



**T.C.  
UFUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**HİPERLİPOPROTEİNEMİLİ HASTALARDA KUTANÖZ  
SESSİZ PERİYOT VE OTONOMİK TEST PARAMETRELERİ  
DEĞERLENDİRİLEREK İNCE LİF NÖROPATİSİ  
VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR. GÜLİN MORKAVUK**

**TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ALEV LEVENTOĞLU**

**2013-ANKARA**

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	iii
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3. MATERYAL VE METOD.....	33
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇLAR.....	54
7. ÖZET.....	55
8. ABSTRACT.....	57
9. REFERANSLAR.....	59
10. EKLER.....	67

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman tecrübelerinden ve eşsiz bilgi birikiminden faydalandığım, tez çalışmalarım süresince değerli yardım ve önerileriyle katkıda bulunarak beni yönlendiren ve her zaman güleryüzü, hoşgörüsüyle manevi desteğini esirgemeyen çok sevgili tez hocam Doç. Dr. Alev LEVENTOĞLU'na;

Asistanlığım süresince engin bilgi ve deneyimleriyle bana önderlik ederek bilimsel ufku genişleten, her zaman pozitif bakış açısıyla desteğini hissettiren, yetişmemde büyük emeği olan saygıdeğer hocam ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Işın Ünal ÇEVİK'e;

Nöroloji eğitimim boyunca her zaman pozitif davranışları ve sakinliğiyle kendime örnek almaya çalıştığım ve asistanı olmaktan hep gurur duyduğum saygıdeğer hocam Prof. Dr. M. Zülküf ÖNAL'a;

Asistanlık hayatım boyunca birlikte çalışmaktan hep mutluluk duyduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her zaman desteğini arkamda hissettiğim çok sevgili asistan arkadaşım, kıdemlim Uzm. Dr. Ferda İNCE'ye;

Tez çalışmamın başlamasında yardım ve önerileriyle katkıda bulunan, tanıdığım olmaktan büyük mutluluk duyduğum sevgili arkadaşım ve ablam Uzm. Dr. Pelin ÖZLÜ'ye;

Tez çalışmam sırasında bilimsel ve istatistiki desteğini benden esirgemeyen sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Berkay EKİCİ'ye;

Rotasyonum süresince birlikte çalışmaktan çok mutluluğum duyduğum, eğitimime eşsiz katkıları olan neşe dolu Psikiyatri Ailesi'ne;

Her konuda yardım ve desteklerini esirgemeyen, her zaman güleryüzlü ve hoşgörülü tavırlarıyla pozitif enerji dağıtan, kliniğimizde görevli tüm hemşire ve personele;

Beni bugünlere getiren, tüm yaşantım boyunca bana güvenen, desteğini esirgemeyen ve her konuda, daima başarıma cesareti aşılayan sevgili ANNEM'e;

Tezimin her aşamasında anlayışı, sonsuz desteği ve devamlı moral depolamamı sağlayan güler yüzü ve neşesiyle hep yanımda olan , hayatı onunla paylaşmaktan gurur ve sonsuz mutluluk duyduğum sevgili eşim Dr. Ş. Barış MORKAVUK'a sonsuz TEŞEKKÜRLER...

**Dr. Gülin MORKAVUK**

## KISALTMALAR

**İLN:** İnce Lif Nöropatisi

**DM:** Diyabetes Mellitus

**KSP:** Kutanöz Sessiz Periyot

**A $\delta$ :** A delta

**EMG:** Elektromiyografi

**KDT:** Kantitatif Duyusal Test

**SDY:** Sempatik Deri Yanıtı

**TTT:** Termoregülatuvar Terleme Testi

**KSART:** Kantitatif Sodomotor Akson Refleksi Testi

**EKG:** Elektrokardiyografi

**NCEP ATP III:** National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

**TK:** Total Kolesterol

**TG:** Trigliserid

**AH:** Ailesel Hiperkolesterolemi

**ADB:** Ailesel Defektif APO B-100

**LPL:** Lipoprotein Lipaz

**Lp(a):** Lipoprotein (a)

**SP:** Sessiz Periyot

**MSSP:** Mikst Sinir Sessiz Periyot

**APB:** Abduktor Pollicis Brevis

**MIR:** Masseter İnhibitör Refleks

**BSAP:** Birleşik Sinir Aksiyon Potansiyeli

**SEP:** Somatosensory Evoked Potentials-Somatosensöriyel Uyarılmış Potansiyeller

**KTS:** Karpal Tünel Sendromu

**MEP:** Motor Evoked Potentials-Motor Uyarılmış Potansiyeller

**BKAP:** Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli

**AKŞ:** Açlık Kan Şekeri

**TKŞ:** Tokluk Kan Şekeri

**RRIV:** R-R İnterval

**R:** İstirahat R-R İnterval

**D:** Hiperventilasyon R-R İnterval

**E/İ:** Ekspiryum-İnspiryum Oranı

**SPSS:** Statistical Package for the Social Sciences

**BMI:** Body Mass Index-Vücut Kitle İndeksi

**NSS:** Nöropati Semptom Skalası

**NDS:** Nöropati Disabilite Skoru

**ÜE:** Üst Ekstremitte

**AE:** Alt Ekstremitte

**HIV:** Human Immunodeficiency Virus

**ES-1:** Birinci Eksteroseptif Supresyon Periyodu

**ES-2:** İkinci Eksteroseptif Supresyon Periyodu

## TABLolar VE ŞEKİLLER

**Tablo 2.1:** Duyusal-ataksik Nöropatiler ve Nöronopatiler

**Tablo 2.2:** İnce Lif Nöropatisinde Etyoloji

**Tablo 2.3:** NCEP ATP III klavuzuna göre lipid düzeylerinin sınıflandırılması

**Tablo 4.1:** Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet, yaş, BMI ve kolesterol değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo 4.2:** Michigan Otonomik Semptom İncelemesi ve semptomların hastalardaki dağılımı

**Tablo 4.3:** Hasta ve kontrol gruplarının RRIV değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo 4.4:** Çalışmada incelenen RRIV (istirahat), RRIV (hiperventilasyon) ve RRIV (istirahat) / RRIV (hiperventilasyon) değerlerinin normal ve anormallik durumlarının dağılımı

**Tablo 4.5:** Hasta ve kontrol gruplarının dört ektremite sempatik deri yanıtlarının latans ve amplitüdlerinin karşılaştırılması

**Tablo 4.6:** Hasta ve kontrol gruplarının üst ve alt ekstremitte kutanöz sessiz periyot latans ve sürelerinin karşılaştırılması

**Şekil 3.1:** Sağlıklı bir bireyde istirahat sırasında kaydedilen QRS kompleksleri

**Şekil 3.2 :** Sağlıklı bir bireyin kaydedilen QRS komplekslerinin superimpoze edilmiş görüntüleri

**Şekil 3.3:** Sağlıklı bir bireyin üst ekstremitelerinden elde edilen sempatik deri yanıtı

**Şekil 3.4:** Sağlıklı bir bireyin abduktör pollicis brevis kasından elde edilen kutanöz sessiz periyot traselerinin superimpoze edilmiş görüntüsü

**Şekil 3.5:** Sağlıklı bir bireyin tibialis anterior kasından elde edilen kutanöz sessiz periyot traselerinin superimpoze edilmiş görüntüsü

**Şekil 4.1:** Hasta ve kontrol grubunun üst ve alt ekstremitelerde KSP başlangıç latanslarının karşılaştırılması

**Şekil 4.2:** Hasta ve kontrol grubunun üst ve alt ekstremitelerde KSP bitiş latanslarının karşılaştırılması

**Şekil 4.3:** Hasta ve kontrol grubunun üst ve alt ekstremitelerde KSP sürelerinin karşılaştırılması

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Periferik nöropatiler motor, duysal ve otonomik sinirlerin yapısal ya da fonksiyonel bozukluğu ile karakterize olan ve sık görülen nörolojik hastalıklardır. Periferik nöropatiler etkiledikleri sinir lifi tipine göre alt gruplara ayrılabilirler. Bunlar; tüm lifleri miyelinli olan ve dolayısıyla hızlı iletilen kalın sinir liflerinin tutulumu ile giden kalın lif nöropatileri, miyelinli A $\delta$  ve miyelinsiz C liflerinden oluşan ince liflerin tutulumuyla karakterize ince lif nöropatileri olarak sayılabilir. İnce lif nöropatisi (İLN), fizyolojik ve anatomik olarak başlıca ince çaplı sinir liflerini ve bunların fonksiyonlarını etkileyen bir nöropatidir (1,2). İLN olan hastalar nöroloji kliniklerine genellikle ayaklarda yanma, batma, ağrı gibi pozitif duysal yakınmalarla ve / veya otonomik belirtilerle başvururlar. İLN'nde nörolojik muayene ya tamamen normaldir ya da yalnızca ağrı-ısı duyusunda bozulma tespit edilir (3).

İLN'nin etyolojisinde metabolik, nutrisyonel, toksik, inflamatuvar/enfeksiyöz , herediter sebepler ve amiloidoz yer alır. Metabolik ve nutrisyonel sebepler arasında da diyabetes mellitus (DM), bozulmuş glukoz toleransı, vitamin B1 ve B6 eksikliği, hiperlipidemi bulunmaktadır (4). Metabolik sebeplerden en sık görüleni DM ve bozulmuş glukoz toleransıdır. Bunların dışında literatürde de bildirildiği üzere kolesterol yüksekliği de ince lif nöropatisine sebep olmakla birlikte, bu hastalarda tanı konularak tedavi başlanması da sorun oluşturmaktadır (5). Çünkü hiperlipidemi araştırmak çoğunlukla aklımıza gelmemektedir. Ayrıca hangi düzeyde hiperlipideminin ince lif nöropatisinden sorumlu olduğunun anlaşılabilmesi için de daha fazla sayıda kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

İLN'nin tespit edilmesi ve tedaviye erken başlanabilmesi için birtakım yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Klinik önemine rağmen ince lif disfonksiyonunu değerlendirebilecek yöntemler sınırlı sayıdadır (1-3). Bu yöntemlerin de birçoğunun invazif veya zaman alıcı olması ya da özel donanım gerektirmesi nedeniyle klinik kullanımı sınırlıdır.

İnce lif fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan bir yöntem de kutanöz sessiz periyot (KSP) incelemesidir. KSP, derideki duysal bir sinirin kuvvetli



uyarımının ardından istemli kas aktivitesinde kısa süreli duraklama ile karakterize inhibitör bir reflektir (6,7). Literatürde periferik nöropati araştırılmasındaki kullanımına dair çalışmalar mevcuttur (8,9).

Otonomik fonksiyon testleri, periferik nöropatilerde özellikle ince lif nöropatisinin değerlendirilmesinde uzun süredir kullanılmaktadır (10,11). Derin solunuma kalp hızı yanıtı (R-R İnterval), parasempatik kolinerjik fonksiyonun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir testtir (12). Sempatik deri yanıtı ise sempatik sudomotor lifleri değerlendirir (11). Periferik nöropatilerde otonomik fonksiyonları değerlendirmek için sempatik deri yanıtı ve R-R interval testlerinin birlikte kullanılması önerilmektedir (13,14).

İLN'nde başlıca ağrı ve ısı duyuları etkilenmekte aynı zamanda otonomik fonksiyon bozukluğu da tabloya eşlik edebilmektedir. Kalın lif fonksiyonlarını gösteren rutin sinir iletim çalışmaları ise normal sınırlar içerisinde. Hiperlipideminin de ince lif nöropatisine yol açan nutrisyonel sebepler arasında yer aldığı bilinmektedir. Bu bilgilerden yola çıkarak bu çalışmada; uyuşma, karıncalanma, ağrı yakınması olan hiperlipidemili hastalarda İLN ve otonom disfonksiyon varlığının KSP, sempatik deri yanıtı ve R-R interval bakılarak tespiti amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Polinöropatlere Genel Bakış

Polinöropatiler; periferik sinirlerin aynı nedene ve fizyopatolojik süreçlere bağlı olarak hep birlikte, yaygın şekilde hastalanması ile ortaya çıkan klinik bir tablodur. Polinöropatileri oluşturan hastalık süreçleri ön planda hücre gövdesini etkiliyorsa bir *nöronopati*, başlıca akson hasarına neden oluyorsa bir *aksonopati*, sinir liflerinin miyelin kılıfı primer olarak hasara uğruyorsa bir *miyelinopati* söz konusudur. En iyi nöronopati örneklerini spinal ön boynuz hücrelerini etkileyen ve sadece motor belirti ve bulgularla seyreden *motor nöron hastalığı* ile spinal arka kök gangliyonlarını haraplayarak başlıca duyuşal belirtilere neden olan *inflatuvar duyuşal poligangliyonopatiler* (arka kök gangliyoniti) oluşturur. Birer polinöropati tablosu olmamakla birlikte, ilgili virüsün primer olarak etkilediği yerler sırası ile; spinal ön boynuz ve arka kök gangliyonu olan poliomiyelit ve varisella-zoster virüs infeksiyonları da nöronopati kavramı içinde ele alınabilir. Miyelin kılıfının ön planda hasara uğradığı başlıca polinöropatiler akut ve kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiler, herediter motor ve duyuşal nöropatilerin bazı formları ve difteriye bağlı polinöropatidir. Primer aksonal hasarla seyreden polinöropatiler geniş bir liste oluşturur. Toksik, metabolik ya da nutrisyonel yetersizliğe bağlı polinöropatiler genellikle bu grupta yer alırlar.

*Mononöropati multiplekste* ise aynı hastalık süreci periferik sinirleri genellikle birbirinden ayrı zamanlarda yerleşen multipl odaklar halinde etkiler. Hastanın öyküsünden klinik tablonun zaman içinde farklı sinirlerin tutulmasıyla geliştiği anlaşılabilir. Muayenede asimetric multifokal periferik sinir harabiyetine ait bulgular saptanabilir. Buna karşılık, bazen multifokal lezyon odakları çok hızlı bir yayılma gösterir veya klinik belirti ve bulgular birbirleri ile birleşerek (konflüans) polinöropatiden ayrılamaz hale gelir. Mononöropati multipleks için en tipik örnekleri *Poliarteritis nodosa* ve *Churg-Strauss alerjik granulomatozisi* gibi *nekrotizan vaskülitlere* bağlı periferik nöropatiler oluşturur.

Polinöropatilerde klinik tanı, bir hastada polinöropati tablosunun varlığının gösterilmesi ve daha sonra bunun hangi nedene bağlı olduğunun ortaya konmasından ibarettir. Polinöropatiler çok değişik nedenlere bağlı olarak ortaya

çıkabilir. Bir hastada temel olarak amaçlanan, tedavisi olanaklı bir polinöropatinin belirlenmesidir. Bu nedenle hastada polinöropati varlığı saptandıktan sonra klinik ve laboratuvar verilerine dayanılarak nedenin araştırılmasına yönelik bir analiz yapılması gerekir. Nedeni bilinmeyen periferik nöropati ön tanısı ile özelleşmiş tıp merkezlerine gönderilen hastaların (farklı kliniklerin verilerine göre) %76-87'sinde nedeni ortaya koyan bir tanıya varılabilmektedir. En sık rastlanan tanı grupları herediter, inflamatuvar demiyelinizan ve diğer hastalıklara (diyabet ve diğer metabolik hastalıklar, nutrisyonel yetersizlik, toksinler ve kanser) bağlı polinöropatilerdir (15).

Periferik nöropatiler yukarıda bahsedilen sınıflandırmalardan başka tutulduğu lif yapısına göre de ince ve kalın lif nöropatisi olarak sınıflandırılabilir. Periferik sinirlerde vibrasyon, pozisyon duygusu gibi derin duyular ve tendon refleks yayının afferent bölümü kalın miyelinli liflerle, buna karşılık ağrı ve ısı duygusu miyelinsiz ve ince miyelinli liflerle taşınır. Kalın miyelinli liflerin seçici olarak tutulduğu klinik tablolarda yaygın arefleksi, duyuşsal ataksi, psödoatetoz, vibrasyon ve pozisyon duygusu kaybı olur. Bu hastalarda duyuşsal ataksin en göze çarpan klinik gösterisi *Romberg belirtisi*dir. Hemen dikkati çekeceği gibi, sayılan klinik özellikler duyuşsal ataksik nöropatileri işaret etmekte ve duyuşsal gangliyonopatiler ön planda olmak üzere Tablo 2.1'de gösterilen hastalıkların düşünülmesini gerektirmektedir.

**Tablo 2.1: Duyusal-ataksik Nöropatiler ve Nöronopatiler (15)**

<p><b>1. Duyusal nöronopatiler (poligangliyonopatiler)</b></p> <p>1.1 Paraneoplastik duyusal nöronopati (malign inflamatuvar duyusal poligangliyonopati)</p> <p>1.2 Sjögren sendromu</p> <p>1.3 İdyopatik</p> <p><b>2. Toksik polinöropatiler</b></p> <p>2.1 Sisplatin ve analogları</p> <p>2.2 Taksol ve diğer taksanlar</p> <p>2.3 Bortezomib</p> <p>2.4 Vitamin B6 megadozu</p> <p><b>3. İnflamatuvar demiyelinizan</b></p> <p>3.1 Guillain-Barré sendromu (Miller Fisher varyantı)</p> <p>3.2 İmmunoglobulin M monoklonal gamopatisi</p> <p>3.3 GALOP sendromu</p> <p><b>4. İnfeksiyon</b></p> <p>4.1 Tabes dorsalis</p> <p><b>5. Herediter</b></p> <p>5.1 Friedreich ataksisi</p> <p>5.2 Biemond ataksisi</p> <p>5.3 Skolyozla birlikte duyusal nöropati (Robinson)</p> <p>5.4 Spinocerebellar ataksi (SCA 4)</p> <p>5.5 Herediter duyusal ataksi (SNAX1)</p>
--

GALOP Sendromu: Gait Disorder, Auto antibody, Late-age, Onset, Polyneuropathy

## **2.2. İnce Lif Nöropatileri**

### **2.2.1. Tanım**

İLN, ince çaplı miyelinli A delta ( $A\delta$ ) ve miyelinsiz C sinir liflerinin tek başına ya da kalın çaplı liflere göre daha belirgin olarak etkilendiği jeneralize periferik nöropati olarak tanımlanabilir (16). İLN’nde başlıca ağrı ve ısı duyuları etkilenmekte, buna otonom fonksiyon bozukluğu da eşlik edebilmektedir. Klinisyenler İLN’nin hem tanısında hem de tedavisinde zorluklar yaşamaktadır. Son 15 yılda yeni elektrofizyolojik ve histolojik yöntemlerin gelişmesi tanıda kolaylıklar sağlamış ve daha yaygın kullanımını gündeme getirmiştir. Periferik nöropatilerin gösterilmesi ve ayırıcı tanısında yaygın olarak kullanılan sinir iletim incelemeleri, ön planda kalın miyelinli sinirlerin işlevine dayandığından ince lif nöropatilerinde sıklıkla normal bulunur. Bu nedenle, ince sinir liflerinin seçici olarak tutulduğu

nöropatilerde objektif verilerin elde edilmesi güçtür (15). İnce lif tutulumu olan bir çok hastanın aynı zamanda subklinik, hafif kalın çaplı lif etkilenimi de olduğundan hafif derecede kalın lif disfonksiyonu varlığı tanıyı değiştirmez (2).

İLN, 1992 yılında Stewart ve arkadaşları tarafından ‘paretezilerle prezente olan periferik nöropati’ olarak tanımlandı ve nörolojik muayenede ince lif disfonksiyon bulgularının eşlik ettiği belirtildi. Pareteziler genellikle ağrılıdır (1). Hastalarda ayak parmaklarında vibrasyon duyusu kaybı veya aşıl reflekslerinin yokluğu veya her iki durum bir arada bulunabilir. Ayak parmaklarında azalmış propriosepsiyon, ayak bileği veya daha üst seviyede vibrasyon duyusunun kaybı, herhangi bir distal güçsüzlük ve yaygın arefleksi kalın lif disfonksiyonunu gösteren bazı muayene bulguları olup İLN tanısı düşünülen hastalarda dışlama kriterleri olarak akılda bulundurulmalıdır (2).

### **2.2.2. Anatomi**

Periferik sinirler, otonomik ve somatik fonksiyonları olan ince ve kalın sinir liflerinden oluşurlar. Somatik sinirlerin çoğunda miyelinsiz aksonlar, miyelinli aksonlardan 4 kat daha fazladır. Miyelinli aksonların %32-45’ini küçük lifler oluşturur (çap < 7µm). Miyelinsiz aksonların çapı ise 1,0-1,6 µm olarak ölçülmüştür (17).

Tüm kalın sinir lifleri miyelinlidir, dolayısıyla hızlı iletirler. İnce lifler ise ince miyelinli veya miyelinsizdir. İnce miyelinli lifler pregangliyonik otonomik efferentleri (B lifleri) ve kutanöz ve derin yapılardan somatik afferentleri (Aδ lifleri) taşırlar. Miyelinsiz lifler (C lifleri) postgangliyonik otonomik efferentler ile somatik ve otonomik afferentleri taşırlar. Aδ lifleri, miyelinli liflerdir ve basınç, ağrı, dokunma ve soğuk hissini taşırlar. Ayrıca pregangliyonik sempatik ve parasempatik kolinerjik fonksiyonlara sahiptir. C lifleri, miyelinsiz liflerdir ve sıcak, ağrı hissini taşımının yanında postgangliyonik otonomik fonksiyonlara da sahiptir. C liflerinin alt dalları polimodal nosiseptörler olarak bilinir, kimyasal ve basınca bağlı uyarılara cevap verir (18). Nosiseptörler mekanik, kimyasal, termal uyarılara duyarlı reseptörlerdir. Bu reseptörlerden gelen uyarılar C ve Aδ lifleriyle taşınır. C liflerinin künt, yanıcı ağrıyı, Aδ liflerinin ise keskin, yoğun ağrıyı taşıdığı düşünülmektedir.

Aδ ve C lifleri periferik spinal sinirler içinde ilerleyerek dorsal kök gangliyonunda yer alan hücre gövdelerine gider. Buradan çıkan santral aksonlar dorsal kolonda lamina-2 ve substantia gelatinosada sinaps yaparlar. Daha sonra buradan kalkan 2. sıra nöronlar spinal kordun diğer yarısına geçerek spinotalamik traktus veya anterolateral traktus içinde talamusa ulaşır, oradan da duyu korteksine gider (4).

