

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

**NÖROPATİK AĞRISI OLAN VE OLMAYAN DİYABETİK
HASTALARIN PERİFERİK SİNİR UYARILABİLİRLİK
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. BENĞİ GEDİK TOPCU**

**DANIŞMAN
YRD.DOÇ.DR. ÇAĞDAŞ ERDOĞAN**

DENİZLİ - 2013

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

**NÖROPATİK AĞRISI OLAN VE OLMAYAN DİYABETİK
HASTALARIN PERİFERİK SİNİR UYARILABİLİRLİK
ÖZELLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. BENGİ GEDİK TOPCU**

**DANIŞMAN
YRD.DOÇ.DR. ÇAĞDAŞ ERDOĞAN**


DENİZLİ - 2013

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin tarih ve 2011TPF047 nolu kararı ile desteklenmiştir.

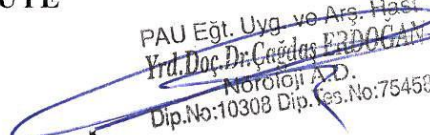
ONAY SAYFASI

Yrd. Doç. Dr. Çağdaş ERDOĞAN danışmanlığında Dr. Bengi GEDİK TOPCU tarafından yapılan “ Nöropatik Ağrısı Olan ve Olmayan Diyabetik Hastaların Periferik Sinir Uyarılabilirlik Özelliklerinin Karşılaştırılması ” başlıklı tez çalışması 10/07/2013 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN


Prof. Dr. Atilla OGUZHANOĞLU
PAÜ Eğt. Uyg. ve Arş. Hast.
Nöroloji Uzmanı
Diploma No: 5935
Uzm. Tsc. No: 90947

ÜYE


PAÜ Eğt. Uyg. ve Arş. Hast.
Yrd. Doç. Dr. Çağdaş ERDOĞAN
Nöroloji A.D.
Dip. No: 10308 Dip. Tes. No: 75453

ÜYE


Doç. Dr. Göksemin ACAR
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji AD
Dip. No: 1484

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
gün.../ay.../yıl.


Prof. Dr. Gürhan A. Prof. Dr.
.....
Dekan Yardımcısı
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocam Yrd.Doç.Dr. Çağdaş Erdoğan'a; uzmanlık eğitimim süresince her konuda anlayıő ve desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini aktaran değerli hocalarım; sayın Prof.Dr. Attila Oğuzhanoğlu'na, sayın Prof.Dr. Levent Sinan Bir'e, sayın Doç.Dr. Göksemin Acar'a, sayın Doç.Dr. Çaėatay Hilmi Öncel'e, sayın Yrd.Doç.Dr. Eylem Değirmenci'ye; birlikte çalıőmaktan mutluluk duyduğum, tüm doktor arkadaşlarıma ve nöroloji kliniğinin tüm çalıőanlarına teőekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emeėi olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda olan sevgili annem, babam, kardeőim ve eőime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Bengi Gedik Topcu

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
ONAY SAYFASI.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
ÖZET.....	xi
SUMMARY	xii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
DİABETES MELLİTUS.....	3
DİYABETİK NÖROPATİ.....	4
Diyabetik Nöropati Sınıflaması	4
Sensörimotor Polinöropati	5
NÖROPATİK AĞRI.....	6
Nöropatik Ağrı Tanımı.....	6
Epidemiyoloji	7
Sinir Lifleri ve Nöropatik Ağrı Patofizyolojisi.....	7
Nöropatik Ağrı Semptomları ve Klinik Özellikleri	10
İNCE LİF NÖROPATİSİ	10
KRONAKSİ VE REOBAZ.....	11
Şiddet-Süre Eğrisi	13
SDTc ve Reobazın Nörobiyolojik Önemi.....	16

İskelet Kasının Periferik Sinir Tarafından Uyarılmasının Organizasyonu	17
GEREÇ VE YÖNTEM	19
Elektrofizyolojik Testler	22
İstatistiksel Analizler	25
Etik Kurul Onayı	25
BULGULAR	26
TARTIŞMA	43
SONUÇ	52
KAYNAKLAR	53
EKLER	62

