatürle birlikte değerlendirildiğinde, bu olguların longitudinal olarak izlenmesinin gerektiği sonucuna varılmıştır. Bu olguların LANSS la birlikte takipleri, zaman içinde nöropatik ağrı gelişiminin de izlenmesine olanak sağlayacaktır. QST ve LANSS skalaları, ayrıntılı öykü, nörolojik muayene ve ileti incelemeleri ile birlikte değerlendirilmelidir. AAN nin de önerdiği bu yaklaşımla, diyabetik nöropati tanısına daha erken ulaşılabilecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

AMAÇ: Kantitatif duyusal test termal eşik değerlendirmesi küçük lif nöropatisinin tespitinde, LANSS skalası da nöropatik ağrı tanısında kullanılmaktadır. Geniş lif nöropatisi olmayan tip II diyabet mellituslu olgularda bu iki inceleme birlikte yapılarak, bu 2 testin birbiriyle uyumlu sonuçlar verip vermedikleri, birbirlerinde üstünlüklerinin olup olmadığının araştırılması ve bu arada laboratuvarımıza ait değişik yaş gruplarına ait QST termal eşik değerlerinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM: Bu amaçla, 20–69 yaş arası kadın ve erkek 100 normal birey ve EMG laboratuvarımıza ya da polikliniğimize gönderilen ve geniş lif nöropatisi saptanmayan 50 tip II diyabet mellituslu hasta çalışmaya alınmıştır. 20–69 yaş arası 5 normal grup belirlenmiş ve normal kantitatif duyusal test termal algı ve termal ağrı algısı ortalamaları saptanmıştır. Bunların arasında 40–69 yaş arası olan 60 normal birey, diyabetik grupla karşılaştırma yapmak üzere kontrol grubu olarak kullanılmıştır. LANSS skalasına göre nöropatik ağrı tanısı alanlar ve almayanların verileri, hasta grubu ile uyumlu yaş ortalamasına sahip kontrol grubu verileri ile karşılaştırılmıştır.

SONUÇLAR: Tüm normal bireylere ve kontrol grubuna ait yaş ortalamaları 44.8 ± 14.4 ve 54.7 ± 8.4 bulunmuştur. Diyabetik grupta yaş ortalaması 55.1 ± 8.5 olan 10 kişi LANSS skalasında >12 nin üzerinde puan almış (14.6 ± 3.5), yaş ortalaması 55.5 ± 8.4 olan 40 kişinin LANSS puanı 12 nin altında kalmıştır (6.8 ± 3.4). LANSS >12 grubunda, en fazla anormallik ayak soğuk ağrı algısında idi (% 70), bunu sırası ile el soğuk ağrı algısı (% 60) ve el sıcak ağrı algısı (% 50), ayak sıcak ağrı algısı (% 40) ve el sıcak algısı (%30) izlemekte idi. LANSS <12 de en az bir anormallik saptama oranı % 67.5 olarak belirlendi. Bu grupta da en fazla anormallik el soğuk ağrı algısında idi (% 45), bunu sırası ile ayak soğuk ağrı algısı (% 42.5), el sıcak ağrı algısı (%22.5) izledi.

YORUM: QST, LANSS skalası ile 12 den fazla puan alarak büyük olasılıkla nöropatik ağrı tanısı alanlarda ince lif tutulumu varlığını göstermede başarılı

bulunmuştur. Öte yandan, bulgular LANSS ile nöropatik ağrı tanısı alamayan olgularda da QST anormallığı saptanabilmesi henüz nöropatik ağrıya yol açmamış düzeydeki ince sinir lifi hasarını da ortaya koyabilme açısından ilginç bir sonucu ortaya koymuştur.

ÖNERİLER: LANSS nöropatik ağrı tanısında, kolay uygulanabilir, duyarlı ve spesifik bir test olarak kullanılmalıdır.

QST, ince lif nöropatisi ve nöropatik ağrıda güvenilir ve tekrar edilebilir sonuçlar veren bir testtir. Subjektivite içermesi nedeni ile nörolojik muayene ve ileti incelemeleri ile birlikte değerlendirilmelidir.

Olguların QST ve LANSS ile longitudinal izlenmesi ve intraepidermal sinir lifi yoğunluğu analizleri ile birlikte değerlendirilerek sonuçların yeniden tartışılması uygun olacaktır.