Otonom liflerin bir çok fonksiyonu vardır. Pregangliyonik sempatik ve parasempatik kolinerjik efferent lifler 1,5-4,7 µm çapında miyelin kılıfa sahiptir. Postgangliyonik lifler miyelinsizdir. Nonsudomotor, postgangliyonik lifler adrenerjik fonksiyona sahiptir. Ter bezlerini innerve eden sudomotor lifler, kolinerjik, postgangliyonik, sempatik ve miyelinsiz liflere sahiptir (11).

### **2.2.3. Patoloji**

Epidermal innervasyonu etkileyen nöropatilerde, en sık bildirilen anormallik sinir lifi sayısında azalmadır. Nöropatilerin çoğu uzunluk bağımlı olduğundan distalde lif kaybı görülür. Epidermal sinir lifi kaybı, sural sinir biyopsi örneklerinde ince lif kaybı ile ilişkilidir. Bir çalışmada, İLN özellikleri olan 26 hastanın %11'inde sural sinir örneklerinde, küçük miyelinli veya miyelinsiz liflerin kaybı olmadan epidermal sinir liflerinin kaybı vardır (19).

### **2.2.4. İnce Lif Nöropatisi Semptom ve Bulguları**

İLN olan hastalar hem negatif hem de pozitif duyuusal semptomlara sahip olabilirler. Ancak tipik olarak; yanma, batma, karıncalanma, iğnelenme, ağrı ve sızı gibi pozitif semptomlarla hekime başvururlar. Ağrı sıklıkla geceleri kötüleşir ve uykunun bölünmesine neden olabilir. Allodini ve kas krampları da görülebilir. Hastalar yatak çarşaflarının temasından bile rahatsız olabilirler. Hastaların bazıları sıcak, bazıları ise soğuk uygulama ile rahatlayabilir. Zamanla pozitif nöropatik semptomlar azalır, ancak uyuşukluk artar. Ağrı, kalın lif tutulumlarında da görülebildiği için özellikle ince lif nöropatiye ait bir özellik olarak değerlendirilmemelidir. Hastalar ayrıca hissizlik, soğukluk/üşüme, gerginlik gibi negatif semptomlarla da başvurabilirler. Semptomlar genellikle distalde ve uzunluk bağımlı olarak bazen diffüz bazen de yamalı ve dağınıktır. Eller daha az sıklıkta

etkilenir. Subklinik İLN bazen geç başlangıçlı huzursuz bacak sendromu olarak karşımıza çıkabilir (20). Bazı hastalar ise aşırı yorgunluktan yakınmaktadırlar. Ancak yorgunluğun İLN ile ilişkisi henüz aydınlatılamamıştır (16).

Otonomik belirtiler hastalarda zaman zaman artmış veya azalmış terleme şeklindedir. Fasial flushing, deride vazomotor değişiklikler, kuru göz ve ağız, deride sıcaklık değişimleri hastaların yarısından azında görülen semptomlardır. Eretil disfonksiyon erkeklerin %40 kadarında görülür. Kardiyak aritmiler ve genitoüriner sistem fonksiyon bozuklukları yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Ortostatik hipotansiyon ve gastrointestinal dismotilite semptomları amiloidoz ve diyabet gibi hastalıkların dışında nadirdir (21). Genellikle otonomik tutulum İLN'nde geç dönemde gelişir. Bu durumun istisnası olarak amiloidozda erken dönemde otonom sinir sistemi tutulumu görülür.

Klinik bulgular genellikle ağrı ve ısı duyarlılığında azalma ile normal sınırlarda kuvvet, propriosepsiyon ve derin tendon refleksleri şeklindedir. Bazı hastalarda ağrılı ve ağrısız uyarılara karşı hipersensitivite görülebilir. Vibrasyon genellikle normal bulunmakla birlikte ayak başparmağında azalmış da olabilir. Ancak duyu muayenesi tamamen normal de olabilir. Birçok hastada anormal klinik bulgular minimal düzeyde veya yoktur.

### **2.2.5. İnce lif Nöropatisinin Progresyonu**

İLN, etyolojisine bağlı olarak dört farklı ilerleme paterni gösterir.

1.patern: DM, amiloidoz, alkol ve nutrisyona bağlı nöropatiler, herediter duysal ve otonomik nöropatilerde görülen, ilerleyen dönemde kalın lif tutulumunun da eklendiği patern. Tamamında duyu kaybı ve sensorimotor nöropati gelişir.

2.patern: Otonomik sinir sistemi tutulumunun eklendiği paterndir. DM ve amiloidozda olduğu gibi birinci paternle birliktelik gösterebilir.

3.patern: Nöropati, ince miyelinli liflerle sınırlı kalır. Genellikle idiyopatik gruptaki hastalar bu paternde ilerleme gösterir.

4.patern: İyileşmenin görüldüğü paterndir. Toksik nedenli nöropatiler, alkole bağlı bazı durumlarda ve kan şekeri regülasyonu etkin yapılan DM hastalarında görülebilir.

### 2.2.6. İnce Lif Nöropatisinin Nedenleri

Birçok edinsel ve kalıtsal periferik nöropatide ince lif tutulumu görülebilmektedir. Gençlerde daha çok kalıtsal nöropatiler görülebilmekle beraber ileri yaşlarda edinsel ya da idiyopatik olgular ön plana geçmektedir. Özellikle 60 yaş üzerindeki kişilerde İLN'nin sebebini bulmak daha zordur ve çoğunlukla bir sebep bulunamamaktadır. Ancak bir neden bulunduğu da bu, çoğunlukla DM olmaktadır (3).

İdiyopatik İLN en geniş gruba sahiptir. Periquet ve arkadaşları tarafından İLN olan 44 hasta incelenmiş ve bunların %93'ünde İLN'ne neden olabilecek herhangi bir neden bulunamamıştır. Bu hastaların çoğu 60 yaşın üzerinde ve ağırlıklı olarak ayaklarda semptomları olup muayene bulguları genellikle minimal olarak saptanmıştır. Güçsüzlük ve kalın lif fonksiyonunu yansıtan bulguların genel olarak gözlenmediği belirtilmiştir (22).

İdiyopatik İLN genellikle yavaş ilerler, yıllarca başka bulgu eklenmeden kalabilir, ayrıca kalın lif nöropatisi bulguları eklenmez. Hastaları idiyopatik olarak kabul etmeden önce İLN'nin nadir nedenleri ekarte edilmelidir.

Hiperlipidemi, özellikle serum trigliserid artışının İLN ile ilişkisi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle nöropatik yakınmaları olan hastalarda lipid parametreleri mutlaka gözden geçirilmeli ve hiperlipidemisinin de İLN'ne neden olabileceği akılda bulundurulmalıdır.



**Tablo 2.2: İnce Lif Nöropatisinde Etyoloji (4, 23)**

<b>1. İdiyopatik</b>
<b>2. Metabolik ve Nütrisyonel</b>
2.1 DM
2.2 Bozulmuş Glukoz Toleransı
2.3 Vitamin B1 eksikliği
2.4 Vitamin B6 eksikliği
2.5 Hiperlipidemi
<b>3. Toksik Nedenler</b>
3.1 Alkol
3.2 Metronidazol
3.3 Vinkristin
3.4 Taksol
3.5 Stavudin
3.6 Zalsitabin
3.7 Didanosin
3.8 Statinler
<b>4. Amiloidoz</b>
4.1 Primer amiloidoz
4.2 Ailesel amilodiaz
<b>5. İnflamatuvar/Enfeksiyöz</b>
5.1 Sjögren sendromu
5.2 Vaskülit
5.3 AIDS
5.4 Sarkoidoz
5.5 Çölyak Hastalığı
5.6 Paraneoplastik Nöropatiler
<b>6. Herediter</b>
6.1 Herediter duyuşal ve otonomik nöropatiler
6.2 Fabry hastalığı
6.3 Tangier hastalığı
6.4 Ailesel yanar ayak sendromu
6.5 Jeneralize anhidrozis

### **2.2.6.1. Hiperlipidemi ve İnce Lif Nöropatisi**

İnce lif nöropatisinin etyolojisinde metabolik ve nutrisyonel, toksik, inflamatuvar/ enfeksiyöz , hereditör sebepler ve amiloidoz yer alır. Metabolik ve nutrisyonel sebepler arasında da DM, bozulmuş glukoz toleransı, vitamin B1 ve B6 eksikliği, hiperlipidemi bulunmaktadır (4). Metabolik sebeplerden en sık görüleni DM ve bozulmuş glukoz toleransı olmakla birlikte bu sebepler ekarte edildiği halde duysal semptomları bulunan hastalarda hiperlipidemi araştırmak çoğunlukla aklımıza gelmemektedir. Ancak kolesterol yüksekliği de ince lif nöropatisine sebep olmakta ve tanı konulup tedavisinin başlanması önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır.

Daha önce yapılan çalışmalarda hiperkolesterolemi ve periferik nöropati arasındaki ilişki incelenmiş, bazı çalışmalarda iki antite arasında herhangi bir bağlantı bulunamazken (24), az sayıda çalışmada hipertrigliseridemi ve periferik nöropati arasında korelasyon saptanmıştır (25). Özellikle trigliserid düzeylerinin 800 mg/dl'nin üzerinde olduğu hiperlipideminin İLN'ne neden olduğu bilinmektedir (5). Ancak kesin bir şey söyleyebilmek için ve hangi düzeyde hipertrigliserideminin İLN'nden sorumlu tutulması gerektiğinin aydınlatılması için kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine de İLN olan hastalarda trigliserid düzeylerine bakılmalı ve 200 mg/dl'nin üzerindeki değerler düşürülmelidir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada da yüksek trigliserid düzeylerinin ılımlı aksonal nöropati ile uyumlu olabileceği savunulmuş ve nöropatik yakınması olmayan 24 hastada sinir iletim çalışmaları değerlendirilmiş ve özellikle distal duysal sinirlerde latans gecikmesi ve sinir iletim hızında yavaşlama saptandığı belirtilmiştir (26).

Bugüne kadar yapılan hiperkolesterolemi ve periferik nöropati çalışmalarında hep aksonal nöropati araştırıldığı, hiperlipidemide İLN'nin tespiti açısından herhangi bir çalışma yapılmadığı gözlenmektedir.

### **2.2.6.2. Hiperlipidemi**

Hiperlipidemi, plazmada bulunan lipid fraksiyonunun bir ya da birkaçının normalden fazla olması ile karakterize metabolik bir bozukluktur.

Hiperlipidemiler, kolesterol artışı şeklinde ise hiperkolesterolemi, trigliserid artışı şeklinde ise hipertrigliseridemi veya her ikisinin artışı şeklinde karma hiperlipidemi olarak adlandırılmaktadır.

Amerikan “National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)” raporunda lipoprotein profilinde normal değerler; total kolesterol < 200mg/dl, trigliserid <150mg/dl , LDL kolesterol <100mg/dl, HDL kolesterol >40mg/dl olarak tanımlanmıştır. NCEP ATP III klavuzuna göre lipid düzeylerinin sınıflandırması Tablo 2.3’de görülmektedir (27).

**Tablo 2.3: NCEP ATP III klavuzuna göre lipid düzeylerinin sınıflandırması**

Lipoprotein	Düzy (mg/dl)	Sınıflandırma
LDL kolesterol	<100	Optimal
	100-129	İstenen
	130-159	Sınırdı yüksek
	160-189	Yüksek
	≥190	Çok yüksek
Total kolesterol (TK)	<200	İstenen
	200-239	Sınırdı yüksek
	≥240	Yüksek
Trigliserid (TG)	<150	Normal
	150-199	Sınırdı yüksek
	200-499	Yüksek
	≥500	Çok yüksek
HDL kolesterol	<40	Düşük
	≥60	Yüksek

Hiperlipidemiler genetik ve diyetssel faktörlere bağı olarak gelişebilmektedirler. Eşlik eden tıbbi bir sebebe bağı olmayıp genetik geçiş gösteren lipid bozuklukları primer lipid bozuklukları olarak adlandırılır. Eşlik eden bir takım diğey sebeplere bağı görülen sekonder lipid bozukluklarının belirlenmesi ise altta yatan durumun düzeltilmesi ile tedavi edilebilir olmaları açısından önemlidir. Ancak hiperlipidemi genellikle primer ve sekonder nedenlerin birlikteliğı sonucu ortaya çıkmaktadır.

### 2.2.6.2.1. Primer Hiperlipidemiler

**1- Ailesel Hiperkolesterolemi (AH):** Karaciğer hücrelerinde ve periferik dokularda reseptör eksikliğine ve yokluğuna yol açan LDL reseptör geninin mutasyonu sonucu oluşan otozomal dominant, monogenik hiperlipidemi tipidir. Belirgin LDL yüksekliği, erken koroner kalp hastalığı ve ksantomlarla karakterize klinik sendrom olarak tanımlanmaktadır (28).

**2- Ailesel Defektif APO B-100 (ADB):** LDL'nin reseptörüne bağlanması için gerekli apo B-100 ligandındaki mutasyon sonucu gelişen otozomal dominant kalıtılan hiperlipidemi tipidir. Prevelansı beyaz ırkta 1/500-750 olarak bildirilmiştir (29). Fenotipik olarak ailesel hiperkolesterolemiye benzemektedir ancak klinik ve laboratuvar bulguları olarak daha hafif seyreder. LDL ve total kolesterol düzeyleri yüksektir ve bu durum koroner kalp hastalıkları için risk teşkil etmektedir. Kesin tanısı mutasyon analizi ile konulur ancak tedavinin AH ile aynı olması nedeniyle, araştırma çalışmaları dışında mutasyon analizi gerekli değildir.

**3-Ailesel Disbetalipoproteinemi:** Hastalık; VLDL, IDL ve şilomikronların kolesterolden zengin kalıntılarının plazmada birikimi sonucu oluşur. Bu temizlenme defekti apo E mutasyonu nedeniyle, kalıntı lipoproteinlerin reseptörlerine bağlanmasının bozulması sonucu olmaktadır. *Geniş  $\beta$  hastalığı*, *kalıntı temizlenme hastalığı* olarak da bilinir. Disbetalipoproteinemi sıklıkla erişkin dönemde tanı alır. Orta şiddette kolesterol ve trigliserid yüksekliği ile karakterizedir. Genellikle erkeklerde görülen hastalık, kadınlarda menopoz öncesi nadirdir. Ksantomlar hastaların yarısında bulunur. Hastalarda görülen ve palmar çizgilerde oluşan sarı, turuncu hatların (palmar ksantom) varlığı patognomonik bir bulgudur. Çoğu vakada ilave faktörler hiperlipoproteinemi gelişimini hızlandırır. En sık presipitan faktörler yüksek kalorili, yüksek yağ içerikli diyet, DM, obezite, hipotiroidi, renal hastalık, östrojen eksikliği, alkol kullanımı ya da hiperlipideminin başka bir genetik formunun varlığıdır. Ailesel disbetalipoproteinemi prematür aterosklerotik kalp hastalığı riskinde artış ile ilişkili olduğundan agresif olarak tedavi edilmelidir (30).

**4-Ailesel Şilomikronemi:** Bu nadir tek gen defektiyle giden hastalıkta klinik tablo lipoprotein lipaz (LPL) veya kofaktörü olan apo CII'nin yokluğu, eksikliği

veya LPL inhibitörlerinin varlığı ile plazmada TG'den zengin şilomikronların artışıyla karakterizedir (30).

**4-1. Lipoprotein Lipaz Eksikliği:** LPL genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal resesif bir hastalıktır. Çocukluk ve infantil dönemde, hayatı tehdit edebilen tekrarlayan karın ağrısı, pankreatit ataklarıyla karakterize şilomikronemi sendromu şeklinde karşımıza çıkabilir. Plazma lipemik görünümündedir. TG düzeyi 2000 mg/dl üzerinde seyrettiğinde, erüptif ksantomlar ve göz dibinde lipemia retinalis görülebilir. TG'lerin retiküloendotel hücrelerde birikimi nedeniyle hepatomegali ve splenomegaliye sıklıkla rastlanır (30).

**4-2. Apo CII Eksikliği:** Otozomal resesif geçiş gösterir ve LPL eksikliği gibi şilomikronemi sendromları ile karakterizedir. Apo CII, LPL aktivitesi için gerekli bir kofaktör olması nedeniyle, eksikliği LPL'in fonksiyonel eksikliğine neden olur, dolayısıyla klinik bulgular LPL eksikliği ile benzerdir. Plazma TG düzeyleri 1000 mg/dl'nin üzerindedir (30).

**5-Ailesel Hipertrigliseridemi:** Plazmada TG'den zengin VLDL'lerde artma ve hafif kolesterol yüksekliği ile karakterize otozomal dominant geçiş gösteren bir hastalıktır. Toplumda 1/500 sıklığında görülmekle birlikte etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Plazma TG düzeyleri 200-500 mg/dl arasında değişir ve bu tabloya genellikle HDL düşüklüğü eşlik eder. Tanıda birinci derece akrabalarından en az birinde hipertrigliseridemi varlığının olması gereklidir (31).

**6-Ailesel Lipoprotein (a) Yüksekliği:** Lipoprotein (a) ( Lp(a) ), LDL ve LDL'ye bağlı bir apo(a) molekülünden oluşur. Yüksek Lp (a) düzeyleri prematüre koroner arter hastalığı ile birlikte görülür. Lp (a), ateroskleroz ve aterotrombozu arteriyel duvarda birikme ve fibrinolizin inhibisyonu olmak üzere iki farklı mekanizma ile indüklemektedir (32). Ailesel Lp (a) yüksekliği tanısı koymak için , ailede en az iki bireyde Lp(a) yüksekliği tespit edilmesi gerekir.

**7-Poligenik Hiperkolesterolemi:** LDL kolesterol yüksekliğinin erişkinlerde ve çocuklardaki en sık nedeni olup, birden çok genin çevresel faktörlerin etkisiyle oluşturduğu hiperkolesterolemi tipidir. Esas neden genetik yatkınlık zemininde

yüksek yağlı diyet ve obezitedir. Diyet ile alınan yağlar karaciğerde aşırı VLDL sentezine neden olur, sonrasında VLDL'nin LDL'ye katabolize olmasıyla TG düzeylerinin normalken LDL düzeylerinin yüksek olduğu tablo oluşur. Tanı primer genetik nedenlerinin dışlanması, tendon ksantomlarının olmayışı ve birinci derece akrabalarda hiperkolesterolemi oranının %10'un altında olması ile konulur (33).

**8-Ailesel Kombine Hiperlipidemi:** Otozomal dominant kalıtıldığı düşünülen, metabolik ve genetik nedeni net olarak bilinmeyen, orta derecede LDL kolesterol ve TG yüksekliği, HDL düşüklüğü ile seyreden bir hastalıktır. En sık primer lipid bozukluğu olup, yaklaşık 200 kişide 1 görülür. Klinikte üç farklı şekilde karşımıza çıkabilmektedir. Bunlar izole kolesterol yüksekliği, izole TG yüksekliği veya ikisinin birlikte yüksek olduğu durumlardır (34).

#### 2.2.6.2.2. Sekonder Hiperlipidemiler

Çeşitli hastalıklarda plazma lipoprotein seviyesinde ciddi değişiklikler gözlenir. Lipid düşürücü tedavi başlamadan önce hiperlipideminin sekonder nedenlerinin değerlendirilmesi şarttır.

**1-Obezite:** Daima olmasa bile obezitede hiperlipidemi sıklıkla görülmektedir. Yağ hücre kitlesinde artış ve obezite ile ilişkili insülin duyarlılığında azalmanın lipid metabolizması üzerinde çeşitli etkileri vardır. Artmış yağ dokusundan yağ asitleri, trigliseridleri oluşturmak üzere yeniden esterleşmenin olduğu karaciğere taşınır. Diyetle daha çok basit karbonhidratların alınması da hepatik VLDL üretimini artırarak, bazı obez bireylerde VLDL ve/veya LDL artışına yol açar (30).

**2-Diyabetes Mellitus:** Tip-1 DM'lu hastaların glisemik kontrolleri iyi ise genellikle hiperlipidemi görülmez. Diyabetik ketoasidoza hipertrigliseridemi eşlik edebilir. Çünkü yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin karaciğere akışı artmıştır.

Tip-2 DM'lu hastaların glisemik kontrolleri iyi de olsa, genellikle dislipidemi görülmektedir. Çünkü tip-2 DM ile ilişkili yüksek insülin seviyesi ve insülin direncinin yağ metabolizması üzerinde çeşitli etkileri vardır:

I. Şilomikron ve VLDL katabolizmasında azalma ile sonuçlanan lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma

II. Yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin salınımında artış

III. Artmış hepatik VLDL üretimi

Ağır insülin direncine sahip olan lipodistrofli hastalarda şilomikron ve VLDL belirgin olarak yüksektir. Ayrıca DM ile ilişkili lipid anormallikleri genellikle yüksek plazma aterojenik lipoprotein seviyeleri ile erken koroner arter hastalığına neden olan düşük HDL ile birliktelik gösterir (30).

**3-Hipotiroidi:** Hipotiroidi, primer olarak hepatik LDL reseptör fonksiyonunda azalma ve LDL klirensinde gecikmeye bağlı olarak yüksek plazma LDL seviyesi ile ilişkilidir. Tiroid replasman tedavisi ile genellikle hiperkolesterolemi düzelir. Bu nedenle belirgin hiperlipidemisi olan her hasta hipotiroidi yönünden araştırılmalıdır (30).

**4-Renal Hastalıklar:** Nefrotik sendrom, genellikle mikst tipte, ancak sadece hipertrigliseridemi veya hiperkolesterolemi şeklinde de görülebilen hiperlipoproteinemi ile ilişkilidir. Bu hiperlipidemi, artmış LDL üretimi ile birlikte VLDL klirensinin azalması ve hepatik üretiminin artması kombinasyonlarına bağlıdır. Altta yatan renal hastalığın etkin tedavisi ile lipid profili sıklıkla normale döner. Bu hastalarda miyokard infarktüsü, böbrek yetmezliğinden sonra ikinci ölüm nedenidir. Bu nedenle gerekirse hastaya lipid düşürücü tedavi de başlanabilir.