SİMGELER VE KISALTMALAR

DM: Diabetes mellitus

VKSK: Voltaj kapılı sodyum kanalı

Na_v: Sodyum kanalı

TTX: Tetradotoksin

DKG: Dorsal kök ganglionu

EMG: Elektromiyografi

SDTc: Şiddet süre zaman sabiti

Rhb: Reobaz

HbA1c: Glikolize hemoglobin

DTR: Derin tendon refleksi

LANSS: Leeds ağrı ve nöropatik semptom skalası

DM+NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olan grup

DM-NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olmayan grup

EDB: Ekstansör digitorum brevis

TA: Tibialis anterior

AH: Abdüktör hallusis

GN: Gastroknemius

MÜSK: Motor ünite sayısı kestirimi

BKAP: Birleşik kas aksiyon potansiyeli

ŞEKİLLER DİZİNİ

	SAYFA NO
Şekil 1	Şiddet-süre eğrisi 14
Şekil 2	Kronaksi (SDTc) ve reobaz değerlerinin hesaplanması 16
Şekil 3	Gruplar arasında SDTcEDB (Ekstansör digitorum brevis kasının SDTc değeri) değerlerinin karşılaştırılması 31
Şekil 4	Gruplar arasında SDTcTA (Tibialis anterior kasının SDTc değeri) değerlerinin karşılaştırılması 32
Şekil 5	Gruplar arasında SDTcAH (Abdüktör hallusis kasının SDTc değeri) değerlerinin karşılaştırılması 33
Şekil 6	Gruplar arasında SDTcGN (Gastroknemius kasının SDTc değeri) değerlerinin karşılaştırılması 34
Şekil 7	Gruplar arasında RhbEDB (Ekstansör digitorum brevis kasının reobaz değeri) değerlerinin karşılaştırılması 35
Şekil 8	Gruplar arasında RhbTA (Tibialis anterior kasının reobaz değeri) değerlerinin karşılaştırılması 36
Şekil 9	Gruplar arasında RhbAH (Abdüktör hallusis kasının reobaz değeri) değerlerinin karşılaştırılması 37
Şekil 10	Gruplar arasında RhbGN (Gastroknemius kasının reobaz değeri) değerlerinin karşılaştırılması 38

TABLULAR DİZİNİ

	SAYFA NO
Tablo 1	Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması 3
Tablo 2	Diyabetik nöropati sınıflaması 4
Tablo 3	Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) 21
Tablo 4	Sinir ileti çalışmasında incelenen parametrelerin normal değerleri (Motor iletim incelemeleri için) 23
Tablo 5	Sinir ileti çalışmasında incelenen parametrelerin normal değerleri (Duyu iletim incelemeleri için) 23
Tablo 6	Olguların yaş, HbA1c düzeyi, hastalık süresi ortalamaları ve cinsiyet dağılımları..... 26
Tablo 7	Kayıt alınan kaslarda amplitüd, sinir ileti hızı ve distal latans değerlerinin gruplara göre dağılımı 27
Tablo 8	EDB kasından kayıtlı diz üstü-diz altı, diz altı-bilek segmentlerinde iletim hızı ve amplitüd değerlerinin kontrol grubunda karşılaştırılması28
Tablo 9	EDB kasından kayıtlı diz üstü-diz altı, diz altı-bilek segmentlerinde iletim hızı ve amplitüd değerlerinin DM-NA grubunda karşılaştırılması28
Tablo 10	EDB kasından kayıtlı diz üstü-diz altı, diz altı-bilek segmentlerinde iletim hızı ve amplitüd değerlerinin DM+NA grubunda karşılaştırılması 28
Tablo 11	EDB ve TA kasından kayıtlı iletim hızı ve amplitüd değerlerinin kontrol grubunda karşılaştırılması 29
Tablo 12	EDB ve TA kasından kayıtlı iletim hızı ve amplitüd değerlerinin DM-NA grubunda karşılaştırılması 29
Tablo 13	EDB ve TA kasından kayıtlı iletim hızı ve amplitüd değerlerinin DM+NA grubunda karşılaştırılması..... 29
Tablo 14	SDTcEDB, SDTcTA, SDTcAH, SDTcGN, RhbEDB, RhbTA, RhbAH, RhbGN değerlerinin gruplara göre dağılımı 30

Tablo 15	EDB kası proksimal ve distal uyarımla SDTc ve Rhb değerlerinin kontrol grubunda karşılaştırılması	39
Tablo 16	EDB kası proksimal ve distal uyarımla SDTc ve Rhb değerlerinin DM-NA grubunda karşılaştırılması	39
Tablo 17	EDB kası proksimal ve distal uyarımla SDTc ve Rhb değerlerinin DM+NA grubunda karşılaştırılması.....	40
Tablo 18	Kontrol grubunda SDTcEDB ile SDTcTA, RhbEDB ile RhbTA karşılaştırmalı değerleri.....	40
Tablo 19	DM-NA grubunda SDTcEDB ile SDTcTA, RhbEDB ile RhbTA karşılaştırmalı değerleri.....	41
Tablo 20	DM+NA grubunda SDTcEDB ile SDTcTA, RhbEDB ile RhbTA karşılaştırmalı değerleri.....	42

ÖZET

Nöropatik Ağrısı Olan ve Olmayan Diyabetik Hastaların Periferik Sinir Uyarılabilirlik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Dr. Bengi Gedik Topcu