ABSTRACT AND RECOMMENDATIONS:

AIM AND OBJECTIVE: Quantitative sensory testing and thermal threshold evaluating is used in diagnosing small fiber sensory neuropathy and neuropathic pain. It was aimed to determine normal QST thermal threshold values and to compare the QST values of the normal controls and the patients with type II diabetes mellitus who have not large fiber neuropathy. In this comparison, separating to the patients group according to LANSS points, it was also aimed to determine whether there were QST abnormalities-i.e. small fiber involvement- in the group with low LANSS points.

METHOD: One hundred man and female normal subjects between 20-69 years old and 50 patients with type II diabetes mellitus between 40-69 years old who were sent to our department and EMG laboratory and in whom we couldn't determine clinical and electrophysiologic neuropathy were recruited. Normal groups were divided to 5 subgroups according to their ages. The mean values of the QST cool detection, warm detection thresholds, cold and heat pain thresholds were determined in both normals and diabetics. LANSS scale was applied to the all diabetic patients and the patients were divided to subgroups according to their LANSS points. Sixty normal subjects between 40-69 years old were used as control group in comparison with the two diabetic groups.

RESULTS: Mean ages were 44.8 ± 14.4 vs 54.7 ± 8.4 in the whole normal subjects and normal control group. In diabetic group, according to LANSS, 10 patients (mean age 55.1 ± 8.5) scored above the 12 (14.6 ± 3.5), and while 40 patients (mean age 55.5 ± 8.4) scored under the 12 point (6.8 ± 3.4). In the LANSS > 12 group, the rate of at least one abnormality was % 100, and most detected abnormality was in the foot cold pain threshold (% 70) than hand cold pain threshold (% 60), hand heat pain threshold (% 50), foot heat pain (% 40) threshold followed respectively. In the LANSS < 12 group, the rate of the "at least one abnormality" was % 67.5, and most detected abnormality was in the hand cold pain threshold (% 45) then foot cold pain threshold (% 42.5), hand heat pain threshold (% 22.5) followed respectively.

COMMENT: It was demonstrated QST thermal threshold evaluation were successful in determining small fibre sensory involvement in the whole patients with most probable neuropathic according to LANSS scale. On the other hand, it was interesting that QST also could have determined to the small fibre involvement in patients with low LANSS score.

RECOMMENDATIONS:

LANSS is easy applicable, sensitive and specific in the diagnosis of the most probable neuropathic pain.

QST, is a test which gives confidential and reproducible results in the diagnosing of the small fiber sensory neuropathy. Because of the some subjectivity of this testing, it should be evaluated with the findings of the neurological examination and nerve conduction investigations.

The cases with QST thermal threshold abnormalities should be followed longitudinally together with the LANNS and new research design dealing with both QST thermal threshold evaluation and intraepidermal nerve fiber density measurement will lead more accurate results in this matter.

7. KAYNAKLAR

1. Ayşen Yücel, Ali Çimen REVIEW Nöropatik ağrı: Mekanizmalar, tanı ve tedavi. Ağrı 2005; 17:1
2. Satman I, Yılmaz T, Sengul, et al. TURDEP Group Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: result of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). Diabetes Care 2002; 25(9): 1551–1556
3. Ertekin C. Diabetik Nöropatiler. Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik Türkiye 2006; 211–228
4. Williams PE, Lowry A, et al. Relationship between fascicle size and perineural collagen IV content in diabetic and control human peripheral nerve. Histopathology 2000; 36: 551–555
5. Hill RE, Williams PE, Perineurial cell basement membrane thickening and myelinated nerve fibre loss in diabetic and nondiabetic peripheral nerve. Journal of the Neurological Sciences 2004; 217: 157–163
6. Kikkawa Y, Kuwabara S, Misawa S, et al. The acute effects of glycemic control on nerve conduction in human diabetics. Clinical Neurophysiology 2005;116(2): 270–274
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) Lancet 1998;352: 837–853
8. Prof. Dr. Burhanettin Uludağ; Nöropatik Ağrı Değerlendirmesinde Elektrofizyolojik Yöntemler. Nöropatik Ağrı SENDROM (özel ek sayı) 2008; 30–36
9. De Neeling J.N.D.,Beks, PJ., Bertelsmann, F.W. et al. Sensory thresholds older adults: reproducibility and reference values. Muscle Nerve 1994; 454–461
10. Yarnitsky D, Sprecher E, Zaslansky R. et al. Heat pain thresholds: normative data and repeatability. Pain 1994; 329–332
11. Gelber, D.A., Pfeifer M.A., Broadstone, V.L. et al. Components of variance for vibratory and thermal thresholds testing in normal and diabetic subjects. J Diabetes Complication 1995;170–176
12. Yücel A, Senocak M, Orhan EK, Cimen A, Ertas M. Results of the LANSS scale in Turkey: A Validation study. J Pain 5(8); 2004; 427–432