Son dönem böbrek yetmezliği, VLDL birikimine ve dolaşımdaki artık lipoproteinlere bağlı olarak genellikle hafif hipertrigliseridemi ile ilişkilidir. Bu hastalarda da aterosklerotik kalp hastalığı riskinin artması nedeniyle lipid düşürücü ajanlarla agresif tedavi gerekir (30).

**5-Karaciğer Hastalıkları:** Karaciğer lipoproteinlerin oluşum klirensinin esas bölgesi olduğundan, karaciğer hastalıklarının da da plazma lipid seviyelerinin ciddi olarak etkilenmesi beklenen bir durumdur. İlaç, enfeksiyon veya alkole bağlı hepatitte genellikle VLDL sentezi artmıştır ve hafif-orta dereceli hipertrigliseridemi gözlenir. Kolestaz da ağır seyredabilen hiperkolesterolemi ile ilişkilidir (30).

**6-Alkol:** Düzenli alkol tüketiminin plazma lipidleri üzerinde değişik etkileri vardır. Alkol genellikle hipertrigliseridemiye yol açar. Alkol tüketimi serbest yağ asidlerinin hepatic oksidasyonunu inhibe etmek ve sonra da hepatic trigliserid sentezi ve VLDL sekresyonunu artırmak suretiyle hepatic VLDL sekresyonunu stimüle eder. Düzenli alkol tüketimi ayrıca plazma HDL düzeyinde hafif-orta derecede artışa neden olur (30).

**7-Östrojen:** Östrojen alımı, plazma trigliserid ve HDL seviyelerinde yükselmeye neden olur. Doğum kontrol hapı veya östrojen replasman tedavisi başlandığında, plazma trigliseridleri takip edilmelidir (30).

**8-İlaçlar:** Glukokortikoidler, tiazid diüretikleri ve  $\beta$ -adrenerjik blokerler gibi antihipertansif ajanlar hiperlipidemiye neden olabilir. Eksojen androjenler ise HDL kolesterol seviyelerinde anlamlı düşüşe neden olabilir (30).

### **2.2.7. İnce Lif Nöropatisi Tanısında Kullanılan Testler**

Nöropatinin spesifik incelemesine elektronöromyografi (EMG) ile başlanmalıdır. Elektrofizyolojik çalışmalar mononöropati, radikülopati ve polinöropatiyi ayırt etmekte faydalıdır. Ancak rutin sinir iletim çalışmaları ve iğne EMG kalın miyelinli liflerin fonksiyonunu gösterdiğinden, sadece ince miyelinli liflerin tutulduğu durumlarda normal olarak saptanırlar. Bu durumda İLN'nin tespiti için başka tanı testlerine ihtiyaç duyulur. Otonomik sinir sistemi testleri, kantitatif duyu testleri, deri kan akımı ve deri biyopsisinde epidermal sinir lifi sayımı İLN tanısında en sık kullanılan testlerdir (4).

#### **2.2.7.1. Sinir İletim Çalışmaları**

Kalın lif fonksiyonlarını değerlendirmekte kullanılan rutin sinir iletim çalışmaları, ince lif nöropatilerinde genellikle normaldir. Tabii ki yaşlı hastalarda sural sinir duyu aksiyon potansiyelinin elde edilememesi İLN tanısını ekarte ettirmez. Oh ve arkadaşları, duyu nöropatili 100 hastanın 65'inde sinire yakın yapılan iğne kayıtlarında plantar sinirlerde akson kaybı olduğunu kanıtladı. Bu



hastalar normal sural sinir iletim hızına sahipti. Bu bulgu, ağırlıklı olarak İLN olan birçok hastada kalın lif kaybının da olabildiğinin altını çizmektedir (35). İLN klinik özellikleri ve normal sinir iletim çalışmalarının birlikte olduğu hastalar aksi ispat edilene kadar İLN olarak kabul edilmelidir.

### **2.2.7.2. Kantitatif Duyusal Test (KDT)**

Bir cihaz yardımıyla hastaya sunulan sıcak, soğuk ve vibrasyon uyarılarına ilişkin duyum eşiklerinin bilgisayar kullanılarak belirlenmesi ve sayısallaştırılmasını amaçlayan bir yöntemdir. Kalın miyelinli liflerin fonksiyonları vibrasyon tanıma eşiği ile, ince sinir lifleri sıcak, soğuk, sıcak ağrısı ve soğuk ağrısı tanıma eşikleri ile araştırılır. Isı testinde, derinin bazal ısısı kullanılmakta ve uygulanan ısı saniyede 4 °C'lik değişikliklerle arttırılmakta veya azaltılmaktadır. Yaşa göre eşleştirilmiş normallerin %95'ine eşit ya da daha büyük olan duyu eşik değerleri anormal kabul edilir. KDT'nin İLN tanısındaki duyarlılığı %60 ila %85 arasında değişmektedir. Özellikle objektif klinik ve elektrofizyolojik bulguları olmayan ağırlı ince lif nöropatilerinde C ve Aδ liflerinin fonksiyon bozukluklarının ortaya konmasında önem taşır (15). Genellikle İLN tanısında seri ölçümler şeklinde kullanılır. Tanıda olduğu kadar tedavinin etkilerini takipte de yararlı olabilir (36). Test hasta kooperasyonunu gerektirir ve bozuk olması mutlaka periferik sinir sistemi bozukluğuna işaret etmez, sinir sisteminin herhangi bir seviyesindeki lezyonu kantitatif duyu testlerinde bozulmaya neden olabilir (37). Değişik duyu modaliteleri değerlendirerek hem geniş çaplı (vibrasyon, elektriksel akım eşiği), hem de küçük çaplı lifler (ağrı, ısı duyumunu) hakkında bilgi verebilir. Bu özelliği EMG'ye göre üstünlük gibi görünse de sonuçların subjektif hasta değerlendirmesine dayanması dezavantajını oluşturur.

### **2.2.7.3. Sodomotor Fonksiyonları Değerlendiren Testler**

#### **2.2.7.3.1. Sempatik Deri Yanıtı (SDY)**

SDY, ince lif sudomotor fonksiyonunu değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan, eski, ucuz bir yöntemdir. Standart sinir iletim çalışmaları miyelinsiz lifler hakkında bilgi vermez. Noninvaziv tekniklerle gerçekleştirilen SDY kayıtlamaları bize

bu aksonlar hakkında bilgi sağlar. Bu tetkik somatik bir sinire uygulanan elektrik şoku olarak tanımlanır ve çeşitli beklenmeyen adrenerjik uyarılar tarafından ortaya çıkan, ekrin ter bezlerinin aktivitesi ile ilişkili deri elektriksel potansiyelinde oluşan refleks bir değişikliktir. Bu tetkikin en önemli avantajı rutin EMG cihazı ile yapılabilir olmasıdır (38). Kayıtlama için yüzeysel elektrotlar kullanılır. Aktif kayıtlama elektrodu avuç içi ve ayak tabanına, referans elektrotlar ise el ve ayak sırtına yerleştirilerek yapılır. Avuç içinde ve ayak tabanında el sırtı ve ayak sırtına göre (referans elektrotların yerleştirildiği bölgeler) daha fazla ekrin ter bezi bulunduğundan sempatik aktivasyonla uyarılan ter salgısının iki bölge arasındaki farklılığı elektriksel gerilim farkı yaratarak SDY oluşumunu sağlar (39). El bileğinde median sinir, ayak bileğinde ise posterior tibial sinir uyarımı sıklıkla tercih edilen bölgelerdir. Uyarım şiddeti genellikle 20-30 mA, süresi ise 0,1-0,2 ms olarak ayarlanır. Uyarım yerinden bağımsız olarak ellerde genellikle SDY latansları daha kısa, amplitüdüleri daha yüksektir (7,40). Ardı sıra verilen 10 uyarıya yanıt alınmadığında yanıt yok kabul edilir. Dört ekstremitenin birinde yanıt yoksa veya sağ ile sol taraf arasında %50'den fazla amplitüd farkı varsa sonuçlar anormal olarak yorumlanabilir. Yaşla birlikte SDY latansında artma, amplitüdünde de azalma gözlenir. Deri ısısı ile latans ve amplitüd değerleri arasında sıkı bir ilişki vardır. Düşük ısıda, SDY latansı uzar ve amplitüdü küçülür. Antikolinergikler ve atropin gibi bazı ilaçlar da SDY'ni etkiler (41).

SDY morfolojisine bakıldığında 3 tipe olduğu görülür. Birincisi P-tipidir. P-tipi SDY'nda ağırlıklı olarak pozitif defleksiyon egemendir. İkinci tip olan N-tipinde ağırlıklı olarak negatif defleksiyon egemendir. Üçüncü tip olan M-tipinde ise negatif-pozitif defleksiyonlar eşit oranda ortaya çıkarlar. Güçlü bir uyarımla genellikle P-tipi SDY alınır ve N-tipine göre daha yüksek amplitüdü ve daha kısa latanslıdır. N-tipi yanıtlar genellikle zayıf stimuluslarla elde edilir. Habitüasyon ise en çok M-tipinde görülür (41).

SDY, spontan ve uyarılmış olarak 2 türdür. Uyarılmış SDY, kayıtlama yapılan ekstremitede dışında bir duyuşal sinirin ağırlı uyarım düzeyinde elektriksel olarak uyarılması ile elde edilir. El ve ayakta 1,5-2 latanslı 200 mikrovolttan yüksek yanıt elde edilir. C lifleri miyelinsiz olduğundan ve çıplak aksonun iletim hızı yaklaşık sabit olduğundan latans uzaması şeklinde anormallikten daha çok yanıtın elde edilip edilememesi daha önemlidir. İnce lif nöropatilerinde SDY kaybına rastlanır.

SDY ölçümünün en önemli dezavantajlarından biri alışma etkisidir. Bu durum habituasyon olarak adlandırılır. Gittikçe daha şiddetli uyarılar verilmesine rağmen daha geç ve daha düşük amplitüdü yanıtlar elde edilebilir. Bu nedenle ilk uyarılarda elde edilen yanıtlar iyi kaydedilmelidir. Habituasyondan kaçınmak için uyarılar düzensiz aralıklarla beklenmedik şekilde verilmelidir. El çırpma gibi ani akustik uyarılar veya valsava manevrası da denenebilir (11,41).

#### **2.2.7.3.2. Termoreglatuvar Terleme Testi (TTT)**

Termoreglatuvar terleme testi, tüm vücutta ter oluşumunu değerlendirir. TTT, sudomotor işlevlerde terlemeye maruziyetle rengi değişen bir indikatör maddenin kullanıldığı duyarlı bir testtir (42). Tüm vücutta tere maruz kalınca renk değiştiren toz uygulandıktan sonra hasta bir ısı kabininde 30-60 dk tutulur ve terleme paterni değerlendirilir. Test sonuçları anhidrotik cilt yüzeyi yüzdesi hesaplanarak kısmen nicelendirilebilir. Test sıkıcı, kirli ve zaman alıcı olduğu için rutin olarak uygulanmamaktadır. Ek olarak, TTT postgangliyonik, pregangliyonik ve santral lezyonları birbirinden ayırmaz (43). İnce lif nöropatilerinde genellikle distal anhidroz görülür. İLN'de TTT'nin duyarlılığı %70'in üzerinde saptanmıştır (44).

#### **2.2.7.3.3. Kantitatif Sudomotor Akson Refleksi Testi (KSART)**

Kantitatif sudomotor akson refleksi testi (KSART), ince lif nöropatilerinin değerlendirilmesi için en çok kullanılan testlerden biridir. KSART, asetilkolinin deriye iyontoforezi ile postgangliyonik sempatik sudomotor akson fonksiyonlarını değerlendirir. KSART postgangliyonik sempatik sudomotor akson boyunca önce antidromik sonra ortodromik ilerleyen uyarılarla yürütülür. Ter miktarı, cilt yüzeyinden sudometre adlı bir cihazla ölçülür. Ölçüm genellikle ayağın dorsal yüzü, bacak distal ve proksimali ve ön kol medial kısmından yapılır. Ter miktarında normal değerler cinsiyet ve yaşa göre farklılık gösterir (45).

KSART, özel ekipman gerektirmesi nedeniyle az sayıda merkezde yapılabilmekteydi. Ancak gün geçtikçe yapılan merkez ve gerekli ekipman sayısı artmaktadır.

KSART, sudomotor disfonksiyon belirtileri olmayan hastalarda bile İLN'ni hassas bir şekilde gösterebilir. Ter hacminde uzunluğa bağımlı değişiklikler genellikle tespit edilebilir. Bazen aşırı veya sürekli terleme genellikle ön kolda oluşur. İLN'nde KSART'nin duyarlılığı %60-80 olarak bildirilmiştir (21,46).

KSART, objektif, tekrarlanabilir, makul bir zamanda yapılabilen ve periferik sinir sistemi disfonksiyonuna spesifik bir yöntemdir. Bu tür bir kullanım bildirilmemesine rağmen bu yöntem, hastalığın ilerlemesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için seri uygulamalar şeklinde kullanılabilir. Test yapılırken trisiklik antidepressanlar gibi terlemeyi etkileyen ilaç kullanılmamasına dikkat edilmelidir (11).

#### **2.2.7.4. Kardiyovasküler Otonomik Testler**

Kardiyovasküler otonomik fonksiyonu değerlendiren testler çoğu hastada sıklıkla subklinik olan anormallikleri bile gösterebilirler. Bu testler, otonomik sinir sisteminin hangi bölümlerinin etkilendiğini inceler (afferent, efferent sempatik, efferent parasempatik). En sık uygulanan kardiyovasküler çalışmalar; derin solunuma kalp hızı yanıtı (kardiyak R-R interval yanıtları), valsalva manevrasına kardiyak ve vasküler yanıtlar ve tilt testine kalp hızı ve kan basıncı yanıtlarıdır (47).

Genel olarak, sempatik sinir sistemi valsalva manevrasına ve ayağa kalkışa ya da tilt testine kan basıncı yanıtı ile incelenir. Parasempatik, kardiyovagal fonksiyon ise derin solunuma ve valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı ile değerlendirilir (2).

##### **2.2.7.4.1. Kardiyak R-R İnterval Yanıtları**

Kalp atım hızı sempatik ve parasempatik sistemin kontrolü altındadır. Pek çok iç ve dış faktörler kalp hızında değişkenliğe yol açar. Periferik sempatik ve parasempatik miyelinsiz sinir liflerinin etkilendiği nöropatilerde kardiyak ritmin içsel ve dışsal faktöre olan değişkenlik cevabı bozulur. Bu hastalarda ayrıca nöropatik ağrı bulunabilmektedir.

Günlük normal aktiviteler içinde kalbin bir vuruşundan diğerine zamansal değişkenlikler olur. R-R interval değişkenliğinin oluşması 4 farklı sistemin etkilerinin dengede tutulmasını yansıtır:

1. Otonomik parasempatik yavaşlatıcı etkiler
2. Otonomik sempatik innervasyonun hızlandırıcı, kolaylaştırıcı etkileri
3. Humoral mekanizmalar
4. Kardiyak pacemaker dokusunun intrinsek ritmisitesi

Kalp hızı fizyolojik olarak inspirasyon sırasında artar, ekspirasyon sırasında azalır. Bu değişkenlik öncelikli olarak, kardiyak parasempatik sinirlerle ayarlanır (41). Elektrokardiyografi (EKG) kayıtlamaları üzerinde birbirini takip eden R dalgaları arasındaki zaman intervali kalp hızı değişimine paralel olarak değişkenlik gösterir. Kardiyak R-R interval değişkenliği çalışması bu temel mantığa dayanır. Standart EMG cihazlarının kayıt şartları ayarlanarak EKG elde edilebilir. Elde edilen EKG traseleri üzerinde ardışık R dalgaları kayıtlanarak, R-R interval değişkenliği hesaplanabilir.

R-R interval değişkenliği çalışması, istirahat ve hiperventilasyon (dakikada 6 derin solunum) sırasında yapılır. Kardiyak otonomik etkilenme varsa bu durumların hepsinde R-R interval değişkenliğinde azalma gözlenir (48). Normal değerlere göre %50'den fazla kalp ritm değişkenliği veya R-R interval değişkenliği varsa, o zaman bu değer patolojik olduğu kabul edilir. R-R interval değişkenliği başlıca kardiyak parasempatik fonksiyon ve disfonksiyonu gösterir. Ancak bu sonuç diğer yapılabilen otonom sinir sistemi testleri ile teyit edilmelidir (41).

Kalp hızı değişkenliği testi, kardiyovagal işlevi değerlendirmede basit ve güvenilir, otonomik test laboratuvarı gerektirmeyen, herhangi bir EMG cihazı ile yapılabilen, hızlı ve kolay uygulanabilen, kantitatif bir testtir. Önerilen yaş kontrollü değerler kullanıldığında parasempatik bozuklukları saptamadaki özgüllüğü yüksektir. (%97,5) Kardiyak hastalıklar test sonuçlarını etkileyeceğinden yorumlarken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır (2).

#### **2.2.7.5. Deri Kan Akımı**

Deri kan akımı lazer-doppler ya da pletismografi tekniği ile ölçülebilir. Bu teknik soğuk ya da derin inspirasyon gibi uyaranlara karşı vazokonstriksiyon veya sıcak uyaranına karşı vazodilatasyon cevabını ölçer (4). Diyabetik hastalarda yapılmış çalışmalarda deri kan akımı artmış olarak bulunmuştur (49).

## **2.2.7.6. Patoloji ile İlgili Tetkikler**

### **2.2.7.6.1. Deri Biyopsisi**

Deri biyopsisi ile epidermis ve dermis içerisindeki sinir lifleri immünohistokimyasal olarak değerlendirilir. Deri biyopsisinin ince lif nöropatilerinde kullanımı son 15 yıl içerisinde dikkati çekmeye başlamıştır (22). Bu teknik ile epidermal, dermal ve ter bezlerini çevreleyen otonomik sudomotor lifler görüntülenebilmektedir. Biyopsi genellikle ayak bileğinde lateral malleolun 10 cm üzerinden ya da uyluk proksimalinden alınmaktadır. Ancak gerekli görülürse sorunun olduğu bölgeye yönelik de deri biyopsisi yapılabilir. İşlem lokal anestezi ile punch biyopsi yöntemi ile yapılır. 3 veya 5 mm'lik biyopsiler yeterlidir.

Aksonları boyamak için ubikütin karboksi-terminal hidrolaz olan protein-gen ürünü (PGP) 9,5 proteinini boyayan antikolar kullanılır. Değerlendirme kullanılan boyama yöntemine bağlı olarak ışık mikroskobu, immünofloresan mikroskop ya da konfokal mikroskop ile yapılabilir. Kantitatif değerlendirme yapılarak milimetre başına düşen sinir lifi sayısı hesaplanır. İnce lif nöropatilerinde epidermal sinir lifi sayısında azalma görülür.

İntraepidermal sinir lifi analizi, İLN'ni değerlendirmede sinir iletim çalışmaları ve sural sinir biyopsisinden daha değerlidir (4). Ancak yöntemin invazif ve sınırlı sayıda merkezde uygulanabiliyor olması ve histolojik tekniğin kısmen komplike olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

### **2.2.7.6.2. Sinir Biyopsisi**

Periferik sinir biyopsisi, inflamatuvar veya amiloidoz gibi bir hastalık düşünülmüyorsa İLN araştırmasında genellikle kullanılmamaktadır (2).

## **2.2.8. Sessiz Periyot (SP)**

Normal bir çizgili kas belirli bir izometrik kontraksiyonda tutulursa, belirli sayıda motor üniten, değişik sayıda ve her biri kendi frekansını korumak üzere boşalmaları ile stabil bir EMG aktivitesi ortaya çıkar. Eğer bu kasın sinirine, tendonuna veya civardaki bir deri sinirine uyarı yapılırsa birden belirli bir süre EMG

aktivitesi kesilir ve biyoelektrik bir sessizlik ortaya çıkar. Bu durum *sessiz periyot* (SP) olarak isimlendirilir. Aksonların bazı fizyolojik özellikleri sessiz periyodu anlamamızda bize yardımcı olurlar. Mixt periferik sinir içindeki aksonlar bir elektriksel uyarı ile direkt aktive edildiğinde ortaya çıkan uyarı 2 yöne yayılım gösterir. Bunlardan biri spinal korda çıkan yayılım, diğeri ise kasa doğru inen yayılım. Çıkan yayılımı, ortodromik duysal ve antidromik motor uyarılar oluştururken, inen yayılımı ortodromik motor ve antidromik duysal uyarılar oluşturur. Ayrıca, mikst ya da kutanöz sinir içindeki aksonun elektriksel uyarımı ile aktivasyonu; çap, uyarıyı yürütme yeteneği, iletim hızı, uyarılabilirlik eşiği farklı olduğundan belirgin değişiklik gösterir. Kaydedilen cevaplar lif tipine bağlı olarak değişkenlik gösterir; örneğin düşük yoğunluklu bir uyarı ile daha kalın çaplı lifler, daha düşük eşik değeri ile cevap oluşturacaktır, oysa yüksek yoğunluklu bir uyarı ile küçük çaplı lifler daha yüksek eşik değeri ile cevap oluşturacaktır (50). Bu inhibitör fenomen değişik şekillerde uygulanabilir:

- 1-Mikst sinir uyarımı ve sessiz periyot
- 2-Yük bırakma refleksi
- 3- Kortikal sessiz periyot
- 4- Kutanöz sessiz periyot

### **2.2.8.1. Mikst Sinir Uyarımı ve Sessiz Periyot**

İzometrik olarak kasılan bir kasın, mikst siniri üzerine, kasta seyirme meydana getirecek derecede elektrik akımı birden verilir ve kasta meydana gelen SP ve etrafında oluşan fenomenler yazdırılır. Eğer elin tenar bölgesini inceliyorsak SP içinde inhibe olmayan bazı aktiviteler de ortaya çıkar. Bunlar F yanıtı ve H yanıtı olarak sayılabilir (41). Uzun yıllar mikst sinir sessiz periyotun ortodromik motor uyarıya ve üst üste kas kasılmasının yarattığı mekanik değişikliklere bağımlı olduğu düşünülmüştür. Ancak güncel görüş, ortodromik duysal uyaranlara bağlı olduğu yönündedir.