Diabetes mellitus (DM) giderek artan sıklığı ile günümüzün en ciddi sağlık sorunlarından biridir. Çalışmamızda henüz rutin elektrofizyolojik incelemeler ile anormallik saptanamamasına rağmen ağrı tanımlayan diyabetik hastalarda periferik sinirlerde olası bir uyarılabilirlik değişikliğinin araştırılması ve saptanması durumunda uyarılabilirlik değişikliğinin periferik sinirin farklı çaptaki liflerinde mi yoksa distal ya da proksimal segmentlerinde mi daha belirgin olduğunu göstermek amaçlanmıştır. Böylece diyabetik polinöropatide patolojik süreçte lif çapının mı yoksa gövdeye olan uzaklığın mı tutulumda daha ön planda rol oynadığı hakkında yorum yapmak mümkün olabilecektir. Çalışmaya benzer glisemik düzeyde ve benzer hastalık süresine sahip 30 nöropatik ağrısı olan diyabetik hasta, 30 nöropatik ağrısı olmayan diyabetik hasta ve 30 sağlıklı gönüllü katılımcı dâhil ettik. Çalışmamızda rutin sinir ileti çalışmalarına ek olarak sodyum kanallarının işleyişini yansıtan SDTc ve reobaz değerlerini hesapladık.

Çalışmamızda henüz rutin elektrofizyolojik incelemeler ile anormallik saptanamamasına rağmen ağrı tanımlayan diyabetik hastalarda periferik sinirlerde uyarılabilirliğin artmış olduğu saptandı. Diyabetik olup nöropatik ağrısı da olan grupta görece daha küçük boyutlu olan EDB kasının SDTc değeri yüksek saptandı. Aynı periferik sinirin distal ve proksimal segmentlerinde ise sinir uyarılabilirliği açısından fark saptanmadı.

Çalışmamızda nöropatik ağrının da eşlik ettiği diyabetik hasta grubunda periferik sinirde artmış uyarılabilirliğin yanı sıra aynı periferik sinirin farklı liflerinin diyabetik nöropati sürecinde az da olsa heterojen olarak tutulabildiğini göstermiş olduk.

Anahtar kelimeler: Periferik sinir uyarılabilirliği, diyabetik nöropati, strength duration time constant (SDTc)

SUMMARY

A Comparison Between Characteristics of Peripheral Nerve Excitability of Diabetic Patients with and without Neuropathic Pain

Dr. Bengi Gedik Topcu

Diabetes Mellitus (DM) is one of the most serious health problems of today's modern populations with an increasing frequency. In this study our aim was to determine if there is an alteration in nerve excitability properties in the peripheral nerves of diabetic patients defining neuropathic pain without any nerve conduction abnormalities in routine electrophysiologic studies. Furthermore in case of determining a significant alteration in the excitability properties of the peripheral nerve, we also aimed to show whether peripheral nerve involvement is more prominent in distal or proximal segments of the nerve or in fibers with different diameters. Thus it would be possible to comment on whether fiber diameter or distance from the cell body play a more essential role in the peripheral nerve involvement during the pathogenesis of diabetic polyneuropathy. For that reason, 30 diabetic patients with neuropathic pain, 30 diabetic patients without neuropathic pain who had similar glycemic level and disease duration, and 30 healthy volunteers were included. Routine nerve conduction studies were performed and additionally, SDTc and rheobase values representing the functions of sodium channels were calculated.

Routine electrophysiologic studies showed normal nerve conduction properties in diabetic patients with neuropathic pain, however the excitability properties of the peripheral nerves were significantly increased. Furthermore, SDTc value of EDB muscle which is relatively smaller was higher in the diabetic patients with neuropathic pain. There was no significant difference in the excitability of distal and proximal segments of the same peripheral nerve.

This study provides evidence of increased excitability in the peripheral nerve of the diabetic patients with neuropathic pain. Moreover, the results of this study showed that different fibers are involved heterogeneously in the same peripheral nerve.

Keywords: Peripheral nerve excitability, diabetic neuropathy, strength duration time constant (SDTc)

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) giderek artan sıklığı ile günümüzün en ciddi sağlık sorunlarından biridir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verileri, 2005 yılı itibari ile dünyada 180 milyon diyabetlinin bulunduğuna dikkat çekmekte ve bu sayının 2030 yılında en az ikiye katlanacağını ortaya koymaktadır (1). Yeni tanı konulan diyabetiklerde nöropati prevalansının %10 düzeyinde saptanması erken tanının önemini vurgulamaktadır (2).