13. Sara Zarko BAHAR, Edip Aktin Duyu Bozuklukları NÖROLOJİ İTF Temel ve klinik Bilimler Ders Kitapları; 2004; 41-42
14. William DW Jr. The somatosensory system, with emphasis on structures important for pain. *Brain Res Rev* 2007; 55: 297–313
15. Coutaux A, Adam F, Willer JC, Le Bars D, Hyperalgesia and allodynia: Peripheral mechanisms. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 359–371 -371
16. Dr.Pelin Çizmeci, Prof. Dr. Hayrunnisa Bolay Nöropatik Ağrı ve patofizyolojisi SENDROM 2008; 12–16
17. Doç. Dr. Okan Bölükbaşı. Nöropatik Ağrının Tarihi SENDROM 2008; 4–9
18. Öztürk Ş: An early description on painful neuropathy in Hitite Tablets. *Arch Neurol*, 2006; 63:296
19. Yaksh TL: Introduction linkages between clinical observation and discovery. Sommer C (Ed): *Pain in Peripheral Nerve Diseases*. Basel, Karger, 2001
20. Meseguer A, Planells-Cases R et al. Physiology and Pharmacology of the vanilloid receptor. *Curr Neuropharmacol* 2006; 4: 1–15
21. Coutaux A, Adam F, Willer JC, Le Bars D, Hyperalgesia and allodynia: Peripheral mechanisms. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 359–371
22. Inoue K.P2 receptor and chronic pain. *Purinergic Signaling* 2007;3: 135–144
23. Black JA, Cummins TR, et al.Upregulation of a silent sodium channel after peripheral, but not central, nerve injury in DRG neurons. *J Neurophysiol* 1999;82: 2776–2785
24. Goldberg Y, Macfarlane J, Macdonald M, et al. Loss of function mutations in the Nav 1.7 gene underlie congenital indifference to pain in multiple human populations. *Clin Genet* 2007; 71: 311–319.
25. Amir R, Argoff CE, Bennett GJ, et al. The role of sodium channel in chronic inflammatory and neuropathic pain.
26. Kim CH, Oh Y, Chung JM, et al. Changes in three subtypes of tetrodotoxin sensitive sodium channel expression in the axotomized dorsal root ganglion in the rat. *Neurosci* 2002; 323: 125–128
27. Zuo Y, Perkins NM, Tracey DJ, et al. Inflammation and hyperalgesia induced by nerve injury in the rat: a key role of mast cells. *Pain* 2003;105: 467–79

28. Wollf CJ, Ma Q. Nociceptors - noxious stimulus detectors. *Neuron* 2007; 55: 353–364
29. Rashid MH, Inoue M, Ueda H, et al. Switching of bradykinin-mediated nociception following partial sciatic nerve injury in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 304(3): 940–948
30. Ueda H. Molecular mechanisms of neuropathic pain-phenotypic switch and initiation mechanisms. *Pharmacol Therap* 2006; 109: 57–77
31. Follenfant RL, Nakamura-Craig M, et al. Inhibition by neuropeptides of interleukin-1 beta-induced, prostoglandin independent hyperalgesia. *Br J Pharmacol* 1989; 98: 41–43
32. Obreja O, Rathee PK, Lips KS, et al. IL-1beta potentiates heat-activated currents in rat sensory neurons: Involvement of IL-1 RI, tyrosine kinase, and protein kinase C. *FASEB J* 2002; 16: 1497–503
33. Boucher TJ, McMahon SB. Neuropathic factors and neuropathic pain. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 66–7
34. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TC. Chronic neuropathic pain: mechanism, drug targets and measurement. *Fundamental Clin Pharmacol* 2007; 21: 129–136
35. Melzack R, Wall PD. Pain mechanism: a new theory. *Science* 1965; 150(3699): 971–978
36. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; 66: 355 – 474
37. Suzuki R, Rahman W, Hunt S, et al. Descending facilitatory control of mechanically evoked responses is enhanced in deep dorsal horn neurones following peripheral nerve injury. *Brain Res* 2004; 1019: 6–76
38. Maalem G, Tracey DJ. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. *Brain Res Rev* 2006; 51: 240–264
39. Black JA, Cummins TR, Plumptre C, et al. Upregulation of silent sodium channel after peripheral, but not central, nerve injury in DRG neurons. *J Neurophysiol* 1999; 82: 2776–2785
40. Djouhri L, Koutsikou S, Fang X, McMahon S, et al. Spontaneous pain is related to frequency of spontaneous firing in intact C-fiber nociceptors. *J Neurosci* 2006; 26: 1281–1292