Mikst sinir sessiz periyot (MSSP), en az 3 EMG supresyon periyodunun birleşiminden oluşmaktadır. Bunlardan ilkinin, antidromik ve ortodromik motor uyarıların çarpışması sonucu oluştuğu düşünülmektedir. F dalgası ve H refleksi sinyalleri bu birinci supresyonun sonunda görülmektedir. MSSP'un bir sonraki kısmı F dalgası ve H refleksinin sonundan, uzun latanslı refleks başlangıcına denk

gelmektedir. MSSP'un bu segmenti antidromik motor yayılımına bağımlı olabilmektedir. Son segmentin ise kutanöz afferent uyarılardan kaynaklandığı düşünülmekte ve uyarıldıktan sonra 70-120 msn arasında tam SP meydana gelmektedir (50).

MSSP elde etmek için genellikle median sinir-abduktor pollicis brevis (APB) kas kombinasyonu kullanılır. Yüzey elektrotları APB kasına yerleştirilir. Baş parmağa yarı kası yaptırılırken bilek ve ya dirsekten median sinir elektriksel stimulus ile uyarılır. Median sinirin tek uyarımı MSSP'u ortaya çıkarmak için yeterlidir.

### **2.2.8.2. Yük Bırakma Refleksi**

İzometrik kasılma yapmakta olan bir çizgili iskelet kasının bu durumu birden değiştirilirse, o kasın EMG'sinde bir sessiz periyot belirir ve bunu bir aktivite artışı patlaması izler. Örneğin biceps brachii kası, sabit bir ağırlığı kaldırmaya devam ederken, bu ağırlık birdenbire değişir veya ortadan kaldırılırsa Sessiz periyot ve rebound fenomeni birbirini izler. Bu fenomen ilk kez 1922'de Hansen ve Hoffmann tarafından tanımlanmıştır ve '*unloading reflex*' olarak da adlandırılır. Buradaki sessiz periyotun kas içi afferentlerinden gelen uyarıcı santral akışların birden kesilmesi ile meydana geldiği düşünülür (51).

### **2.2.8.3. Kortikal Sessiz Periyot**

Korteksin manyetik stimülasyonu ile kraniyal ve ekstremiteler kaslarında sessiz periyot meydana gelir. Kortikal sessiz periyodun klinik pratikte 2 önemli özelliği vardır. Birincisi periferik uyarım ile sessiz periyot ortaya çıkarmayan fasiyal mimik kaslarda bile bu yolla sessiz periyot meydana getirilebilir. İkincisi tüm kaslardan elde edilen sessiz periyot süresinin periferik sessiz periyotlara göre çok daha uzun olmasıdır (41).



#### **2.2.8.4. Kutanöz Sessiz Periyot (KSP)**

##### **2.2.8.4.1. Tanım**

Kutanöz uyarıların sinir sisteminin çeşitli seviyelerinde motor aktivite üzerine etki ettiği bilinmektedir. Kutanöz refleksler grubu içinde de ele alınan kutanöz sessiz periyot, bir deri duyum sinirinin güçlü uyarımını takiben, civardaki çizgili kasta devam eden aktivitenin kısa bir süre duraklamasına neden olan inhibitör bir reflektir. İlk kez 1922'de Hoffman tarafından tanımlanmıştır (51).

Hareket sırasında kutanöz sinirin uyarılması, spesifik kas ve uyarı yoğunluğuna bağlı olarak, eksitatör ve inhibitör etkilerin karışımını üretir. Kutanöz refleksler spinal ve supraspinal düzeylerde sensorimotor entegrasyon devrelerinin çalışmasının anlaşılmasına katkı sağlarlar. KSP, duyuşal sinir segment ve bileşenlerinin değerlendirilmesinde yararlı bir tetkik olarak bilinmekte ve merkezi sinir sistemi hastalıklarının daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır (6).

##### **2.2.8.4.2. KSP Elde Etme Metodu**

KSP, standart EMG cihazı ile kolaylıkla elde edilebilir. Sinir iletim çalışmalarında rutin olarak kullanılan yüzeysel elektrotlar, kasta kayıtlama ve digital veya deri siniri uyarımı için kullanılırlar.

Hastaya orta derecede sabit bir kas kontraksiyonu yaptırılırken elektriksel uyarı verilir. Önce uyarılan bölgede kişinin algılayabileceği en düşük eşik saptanır. Stimulus şiddeti bu eşığe göre ayarlanır. Duyum eşığının 8-15 katı bir uyarımda, hem duyuşal aksiyon potansiyelleri ortaya çıkmış olur hem de birey ağrı duyar. Daha düşük şiddette uyarı ile daha kısa süreli bir KSP elde edilir. Duyusal liflerin uyarılmasını sağlamak için uyarı süresi en az 0,2-0,5 msn olmalıdır. Oluşan trasede kasta bir süre kontraksiyonuna ara verdiği ve tamamen izoelektrik sessizlik oluşturduğu görülür. Bunu tek bir traseye bakarak veya birkaç traseyi üst üste getirerek çıplak gözle kolayca ayırt edebiliriz (6,41). Ancak subklinik anormalliklerin saptanabilmesi için EMG sessizliğinin latans, süre ve bütünlüğünün kantitatif ölçümü gerekir. EMG'de elde edilen sessizlik kontraksiyon şiddeti ile ters ilişkilidir ve maksimal kasılma sırasında en kısa ve en değışken sessizlik elde edilir (52).

Yapılan bir çok KSP çalışmasında kontraksiyonun sabit olması ve maksimal kontraksiyonun %20-80 arasında bir şiddette kontraksiyon yapılması gerektiği belirtilmiştir. Bazı çalışmalarda latans ve süre birkaç ölçümün ortalaması alınarak değerlendirilmiştir. Ayrıca KSP latansı boy uzunluğu ile korelasyon göstermektedir (6).

KSP, ekstremiteler ve kraniyal bazı kaslardan elde edilebilir. Uyarım için saf duysal sinirler veya perkütan deri uyarımı tercih edilir. Bunun için el parmakları, digital sinirler veya pür deri sinirleri kullanılır.

En çok kullanılan kaslar elde intrensek el kasları, bacakta soleus ve tibialis anterior ve kraniyal olarak da masseter ve temporal kaslardır. Ellerde interdigital sinirler veya radyal sinir distal duysal dalı uyarım için kullanılabilir. Bacakta sural veya plantar sinirler, kafada ise trigeminal sinir uyarımları kullanılır. El kaslarında KSP latansı 50-100 msn, bacak kaslarında 80-100 msn civarındadır. KSP latansı distal kaslarda kademeli olarak daha uzundur.

Yapılan çalışmalarda işaret parmağının uyarılması ile meydana gelen KSP kas dağılımı haritalandırılmış, en güçlü inhibisyonun tenar ve hipotenar kaslarda olduğu bildirilmiştir (52). Bazı çalışmalarda ise parmak uyarımı ile KSP ortaya çıkan kaslarda benzer dağılım gösterilmekle beraber aynı uyarımın deltoid ve biceps kaslarında fasilitasyona yol açtığı belirtilmiştir (53).

Svilpauskaite ve arkadaşları, alt ekstremitelerde sural ve süperfisiyal peroneal sinirleri uyararak extensor digitorum brevis, abductor hallucis, tibialis anterior ve soleus kaslarında KSP ortaya çıkarmışlardır (54). Yapılan başka bir çalışmada, lateral femoral kutanöz sinir uyarımı ile vastus medialis kasında KSP değerlendirilmiş ve meraljia parestetika hastalarında KSP'un latansında uzama, süresinde kısalma gözlenmiştir (55).

Trigeminal sinir uyarımı ile çeşitli kranial kaslarda sessiz periyotlar ortaya çıkarılmaktadır. Masseter inhibitör refleksi (MIR) ; yüz, diş veya diş eti uyarımı ile aktif masseter kasında bilateral oluşan sessiz periyodu gösterir. Bu refleksi kişi maksimal ve sürekli bir ısırma aktivitesi sürdürürken mental sinirin elektriksel uyarımı ile elde edilir. MIR ekstremiteler kaslarından elde edilen KSP'lar ile benzer özellikler göstermektedir. Farklı olan yönü iki sessiz periyot içermesidir. Bu sessiz periyotlar SP1 ve SP2 olarak adlandırılmaktadır (6).

Temporal kaslardan kayıtlama ve mental sinir uyarımı ile elde edilen sessiz periyotun latansı da masseter kasından elde edilen ile benzerdir. Temporal kastan

elde edilen sessiz periyotlar da ES1 ve ES2 olarak adlandırılmaktadır. ES1 ve ES2, birinci ve ikinci 'eksteroseptif supresyon periyot'unun kısaltması olarak kullanılmaktadır (6).

#### **2.2.8.4.3. Habitüasyon**

Birçok refleksin aksine, ekstremitelere kaydedilen KSP habitüasyona oldukça dayanıklıdır. KSP'lar tekrarlayan uyarılarla 5 Hz'e kadar elde edilebilmektedirler. Ardarda şoklar ile stimuluslar arası 100 ms kadar kısa aralıklarla 2 ayrı KSP sağlanabilir (52). MIR'de, SP1 ve SP2 farklı şekilde habitüasyon gösterirler. SP1, habitüasyona dayanıklıdır ve ekstremitelere olduğu gibi 100 ms aralıklarda dahi yanıt alınabilir. Buna karşılık SP2, çabuk habitüasyon geliştirir ve ikinci şok kısa aralıklarda verildiğinde yanıt neredeyde tamamen inhibe olur (6).

#### **2.2.8.4.4. Postinhibitör Fasilitasyon**

Ekstremitelerde KSP, ilgili motor nöronların senkron ateşlemesi sonucu önceki temel aktivitenin üzerinde bir EMG aktivitesi ile sona ermektedir. Buna 'postinhibitör fasilitasyon' veya 'rebound fenomeni' denir. Kranz ve arkadaşları, el kaslarından iğne EMG ile tek bir motor ünite kaydı ile postinhibitör fasilitasyon mekanizmasını açıklamışlardır (56). Bireysel motor ünitelerin, parmaktan şiddetli bir uyarımın ardından kısa bir duraklama sonrasında ateşleme sergilediğini göstermişlerdir.

#### **2.2.8.4.5. Afferentler**

İnce miyelinli liflerin afferentlerinin, ekstremiteler KSP'un afferent kolunun kritik bileşeni olduğuna dair sağlam kanıtlar bulunmaktadır. KSP'u oluşturan elektriksel uyarı, ince liflerle beraber kalın çaplı lifleri de aktive etmektedir. Ancak KSP'un uzun latansı, başlıca yavaş ileten afferentlerin oluşturduğu spinal bir reflekse işaret etmektedir. Ayrıca birleşik sinir aksiyon potansiyeli (BSAP) veya somatosensoryel uyarılmış potansiyeller (SEP) elde edilemeyen duyuşal nöropatisi olan hastalarda normal KSP'lar ortaya çıkarılmıştır. BSAP ve SEP başlıca kalın

miyelinli liflerin iletimini yansıttığı için, bu bulgu KSP oluşumuna kalın çaplı liflerin önemli katkısı olmadığını göstermektedir. Dahası iskemi tarafından geniş çaplı liflerin blokajı KSP'ü ortadan kaldırmaz (6,52).

Kalın lifli afferentler, kranial kaslardan elde edilen sessiz periyodun oluşmasında daha belirgin bir role sahiptir (6).

KSP, genellikle nosiseptif bir refleks olarak kabul edilir, çünkü ağrı olarak algılanan elektriksel stimulus ile uyarılmaktadır.

KSP'ü uyandırmak için duysal aksonların aktivasyonu ile A $\delta$  liflerinin iletim hızı aralığında olan bir uyarı gerekmektedir. KSP'un latansı inhibitör spinal bir refleksi göstermektedir. Hem presinaptik hem de postsinaptik spinal inhibitör mekanizmaların etkili olduğu ileri sürülmektedir. Ancak spinal inhibisyonun fizyolojik mekanizması tam olarak aydınlatılmış değildir (50).

KSP'un hem kalın miyelinli, hem de ince çaplı liflerle omuriliğe taşındığı bildirilmişse de ağırlıklı olarak KSP'ü meydana getiren liflerin A $\delta$  grubuna dahil olduğu daha çok kabul edilmektedir. Ayrıca geniş çaplı sensoriyal nöropatide duysal aksiyon potansiyelleri yitici iken bile KSP alınabilmektedir (41).

#### 2.2.8.4.6. KSP'un Klinik Kullanımı

**1-Brakial Pleksopati:** KSP'un önerilen klinik kullanımlarından biri travmatik brakial pleksus yaralanmaları sonrasında duysal köklerin değerlendirilmesidir. KSP ortaya çıkarmak için duysal sinir köklerinin omuriliğe ulaşmış olmaları gerekmektedir. Kayıt için seçilen kas farklı duysal köklerden innerve ediliyor olmalıdır (57). Uyarılan parmağa göre tutulan kök belirlenebilir. Başparmak veya işaret parmağının uyarılmasıyla tenar veya hipotenar kaslardan KSP elde edilebilir ve bu durum üst trunkus ve C5-6 bütünlüğünü yansıtır, orta parmağın uyarılması ile elde edilen KSP orta trunkus ve C7 kökünü, 5. parmağın stimülasyonu ile meydana gelen KSP ise alt trunkus ve C8-T1 kökünü değerlendirir. Alt trunkus yaralanmalarına intrinsik el kaslarında atrofi eşlik ediyorsa KSP ile değerlendirme yeteneğini kısıtlayabilir. Bu durumda, gücü korunmuş daha proksimal bir kastan KSP elde etmek mümkün olmalıdır.

Nontravmatik radikülopatilerde de bildirilmiş KSP anormallikleri bulunmakla birlikte, bu anormallikler yeterince güvenilir olmadığından KSP, radikülopatiler için tanı testi olarak kullanılmamalıdır (6).

**2-Periferik Nöropati:** Periferik nöropatili hastalarda bir dizi çalışma ile KSP değerlendirilmiştir ancak genelleştirilmiş nöropati tanısı için KSP kullanımı genellikle hayal kırıklığı yaratmıştır. Normal KSP genellikle Friedreich ataksi, idiyopatik duysal nöronopati ve abetalipoproteinemi gibi kalın lif nöropatileri olanlarda görülmüştür (52). KSP'un yokluğu karsinomatöz nöropatili hastalarda bildirilmiştir. Kalın lif tutulumlu nöropatileri olan hastaların az bir kısmında KSP latans gecikmesi rapor edilmiştir (52). Diyaliz tedavisi alan kronik böbrek yetmezliği olan 20 hastada KSP anormallikleri bildirilmiş ancak nöropati klinik bulgularıyla ilişkisinin net olmadığı belirtilmiştir (6,58).

Yapılan çalışmalar sonrasında ince liflerin rutin sinir iletim çalışmaları ile değerlendirilemediği bilindiğinden KSP'un İLN'nde kullanımı üzerine yoğunlaşmıştır (6,59,60,61). Tüm kanıtlar, KSP'da ince miyelinli liflerin önemli katkısı olduğunu göstermiştir, ancak KSP anormalligi görülebilmesi için ince lif fonksiyonunda ciddi bozukluklar olması gerekmektedir. Corsi ve arkadaşları herediter duysal ve otonomik nöropatili hastalarda parmaktan uyarımla el kaslarında KSP'un elde edilemediğini göstermişlerdir (62). Syed ve arkadaşları Fabry hastalığı olanlarda KSP çalışmışlardır. Fabry hastalığı olan 7 hastanın bacak kaslarında KSP süresinde kısalma geliştiği veya tamamen yok olduğu gözlenmiştir (8).

KSP, karpal tünel sendromunda (KTS) da çalışılmıştır (63,64). Aurora ve arkadaşları tenar kaslarda KSP çalışmış, işaret parmağı ve 5. parmaktan uyarım ile tenar kaslarda KSP karşılaştırılmıştır. Şiddetli KTS'ü olan 2 hastada işaret parmağından uyarım ile KSP elde edilememiş ancak 5. parmaktan uyarım ile kaydedilebilmiştir. Hafif ve orta şiddette KTS'ü olan 17 hastanın işaret parmağından uyarımla elde edilen KSP'un ortalama süresi kontrol grubuna göre daha uzun saptanmış. Bu hastalarda KSP süresinin neden uzadığı açıklanamamıştır. Bu çalışma KTS tanısında KSP'un gerekli duyarlılık ve özgünlüğe sahip olmadığını göstermektedir (63).

KTS'da KSP'un rolünün kısıtlı olmasının olası bir nedeni tuzak nöropatilerin natüründen kaynaklanıyor olabilir. Çünkü, deneysel sinir kompresyon hasarları ile hayvanlarda yapılan morfolojik çalışmalarda ve insanda kompresyona uğramış sinir çalışmalarında, sinirlere uygulanan basıncın tüm çaplardaki lifleri eşit oranda hasarlamadığı gösterilmiştir (64).

Yapılan bir çalışmada, DM hastalarında KSP değerlendirilmiş ve DM hastalarında KSP latansının kontrol grubuna göre uzamış olduğu gözlenmiş. DM hastaları daha sonra klinik İLN varlığına göre 2 alt gruba ayrılmış ve bu hastaların KSP sürelerinin diğer DM hastalarına göre kısalmış olduğu saptanmış. Bu bulgulardan DM hastalarında oluşan İLN'nin tanısında KSP'un yararlı olabileceği düşünülmüştür (59).

**3-Siringomyeli:** Kalın çaplı liflerde normal iletimin gösterilmesi ile beraber KSP elde edilememesi siringomyelinin de karakteristik özelliklerinden sayılmaktadır (65). Siringomyeli, spinal kord posterior hornu kavitsiyonları veya komplet lezyona neden olduğunda KSP elde edilemez. Kaneko ve arkadaşları siringomyelili 5 hastanın ellerinde KSP, F dalgası, motor uyarılmış potansiyeller (MEP) ve somatosensoriyal uyarılmış potansiyelleri (SEP) değerlendirmiştir. Bu çalışmada sensoriyel kayıp olan ellerde KSP'lar elde edilememişken, asemptomatik ellerde saptanmıştır. Değerlendirilen bu ellerde birleşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP), F dalgaları ve MEP'ler korunmuştu. Bu durum KSP'un efferent arkının sağlam kaldığını göstermektedir (65).

**4-Santral Sinir Sistemi Hastalıkları:** Sessiz periyot aşırı kas kasılması ile seyreden bir dizi nörolojik hastalıkta çalışılmıştır. Tetanoz ve istemsiz çene kası spazmında trigeminal uyarı ile MIR elde edilememektedir (6). Hareket bozukluklarında da MIR anormallikleri bildirilmiştir (6).

Parkinson hastalığı veya distonisi olan hastalarda el kaslarında KSP süresinin uzadığı rapor edilmiştir (66). Serrao ve arkadaşları Parkinsonlu 14 hastada KSP süresinde uzama olduğunu saptamış ve levodopa tedavisi ile düzeldiğini bulmuşlardır (67). Benzer şekilde KSP süresinde uzama gösteren multisistem atrofi, striatonigral dejenerasyon ve progresif supranükleer palsi gibi ekstrapiramidal sendromları içeren 13 kişilik bir grupta levodopa herhangi bir etkide bulunmamıştır (67). Bu hastalıklardaki KSP değişikliklerinin, supraspinal yolların KSP'ü oluşturan segmental devreler üzerindeki anormal kontrolünden kaynaklandığı düşünülmektedir (67).

**5-Baş ağrısı:** Gerilim tipi baş ağrılarında ES2 (eksteroseptif supresyon periyotu) anormalliği olduğu ancak ES1'in normal saptandığı bildirilmiştir (68). Ayrıca aynı anormallik klasik migren veya fibromiyaljide gözlenmemektedir (68).

#### **2.2.8.4.7. Hareketlerde KSP'un Rolü**

İstemli hareketler sırasında, taktil geribildirim çevresel iletişimde hareketlerin ayarlanmasında önemli bir rol oynar. Normalde taktil ve proprioseptif afferentler çoklu duyumsal sinyaller üretirler, bu durum hareket sırasında özellikle bazı kasların deri ve gerilme bölgelerinde basınç olarak kodlanır. Kutanöz reflekslerin fizyolojik olmayan bir uyarıya rağmen uyarılabilmesi nöral devre altında yatan kutaneomotor kontrol sayesinde olmaktadır. Parmaklarda düşük eşik mekanoreseptörlerinden gelen taktil afferentlerin, el kaslarını innerve eden motor nöronlar üzerinde güçlü etkiler yarattığı bilinmektedir. Tek taktil afferentlerden gelen etkiler, sinirin uyarılması ile uyarılmış düşük eşikli kutaneomuskuler reflekslerin eksitator ve inhibitör bileşenlerini yansıtmaktadır (69). KSP'ü uyandırmak için kullanılan yüksek yoğunluklu stimülasyon ani bir yaralanmayı oluşturabilecek bir olay tarafından üretilen duyuşal sinyale benzetilebilir. Bu da KSP'un koruyucu bir refleks olarak hizmet ettiğini göstermektedir (70).

#### **2.2.9. İnce Lif Nöropatisinde Semptomatik Tedavi**

İLN'nin altta yatan sebebinin tespit edilerek ortadan kaldırılması en iyi tedavi stratejisi olmakla birlikte bu her zaman mümkün olmamaktadır. Bu durumda ağrı tedavisi önem kazanmaktadır.

Ağrı tedavisi için birçok ilaç bulunmakla beraber bu ilaçların hepsi her zaman yeterli düzeyde etkili değildir. Çoğunlukla tedavi deneme yanılma yoluyla yönlendirilir. Birçok ilacın dozu ayarlanırken -yan etkilerin olabildiğince tolere edilmesini sağlamak için- en düşük dozdan başlayıp yavaş yavaş artırılarak etkin doza çıkılmalıdır. Ancak bu durum da ağrı kontrolünde gecikmeye ve hastalarda hayal kırıklığı ve tedaviye uyumsuzluğa neden olmaktadır. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce hasta ayrıntılı şekilde bilgilendirilmelidir ve hastaya mutlaka nöropatik ağrının spontan olarak kaybolabileceği hatırlatılmalıdır.