Distal simetrik polinöropati, diyabetik nöropatinin en sık görülen şeklidir, klinik ve elektrofizyolojik bulgular genellikle alt ekstremitelerde distalden başlar. Bu klinik tablonun geriye doğru hasarlanma (dying back) mekanizması ile distalden başlayan aksonal hasarın giderek daha proksimale ilerlemesine bağlı olduğu öne sürülmüştür. Diyabet gibi nöropatik süreçlerde distalde belirgin tutulumun nedeni distal sinir liflerinin gövdeden uzak olması (uzaklık bağımlı görüş) ya da dallarını vererek distale doğru ilerlerken daha ince çaplı hale gelmesi ile hasara daha yatkın oluşu ve dolayısıyla daha erken tutulumu (çap bağımlı görüş) ile ilişkili olabilir.

Kalın çaplı myelinli liflerin de tutulduğu bir nöropatide standart sinir iletim incelemesi ile elektrofizyolojik olarak nöropati saptanabilir. Bunun sebebi motor ve duyuşal sinir iletim incelemesinde elde edilen verilerin, hızlı ileten kalın myelinli liflere bağlı olmasıdır (3). Genellikle erken dönemde ortaya çıkan somatik ince lif nöropati varlığında ise standart sinir iletim incelemesi normal bulunur.

Diyabetik nöropatideki görece erken ince lif tutulumu nedeni ile hastalar nöropatik ağrı yaşarken bile rutin iletim çalışmaları normal saptanabilir. Bu durum diyabetik nöropatik sürecin daha erken tanınabilmesi için ek metodların geliştirilme çabasına yol açmıştır.

Şiddet-süre zaman sabiti (Strength Duration Time constant - SDTc) yöntemi periferik sinirde kalıcı, paranodal sodyum (Na^+) kanalları hakkında indirekt bilgi vererek sinir uyarılabilirliğini yansıtır (4). Bu test daha önce gelişmiş diyabetik polinöropatide sinir uyarılabilirlik özelliklerinin incelenmesi için kullanılmıştır (5). Hatta diyabetik nöropatik ağrılı hastalarda henüz rutin testler normal iken bile motor sinir uyarılabilirlik özelliklerinin değişebildiği bu yöntem ile gösterilmiştir (6).

Farklı kasları inerve eden sinir lifleri aynı periferik sinir içerisinde birbirinden farklı seyrederek. Sinir liflerinin çapları innerve ettikleri kasın kütlesi ile orantılıdır. İletim hızı sinir lifinin çapı ile doğru orantılıdır. Dolayısıyla daha büyük kaslara giden sinir liflerinin daha büyük ve hızlı lifler olduğu öngörülebilir (7). Eğer kayıtlama farklı kaslardan yapılırsa aynı periferik sinir içerisinde farklı çaptaki liflerin iletim parametrelerini göstermek mümkün olabilir. Bu durum polinöropati gibi hastalıklarda periferik sinirin homojen olarak tutulup tutulmadığının araştırılması için kullanılabilir.

Çalışmamızın amaçlarından biri henüz rutin elektrofizyolojik incelemeler ile anormallik saptanamamasına rağmen ağrı tanımlayan diyabetik hastalarda periferik sinirlerde olası bir uyarılabilirlik değişikliğinin araştırılmasıdır. Diğer bir hedef ise uyarılabilirlik değişikliklerinin var olması durumunda periferik sinirin farklı çaptaki liflerinde mi yoksa distal ve proksimal segmentlerinde mi daha belirgin olduğunu göstermektir. Böylece diyabetik polinöropatide patolojik süreçte lif çapının mı yoksa gövdeye olan uzaklığın mı tutulumda daha ön planda rol oynadığı hakkında yorum yapmak mümkün olabilecektir.

GENEL BİLGİLER

DİABETES MELLİTUS

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır (8).

Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %13.7'ye ulaştığı görülmüştür ve sıklığı giderek artmaktadır (9).

Amerikan Diyabet Birliği ve Dünya Sağlık Örgütü'nün ortak sınıflaması aşağıdaki tabloda (Tablo 1) belirtilmiştir (8).

Tablo 1: Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması

I. Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan beta hücre yıkımı vardır) A. İmmun aracılıklı B. İdiyopatik
II. Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)
III. Gestasyonel diabetes mellitus Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri A. Beta hücre fonksiyonlarının genetik defekti B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları D. Endokrinopatiler E. İlaç ve kimyasal ajanlar F. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar

DİYABETİK NÖROPATİ

Diyabetik bir hastada ortaya çıkan ve başka herhangi bir nedene bağlanamayan periferik sinir sistemi semptom ve bulguları diyabetik nöropati olarak tanımlanır.

Diyabetik nöropati prevalansı literatürde %5'ten %60'lara kadar farklı oranlarda bildirilmiştir. Seriler arasındaki bu farklılık, yapılan çalışmalarda diyabetik nöropati tanısında farklı yöntemler kullanılmasına bağlıdır (10).