41. Campbell JN, Meyer RA. Mechanism of neuropathic pain. *Neuron* 2006;52: 77-92
42. Ji RR, Kohno T, Moore KA, et al. Central sensitization and LTP: do not pain and memory share similar mechanism? *Trends Neurosci* 2003; 26:696–705
43. Woolf CJ, King AE. Subthreshold components of the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat lumbar spinal cord. *J Neurophysiol* 1989; 62: 907–916
44. Fide PK, Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *Eur J Pain* 2000; 4: 5–17
45. Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron* 2007; 55: 377–390
46. Stoll G, Janders S, Myers RR. Degeneration and regeneration of the peripheral nervous system: From Augustus Waller's observation to neuroinflammation. *J Peripher Nerv Syst* 2002; 7:13–27
47. Bennett DL, Koltzenburg M, Priestley JV, et al. Endogenous nerve growth factor regulates the sensitivity of nociceptors in the adult rat. *Eur J Neurosci* 1998;10: 1282–1291
48. Yajima Y, Narita M, Usui A, et al. Direct evidence for the involvement of brain-derived neurotrophic factor in the development of a neuropathic painlike state in mice. *J Neurochem* 2005; 93: 584–594
49. Sharp CJ, Reeve AJ, Collins SD, et al. Investigation into the role of P2X3-P2X2/3 receptors in neuropathic pain following chronic constriction injury in the rat: an electrophysiological study. *Br J Pharmacol* 2006; 148:845–852
50. White FA, Bhangoo SK, Miller RJ, et al. Chemokines: integrations of pain and inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4:834–844
51. Luo ZD, Cizkova D. The role of nitric oxide in nociception. *Curr Rev Pain* 2000; 4:459–466
52. Ro LS, Chang KH. Neuropathic pain: mechanisms and treatments. *Chang Gung Med J.* 2005 Sep;28(9):597–605
53. Dr.Pınar Kahraman Koytak, Dr.Tülin Tanrıdağ Nöropatik Ağrı Nedenleri *Nöropatik Ağrı* 2009; 8:69–83

54. Woolf CJ, Mannion RJ, Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999; 353: 1959–1964
55. Freeman R, Chase KP, Risk MR, et al. Quantitative sensory testing cannot differentiate simulated sensory loss from sensory neuropathy. *Neurology* 2003; 60:465–47
56. Low PA, Neumann C, Dyck PL, Fealey RD et al. Evaluation of skin vasomotor reflexes by using laser doppler velocimetry. *Mayo Clin Proc* 1983; 58: 583–592
57. Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB, et al. Painful sensory polyneuropathy associated with impaired glucose tolerance. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1225–1228
58. Hoffman-Snyder C, Smith BE, Ross MA, et al. Value of the oral glucose tolerance test in the evaluation of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Arch Neurol* 2006; 63: 1075–1079
59. McManis PG, Windebank AJ, Kızıltan M. Neuropathy associated with hyperlipidemia. *Neurology* 1994; 44: 2185–2186
60. Lacomis D. Small fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2002; 26: 173–188.
61. Polydefkis M, Yiannoutsos CT, Cohen BA, et al. Reduced intraepidermal nerve fiber density in HIV-associated sensory neuropathy. *Neurology* 2002; 58: 115–119
62. Gorson, KC and Ropper AH. Idiopathic distal small fiber neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 376–382
63. Chai J, Hermann DN, Stanton M, et al. Painful small-fiber neuropathy in Sjogren syndrome. *Neurology* 2005; 65: 925–927
64. Davis MD, Sandroni P, Rooke TW, et al. Erythromelalgia: vasculopathy, neuropathy, or both? A prospective study or vascular and neurophysiologic studies in erythromelalgia. *Arch Dermatol* 2003; 139:1337–1343
65. Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, et al. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Eng J Med* 2003; 348:1223–1232
66. Zhang WY, Li Wan Po A. The effectiveness of topically applied capsaicin. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 517–522
67. Holland NR, Crawford TO, Hauer P, et al. Small fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. *Ann Neurol* 1998; 44: 47-49
68. Melzack R, Wall PD. Pain mechanism a new theory. *Science* 1965;150:971–979