Hastalar, nöropatik ağrının tedavisi için mutlaka yardım almalıdırlar. Tedavide amaç ağrıyı azaltmaktır, tamamen geçmesi genellikle düşük bir ihtimaldir. İlaçların çoğu ağrının şiddetini %20-40 oranında azaltabilmektedir. Bu konuda faydalı ilaç sınıfları şöyle sıralanabilir; antikonvülzanlar, trisiklik antidepresanlar, opiatlar, lidokain ve türevleri, antiglutaminerjik ilaçlardır. İlaçlar, monoterapi veya kombinasyon tedavisi olarak kullanılabilir. Tedaviye düşük dozla başlanmalı ve şikayetler gerileyene kadar, yan etkinin görülmediği veya tolere edilebildiği en yüksek doza çıkılmalıdır. İlaç başlanacağı zaman hastanın yaşı, mesleği, diğer hastalıkları, kullandığı ilaçlarla ilaç etkileşimleri ve ilaç yan etkileri göz önünde bulundurularak, hastaya zarar vermeden en faydalı olabilecek ilaç seçilmelidir. Eğer tek ilaç etkili olmaz ise farklı etki mekanizması olan ilaçlar kombine edilmelidir. Genellikle trisiklik antidepresanlar ve antikonvülzanlar ilk tercih edilen ilaçlardır. Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçların hangilerinin İLN'nde faydalı olduğu bilinmemektedir.

Ağrı tedavisinde nonfarmakolojik yöntemler de çok önemlidir. Soğuk uygulama bazı hastalarda yararlı olabilir, ancak aşırı soğutma sonucu gelişen donmalara dikkat edilmelidir. Bazı hastalar ısı, masaj, ekstremiteler eleveasyonundan fayda sağlayabilmektedirler (46). Cildin nemlendirilmesi yararlı olabilir. Kullanılan ayakkabılar sıkı olmamalıdır. Egzersizin kısmen faydası olabilir (2).

Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan diğer yöntemler fiziksel ve psikolojik tedavidir. Spinal kord stimülatörleri ve intratekal morfin uygulaması, seçilmiş hasta grubunda yararlı olabilir, ancak uzun vadede yararı olmadığı bilinmektedir (71).



### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmada Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji polikliniğine nöropatik yakınmalarla başvuran ve polinöropatiye sebep olabilecek herhangi bir hastalığı bulunmayıp izole hiperlipidemi tanısı olan hastalar ve aynı yaş grubunda sağlıklı gönüllüler prospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmamız için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınarak, çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı olmak üzere tüm gönüllülerden çalışma konusunda bilgilendirildikten sonra imzalı gönüllü onam formları alındı.

Belirlenen kriterlere uyan, yaşları 21 ile 61 arasında değişen 25 hasta çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak, herhangi bir nörolojik yakınma tariflemeyen, nörolojik muayeneleri normal olan, periferik nöropatisi ya da piramidal traktus tutulumu ile seyreden nörolojik hastalığı olmayan 23 sağlıklı gönüllü alındı.

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, boy ve kiloları, LDL, HDL, TK, TG, açlık kan şekeri (AKŞ), tokluk kan şekeri (TKŞ), vitamin-B12, folat düzeyleri, tiroid fonksiyon testleri, tam kan ve biyokimya değerleri kaydedildi. Nöropati belirti süreleri, parestezi ve varsa hiperaljezi ve/veya allodinileri sorgulandı. Michigan Otonomik Semptom İncelemesi (Ek.1) (72), Michigan Nöropati Tarama Enstrümanı (Ek.2) (72), Nöropati Semptom Skalası (Ek.3) (73,74), Nöropati Disabilite Skoru (Ek.4) (73,75-77) ve DN4 Testi (Ek.5) (78) uygulandı. Ardından hastaların ayrıntılı nörolojik muayenesi yapıldı.

#### **Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:**

1-Nöropatik ağrı ve / veya otonomik disfonksiyon bulguları olması

2-Nörolojik muayenesinin ince lif disfonksiyon bulguları (parestezi, ayak parmaklarında vibrasyon duyusu kaybı, aşil reflekslerinin yokluğu) dışında normal olması

3-Hiperlipidemi tanısı almış, (LDL>130 mg/dl, TG>150 mg/dl , TK>200 mg/dl olması) ancak tedavi almamış erişkin yaş grubunda (18-65) olmak

4-Açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, tiroid fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, vitamin-B12, folik asit düzeylerinin normal olması

5-Alkol kullanım öyküsü olmaması

6-Periferik nöropati veya otonomik nöropatiye sebep olabilecek herhangi bir hastalığı olmaması

7-Sinir iletim çalışmalarının normal olması

### **Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:**

1-Nörolojik muayenede kas gücü kaybı, pozisyon, propriyosepsiyon kaybı, derin tendon reflekslerinin (aşıl refleksi dışında) alınmaması

2-Periferik nöropati veya otonomik nöropatiye sebep olabilecek herhangi bir neden olması

3-Mononöropati, radikülopati , pleksopati varlığı

4-Santral sinir sisteminin vasküler, dejeneratif, demiyelinizan, inflamatuvar, travmatik etkilenimine yol açacak herhangi bir nörolojik hastalığın varlığı

5-Kardiyak ritm bozukluğu ve  $\beta$  bloker gibi antihipertansif ilaç kullanımı

6-El ve ayaklarda kaydı etkileyebilecek deri bozukluğu olması

### **3.1. Elektrofizyolojik Çalışmalar**

Elektrofizyolojik çalışmalar, Ufuk Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Elektrofizyoloji laboratuvarında, Medelec Synergy EMG cihazı ile gerçekleştirildi. Bu çalışmalar tüm hasta ve sağlıklı gönüllü bireylere uygulandı.

#### **3.1.1. Sinir İletim Çalışmaları**

Sinir iletim çalışmaları için yüzeysel disk elektrotlar kullanıldı. Bilateral alt ekstremitelerde sural sinir duysal, sağ alt ekstremitede posterior tibial ve peroneal sinir motor ve sağ üst ekstremitede median ve ulnar motor, duysal ve mikst sinir iletim çalışmaları gerçekleştirildi (79,80). Duyu ve mikst sinir duyu iletimleri median ve ulnar sinir için ortodromik, sural sinir iletimleri için antidromik yöntemle değerlendirildi (79,80). Ayrıca posterior tibial, peroneal, median ve ulnar motor sinirlerin F yanıtları kaydedildi (79,80). Motor sinir ileti çalışmaları için filtreler 20 Hz–10 kHz, duyarlılık 2 mV ve süpürme hızı ise 10 ms olarak ayarlandı. Duyusal

çalışmalar için ise filtreler 20 Hz – 2 kHz, duyarlılık 20 $\mu$ V ve süpürme hızı 10 ms olarak ayarlandı. Motor, duysal ve mikst sinir incelemeleri değerlendirilirken, sinirin değerlendirildiği ekstremiteye toprak elektrot bağlandı. Tüm değerler laboratuvarımızda kullandığımız normal değerlerimize göre yorumlandı. Sinir iletim çalışmalarında anormalliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### 3.1.2. R-R İnterval (RRIV) (Derin solunuma kalp hızı yanıtı)

Hastalara işlem öncesinde ağır fiziksel aktiviteden kaçınmaları önerildi.

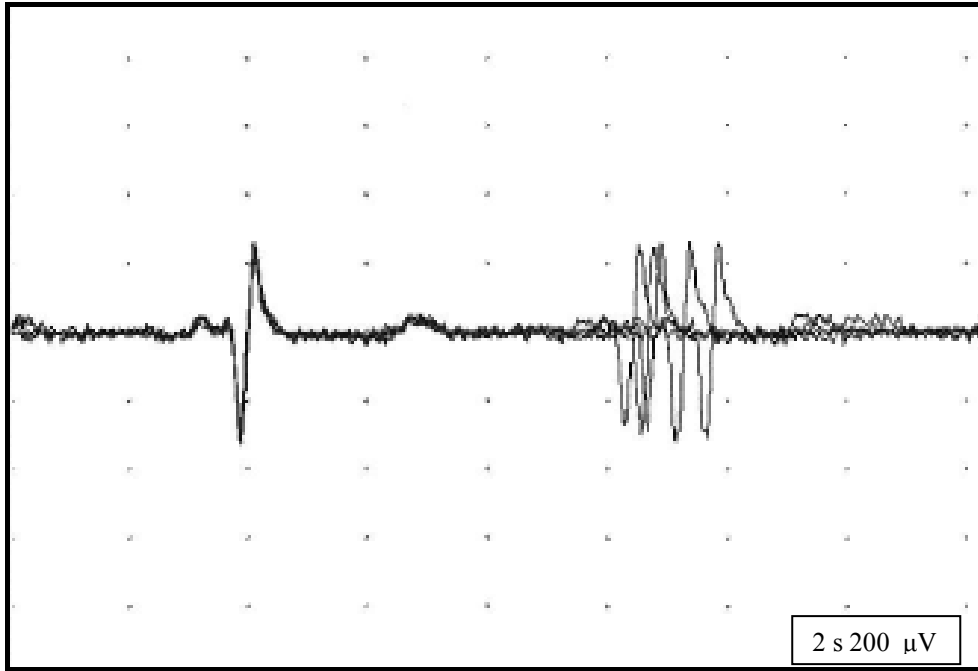
Kayıtlama için yüzeysel disk elektrotlar kullanıldı. Hasta yatar pozisyonda iken yüzeysel elektrotlar bir ele aktif, bir ele pasif olmak üzere her iki elin dorsal yüzlerine yerleştirildi. Ön kola toprak elektrot bağlandı. EMG cihazının filtreleri 10-100 Hz'e ayarlandı. Osiloskopun duyarlılığı QRS kompleksinin büyüklüğüne göre genellikle 200  $\mu$ V, süpürme hızı 2s olarak ayarlandı (7). QRS kompleksinin bir tepesi osiloskop sol kenarına göre ayarlandı, böylece iki ardışık QRS kompleksi ekrana sığacak hale getirildi. Hastadan öncelikle her biri 20 ayrı traseden oluşacak şekilde 5 adet kayıt alındı. Daha sonra hastaya 1 dakika boyunca derin solunum (6 inspiryum-6 ekspiryum) yaptırıldıktan sonra derin solunuma devam ederken 20 ayrı traseden oluşacak şekilde 2 adet daha kayıt alındı. Bu mevcut traselerden istirahat RRIV (R), hiperventilasyonda RRIV (D) , D/R oranı hesaplandı. Ayrıca hiperventilasyon sırasında kaydedilen traselerden en uzun R-R intervali en kısa olana bölünerek ekspiryum-inspiryum oranı (E/İ) elde edildi.

İstirahat RRIV hesaplanırken; öncelikle istirahat sırasında elde edilen 20 trasedeki R-R aralıklarının ortalaması alındı. Ardından traseler superimpoze edildi ve R jitteri hesaplandı. Bulunan bu değer R-R aralıklarının ortalamasına bölünerek istirahat RRIV değeri (R) bulundu. Toplam 5 adet bu şekilde (R) değeri elde edildikten sonra , son olarak bu 5 değerinin ortalaması alınarak sonuca ulaşıldı.

Hiperventilasyon RRIV hesaplanırken de aynı şekilde 20 trasenin R-R intervali ortalaması hesaplandı. Ardından traseler superimpoze edildi ve R jitteri hesaplandı. Bulunan bu değer R-R aralıklarının ortalamasına bölünerek D değeri bulundu. Sonra 2 D değerinin ortalaması alınarak sonuç elde edildi. Daha sonra D/R oranı için hiperventilasyon RRIV değeri, istirahat RRIV değerine bölünerek sonuç elde edildi (7).



Şekil 3.1: Sağlıklı bir bireyde istirahat sırasında kaydedilen QRS kompleksleri.

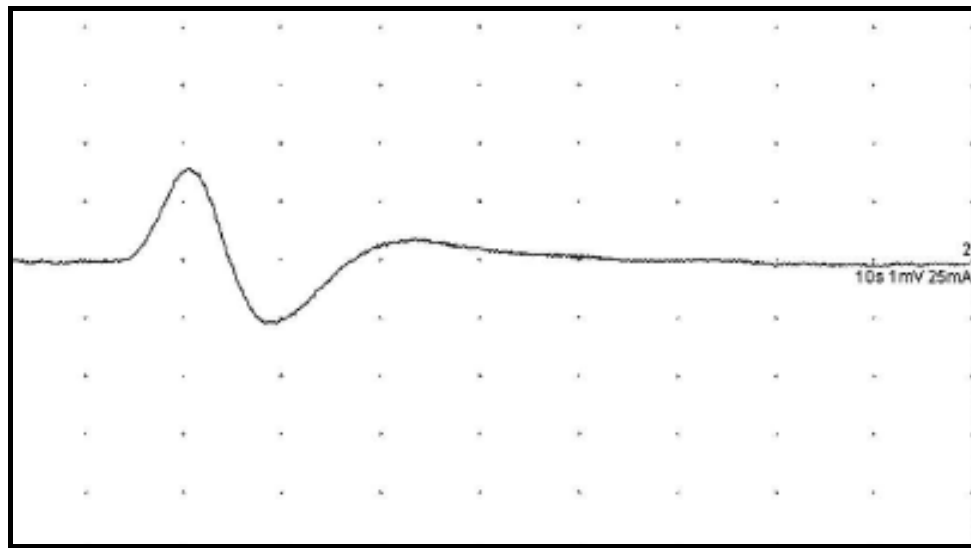


Şekil 3.2: Sağlıklı bir bireyin kaydedilen QRS komplekslerinin superimpoze edilmiş görüntüleri

### 3.1.3. Sempatik Deri Yanıtı

Sempatik deri yanıtı çalışması yapılırken oda sıcaklığının 23- 25°C arasında olması yanında sessiz ve loş bir ortam da sağlandı. EMG cihazının filtreleri 0,3 Hz- 2 kHz, duyarlılık 1 mV, süpürme hızı 10 s olarak ayarlandı. Her iki üst ve alt ekstremiteden kayıt alındı (7). Hastalar yatar pozisyonda iken üst ekstremitelerde yüzeysel disk elektrotlardan aktif olan avuç içine, pasif olan el sırtına, alt

ekstremitelerde aktif elektrot ayak tabanına, pasif elektrot ayak sırtına, toprak elektrot ise aynı ekstremitede bileğe yerleştirildi. Elektriksel uyarı 25 mA şiddetinde ve 0,2 ms süreli üst ekstremitelerde kontrlaterale median sinir, alt ekstremitelerde kontrlaterale posterior tibial sinir üzerinden verildi. Ard arda 3 yanıt kaydedildi. Habitüasyondan kaçınmak için stimuluslar düzensiz zaman aralıkları ile verildi. Her ekstremitede için kaydedilen 3 yanıtta latansı en kısa, amplitüdü en yüksek olanlar belirlendi ve çalışmaya bu değerler dahil edildi. SDY latansı için ilk negatif defleksiyonun başlangıcına kadar ölçülen süre, amplitüdü için ise pozitif ve negatif defleksiyonlar arasındaki alan ölçüldü (7).



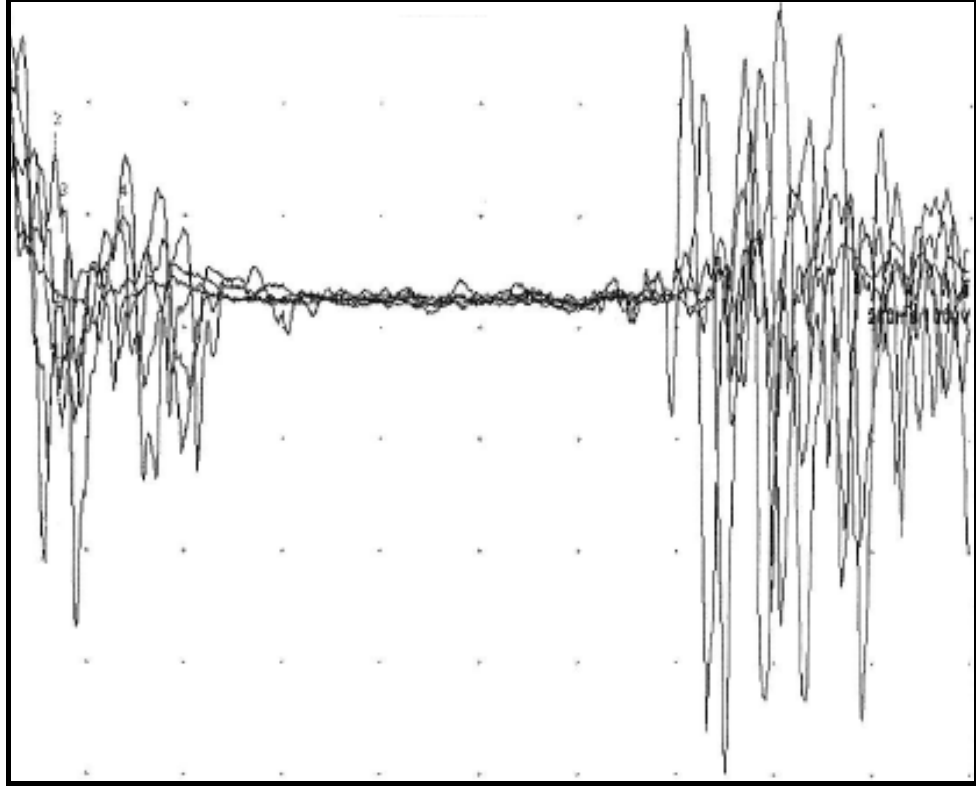
Şekil 3.3: Sağlıklı bir bireyin üst ekstremitesinden elde edilen sempatik deri yanıtı.

#### 3.1.4. Kutanöz Sessiz Periyot

Tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerin sağ üst ve alt ekstremitelerinde KSP değerlendirildi. Bu işlem için EMG cihazının filtreleri 50 Hz-5 kHz, sensitivitesi 100  $\mu$ V ve süpürme hızı 200 ms olarak ayarlandı (7,55,59,61).

Üst ekstremitelerde aktif elektrot APB kasının üzerine, pasif elektrot ise kasın tendonuna yerleştirildi. Hastalardan orta düzeyde baş parmak abduksiyonu yapmaları istendi. Bu kasılmanın, maksimal kasının yaklaşık %50'si kadar olması gerekiyordu. Sabit kas kontraksiyonunu sağlamak için istemli kasılma sırasında ekrandaki traselerin görüntüsü de dikkate alındı. Bu istemli kası sırasında ikinci parmak median duyuşal sinir üzerinden 25 mA şiddetinde 1 ms süreli sabit elektriksel uyarılar verildi ve KSP elde edildi. 10 ardışık uyarı verilerek elde edilen

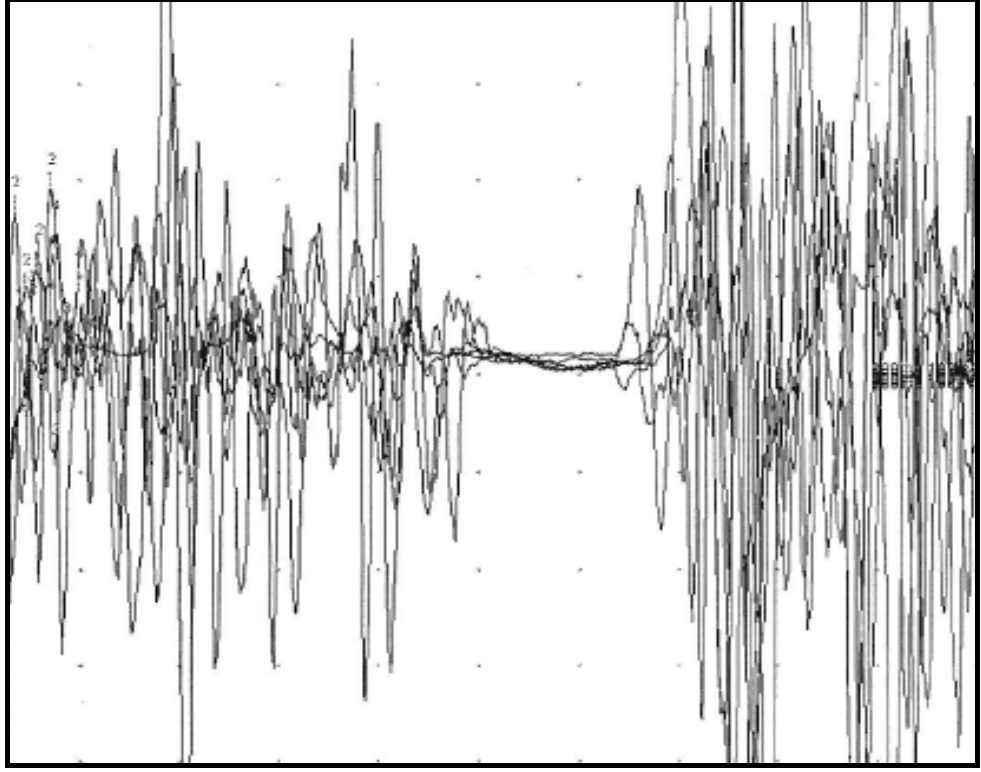
KSP'lar kaydedildi. Ortaya çıkan KSP'lar superimpoze edilerek değerlendirildi (6,41,52).



Şekil 3.4: Sağlıklı bir bireyin APB kasından elde edilen kutanöz sessiz periyot traselerinin superimpoze edilmiş görüntüsü

Alt ekstremitede ise aktif elektrot tibialis anterior kasına, pasif elektrot kasın tendonuna yerleştirildi. Hastalardan orta düzeyde ayak dorsifleksiyonu yapmaları istendi. Bu istemli kası sırasında sural siniri uyarmak için ayak bileğinde lateral malleolus arkasından 25 mA şiddetinde 1 ms süreli sabit elektriksel uyarılar verilerek KSP elde edildi (7,55,59,61). Üst ekstremitede olduğu gibi ard arda kaydedilen 10 trase superimpoze edilerek değerlendirildi.