Pirart'ın yaptığı çalışmada diyabet tanısı sırasında %8, tanıdan 25 yıl sonra ise %50 oranında nöropati saptanmıştır (11).

Diyabetik Nöropati Sınıflaması

Nöropati sınıflandırması, hastalığa yaklaşımın standardizasyonu açısından önem taşır. Anatomik ve klinik özellikleri esas alarak hazırlanmış çeşitli nöropati sınıflamaları bulunmakla birlikte, bu sınıflamaları çoğu birbiriyle benzerlikler göstermektedir. Tablo 2'de özetlenen sınıflama en sık kullanılanlardan biridir (12).

Tablo 2: Diyabetik nöropati sınıflaması

1. Hızlı geri dönüşümlü <ul style="list-style-type: none">• Hiperglisemik nöropati
2. Yaygın simetrik polinöropatiler <ul style="list-style-type: none">• Sensörimotor polinöropati• Akut sensöryel nöropati• Otonom nöropati
3. Fokal ve multifokal nöropatiler <ul style="list-style-type: none">• Kraniyal nöropatiler• Trunkal (torakolomber) radikülönöropati• Fokal ekstremitte nöropatileri (tuzak nöropatiler dahil)• Proksimal motor nöropati (diyabetik amyotrofi)
4. Kazanılmış kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati

Kronik sensörimotor polinöropati en sık görülen diyabetik nöropati şeklidir (13).

Sensörimotor Polinöropati

Uzun aksonlar nöropatik hasara karşı daha duyarlıdır ve semptomlar genellikle alt ekstremitelerin, nadiren de üst ekstremitelerin distalinden başlar. Myelinsiz C, ince myelinli A delta, kalın myelinli A alfa ve A beta tipi nöronların tutulumu tipiktir. Bu liflerin hangi sırayla etkilendiği kesin olarak bilinmemekle birlikte, ince liflerin daha erken tutulduğuna ve nöropatik ağrının, duyu kayıplardan ve sinir ileti hızı azalmasından önce geliştiğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (14,15).

Birçok polinöropati tablosunun altında yatan aksonal dejenerasyon süreci, periferik sinir aksonlarının distalden başlayarak proksimale doğru ilerleyen hasarı ile seyreder (“dying-back” nöropati veya distal aksonopati). Bunun nedeni hücre gövdesinin akson distali için gerekli proteinleri ya da enzimleri üretememesi veya aksonal transport sistemindeki bozukluk olabilir. Bu durumda periferik nöropati bulguları en uzun aksonların ulaştığı ekstremitelerden başlayarak ilerler. Polinöropatilerin bu tipik klinik görünümünde, duyu belirtiler alt ekstremitelerden başlayarak ilerler. Hastalık ilerledikçe yakınmalar alt ekstremitelerde proksimale doğru yayılırken üst ekstremitelerden distallerinde ortaya çıkar ve zaman içinde burada da proksimale yayılır. Nörolojik muayenede ekstremitelerden distallerinde eldiven ve çorap tarzında duyu kusuru saptanır. Kas kuvvetsizliği varsa öncelikle alt, daha sonra üst ekstremitelerden distallerdedir. Tendon reflekslerinin azalması veya kaybolması da ekstremitelerden distallerden başlar (16).

Erken evredeki olguların deri biyopsilerinde, başta intraepidermal sinir lifi yoğunluğundaki azalma olmak üzere, ince lif hasarının tüm bulguları saptanmıştır. Aynı olgularda, kalın lif göstergeleri olan sinir ileti hızı, kantitatif duyu testleri ve nöropati özüllük skorları ise tamamen normal bulunmuştur (14,15). Farklı lif tiplerinin etkilenme dereceleri, klinik bulguların özelliklerini belirlemektedir. İnce lif hasarında sıcak ayırımı kaybı, ağrı ve anhidroz ortaya çıkmaktadır (17). İnce myelinli A delta liflerinin tutulumunda iğne ucu testi (pin-prick testi) bozulmakta ve nöropatik ağrı ortaya çıkmaktadır. A alfa ve A beta tipi kalın lif tutulumunda ise sinir ileti hızı

yavaşlamakta, dokunma ve vibrasyon duyusu ile iki nokta ayrımı ortadan kalkmaktadır. Motor bulgular da yine kalın myelinli lif hasarının sonucudur (14,15).