69. Ertaş M, Altındağ E. Otonom sinir sistemi ve Hastalıklar 2009; İTF Nöroloji 627-628
70. Diabetes Mellitus Çalışma Grubu. Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu 2008
71. Bağrıaçık N. Diabette tanı, komplikasyonlara yaklaşım, tedavi konsensus el kitabı. Novo Nordisc Diabet Servisi Yayınları İstanbul 1997
72. Yenigün M. Kardiovasküler Diabet İ.Ü. Basımevi ve film merkezi İstanbul 1997
73. Herman WH: Eye Disease and nephropathy in NIDDM. Diabetes Care 1990; 13:24;29
74. Osterby R, Gundersen HJG: Glomerular Size and Structure in Diabetes Mellitus Diabetologia 1990; 33; 407–410
75. Grene DA, Lattimer SA, et al. Sorbitol, phosphoinositides and sodium potassium ATPase in the pathogenesis of diabetic complications N. Engl. J. Med. 1987;316: 559–606
76. Thomas PK and Tomlinson DR. Diabetic and hypoglycemic neuropathy. In Dyck PJ and Thomas PK(eds): Peripheral Neuropathy. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1993; 2: 1219–1250
77. Haris M, Eastman R, Cowie C, Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the US populations. Diabetes Care, 1993; 16:1446–1452
78. Said G. Diabetic neuropathy: an update J Neurol. 1996; 24: 431-440
79. Bodur H. Mononöropatiler ve tuzak nöropatileri. In: Akyüz G. Elektrodiagnoz. Güneş Kitabevi, Ankara:2003; 153–176
80. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of diabetes control and complications trial (DCCT) Diabetologia 1988; 37:476
81. Kikkawa Y, Kuwabara S, Misawa S, et al. The acute effects of glycemic control on nerve conduction in human diabetics. Clinical Neurophysiology 2005; 116(2): 270-274
82. Conbarth DR, Chaudhry V, Carter K. Total neuropathy Score validation and reliability study. Neurology 1999; 53:1660
83. Dyck PJ, Thomas PK. Pathology-Symmetrik Polyneuropathy, Peripheral Neuropathy, third edition, W.B. Saunders Company, USA 1993; 1230

84. Öge AE, Parman Y: Polinöropatiler 2004; 591–625
85. Ropper AH, Brown RH. Diabetic Neuropath, Adams and Victor's Principles Of Neurology, USA 2006; 1134–6
86. Cameron NE, Cotter MA. The relationship of vascular changes to metabolic factors in diabetes mellitus and their role in the development of peripheral nerve complications. Diabetes Metab Rev.1994 Oc; 10(3):189–224
87. Thomas PK. Growth factors and diabetic neuropathy. Diabetic medicine, 1994;11: 88,732–739
88. Pof. Dr. Burhanettin Uludağ Nöropatik ağrı değerlendirmesinde elektrofizyolojik yöntemler Sendrom Dergisi Özel Ek Sayı 2008; 30–37
89. Ziegler D. Glisemic control: In Textbook of Diabetic Neuropathy. Gries FA, Cameron NE, Low PA, Eds. Stuttgart, Thieme 2003; 91–96
90. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. Med Gen Med.2007 May 15;9(2): 36
91. Veves A, Backonja M, Mali RA. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. Pain Med.2008 Sep; 9(6): 660–674
92. Goldstein BJ, Muller- Wieland D. Tip 2 Diabetin Epidemiyolojisi ve Tanısı Diabetik nöropati ve Cinsel Fonksiyon, TİP II Diabet, 2003;1–223
93. Matsumoto T, Ohashi Y, Yamada N, Kikuchi M. Hyperglycemia as a major determinant of distal polyneuropathy independent of age and diabetes in patients with recently diagnosed diabetes. Diabetes Res ClinPract(IRELAND)1994;26(2):109
94. Smith AG, Russell J, Feldman EL et al. Lifestyle intervention for the pre-diabetic neuropathy. Diabetes Care 2006; 29:1294–1299
95. Max MB, Lynch SA, Muir J et al. Effect of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. N Engl J Med 1992; 326: 1250-1256
96. Jensen TS, Backonja M, Hernandez Jimenez S, et al. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Diabetes Vasc Dis Res 2006; 3: 108-119
97. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. Arch Intern Med1999;159:1931–1937