Sessiz periyotların başlangıç ve bitiş noktaları elektromiyografik sessizliğin ortaya çıktığı ve kaybolduğu yerler olarak işaretlenerek belirlendi ve bu noktalardan KSP latans ve süreleri hesaplandı (6,41,52).



**Şekil 3.5:** Sağlıklı bir bireyin tibialis anterior kasından elde edilen kutanöz sessiz periyot traselerinin superimpoze edilmiş görüntüsü

### **3.2. İstatistiksel Analiz**

Bu çalışmanın istatistiksel analizleri için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows (versiyon 18.0, SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Numerik değişkenlerin tanımlayıcı analizlerinde aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri, kategorik değişkenlerin analizlerinde yüzde oranları kullanıldı. Değişkenler arasındaki doğrusal ilişki Spearman's Rho korelasyon analizi ile test edildi. Verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal olmayan (kategorik) değişkenlerin dağılımlarını araştırmak için Ki-Kare testi kullanıldı. İncelemelerde  $p < 0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik Özellikler

Hasta grubunda bulunan 25 kişinin (13 erkek, 12 kadın) yaş ortalaması  $39,1 \pm 9,5$  iken kontrol grubunu oluşturan 23 kişinin (12 erkek, 11 kadın) yaş ortalaması  $36 \pm 9$  olup iki grup arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi (sırasıyla  $p=0,243$  ve  $p=0,890$ ). Fiziksel özellikler göz önüne alındığında iki grup arasında vücut kitle indeksleri (BMI) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,001$ ). Beklendiği gibi hasta grubunda kolesterol yüksekliği (hiperlipidemi, hipertrigliseridemi) ile vücut kitle indeksi arasında pozitif korelasyon olduğu gözlemlendi. Hasta grubu olarak değerlendirilen hiperkolesterolemili 25 hastadan 11 tanesinde izole LDL yüksekliği, 6 tanesinde izole TG yüksekliği, 8 hastada ise hem LDL hem TG yüksekliği olduğu gözlemlendi. 25 hastadan 10 tanesinde HDL'nin normal sınırların altında ( $HDL < 40$ ) olduğu tespit edildi (Tablo 4.1). Hasta grubunun tamamında kolesterol yüksekliğine yönelik ilaç kullanım öyküsü yoktu. Değerlendirmeleri yapıldıktan sonra diyet veya medikal tedavi olmak üzere uygun olan tedavi şekli önerildi.

**Tablo 4.1: Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet, yaş, BMI ve kolesterol değerlerinin karşılaştırılması**

	Hasta (n=25)	Kontrol (n=23)	p değeri
Cinsiyet (kadın/erkek)	12/13	11/12	0,890
Yaş	$39,1 \pm 9,5$	$36 \pm 9$	0,243
BMI	$27,9 \pm 5,2$	$23,1 \pm 3,2$	<b>0,001</b>
LDL	$152,5 \pm 39,9$	$82 \pm 21$	<b>0,001</b>
TG	$192,5 \pm 101,1$	$86,8 \pm 33,9$	<b>0,001</b>
HDL	$46,3 \pm 16,3$	$51 \pm 13,6$	0,081
TK	$231,3 \pm 44,7$	$142,6 \pm 27,5$	<b>0,001</b>

(BMI: Body Mass Index-Vücut Kitle İndeksi TG: Trigliserid TK: Total Kolesterol)



Her iki grupta gönüllülerin AKŞ, TKŞ, vitamin B12, folat, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tam kan, sedimentasyon ve c-reaktif protein değerleri normal sınırlardaydı.

Hasta grubunda incelenen 25 hastanın ayrıntılı nörolojik muayenesi yapıldıktan sonra tamamına DN4, Michigan Otonomik Semptom İncelemesi, Michigan Nöropati Tarama Enstrümanı, Nöropati Semptom Skalası (NSS), Nöropati Disabilite Skoru (NDS) uygulandı. 25 hastadan 14'ünün nörolojik muayenesi tamamen normal, 2'sinde aşıl refleksinde hipoaktivite, 9'unda alt ekstremitte 1. parmak vibrasyon duyusunda azalma, 2 hastada alt ekstremitde kısa çorap tarzı hipoestezi tespit edildi.

Michigan Otonomik Semptom İncelemesinde hastaların en çok baş dönmesi ve sersemlik hissi ile ayakların diğer vücut bölgelerine göre daha soğuk olmasından yakındıkları ortaya çıktı. Tablo 4.2'de hangi otonomik semptomların kaç hastada görüldüğü ve yüzde oranları gösterilmektedir.

**Tablo 4.2: Michigan Otonomik Semptom İncelemesi ve semptomların hastalardaki dağılımı**

Semptom	n (%)
Baş dönmesi, sersemlik hissi	10 (%40)
Ayakların diğer vücut bölgelerine göre soğuk olması	10 (%40)
Az bir yemekten sonra bulantı, kusma veya şişkinlik	8 (%32)
Ağız-göz kuruluğu	6 (%24)
Ellerde diğer vücut bölgelerine göre terlemede artış	6 (%24)
Persistan (inatçı) kabızlık (gün aşırı 1'den az)	3 (%12)
Ayıklarda diğer vücut bölgelerine göre terlemede azalma	2 (%8)
Ayıklarda terlemede azalma veya terlemenin tamamen yokluğu (örn:egzersiz sonrası veya sıcak havada)	2 (%8)
İdrar kaçırmaması	2 (%8)
Persistan (inatçı) ishal (günde 3'den fazla)	1 (%4)
Ayıklarda solukluk, morluk	1 (%4)
Ereksiyon zorluğu (erkeklerde)	0

Yapılan istatistiksel incelemede Michigan Otonomik Semptom İncelemesinde elde edilen puanlar ile hiperlipidemi, SDY, R-R interval ve KSP arasında anlamlı herhangi bir korelasyon tespit edilmedi ( $p>0,005$ ).

Michigan Nöropati Tarama Enstrümanı değerlendirildiğinde en fazla görülen semptomlar şu şekilde sıralanmaktadır.

\*25 hastadan 19'unda (%76) bacaklar ve/veya ayaklarda kas krampları,

\*25 hastadan 12'sinde (%48) bacaklar ve/veya ayaklarda uyuşmalar,

\*25 hastadan 11'inde (%44) bacaklar ve/veya ayaklarda yanıcı ağrılar

Michigan Nöropati Tarama Enstrümanında hastalara 15 soru sorulmakta ve bu 15 soruya 4 ve üzerinde 'evet' yanıtı veren hastalar nöropati olarak kabul edilmektedir. İncelenen 25 hastanın 8'i 4 ve üzerinde puan almıştır. Yapılan korelasyon incelemelerinde alt ekstremitte KSP süresi ile Michigan Nöropati Tarama Enstrümanı puanı arasında negatif korelasyon olduğu tespit edildi ( $p=0,019$ ).

DN4 anketinde hastaların hem nöropatik semptom incelemesi, hem de muayenesi değerlendirilmektedir. 4 ve üzerinde puan alınması hastanın şikayetinin nöropatik ağrı ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 25 hastadan 11'inde DN4 anketine göre nöropatik ağrı olduğu saptanmıştır.

Nöropati Semptom Skalasında (NSS); kas güçsüzlüğü semptomları (bulber, ekstremiteler), duyuşal bozukluklar (pozitif-negatif semptomlar) ve otonomik semptomlar değerlendirilmektedir ve NSS 1 ve üzerinde olması patolojik kabul edilmektedir. Çalışmamızda incelenen 25 hastada ağırlıklı olarak duyuşal bozukluklar ve özellikle negatif semptomlar, daha az sıklıkta otonomik semptomlar olduğu görüldü. Bu hastaların 12'sinde ayakta his kaybı ya da huzursuzluk, 14'ünde hissizlik, uykuda hissi, karıncalanma, 9'unda yanıcı, batıcı, derin ağrı, 4 hastada gastroparezi, 2 hastada üriner kontrolün kaybı olduğu tespit edildi. 25 hastanın hiçbirinde kas güçsüzlüğü semptomları gözlenmedi.

Nöropati Disabilite Skorunda kranial sinirler, kas kuvvetsizliği, refleksler ve duyu (dokunma duyusu, pricking pain, vibrasyon, eklem pozisyon) muayenesi ayrıntılı bir şekilde incelenmektedir. NDS 2 ve üzerinde olanlar patolojik kabul edilmektedir. Çalışmamızda değerlendirilen 25 hastadan 11'inde NDS patolojik olarak bulundu. En sık olarak (9 hastada) ayak 1. parmak vibrasyon duyusunda azalma gözlemlendi. Hiçbir hastada kranial veya ekstremitte kas kuvvetsizliği saptanmamış olup, yalnız 2 hastada aşıl reflekslerinde azalma tespit edildi.

## 4.2. Elektrofizyolojik Çalışmalar

### 4.2.1. Sinir İletim Çalışmaları

Hasta ve kontrol grubunda incelenen tüm gönüllülerin sinir iletim çalışmaları ( bilateral alt ekstremitelerde sural sinir duysal, sağ alt ekstremitede posterior tibial ve peroneal sinir motor ve sağ üst ekstremitede median ve ulnar motor, duysal ve mikst sinir iletimleri ) normal sınırlarda idi. Sinir iletim çalışmaları normal olmayanlar çalışmaya dahil edilmedi.

### 4.2.2. RRIV

Hasta ve kontrol grubu arasında R, D ve D/R değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, E/İ oranında bulunan farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (  $p=0,02$  ). Hasta grubunda E/İ oranının kontrol grubuna göre azalmış olduğu gözlemlendi (Tablo 4.3).

E/İ oranı ile BMI ve TG düzeyi arasında negatif korelasyon (sırasıyla  $p=0,042$  ve  $p=0,01$ ), E/İ oranı ile HDL arasında pozitif korelasyon ( $p=0,036$ ) tespit edildi.

R ve D değerleri ile alt ekstremitede KSP bitiş latansı arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlendi (sırasıyla  $p=0,002$  ve  $p=0,045$ ).

Michigan Otonomik Semptom İncelemesi ile R, D ,D/R ve E/İ arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi.

**Tablo 4.3: Hasta ve kontrol grubunun RRIV değerlerinin karşılaştırılması**

RRIV	Hasta (n=25)	Kontrol (n=23)	p değeri
İstirahat	25,2 ± 11,6	22,3 ± 8,3	0,489
Hiperventilasyon	33,2 ± 11,4	33,2 ± 9,6	0,672
Hiperventilasyon/İstirahat	1,43 ± 0,55	1,56 ± 0,40	0,375
Ekspiryum/İnspiryum	1,28 ± 0,16	1,38 ± 0,16	<b>0,021</b>

RRIV: R-R İnterval

**Tablo 4.4: Hasta ve kontrol gruplarında RRIV istirahat, RRIV hiperventilasyon ve RRIV hiperventilasyon/istirahat değerlerinin normal ve anormallik durumlarının dağılımı**

RRIV	Hasta (n=25)	Kontrol (n=23)
İstirahat normal/anormal	16/9	16/7
İstirahat normalin üstü/normalin altı	8/1	6/1
Hiperventilasyon normal/anormal	17/8	16/7
Hiperventilasyon normalin üstü/ normalin altı	5/3	5/2
Hiperventilasyon/İstirahat normal/anormal	10/15	11/12
Hiperventilasyon/İstirahat normalin üstü/normalin altı	3/12	3/9

RRIV: R-R İnterval

#### 4.2.3. Sempatik Deri Yanıtı

Sağlıklı kontrol grubunun tamamında tüm ekstremelerde SDY elde edilebilirken, hasta grubunda 5 kişide bilateral alt ekstremelerde SDY elde edilemedi. İki grup arasında yapılan karşılaştırmada dört ekstremitede SDY latans ve amplitüdlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Michigan Otonomik Semptom İncelemesi ile SDY latans ve amplitüdüleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmedi (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5: Hasta ve kontrol gruplarının dört ekstremite sempatik deri yanıtının latans ve amplitüdlerinin karşılaştırılması**

	Hasta (n=25)	Kontrol (n=23)	p değeri
Sağ ÜE SDY latansı	1,43±0,1	1,36±0,1	0,18
Sağ ÜE SDY amplitüdü	2,91±2,1	2,95±1,7	0,77
Sağ AE SDY latansı	1,58±0,8	1,94±0,1	0,56
Sağ AE SDY amplitüdü	1,56±1,7	1,78±1,2	0,25
Sol ÜE SDY latansı	1,42±0,4	1,35±0,1	0,09
Sol ÜE SDY amplitüdü	2,72±2,4	3,30±2,0	0,21
Sol AE SDY latansı	1,64±0,8	1,87±0,1	0,33
Sol AE SDY amplitüdü	1,31±1,5	1,56±0,9	0,10

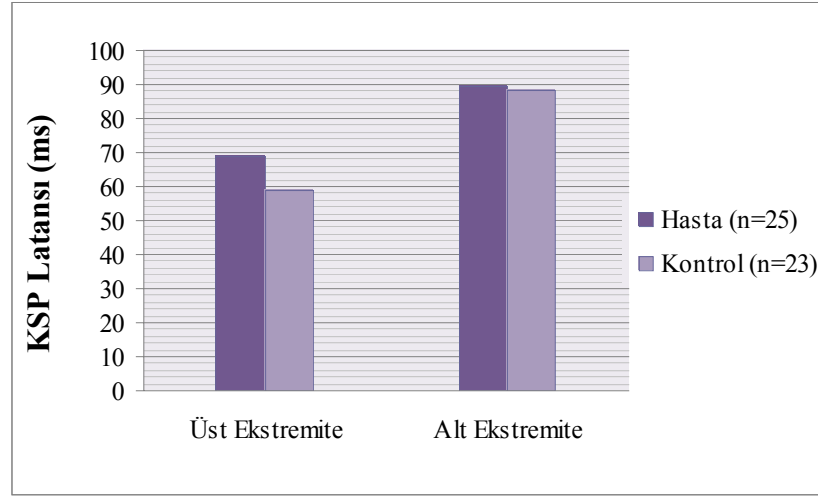
ÜE: Üst Ekstremitte AE: Alt Ekstremitte SDY: Sempatik Deri Yanıtı Latans:s Amplitüd:mV

#### 4.2.4. Kutanöz Sessiz Periyot

Hasta ve kontrol grubunun tamamında üst ekstremitede 25 mA şiddetinde uyarı ile KSP elde edilebilirken, hasta grubunda 2 kişide alt ekstremitelerde 25 mA şiddetinde uyarı ile KSP elde edilemedi.

Hasta grubunda üst ekstremitte KSP latansı  $69,1 \pm 15,4$  kontrol grubunda  $58,6 \pm 16,2$  olarak tespit edilmiş olup hasta grubunda latansın kontrol grubuna göre daha uzun olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı ( $p=0,034$ ).

Hasta grubunda alt ekstremitte KSP latansı  $89,6 \pm 32,6$  ve kontrol grubunda  $88,3 \pm 12,3$  olarak saptandı. İki grubun alt ekstremitte KSP latanslarının çok yakın olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Şekil 4.1, Tablo 4.6).

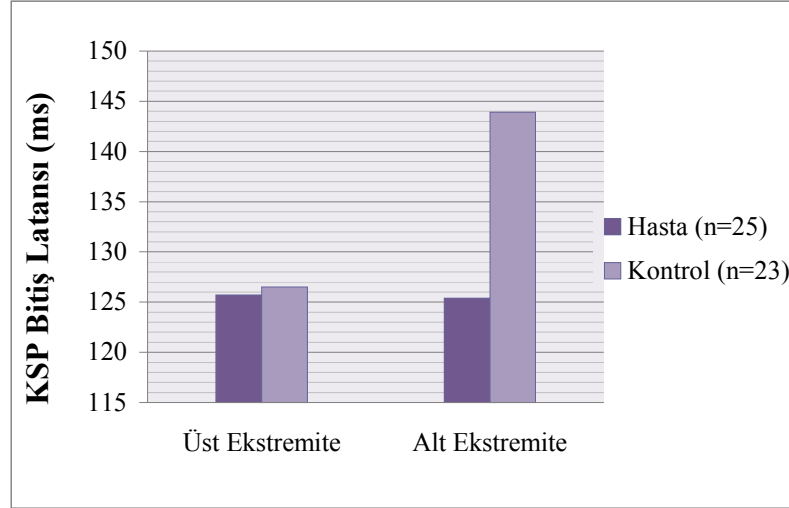


**Şekil 4.1:** Hasta ve kontrol grubunun üst ve alt ekstremité KSP başlangıç latanslarının karşılaştırılması (KSP: Kutanöz Sessiz Periyot).

Hasta grubunda üst ekstremitéde KSP bitiş latansı  $125,7 \pm 15,5$  ve kontrol grubunda  $126,5 \pm 12,4$  olarak tespit edilmiş olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hasta grubunda alt ekstremitéde KSP bitiş latansı  $125,4 \pm 39$  ve kontrol grubunda  $143,9 \pm 18,3$  olarak saptanmış olup, hasta grubunda kontrol grubuna göre alt ekstremité KSP bitiş latansının kısalmış olduğu gözlemlendi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi ( $p=0,031$ ) (Şekil 4.2, Tablo 4.6).

Alt ekstremité KSP bitiş latansı ile total kolesterol arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlendi ( $p=0,006$ ). Otonomik testler (SDY, RRIV) ile alt ekstremité KSP bitiş latansı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde R ve D ile alt ekstremité KSP bitiş latansı arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlendi (sırasıyla  $p=0,002$  ve  $p=0,045$ ).



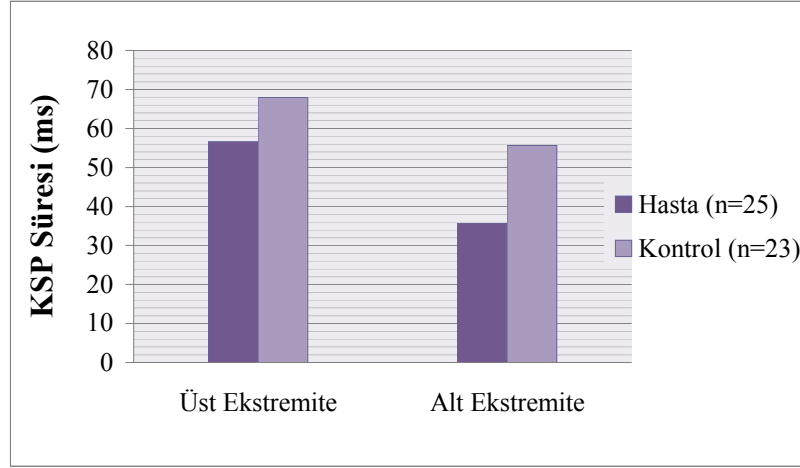
**Şekil 4.2:** Hasta ve kontrol grubunun üst ve alt ekstremité KSP bitiş latanslarının karşılaştırılması. (KSP: Kutanöz Sessiz Periyot)

Hasta grubunda üst ekstremité KSP süresi  $56,6 \pm 20$ , kontrol grubunda  $67,9 \pm 19,9$  olarak tespit edilmiş olup hasta grubunda KSP süresinin kontrol grubuna göre daha kısa olduğu gözlemlendi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (  $p=0,039$  ).

Hasta grubunda alt ekstremité KSP süresi  $35,7 \pm 20,6$  ve kontrol grubunda  $55,6 \pm 15,6$  olarak saptanmış olup, hasta grubunda alt ekstremité KSP süresinin kontrol grubuna göre daha kısa olduğu gözlemlendi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (  $p=0,001$  ) (Şekil 4.3, Tablo 4.6).

LDL ve total kolesterol düzeyi ile alt ekstremité KSP süresi arasındaki korelasyon incelendiğinde iki grup arasında negatif korelasyon olduğu (sırasıyla  $p=0,04$  ve  $p=0,001$  ) saptandı.

Michigan nöropati tarama enstrümanı ile alt ekstremité KSP süresi korelasyon açısından incelendiğinde aralarında negatif korelasyon olduğu gözlemlendi (  $p=0,019$  ).



**Şekil 4.3:** Hasta ve kontrol grubunun üst ve alt ekstremité sürelerinin karşılaştırılması (KSP: Kutanöz Sessiz Periyot).

Trigliserid düzeyleri ile üst ve alt ekstremité KSP latans ve süreleri arasındaki korelasyon incelendiğinde gruplar arasında herhangi bir korelasyon gözlenmedi.

**Tablo 4.6: Hasta ve kontrol gruplarının üst ve alt ekstremité kutanöz sessiz periyot latans ve sürelerinin karşılaştırılması**

	Hasta (n=25)	Kontrol (n=23)	p değeri
ÜE KSP latansı	69,1 ± 15,4	58,6 ± 16,2	<b>0,034</b>
ÜE KSP bitiş latansı	125,7±15,5	126,5±12,4	<b>0,942</b>
ÜE KSP süresi	56,6 ± 20	67,9 ± 19,9	<b>0,039</b>
AE KSP latansı	89,6 ± 32,6	88,3 ± 12,3	<b>0,103</b>
AE KSP bitiş latansı	125,4±39	143,9±18,3	<b>0,031</b>
AE KSP süresi	35,7 ± 20,6	55,6 ± 15,6	<b>0,001</b>

(ÜE:Üst Ekstremité AE: Alt Ekstremité KSP: Kutanöz Sessiz Periyot)



## 4. TARTIŞMA

İLN, yaygın görülen önemli bir klinik sorundur. İLN'nin metabolik ve nutrisyonel nedenleri arasında ilk sırada DM ve bozulmuş glukoz toleransı gelmektedir. Hiperlipidemi de İLN'nin nedenleri arasında sayılmaktadır. Literatürde hiperlipidemi ve hipertrigliserideminin polinöropatiye sebep olduğunu bildiren ve elektrofizyolojik bulguların değerlendirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır (5,24,81,82). Ayrıca hiperlipidemili hastalarda İLN varlığının elektrofizyolojik olarak gösterilmesine dayanan herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda nöropatik yakınmaları olan ancak nöropati sebebi olabilecek hiperkolesterolemi dışında patolojisi bulunmayan hastaları İLN açısından değerlendirdik. Yapılan çalışmalarda İLN'nde yeri olabileceği düşünülen KSP çalışıldı ve SDY ve RRIV gibi otonomik disfonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan testler ile karşılaştırıldı.