En belirgin özelliği, duyuusal semptomların, motor tutulumla ilişkin yakınmalardan çok daha erken görülmesidir. Duyusal semptomlar pozitif ya da negatif nitelikte olabilir. Pozitif semptomlar, sürekli nöral hiperaktiviteye bağlı olarak gelişen ve normalde olmayan bir uyarının varmış gibi hissedildiği yakınmalardır. Karıncalanma, uyuşma, yanma, elektriklenme, elektrik çarpması, zonklama, sıkıştırma, diken veya iğne batmaları gibi paresteziler, dizestezi, hiperpati, hiperaljezi veya allodini gibi yakınmalar en sık tanımlanan ağrılı pozitif semptomlardır. Keçeleşme, uyuşukluk, tahta gibi olma, pamuğa basma hissi gibi ağrılı olmayan pozitif semptomlar da bulunabilir (15,17,18).

Negatif semptomlar arasında en belirgin olanı ise his kaybıdır. Aynı hastada negatif ve pozitif semptomlar birlikte görülebilir ancak tek başına mevcut olan negatif semptomlar çoğu zaman fark edilmeyebilir (15,19).

Nöropatik olguların %16-26'sında saptanan nöropatik ağrı, genellikle alt ekstremitelerde distalde lokalizedir ve geceleri şiddetlenir. Öncelikle ayaklar tutulmakla birlikte, bazen alt ekstremitelerde proksimaline doğru yayıldığı da görülebilir. Bazı olgularda, ağrı üst ekstremitelerde yerleşebilir ve çorap-eldiven tarzı yakınmalar belirlenir (15,18).

NÖROPATİK AĞRI

Nöropatik Ağrı Tanımı

Nöropatik ağrı, International Association for the Study of Pain (IASP) tarafından 1994 yılında "sinir sistemindeki primer lezyon veya disfonksiyondan kaynaklanan ağrı" şeklinde tanımlanmıştır (20).

Bu tanımlama nöropatik ağrıyı, diğer ağrı tiplerinden ayırt etmek için yararlı olmuştur. Fakat anatomik hassasiyet ve tanısal özgüllükten yoksundur (21).

2008'de Treede ve arkadaşları nöropatik ağrı kavramının amacının dışında çok genişlemesi, gerçekte nöropatik ağrı olmayan durumların da bu kavramın içine girmeye başlaması nedeniyle, nöropatik ağrı teriminin sınırlandırılması gereğini ileri sürerek yeni tanım önermişlerdir. Buna göre nöropatik ağrı tanımı "doğrudan somatosensöryel sistemdeki bir lezyon veya hastalıktan kaynaklanan ağrı" olarak yenilenmiştir.

Buna göre nöropatik ağrı varlığında değerlendirme ve puanlanması gereken parametreler:

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

Buna göre 4 parametrenin bulunması halinde kesin nöropatik ağrı, 1 ve 2. parametrelere ek olarak, 3. ve 4. parametrelerden birinin bulunması olası nöropatik ağrı, yalnızca 1. ve 2. parametrelerin bulunması halinde düşük olasılıklı nöropatik ağrı denilebilecektir (22).

Epidemiyoloji

Kronik nöropatik ağrı klinikte sık rastlanan bir durumdur (23). Amerika Birleşik Devletleri'nde nöropatik ağrıdan etkilenmiş olan kişilerin sayısı bilinmemektedir, ancak bu sayının 2-6 milyon arasında olduğu düşünülmektedir (24,25). Dünyada 100 milyondan fazla diyabet hastası olduğu düşünülmekte, diyabet sürecinde sık rastlanan diyabetik nöropatinin ise hastaların %50-60'ını etkilediği bilinmektedir (26).

Sinir Lifleri ve Nöropatik Ağrı Patofizyolojisi

Nosisepsiyon terimi ilk kez Sherrington tarafından fizyolojik duyuşsal bir fenomeni tanımlamak için kullanılmıştır (27). Duyuşsal deneyim periferdeki reseptörlerden başlar. Farklı her duyuş için farklı reseptör söz konusudur. Yüzeyel

dokunma duyusu Meissner, basınç duyusu Pacini, sıcak duyusu Ruffini ve soğuk duyusu Merkel reseptörleri tarafından algılanır. Ağrı duyusu için özel bir reseptör yoktur ve subepidermal serbest sinir sonlanmaları tarafından algılanır (28).