98. Vinik A. Clinical review: Use of antiepileptic drugs in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4936–4945
99. Chong MS, Hester J. Diabetic painful diabetic neuropathy current and future treatment options. *Drugs* 2007; 67: 569–585
100. Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal N et al. Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. *Neurolog* 2004; 63:865–873
101. Pittenger GL, Pharson H, Ullal J, and Vinik AI. Other therapeutic agents for the treatment of diabetic neuropathy. In: *Diabetic Neuropathy*. A Veves and RA. Malik(Eds). Humana Press 2007; 243–257
102. Kagan V, Serbinova E, Packer L. Antioxidant effect of ubiquinones in microsomes and mitochondria are mediated by tocopherol recycling. *Biochem Biophys Res Comm* 1990; 169:851–857
103. Estrada DE, Ewart HS, Tsakiridis T, et al. Stimulation of glucose uptake by the natural coenzyme alpha-lipoic acid/thioctic acid: participation of elements of the insulin signaling pathway. *Diabetes* 1996; 45:1798–1784
104. Nickander KK, McPhee BR, et al. Alpha-lipoic acid: antioxidant potency against lipid peroxidation of neural tissues in vitro and implications for diabetic neuropathy. *Free Radic Biol Med* 1996; 21:631–639
105. Ziegler D, Mayer P, Rathmann W, Gries FA. One year treatment with the aldose reductase inhibitor, ponalrestat, in the diabetic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 1991 Oct;14(1):63–73
106. Mersky H, Alam C, What's in a name? The cycle of change in the meaning of neuralgia *Hist Psychiatry*. 1994 Dec; 5(20 Pt 4): 429–474
107. Zaslansky R, Yarnitsky D, Clinical application of quantitative sensory testing(QST), *Journal of the neurological sciences* 1998; 153: 215–238
108. Cruccu G, Anand P, EFNS guidelines on neuropathic pain assessment et al, *Eur J Neuro*. 2004 Mar; 11(3):153-162
109. Holland NR, Crawford TO, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW, McArthur JC. Small-fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. *Annals of Neurology* 1998; 44: 47–59.
110. Periquet MI, Novak V, Collins MP, et al. Painful sensory neuropathy. Prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology* 1999; 53: 1641–1647.

111. Tobin K, Giuliani MJ, Lacomis D. Comparison of different modalities for detection of small fiber neuropathy
112. Novak V, Freimer ML, Kissel JT, et al. Autonomic impairment in painful neuropathy. *Neurology* 2001; 56: 861–868
113. M.E. Shy, MD; M.E. Frohman, MD; Phy; Y.T. So, et al. Quantitative sensory testing(QST) Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the Amerikan Academy of Neurology 2003; 60:898–904
114. De Neeling J.N.D.,Beks, PJ., Bertelsmann, F.W. et al. Sensory thresholds older adults: reproducibility and reference values. *Muscle Nerve* 1994; 454–461
115. Yarnitsky D, Sprecher E, Zaslansky R. et al. Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain* 1994; 329–332
116. Gelber, D.A., Pfeifer M.A., Broadstone, V.L. et al. Components of variance for vibratory and thermal thresholds testing in normal and diabetic subjects. *J Diabetes Complication* 1995;170–176
117. Fruhstorfer J, Lindblom U, Schmidt WC. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1976; 1071–1075
118. Kojo L and Pertovaara A, The effects of stimulus of area and adaptation temperature on warm and heat pain thresholds in main. *Int. J. Neuroscience* 1987; 875–880
119. Dyck P.J. Zimmerman I., Gillen D.A., et al.1993 Cool warm and heat-pain detection thresholds: testing methods and inferences about anatomic distribution of receptors *Neurology* 1993; 1500-1508
120. Bartlett G, Stewart J.D., Tamblyn R, et al.1998. Normal distributions of thermal and vibration sensory thresholds. *Muscle Nerve* 1998; 367–374
121. Ger F. and Letz, et al. Covariates of human peripheral nerve function: vibrotactile and thermal thesholds II *Neurotoxicol Teratol* 1994; 105–112
122. Hagander LG, Midani HA., et al., Hagander Sensory testing: Effect of site and skin temperature on thermal thresholds *Clin.Neurophysiol* Jan.2000; 111(1):17-22
123. R.Rolke, R.Baron, C. Maier, T.R. Tölle, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values *Pain* (123) 2006; 231–243