Çalışmaya alınan hastalarda üst ekstremitelerde KSP latansı, kontrol grubuna göre uzamış olup, KSP süresi ise latansın uzaması ile doğru orantılı olarak kısalmış olarak saptandı. Üst ekstremitelerde KSP bitiş latansı her iki grupta sayısal olarak birbirine yakın saptanmış olup, aralarında istatistiksel olarak anlam tespit edilmedi. Alt ekstremitelerde KSP latansları arasında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken, alt ekstremitelerde KSP süresi kısalmış olarak tespit edildi. Bunun nedeni ise alt ekstremitelerde KSP bitiş latansının kısalması idi. Her iki grup arasında alt ekstremitelerde KSP bitiş latansları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Hiperkolesterolemili hastalarda daha önce KSP üzerine yapılan herhangi bir çalışma bulunmadığından bu konudaki karşılaştırmalar KSP'un farklı periferik nöropati çalışmalarındaki sonuçları ile yapılmıştır.

Yaman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, DM hastalarında üst ekstremitelerde APB kasında KSP değerlendirilmiş ve DM hastalarında KSP latansının kontrol grubuna göre uzamış olduğu, KSP süresinde anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir. İki hastada KSP elde edilememiş ve bu hastaların diğer hastalara göre daha uzun süredir DM hastası olduğu belirtilmiştir. DM hastaları daha sonra klinik İLN varlığına göre 2 alt gruba ayrılmış ve klinik olarak İLN düşünülen hastaların KSP sürelerinin diğer DM hastalarına göre kısalmış olduğu saptanmıştır. Bu bulgulardan DM hastalarında oluşan İLN'nin tanısında KSP'un yararlı olabileceği

düşünülmüştür. Ancak bu çalışmada hastaların rutin sinir iletim çalışmalarının normal olmadığı ve KSP'un yalnız üst ekstremitelerde değerlendirildiği belirtilmiş. Yapılan sinir iletim çalışmaları ve KSP karşılaştırıldığında KSP latansı ile periferik sinir latansları arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiş. Yazarlar bu bulgulardan DM'da KSP latansının rutin sinir iletim çalışmalarına, yani kalın lif tutulumuna paralel olarak etkilendiği, KSP süresinin ise İLN ile ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır (59).

Byun-Jo ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada yine DM hastalarında KSP değerlendirilmiş. Hasta ve kontrol grubu arasında KSP süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiş. Sonra hastalar klinik olarak nöropatik yakınması olmayanlar, ince lif tutulumu olanlar ve kalın lif tutulumu olanlar şeklinde 3 alt gruba ayrılmış. Bu 3 alt grup arasında KSP latansı karşılaştırıldığında kalın lif tutulumu olan diyabet hastalarında latansın daha uzun olduğu gözlenmiş. Nöropatik yakınması olmayan ve ince lif tutulumu olan hastalarda da kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzamış KSP latansı tespit edilmiş. Bu çalışmada yapılan diğer çalışmaların aksine gruplar arasında KSP süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada da KSP yalnız üst ekstremitede APB kasında değerlendirilmiştir (60).

Tip-2 DM hastalarının incelendiği Önal ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışmada KSP hem üst hem de alt ekstremitelerde değerlendirilmiş. Üst ekstremitelerde KSP latans ve süresi arasında hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmezken alt ekstremitelerde istatistiksel olarak anlamlı derecede KSP latansının uzadığı ve süresinin kısaldığı tespit edilmiş. Alt ekstremitelerde KSP latans ve süresindeki değişikliklerin A- $\delta$  sinir lifi tutulumu ile ilişkisi olabileceği belirtilmiş. Hasta grubunda alt ekstremitelerde belirgin ince lif nöropati klinik bulgularının olması KSP değişiklikleri ve A- $\delta$  sinir lifleri arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (61).

Human Immunodeficiency Virus (HIV) pozitif hastaların değerlendirildiği bir çalışmada KSP incelenmiş. Öncelikle hastalar alt ekstremitelerde nöropatik tutulumu olanlar ve tüm ekstremitelerde nöropatik tutulumu olanlar şeklinde 2 alt gruba ayrılmış. Sadece alt ekstremitelerde etkilenimi olan hastalarda bile üst ekstremitelerde KSP latansının nöropatinin erken bir bulgusu olarak arttığı belirtilmiş. Bu bulgunun alt ekstremitelerde distallerinde subklinik kalın lif etkilenimi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (9). Bizim çalışmamızda da üst ekstremitelerde

nöropatik yakınması olmamasına rağmen hasta grubunda üst ekstremitelerde KSP latanslarının anlamlı oranda uzamış olduğu tespit edilmiş olup, bu durumun hiperkolesterolemili hastalarda nöropatinin subklinik bir bulgusu olarak kabul edilebileceği düşünülmüştür.

İLN'nde distal somatik sinirlerin yanı sıra otonomik lifler de etkilenmektedir. Novak ve arkadaşlarının yapmış oldukları prospektif bir çalışmada ayaklarda yanma ve ağrı yakınması ile başvuran hastalarda otonomik tutulumun şiddeti ve dağılımı incelenmiş, kolinerjik ve cilt vazomotor liflerinin baskın olarak etkilendiği ve sistemik adrenerjik liflerin korunduğu görülmüştür (21). Yapılan çalışmalarda periferik nöropatilerde otonomik fonksiyonların değerlendirilmesi için kolay uygulanabilir ve yararlı bir yöntem olarak SDY ve RRIV testlerinin birlikte kullanılması önerilmektedir (13). Bizim çalışmamızda da İLN'ndeki otonomik tutulumu göstermek amaçlı SDY ve RRIV testlerinden yararlanılmıştır.

RRIV testinin izole İLN'deki duyarlılık oranları %28 ila %75 arasında değişmektedir (1,10). Duyarlılık oranlarındaki bu değişkenliğin testin uygulanmasında ve sonuçların hesaplanmasında kullanılan yöntemlerin farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir. En kolay hesaplanabilen ve sık uygulanan ölçüm E/İ oranıdır (11). Bizim çalışmamızda da E/İ oranı da kullanılmış olup, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azalmış olduğu gözlenmiştir. Kalp hızı değişkenliği vücudun farklı çevresel etkenlere karşı doğal adaptasyon mekanizmasıdır. Yüksek değişkenlik sağlıklı bir insanda adaptasyon kabiliyetinin bir bulgusu iken kalp hızı değişkenliğinde düşme bu kontrol mekanizmasında bozukluğa işaret eder. Buradan yola çıkacak olursak hasta grubunda saptanan E/İ oranındaki azalmanın kalp hızı değişkenlik kontrol mekanizmasının yavaş yavaş bozulmaya başlamasıyla ilişkilendirilebileceği düşünülebilir.

SDY, periferik sempatik kolinerjik fonksiyonları değerlendiren diğer otonomik fonksiyon testidir. Bu incelemede sadece yanıtın hiç elde edilememesi anormallik kriteri olarak kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda da hasta grubunda 5 kişide bilateral alt ekstremitelerde SDY elde edilemedi. Ancak hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında SDY latans ve amplitüdüleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Levy ve arkadaşlarının 68 DM hastası ve 46 kontrol ile yapmış olduğu çalışmada DM hastalarında SDY amplitüdülerinin kontrollere göre DM süresi ile orantılı olarak azaldığı, latanslarının ise daha uzun olduğu tespit

edilmiştir. Testin kantitatif, objektif ve tekrar edilebilir olduğu belirtilmiştir (83). Literatürde hiperkolesterolemili hastalarda SDY'nın değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

SDY incelemesinin İLN tanısındaki yararlılığı konusunda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Evans ve arkadaşları İLN klinik ön tanısına sahip 54 hastanın yalnızca %10'unda SDY anormalliği saptamıştır (84). Üçyüz otuz yedi diyabetik hasta ile yapılan başka bir çalışmada SDY elde edilememesi ile nöropati varlığı arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Ancak SDY parametrelerinde anormallik ile ince liflere ait duyu ve otonomik belirtiler arasında korelasyon saptanmamıştır. SDY parametrelerinin sağlıklı bireyleri nöropatisi olan ve olmayan diyabet hastalarından ayırt edemediği vurgulanmıştır (85). Yapılan bir diğer çalışmada, periferik nöropatili 33 hasta ve sağlıklı 30 gönüllü değerlendirilmiş, SDY ve otonomik semptomlar arasında korelasyon bulunmadığı gözlenmiştir (86). Bizim çalışmamızda da SDY ile hiperlipidemi ve otonomik bulgular arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda uygulanan Michigan Otonomik Semptom İncelemesi, NSS, NDS ve DN4 skalaları ile SDY, RRIV ve KSP arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmemesine rağmen Michigan Nöropati Tarama Enstrümanı ile alt ekstremite KSP süresi arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlendi. Bu durum nöropatik yakınması fazla olan hastalarda alt ekstremite KSP süresinin kısalacağını göstermekte olup bu skalanın nöropati takibinde kullanılabilir olduğunu söyleyebiliriz.

Çalışmamızın bir takım kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan en önemlisi hasta grubumuzda distal İLN tanısının yalnızca klinik olarak konulmuş olması, intraepidermal sinir lifi analizi gibi daha objektif yöntemlerle desteklenmiyor olmasıdır. İLN tanısında özgüllük ve duyarlılığı en yüksek olan yöntem deri biyopsisidir. Bu yöntemle intraepidermal sinir lifi yoğunluğunun saptanmasının yanı sıra intraepidermal sinir liflerine ait morfolojik değişiklikler de tespit edilebilmektedir (12).

Çalışmamızın diğer kısıtlılıkları ise KSP ortaya çıkarılırken kontraksiyon şiddetinin sabit olmasını monitorize edebilecek teknik imkanların yetersizliği ve tüm hastalarda eşit uyarı şiddetinin uygulanmış olmasıdır. Çalışmamızda diğer birçok çalışmada da olduğu gibi elektromiyografi ses sinyali benzeri geri bildirimlerin yardımıyla kasılmanın orta düzeyde sabit olarak devamı sağlanmıştır (54, 87).

Çalışmamızdaki tüm hastalarda KSP elde edilirken 25 mA şiddetinde uyarı verilmiş, hastaların ağrı eşiğine göre uyarı şiddeti ayarlaması yapılmamıştır. Hasta grubunda 2 kişide bu stimulus şiddetinde alt ekstremitelerde KSP elde edilememiş, hastalardan birinde 30 mA değerinde ise 50 mA ile KSP elde edilebilmiştir. Stimulus şiddeti KSP latansı ile ters, süresiyle doğru orantılıdır. Duyusal eşiğin 8-15 katı şiddette ise KSP en belirgindir. Bu durumda en kısa latans ve en uzun sürede plato yapar. Bitiş latansı (latans +süre) ise stimulus şiddetinden belirgin etkilenmez (53, 88).

Ayrıca KSP incelemesinde hasta uyumu da çok önemli olup, yaptırılan sabit kontraksiyonunun test sonuna kadar koruması gerekmektedir. Kas kontraksiyon şiddeti KSP latansı ile doğru, süresiyle ters orantılıdır. Maksimal kasının %100'üne ulaşıldığında KSP neredeyse elde edilemez (53, 88).

KSP latans ve süresi için genel kabul görmüş alt ve üst limitler bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda değerler değişkendir ve farklı stimulus özelliklerinde, farklı kas aktivitelerinde elde edilmişlerdir. KSP'nin elde edilememesi dışında bulguların normal ya da anormal olduğunu söylemek güçtür.

İLN'nde tanının doğrulanması için birçok araç kullanılabilir. Avantaj ve dezavantajları göz önünde bulundurularak, bu yöntemlerin bir ya da birkaçı kullanılabilir. SDY, RRIV ve KSP rutin EMG cihazı ile uygulanabilir olması ve özel ekipman gerektirmemesi nedeniyle rutinde kullanılabilir basit testlerdir. KSP ve otonomik fonksiyon testlerinin bir arada kullanılması da İLN özelliklerinin anlaşılmasında ve tanısında klinisyenlere yardımcı olmaktadır. Sonuçta bu testler birbirini tamamlayıcıdır ve testlerin birlikte kullanımı tanı açısından verimliliği artırmaktadır.

Hiperkolesterolemi İLN nedenleri arasında bilinmesine rağmen, İLN değerlendirilmesinde tanısız testlerin kullanıldığı çalışmalar literatürde çok az sayıda bulunmaktadır. Bu nedenle karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışmamız çok küçük bir populasyon üzerinde yapılmış olup bu konuda daha ayrıntılı ve kesin sonuçların saptanabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 6. SONUÇLAR

Yaptığımız bu çalışma, hiperlipidemili hastalarda İLN'nin otonomik test parametreleri yanısıra kutanöz sessiz periyot kullanılarak araştırıldığı ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır.

KSP çalışmasının İLN kliniği ile başvuran ve sinir iletim çalışmaları normal olan DM hastalarında klinik kullanılabilirliği gösterilmiştir. Ancak İLN kliniği olup DM, bozulmuş glukoz toleransı ve İLN'ne sebep olabilecek diğer sebepler ekarte edildiğinde hastanın kolesterol düzeylerine bakmak çoğu zaman aklımıza gelmemektedir. Oysa yaptığımız bu çalışma ile hiperlipidemide de KSP çalışması ile İLN tanısının konulabileceği ve erken dönemde tedavisinin başlanıp, belki de nöropatisinin ilerlemesinin bir miktar da olsa yavaşlatılabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda hiperlipidemili hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında özellikle üst ekstremitelerde KSP latans ve süresi, alt ekstremitelerde KSP süresi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Bu durum göstermektedir ki, yalnız alt ekstremitelerinde nöropatik yakınması olan hastalarda bile üst ekstremitelerde KSP latans ve süresi değerlendirilerek hastada subklinik bir nöropatinin varlığı gösterilebilmektedir.

Ayrıca çalışmamızda yalnız KSP değerlendirilmemiş, otonomik fonksiyon testleri de inceleme kapsamına alınarak hastalarda İLN'nde gözlenen otonomik disfonksiyonun da gösterilmesi amaçlanmıştır. E/İ oranı, hasta grubumuzda istatistiksel olarak anlamlı derecede küçülmüş olarak saptanmış olup, uygulaması ve hesaplaması diğer parametrelere göre daha kolay olan bu incelemenin günlük pratikte kullanılabileceğini bize göstermiştir. Ancak çalışmamız çok küçük bir populasyon üzerinde yapılmış olup bu konuda daha ayrıntılı ve kesin sonuçların saptanabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. ÖZET

İnce lif nöropatisi , ince çaplı miyelinli A $\delta$  ve miyelinsiz C sinir liflerinin tek başına ya da kalın çaplı liflere göre daha belirgin olarak etkilendiği jeneralize periferik nöropati olarak tanımlanabilir. Etiyolojisinde çok çeşitli faktörler bulunabilmektedir.

Klinik önemine rağmen ince lif disfonksiyonunu değerlendirebilecek yöntemler sınırlı sayıdadır. Bu yöntemlerin de birçoğunun invazif veya zaman alıcı olması ya da özel donanım gerektirmesi nedeniyle klinik kullanımı sınırlıdır. Ancak kutanöz sessiz periyot, derideki duysal bir sinirin kuvvetli uyarımının ardından istemli kas aktivitesinde kısa süreli duraklama ile karakterize inhibitör bir reflektir.

Hiperlipideminin de ince lif nöropatisine yol açan nutrisyonel sebepler arasında yer aldığı bilinmektedir. Bu bilgilerden yola çıkarak bu çalışmada; nöropatik yakınması olan hiperlipidemili hastalarda ince lif nöropatisi ve otonom disfonksiyon varlığının kutanöz sessiz periyot, sempatik deri yanıtı ve R-R interval çalışarak tespiti amaçlanmıştır.

Çalışmamızda polikliniğimize nöropatik yakınmalarla başvuran ve polinöropatiye sebep olabilecek herhangi bir hastalığı bulunmayıp izole hiperlipidemi tanısı alıp, rutin sinir iletim çalışmaları normal olan 25 hasta ve herhangi bir hastalığı bulunmayan 23 sağlıklı gönüllü değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubundaki tüm gönüllülerde R-R interval, sempatik deri yanıtı (dört ekstremitede) ve kutanöz sessiz periyot (abduktor pollicis brevis ve tibialis anterior kaslarında) parametreleri incelendi. Hasta grubuna Michigan Otonomik Semptom İncelemesi, Michigan Nöropati Tarama Enstrümanı, Nöropati Semptom Skalası, Nöropati Disabilite Skoru ve DN4 Testi uygulandı.

Sonuçlar değerlendirildiğinde hasta grubunda üst ekstremitte kutanöz sessiz periyot latansının kontrol grubuna göre uzamış, süresinin ise kısalmış olduğu saptandı. Alt ekstremitelerde ise kutanöz sessiz periyot latansında her iki grup arasında anlamlı fark gözlenmezken, hasta grubunda kutanöz sessiz periyot süresinde ve bitiş latansında kısalma olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. LDL ve total kolesterol düzeyi ile alt ekstremitte kutanöz sessiz periyot süresi arasındaki korelasyon incelendiğinde iki grup arasında negatif korelasyon olduğu, yani LDL ve total kolesterol düzeyi arttıkça alt

ekstremitte kutanöz sessiz periyot süresinin kısaldığı gözlemlendi. Trigliserid düzeyi ile üst veya alt ekstremitte kutanöz sessiz periyot latans veya süresi arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı. Hasta grubunda 5 kişide bilateral alt ekstremitelerde sempatik deri yanıtı elde edilemezken, hasta ve kontrol grubu arasında dört ekstremitede sempatik deri yanıtı latans ve amplitüdüleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. R-R interval parametrelerinde ise yalnız E/İ oranı iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. E/İ oranı hasta grubunda kontrol grubuna göre azalmış olarak tespit edildi.

Çalışma sonunda elde ettiğimiz sonuçlar, çalışmanın başlangıcında kurduğumuz hipotezimizi destekler nitelikteydi. Ancak literatürde hiperlipidemili hastalarda ince lif nöropatisi tanısına yönelik elektrofizyolojik açıdan yapılmış çalışmalar bulunmadığından bu konuda diğer çalışmalarla karşılaştırma yapma imkanı bulamadık. Hiperlipideminin neden olduğu ince lif nöropatisi tanısında az sayıda çalışma mevcut olduğundan yaptığımız bu çalışmanın ileride yapılacak diğer çalışmalara ışık tutacağı ve literatüre katkıda bulunacağı düşüncesindeyiz.



## 8. ABSTRACT

Small fiber neuropathy, can be defined as generalized peripheral neuropathy, where small myelinated A $\delta$  and unmyelinated C nerve fibers are specifically more affected alone or compared with large fibers. In the etiology of small fiber neuropathy can be found several factors.

The methods for assessing small fiber dysfunction are limited despite its clinical significance. And their clinical use is limited, since most of these methods are invasive or time-consuming or requiring special equipment. But cutaneous silent period is an inhibitory reflex characterized by a short-term interruption in voluntary muscle activity following a strong stimulation of a sensory nerve in the skin.

Hyperlipidemia is also known to be among the nutritional causes leading to small fiber neuropathy. From this point, this study was intended to detect the presence of small fiber neuropathy and autonomic dysfunction in hyperlipidemic patients with neuropathic complaints by studying cutaneous silent period, sympathetic skin response and R-R interval.

Our study assessed 25 patients who referred to our department with neuropathic complaints and diagnosed with isolated hyperlipidemia due to the absence of any disease that could cause polyneuropathy and whose routine nerve conduction studies were normal, and 23 healthy subjects with no disease. R-R interval, sympathetic skin response (in four extremities) and cutaneous silent period (in abductor pollicis brevis and tibialis anterior muscles) parameters were analyzed in all patient and control group subjects. Michigan Autonomic Symptoms Survey, Michigan Neuropathy Screening Instrument, Neuropathy Symptoms Scale, Neuropathy Disability Score and DN4 Test were performed in the patient group.

The results indicated that upper extremity cutaneous silent period latency was longer and the duration was shortened in the patient group compared with the control group. While no statistically significant difference was found for cutaneous silent period latency in the lower extremities between two groups, when the correlation between LDL and total cholesterol level, and cutaneous silent period duration in the lower extremity, a negative correlation was found between two groups; in other words, it was found that cutaneous silent period duration in the lower extremity shortened as the LDL and total cholesterol levels increased. No

correlation was found between triglycerides level and cutaneous silent period latency of duration in the upper or lower extremity. While sympathetic skin response couldn't be achieved in bilateral lower extremities in 5 patients in the patient group, no statistically significant difference was observed between sympathetic skin response latency and amplitudes in four extremities between the patient and control group. And for the R-R interval parameters, only E/I ratio was found statistically significant between two groups. E/I ratio was found decreased in the patient group compared with the control group.

The results from our study were in support of our hypothesis at the beginning of the study. However, we couldn't have the opportunity to compare with other studies on this topic, since there weren't any studies performed electrophysiologically for the diagnosis of small fiber neuropathy in hyperlipidemic patients in the literature. Hyperlipidemia caused by the small number of studies are available in the diagnosis of small fiber neuropathy, we believe that this study would offer an insight into other studies in the future and contribute to the literature.

## 9. REFERANSLAR

- 1- Stewart JD, Low PA, Fealey RD. Distal small fiber neuropathy: results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. *Muscle Nerve* 1992;15:661-665.
- 2- Lacomis D. Small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2002;26:173-188.
- 3- Al-Shekhlee A, Chelimsky TC, Preston D. Review: small fiber neuropathy. *The Neurologist* 2002;8:237-253.
- 4- Özdamar S.E. İnce Lif Nöropatisi: Tanı ve Tedavi , Nöropatik Ağrı, Ed: E.Tan Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. , Ankara, 2009: 221-235
- 5- McManis PG, Windebank AJ, Kızıltan M. Neuropathy associated with hyperlipidemia. *Neurology* 1994;44:2185-2186.
- 6- Floeter MK. Cutaneous silent periods. *Muscle Nerve* 2003;28:391-401.
- 7- Oh SJ. Special nerve conduction techniques. *Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies*. 3th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 447-503
- 8- Syed NA, Sandbrink F, Luciano CA, Altarescu G, Weibel T, Schiffmann R, Floeter MK. Cutaneous silent periods in patients with Fabry disease. *Muscle Nerve* 2000;23:1179-1186.
- 9- Osio M, Zampini L, Muscia F, Valsecchi L, Comi C, Cargnel A, Mariani C. Cutaneous silent period in human immunodeficiency virus-related peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2004;9:224-231.
- 10- Tobin K, Giuliani MJ, Lacomis D. Comparison of different modalities for detection of small fiber neuropathy. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1909-1912.
- 11- Rawitz JM. Autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve* 1997;20:919-937.