Duyu iletiminden sorumlu olan lifler başlıca 4 gruba ayrılır: Grup I Lifler (A alfa) kalın myelin tabakası (12–22 μm) ve hızlı bir iletme (70–120 m/sn) sahiptir. Kas içcikleri ve Golgi tendon organından çıkan afferent uyarıyı taşırlar. Grup II lifler (A beta) daha ince myelinli (6–12 μm) ve (35-75 m/sn) hıza sahip olup yüzeysel dokunma duyusunu algılayan Meissner reseptörleri ile bağlantılıdır. Grup III lifler (A delta) ince myelin tabakası (1–5 μm) ile kaplı, düşük iletim hızına (4–30 m/sn) sahip liflerdir. Hem termal, hem de mekanik uyarılara yanıt verirler. Grup IV lifler (C) en küçük çaplı (0,3–1,5 μm) myelinsiz lifler olup en düşük iletim hızına (0,4–2 m/sn) sahiptir. Aktivasyon eşiği en yüksek olan liflerdir ve bu yüzden seçici olarak nosiseptif ya da ağrılı uyarıyı taşırlar. Grup III ve Grup IV liflerine ortak olarak nosiseptörler ya da ağrı lifleri adı verilir (27).

Nöropatik Ağrı Patofizyolojisinde Sodyum Kanallarının Önemi

Duyusal nöronlardaki voltaj kapılı sodyum kanalları (VKSK) periferik sinirde hasar sonucu ortaya çıkan değişik kronik ağrılı nöropatilerde önemli role sahiptir. Antikonvülzanlar, antiaritmikler ve lokal anestezipler gibi bu kanalları bloke eden bileşikler nöropatik ağrı tedavisinde etkilidir (29).

Fonksiyonel olarak VKSK aktivitesinin tüm nöronlarda iletim ve uyarılabilirlik için gerekli olduğu bilinmektedir (29). VKSK iletkenliği aksiyon potansiyelinin geçici olarak tepe noktasına yükselmesini sağlar (29). Bu kanallar heteromerik protein kompleksleridir ve her biri bir adet büyük, por oluşturan alfa alt ünitesi (260 kDa) ile 2 adet yardımcı beta alt ünitesinden (33-45 kDa) oluşur (30,31). Bugüne kadar alfa alt ünitesinin 9 izoformu (Na_v 1.1- Na_v 1.9) tanımlanmıştır (32). Duyusal nöronlarda voltaj bağımlı sodyum akımı; kapı kinetikleri, voltaj bağımlılığı ve yarışmasız bir VKSK inhibitörü olan tetradotoksine (TTX) olan duyarlılığa bağlı olarak değişir (33). Çoğu VKSK, TTX ile bloke olabilir, bunlara TTX-duyarlı kanallar denir ve bu kanallar sodyum akımını hızlı aktive ve inaktive ederler. Buna karşılık Na_v 1.5, Na_v 1.8, Na_v 1.9 bu toksine dirençli olarak bilinir (34).

Her bir duyuusal sinir sınıfında birçok ayrı fenotip bulunmakta bu durum da her duyuusal nöron alttipinin biyofiziksel, nörokimyasal ve fonksiyonel özelliklerini farklılaştırmaktadır. Periferik sinir sisteminde ağırlıklı olarak VKSK alttiplerinden Na_v 1.6, Na_v 1.7, Na_v 1.8 ve Na_v 1.9 bulunur (29).

Na_v 1.8 ve nöropatik ağrı: Na_v 1.8 duyuusal nörona özel bir VKSK'dir ve özellikle küçük çaplı nosiseptif dorsal kök ganglionu (DKG) nöronlarında saptanır (34). Na_v 1.8 mutasyonu olan sıçanların DKG hücrelerinde Na_v 1.8 artışı ile bu kanalın -40 mV gibi bir depolarize membran potansiyelinde aktive olduğu ve TTX-dirençli olması nedeniyle yavaş aktivasyon ve inaktivasyon sergilediği gösterilmiştir. Bu kanal aksiyon potansiyeli oluşumunda hücre içine sodyum akımının %80-90'ından sorumludur (29). Ayrıca Na_v 1.8 sentezinin inhibe edildiği L5/L6 spinal sinir hasarlı rat modelinde nöropatik ağrının kaybolduğu, termal ve taktil uyarana yanıtın kontrol seviyelerine döndüğü gösterilmiştir (35).

Na_v 1.9 ve nöropatik ağrı: İstirahat membran potansiyeline yakın bir değer olan -70 mV'luk bir aksiyon potansiyelinde ısrarlı Na^+ akımına aracılık eder. Nosiseptif nöronlarda saptanan Na_v 1.9'un istirahat membran potansiyelinde aktif olduğu ve nosiseptörlerin istirahat membran potansiyelini ve eşik altı uyarıma cevabını ayarlamadan sorumlu olduğu düşünülmektedir (36). İsrarlı uyarılabilirlik durumlarında bu kanalların çoğunun inaktive olduğu vurgulanmalıdır. Bu alttipin oligonükleotidlerle inhibe edildiği nöropatik rat modellerinde termal hiperaljezi ya da taktil hipersensitiviteye etkisinin olmadığı gösterilmiştir (37). Na_v 1.8'e benzer olarak kesilmiş sinir liflerinde bu kanal alttipi de downregüle olur.