124. Goransson LG, Mellgren SI, Lindal S, Omdal R. The effect of age and gender on epidermal nerve fiber density. *Neurology* 2004; 62: 774–777
125. McArthur JC, Stocks A, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW. Epidermal nerve fiber density. *Archives of Neurology* 1998; 55: 1513–1520
126. Loseth S, Lindal S, Stalberg E, et al. Intraepidermal nerve fibre density quantitative sensory testing and nerve conduction studies in a patient material with symptoms and sign of sensory polyneuropathy. *Eur. J. Neurol.* 2006 Feb; 13(2): 105–11
127. Bennett MI, Attal N, , et al., Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007 Feb; 127(3):199–203
128. Potter J, Gordon S, et al. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review *Diabet Med.* 2003; 49(1):53–60
129. Kaki AM, El-Yaski, et al. Identifying neuropathic pain among patients with chronic low back pain: use of the leeds assessment of neuropathic symptoms and sign pain scale *Reg Anesth pain Med.* 2005 Sep-Oct; 30(5):422–8
130. Guy H., Etienne M and De Cock Patricia The diagnosis and management of neuropathic pain in daily practice in Belgium: an observational study *BMC Public Health* 2007; 7:170 doi:10.1186/1471-2458-7-170
131. Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, et al. Longlasting antalgic effects of daily session of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain *J Neurosurg-Psychiatry* 2005 Jun; 76(6):833–8
132. Bakonja MM, Krause SJ Development of neuropathic pain questionnaire *Clin J Pain* 2003 Sep-Oct; 19(5):306–14
133. Chang C, Lu F, Yang YC, Wu JS, Wu TJ, Chen MS, Chuang LM, Tai TY: Epidemiologic study of type 2 diabetes in Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 50(suppl 2):49–59
134. Shaw JE, Hodge AM, de Courten M, Dowse GK, Gareeboo H, Tuomilehto J, Alberti KG, Zimmet PZ: Diabetic neuropathy in Mauritius: prevalence and risk factors. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 42: 131–139
135. Kawano M, Omori Y, Katayama S, Kawakami M, Suzuki Y, Takahashi K, Takemura Y, Nagata N, Hiratsuka A, Matsuzaki F, Kanazawa Y, Akanuma Y: A

questionnaire for neurological symptoms in patients with diabetes – Cross-sectional multicenter study in Saitama Prefecture, Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 2001; 54: 41-47

136. Kramer H, Rolke R, Bickel A Thermal thresholds Predict painfulness of diabetic neuropathies. *Diabetes Care* 2004 Oct; 27(10); 2386–91

137. Levy D, Abraham R. And Reid G. A comparison of two methods for measuring thermal thresholds in diabetic neuropathy *J Neurosurg Psychiatry* 1989; 1072–1077

138. Yaung MJ, Vave A, Mares C Painful neuropathy and foot ulceration in diabetic patients *Diabetes Care* 1993 Aug; 16(8) 1187–9

139. Navarro X, Kennedy WR. Fries TJ, et al. Small nerve fibre dysfunction in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1989; 126: 498–507

140. Ülger F, Yücel A, Talu G İnce Lif Hasarı olan Diabetik Nöropatili hastalara KDT(Kantitatif Duyusal Test) Değerlendirmesi *O.M.Ü Tıp Dergisi* 2005; 22(4): 141–145