12- England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, Asbury AK, Szigeti K, Lupski JR, Latov N, Lewis RA, Low PA, Fisher MA, Herrmann D, Howard JF, Lauria G, Miller RG, Polydefkis M, Sumner AJ; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy and skin biopsy (an evidence-based review). *Neurology* 2009;72:177-184.

13- Shahani BT, Day TJ, Cros D, Khalil N, Kneebone CS. RR interval variation and the sympathetic skin response in the assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. *Arch Neurol* 1990;47:659-664.

14- Takebayashi K, Aso Y, Sugita R, Takemura Y, Inukai T. Relationship between sympathetic skin response and power spectral analysis of heart rate variation in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004;18:224-228.

15- Öge AE, Parman Y. Polinöropatiler, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları, Nöroloji, Nobel Tıp Kitabevleri 2004 :591-592.

16- Hoitsma E, Reulen JPH, de Baets M, Drent M, Spaans, F, Faber CG. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. *J Neurol Sci* 2004;227:119-130.

17- Ochoa J. Recognition of unmyelinated fiber disease: morphologic criteria. *Muscle Nerve* 1987;10:375-387.

18- Lauria G. Small fiber neuropathies *Curr Opin Neurol* 2005;18:591-597

19- Herrmann DN, Griffin JW, Hauer P, Cornblath DR, McArthur JC. Epidermal nerve fiber density and sural nerve morphometry in peripheral neuropathies. *Neurology* 1999; 53:1634-1640.

- 20- Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC. Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology* 2000;55:1115–1121.
- 21- Novak V, Freimer ML, Kissel JT, Sahenk Z, Periquet IM, Nash SM, Collins MP, Mendell JR. Autonomic impairment in painful neuropathy. *Neurology* 2001;56:861–868.
- 22- Periquet MI, Novak V, Collins MP, Nagaraja HN, Erdem S, Nash SM, Freimer ML, Sahenk Z, Kissel JT, Mendell JR. Painful sensory neuropathy: prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology* 1999; 53: 1641-1647.
- 23- Lauria G. Small fibre neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2005; 18:591-597
- 24- David WS, Mahdavi Z, Nance M, Khan M. Hyperlipidemia and neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1999 Jun; 39:227–30.
- 25- Drory VE, Groozman GB, Rubinstein A, Korczyn AD. Hypertriglyceridemia may cause a subclinical peripheral neuropathy. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1999 Jan-Feb;39(1):39-41.
- 26- Hania S. Kassem, Sami T.Azar, Mira S. Zantout & Raja A. Sawaya. Hypertriglyceridemia and peripheral neuropathy in neurologically asymptomatic patients *Neuroendocrinol Lett* 2005; 26(6):775–779.
- 27- Grundy SM, CleemanJI, Bairey Merz CN, et al. Implications of Recent Clinical Trials For the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
- 28- Hachem SB and A.D. Mooradian, Familial dyslipidaemias: an overview of genetics, pathophysiology and management. *Drugs*, 2006;66:1949-1969.
- 29- Innerarity TL, et al. Familial defective apolipoprotein B-100: a mutation of apolipoprotein B that causes hypercholesterolemia. *J lipid Res*, 1990;31:1337-1349.

- 30- Rader DJ, Hobbs HH Bölüm 18 ;Lipoprotein metabolizması, Harrison Endokrinoloji J.Larry Jameson, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 18.baskı 2009: 337-348
- 31- Hopkins, P.N. et al. Coronary artery disease risk in familial combined hiperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung and Blood Institute Family Heart Study. *Circulation*, 2003;108:519-523.
- 32- Rodriquez CR, Seman LJ, Ordavas JM. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. *Chem. Phys. Lipids*, 1994;389:67-68.
- 33- Durrington P. Dyslipidaemia, *Lancet* 2003;31:717-731.
- 34- Rose HG et al, İnheritance of combined hyperlipoproteinemia: evidence for a new lipoprotein phenotype. *Am J Med*, 1973;54:148-160.
- 35- Oh SJ, Melo AC, Lee DK, Cichy SW, Kim DS, Demerci M, Seo JH, Claussen, GC. Large-fiber neuropathy in distal sensory neuropathy with normal routine nerve conduction. *Neurology* 2001;56:1570–1572.
- 36- Gruener G, Dyck PJ. Quantitative sensory testing: methodology, applications, and future directions. *J Clin Neurophysiol* 1994;11:568–583.
- 37- Freeman R, Chase KP, Risk MR. Quantitative sensory testing cannot differentiate simulated sensory loss from sensory neuropathy. *Neurology* 2003;60:465-470.
- 38- Sandroni P, Low PA. Autonomic peripheral neuropathies: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *J Clin Neuromuscul Dis* 2001;2:147–157.
- 39- Gutrecht JA: Sympatetic skin response. *J Clin Neurophysiol* 1994;11:519-524.

- 40- Illigens BMW, Gibbons CH. Sweat testing to evaluate autonomic function. Clin Auton Res 2008; 19:79-87.
- 41- Ertekin C. Otonomik sinir sistemi, Refleksoloji ve ge yanltlar, Santral ve Periferik EMG. Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, İzmir, 2006: 884-909, 777-845.
- 42- Fealey RD, Low PA, Thomas JE. Thermoregulatory sweating abnormalities in diabetes mellitus. Mayo Clin Proc 1989;64:617–628.
- 43- Low PA, Vernino S, Suarez G. Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. Muscle Nerve 2003;27:646–661.
- 44- Low VA, Sandroni P, Fealey R, Low PA. Detection of small-fiber neuropathy by sudomotor testing. Muscle Nerve 2006;34:57-61.
- 45- Low PA. Autonomic nervous system function. J Clin Neurophysiol 1993;10:14–27.
- 46- Giuliani MJ, Stewart JD, Low PA. Distal small-fiber neuropathy. In Low PA, editor. Clinical autonomic disorders, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997:699–714.
- 47- Chelimsky T. Small fiber neuropathy. American Academy of Neurology, 60th annual meeting, Chicago, April 12-19, 2008.
- 48- Uludağ B. Nöropatik Ağrı Değerlendirmesinde Elektrofizyolojik Yöntemler, Nöropatik Ağrı, Ed: E.Tan Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. , Ankara, 2009: 115-117
- 49- Rayman G, Hassan A, Selva J. Blood flow in the skin of the foot related to posture in diabetes mellitus. Br Med J 1986;292:87-90
- 50- Leiss AA, Silent Period, Encyclopedia of the Neurological Sciences, USA-2003: 271-274

- 51- Higgins DC, Lieberman JS. The muscle silent period and spindle function in man. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology* 1968;25:238 –243.
- 52- Uncini A, Kujirai T, Gluck B, Pulman S. Silent period induced by cutaneous stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:344-352.
- 53- Inghilleri M, Cruccu G, Argenta M, Polidori L, Manfredi M. Silent period in upper limb muscles after noxious cutaneous stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;105:109-115.
- 54- Svilpauskaite J, Truffert A, Vaiciene N, Magistris MR. Electrophysiology of small peripheral nerves in man. A study using the cutaneous silent period. *Medicina (Kaunas)* 2006;42:300-313.
- 55- Tataroğlu C, Uludağ B, Karapınar N, Bademkiran F, Ertekin C. Cutaneous silent periods of the vastus medialis evoked by the stimulation of lateral femoral cutaneous nerve. *Clin Neurophysiol* 2005;116:1335-1341.
- 56- Kranz H, Adorjani C, Baumgartner G. The effect of nocieptive cutaneous stimuli in human motoneurons. *Barin* 1973;96:571-590.
- 57- Leiss AA. Silent period studies and long latency reflexes. In: Levin K Luders HO editors. *Comprehensive clinical neurophysiology*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000: 295-306
- 58- Leiss AA, Conduction abnormalities detected by silent period testing. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;93:444-449.
- 59- Yaman M, Uludüz D, Yüksel Ş, Pay G, Kızıltan ME. The cutaneous silent period in diabetes mellitus. *Neurosci Lett* 2007;419:258-262.
- 60- Kim BJ, Kim NH, Kim SG, Roh H, Park HR, Park MH, Park KW, Cho SC, So YT. Utility of the cutaneous silent period in patients with diabetes mellitus. *J Neurol Sci*. 2010 Jun 15;293(1-2):1-5.



- 61- Onal MR, Ulas UH, Oz O, Bek VS, Yucel M, Taslipinar A, Odabasi Z. Cutaneous silent period changes in the Type 2 diabetes mellitus patients with small fiber neuropathy. *Clin Neurophysiol.* 2010 May;121(5):714-8.
- 62- Corsi FM, Fausti S, Serrao M, Casal C, Parisi L, Piazza G. Electromyographic mixed nerve and cutaneous silent period in evaluating the A-delta fibres in a patient with hereditary sensory-autonomic neuropathy. *Funct Neurol* 2002;17:31-34.
- 63- Auora SK, Ahmad BK, Auora TK. Silent period abnormalities in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1998;21:1213-1215.
- 64- Svilpauskaite J, Truffert A, Vaiciene N, Magistris MR. Cutaneous silent period in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2006 Apr;33(4):487-93.
- 65- Kaneko K, Kawai S, Fuchigami Y, Morita H, Ofuji A. Cutaneous silent period in syringomyelia. *Muscle Nerve* 1997;20:884-886.
- 66- Pullman SL, Ford B, Elibol A, Uncini A, Su PS, Fahn S. Cutaneous electromyographic silent period findings in brachial dystonia. *Neurology* 1996;46:503-508.
- 67- Serrao M, Parisi L, Valente G, Martini A, Fattapposta F, Pierelli F, Rossi P. L-dopa decreases cutaneous nociceptive inhibition of motor activity in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2002;105:196-201.
- 68- Wang W, De Pasqua V, Gerard P, Schoenen J. Specificity and sensitivity of temporalis ES2 measurements in the diagnosis of chronic primary headaches. *Headache* 1995;35:85-88.
- 69- McNulty PA, Macefield VG. Modulation of ongoing EMG by different classes of low-threshold mechanoreceptors in the human hand. *J Physiol (Lond)* 2001;537:1021-1032.

- 70- Floeter MK, Gerloff C, Kouri J, Hallet M. Cutaneous withdrawal reflexes of the upper extremity. *Muscle Nerve* 1998;21:591-598 .
- 71- Kay AD, McIntyre MD, Macrae WA, Varma TR. Spinal cord stimulation-a long-term evaluation in patients with chronic pain. *Br J Neurosurg* 2001;15:335–341.
- 72- Hirai, A., Yasuda, H., Joko, M., Maeda, T., Kikkawa, R., Evaluation of diabetic neuropathy through the quantitation of cutaneous nerves, *J. Neurol. Sci.* 2000;172: 55–62.
- 73- Dyck PJ. Detection, characterisation and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle- Nerve* 1988;11: 21-32.
- 74- Harati Y. Diabetic Peripheral Neuropathies *Annals of Internal Medicine* 1987; 107: 546-549.
- 75- Dyck PJ, Karnes J. O'Brien PC. Diagnosis, staging and classification of diabetic neuropathy and association with other complications. Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, et al, eds. *Diabetic neuropathy*. Philadelphia: WB Saunders, 1993:36-44.
- 76- Dyck P J, Davies J L, Litchy W J. et al. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology* 1997; 49: 229-239.
- 77- Dyck PJ., Litchy WJ., Lehman KA et al. Variables influencing neuropathic endpoints: The Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology* 1995; 45: 1115-1121.
- 78- Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. A Comparison of the DN4 and LANSS Questionnaires in the Assessment of Neuropathic Pain: Validity and Reliability of the Turkish Version of DN4. *The Journal of Pain*, Vol 11, No 11 (November), 2010: pp 1129-1135.

- 79- Oh SJ. Anatomical guide for common nerve conduction studies. *Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies*. 3th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 54-67
- 80- Oh SJ. Nerve conduction techniques. *Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies*. 3th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 37-52
- 81- Hou R, Goldberg AC, Tobin GS. A case of severe neuropathy associated with hypertriglyceridemia. *Endocr Pract*. 2008 Nov;14(8):1020-2.
- 82- Kassem HS, Azar ST, Zantout MS, Sawaya RA. Hypertriglyceridemia with peripheral neuropathy in neurological asymptomatic patients. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005 Dec;26(6):775-9.
- 83- Levy DM, Reid G, Rowley DA, Abraham RR. Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:902-908.
- 84- Evans BA, Lussky D, Knezevic W. The peripheral autonomic surface potential in suspected small fiber peripheral neuropathy. *Muscle Nerve* 1988;11;982.
- 85- Brill V, Nyunt M, Ngo M. Limits of the sympathetic skin response in patients with diabetic polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2000;23:1427–1430.
- 86- Shahani BT, Halperin JJ, Boulu P, Cohen J. Sympathetic skin response-a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:536–542.
- 87- Han JK, Oh K, Kim Bj, Koh SB, Kim JY, Park KW, Lee DH. Cutaneous silent period in patients with restless leg syndrome. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1705-1710.

88- Serrao M, Parisi L, Pierelli F, Rossi P. Cutaneous afferents mediating the cutaneous silent period in the upper limbs: evidences for a role of low-threshold sensory fibres. *Clinical Neurophysiology* 2001;112:2007–2014.

## 10. EKLER

### EK: 1

#### MICHIGAN OTONOMİK SEMPTOM İNCELEMESİ

Semptom/Sağlık problemi	Q1a. Aşağıdaki semptomlardan son 6 ay içinde hiç geçirdiniz mi?	Q1b.Q1a'da cevabınız evet ise Semptomları ne kadar sıklıkta yaşıyorsunuz?
	1=Evet 0=Hayır	1=Hiç 2=Çok az 3=Biraz 4=İlımlı,orta miktarda 5=Çok miktarda
1. Baş dönmesi/sersemlik var mı?	1 0	1 2 3 4 5
2. Ağız kuruluğu veya göz kuruması var mı?	1 0	1 2 3 4 5
3. Ayaklarınız soluk veya mor mu?	1 0	1 2 3 4 5
4. Ayaklarınız diğer vücut bölgelerine göre soğuk mu?	1 0	1 2 3 4 5
5. Ayaklarınızda diğer vücut bölgelerine göre terleme azalmış ?	1 0	1 2 3 4 5
6. Ayaklarınızda terleme azalmış mı veya yok mu? (örneğin egzersizden sonra veya sıcak havada)	1 0	1 2 3 4 5
7. Ellerinizde diğer vücut bölgelerine göre terleme artmış mı?	1 0	1 2 3 4 5
8. Az bir yemekten sonra bulantı, kusma, veya şişkinlik olur mu?	1 0	1 2 3 4 5
9. Persistan (inatçı) ishaliniz var mı? (günden 3'den fazla)	1 0	1 2 3 4 5
10. Persistan (inatçı) kabızlığınız var mı? (gün aşırı 1'den az)	1 0	1 2 3 4 5
11. İdrar kaçırması var mı?	1 0	1 2 3 4 5
12. Ereksiyon zorluğu var mı (erkeklerde)?	1 0	1 2 3 4 5
Semptomların skoru:		(Q1a'nın toplamı, 0-12 erkekler için, 0-11 kadınlar için)
Total semptom etkilerinin skoru:		(Q1b'nin toplamı, 0-60 erkekler için, 0-55 kadınlar için)

## EK: 2

### MİCHİGAN NÖROPATİ TARAMA ENSTRÜMANI

MNSI

(Hasta versiyonu)

Bacaklar ve ayaklarındaki hislerle ilgili birkaç dakikanızı alacak aşağıdaki soruları yanıtlanamanızı rica ediyoruz. Lütfen ne hissettiğinizi evet veya hayır olarak cevaplayınız. Teşekkür ederiz.

1. Bacaklar ve/veya ayaklarınız uyuşuk mu?

Evet Hayır

2. Bacaklar ve/veya ayaklarınızda hiç yanıcı ağrı oldu mu?

Evet Hayır

3. Ayaklarınız dokunmaya çok hassas mı?

Evet Hayır

4. Bacaklar ve/veya ayaklarınızda kas krampları olur mu?

Evet Hayır

5. Bacaklar ve/veya ayaklarınızda batma tarzında hisler var mı?

Evet Hayır

6. Yatak çarşaf veya kılıfı derinize dokunduğunda acı verir mi?

Evet Hayır

7. Duşa veya banyoya girdiğinizde, sıcak suyu soğuk sudan ayırabiliyor musunuz?

Evet Hayır

8. Ayağınızda hiç açık yara oldu mu?

Evet Hayır

9. Hiç doktorunuz diyabetik nöropatiniz olduğundan bahsetti mi?

Evet Hayır

10. Çoğu zaman kuvvetsizlik hissediyor musunuz?

Evet Hayır

11. Semptomlarınız geceleri daha mı kötü?

Evet Hayır

12. Yürüdüğünüzde bacaklarınız acıyor mu?

Evet Hayır

13. Yürüdüğünüzde ayaklarınızı hissedebiliyor musunuz?

Evet Hayır

14. Ayağınızın derisi çatlayacak kadar kuru mu?

Evet Hayır

15. Hiç amputasyon (uzvun kesilmesi) geçirdiniz mi?

Evet Hayır

Toplam:

Fiziksel Değerlendirme (Doktor tarafından doldurulacak)

1. Ayakların Görünümü	Sağ			Sol				
a. Normal	0	Evet	1	Hayır	0	Evet	1	Hayır
b. Normal deęilse aşağıdaki belirtileri kontrol edin								
	Deformiteler Kuru deri kallus İnfeksiyon Fissür Diğer belirtiler			Deformiteler Kuru deri kallus İnfeksiyon Fissür Diğer belirtiler				
2. Ülserasyon	Yok 0	Var 1		Yok 0	Var 1			
3. Aşıl refleksleri	Var 0	Azalmış 0.5	Yok 1	Var 0	Azalmış 0.5	Yok 1		
4. Bařparmakta vibrasyonun algılanması	Var 0	Azalmış 0.5	Yok 1	Var 0	Azalmış 0.5	Yok 1		
5. Monofilaman	Var 0	Azalmış 0.5	Yok 1	Var 0	Azalmış 0.5	Yok 1		
Adı ve soyadı:								
İmza:								
Toplam skor: /10								

EK: 3

**NÖROPATİ SEMPTOM SKALASI (NSS)**

Semptom varlığında 1, yokluğunda 0 puan

<b>I.Kas güçsüzlüğü semptomları</b>	<b>Skor</b>
<b>A. Bulber</b>	
1. Ekstraoküler	
2. Fasiyal	
3. Dil	
4. Boğaz	
<b>B. Ekstremiteler</b>	
5. Omuz kavşağı ve kol	
6. Eller	
7. Kalça kavşağı ve kalça	
8. Bacaklar	
<b>II.Duyusal bozukluklar</b>	
<b>A. Negatif semptomlar</b>	
9. Ağızdaki objeleri tanıma güçlüğü	
10. Ellerdeki objeleri tanıma güçlüğü	
11. Ayakta his kaybı yada huzursuzluk	
<b>B. Pozitif semptomlar</b>	
12. Hissizlik, uykuda hissi, karıncalanma	
13. Yanıcı, batıcı, derin ağrı	
<b>III. Otonomik semptomlar</b>	
14. Postüral güçsüzlük	
15. İmpotans	
16. Üriner kontrolün kaybı	
17. Gece diyareleri	
18. Gastroparezi	



**EK: 4****NÖROPATİ DİSABİLİTE SKORU**

	Sağ			Sol	
Kranial sinirler					
EOM Kuvvetsizliği (3)					
EOM Kuvvetsizliği (4)					
Yüzde asimetri					
Damak asimetrisi					
Dilde asimetri					
Normal:0	Hafif:1	Belirgin:2			
Adale Kuvvetsizliği					
Solunum					
Omuz abduktörleri					
Dirsek fleksörleri					
Dirsek ekstansörleri					
Bilek fleksörleri					
Bilek ekstansörleri					
Parmak fleksörleri					
Parmak ekstansörleri					
intrensek el adaleleri					
Kalça fleksörleri					
Kalça ekstansörleri					
Kalça abduktörleri					
Diz ekstansörleri					
Diz fleksörleri					
Dorsifleksörler					
Plantar fleksörler					
Defisit yok:0	%25 kayıp:1	%50 kayıp:2	%75 kayıp:3	%100 kayıp:4	
Refleksler					
Biceps Brachii					
Triceps Brachii					
Brachioradialis					
Patella					
Aşil					
Normal:0	Azalmış:1	Yok:2			
Duyu					
İşaret parmağı					
Dokunma duyusu					
Pricking pain					
Vibrasyon					
Eklem pozisyonu					
Ayak (Birinci parmak)					
Dokunma duyusu					
Pricking pain					
Vibrasyon					
Eklem pozisyonu					
Normal:0	Azalmış duyu:1	Total duyu kaybı:2			

## DN4 Anketi

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

### *Hasta ile Görüşme*

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

	<i>EVET</i>	<i>HAYIR</i>
1. Yanma		
2. Ağrılı soğuk hissi		
3. Elektrik çarpması		

**Soru 2.** Ağrı, aynı bölgede aşağıdaki yakınmalardan bir veya daha fazlası ile ilişkili mi ?

	<i>EVET</i>	<i>HAYIR</i>
4. Karıncalanma		
5. İğnelenme		
6. Hissizlik		
7. Kaşınma		

### *Hastanın muayenesi*

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

	<i>EVET</i>	<i>HAYIR</i>
8. Dokunma hipoestezisi		
9. İğne hipoestezisi		

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

	<i>EVET</i>	<i>HAYIR</i>
10. Fırçalama		

Hastanın puanı: /10.