141. Navarro X, Kennedy WR. Evaluation of thermal and pain sensitivity in type 1 diabetic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1991; 54: 60–64

142. Smith SJ, Ali Z, Fowler CJ, et al. Cutaneous thermal thresholds in patients with painful burning feet. *J. Neurolgy. Neurosurg. Psychiatry* 1991; 54(10): 877–881

143. Ziegler D, Mayer P, Gries FA, et al. Evaluation of thermal pain, and vibration sensation thresholds in newly diagnosed type I diabetic patients. *J. Neurolgy. Neurosurg. Psychiatry* 1988; 51(11): 420- 424

144. Kramer H, Schmelz M, et al. Electrically stimulated axon reflexes are diminished in diabetic small fiber neuropathies. *Diabetes* 2004 Mar; 53(3): 769–74

145. Tamer A, Yıldız N, Kanat M, et al. The Prevalance of Neuropathy an Relationship with Risk Factors in Diabetic Patients: A Single- Center Experience *Med. Princ Pract* 2006; 15: 190–194

146. Guy RJ, Clark CA, Malcolm PN. Evaluation of thermal and vibration sensation in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1985; 28:131–137

147. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'Brien PC. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology* 1997; 49:229–239

8. EKLER

EK1: LANSS SKALASI

LANSS AĞRI SKALASI

(Leeds Assessments of Neuropathic Symptoms and Signs)

A – Ağrı Anketi

Aşağıdaki soruları yanıtlarken; geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızın nasıl olduğunu düşünün, yapılan tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam olarak 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, lekeli veya daha kırmızı yada 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 anormallik duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir)

a- HAYIR– Ağrım nedeniyle, ilgili cilt bölgemde anormal duyarlılık yok (0).

b- EVET – İlgili cilt bölgemde dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var (3).

4- Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken veya hareketsiz dururken aniden ve çok şiddetli ortaya çıkıyormu? (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 hissediyormusunuz? (Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir)

a- HAYIR– Böyle bir farklılık hissetmiyorum (0).

b- EVET – Sıklıkla böyle hissediyorum (1).

B – Duyu Değerlendirilmesi

Allodini

Bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye ardından ağrılı bölgeye hafifçe dokundurulur hastanın yanıtı değerlendirilir. Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal, ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyorsa allodini vardır.

- a - HAYIR– İki bölgede de duyu normal (0).
 b - EVET – Ağrılı bölgede allodini var (Ağrılı olmayan bölge normal) (5).

PIN – PRINK Eşik Değerinde Değişiklik (PPT)

Pin – prick eşik değerini belirlemek amacıyla 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23 G (mavi) bir iğne (iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) hafifçe, önce ağrılı olmayan sonrada 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 (yüksekPPT) veya çok ağrılı bir his (düşük PPT), PPT değişmiştir.

Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağırlık etkisi arttırılır 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 değerlendirilmelerin parentez 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.

EK 2: DİABETİK POLİNÖROPATİ HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

A.İ.B.Ü
İzzet Bayasal Tıp Fakültesi
Bolu Araştırma ve Uygulama Hastanesi
Nöroloji A.D

Tarih

Adı - Soyadı:
 Adres – Telefon:
 Yaşı – Cinsiyeti:
 Medeni durumu:
 Mesleği, Eğitim durumu:

Polinöropati açısından şikâyeti – süresi:

Kan Tablosu: Hemogram, K.C- renal-tiroid fonk. Testleri, vit. B12, Folik asit düzeyi,

Kronik hastalık- kullandığı ilaçlar (DM):

Tip 2 DM: ne zaman tanı konmuş:

Diabetik polinöropati açısından şikâyetleri, süresi (ay olarak):

Kronik hastalık açısından kullandığı ilaçlar (DM, HT):

AKŞ, TKŞ, HbA1C:

Sigara, alkol kullanımı (toksik madde maruziyeti metal, mantar...):

LANSS skalası puanı:

Nörolojik muayenede polinöropati lokalizasyonu:

Diabetik retinopati (var-yok):

Vibrasyon sn /pozisyon muayenesi (256 Hz diapozonla üst-alt, sağ-sol ektremite):

GFR (24 saat idrarda)- albuminüri-proteinüri düzeyi:

Göz konsültasyonu (retinopati var-yok):