Na_v 1.3 ve nöropatik ağrı: TTX duyarlı bir kanal olan Na_v 1.3 hızlı aktive ve inaktive olur. Bu kanal alttipi erişkin duyuusal primer afferentlerinde çok düşük seviyelerdedir ancak periferik aksotomi sonrası hızla upregüle olur. Hasarlı nöronlardaki artmış uyarılabilirliğin, hasarın indüklediği Na_v 1.3 artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu görüş, Na_v 1.3 kanalların biyofiziksel özelliklerinin hasarlı sinirin göstergesi olan spontan ektopik deşarjlara katkıda bulunduğu hipotezi temel alınarak öne sürülmüştür (29).

Voltaj kapılı sodyum kanalları sodyum akımını sağlar ve aksiyon potansiyeli oluşumunu kontrol ederler. DKG voltaj-kapılı sodyum kanallarının nöropatik ağrı indüksiyonuna neden oldukları varsayılmaktadır. DKG'deki çoğu voltaj-kapılı sodyum kanalı, Na_v 1.3 hariç, periferik sinir hasarı sonrası downregüle olur. Bu downregülasyon ısrarlı inflamatuvar ağrı durumlarındaki artışa zıttır. Nöropatik ağrıdaki değişikliklerin temelini oluşturan mekanizmalar hala açık değildir. Nörotrofik faktörlerin upregülasyonu ve sitokinlerin salınımı VKSK downregülasyonunu açıklayamamaktadır (38,39).

Nöropatik Ağrı Semptomları ve Klinik Özellikleri

Nöropatik ağrılı hastalar sıklıkla yanıcı, batıcı ağrı, parestezi, dizestezi, allodini ve hiperaljezi şikayetleri ile başvurur. Nöropatik ağrılı hastalar dokunma, basınç, soğuk, sıcak gibi uyarılara artmış yanıt verirler. Ciddi dizestezi olan hastalar tipik olarak korunmuş refleks, distal ağrı ve ısı duyusunda kayıp, propiosepsiyon ve vibrasyon duyusunda azalma gösterirler (40,41).

Hiperaleji: Normalde ağrılı olan uyarana karşı verilen yanıtın artmasıdır.

Allodini: Normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrıya neden olmasıdır.

Hiperestezi: Özel duyular haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın artmasıdır.

Hipoestezi: Özel duyular haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın azalmasıdır.

Dizestezi: Kendiliğinden veya uyarı ile ortaya çıkan anormal bir duyudur.

Parestezi: Kendiliğinden veya uyarı ile ortaya çıkan hoş olmayan bir duyudur.

Hiperpati: Tekrarlanan uyarılara karşı eşğin düşerek cevabın artmasıdır (42).

İNCE LİF NÖROPATİSİ

İnce myelinli A delta ve myelinsiz C liflerinin selektif olarak etkilenimi ince lif nöropatisi ile sonuçlanır (43).

Fizyolojik özellikleri nedeniyle ince lif nöropatisi kliniğinde etkilenen vücut kısmında ağrı, batma, yanma ve soğukluk hissi gibi pozitif semptomlar ile ağrı ve ısı duyusunun yitimi şeklinde negatif semptomlar görülür. Miks duyuşal veya kalın lif polinöropatilerin aksine vibrasyon, pozisyon duyuları, derin tendon refleksleri korunmuştur ve motor muayene de normaldir (44). İğne ucu testinde (pin-prick testi) ağrılı uyarana artmış ya da azalmış yanıt, sıcak ve soğuk ayrımının bozulması muayenede saptanabilir (45,46).

Küçük lifler sıklıkla diyabette etkilenen ilk periferik sinirlerdir. Öte yandan glukoz tolerans bozukluğunda dahi ince lif nöropatisi ortaya çıkabilir. Bu nedenle kesin diyabet tanısı almamış hastalarda glukoz tolerans bozukluğu araştırılmalıdır (47).

Sinir iletim incelemesi periferik sinir hastalıklarının tanısında en önemli elektrofizyolojik yöntemdir (48). Ancak ince lif nöropatisinde sinir iletim incelemesi tanıda genellikle yetersizdir (46). Bir çalışmada ayaklarda ağrı ve anormal ısı duyusu ile beraber vibrasyon, pozisyon duyuları, derin tendon refleksleri ve kas kuvveti normal olan ince lif nöropatili 25 olguda sinir iletim incelemesi normal bulunmuştur. Aynı çalışmada alt ekstremitte iğne EMG incelemesi de normal olarak değerlendirilmiştir (49).

Standart sinir iletim incelemesinin erken dönem nöropatide tanı için gerekli laboratuvar desteği vermemesi, ince liflerin özelliklerini gösterebilmeyi hedefleyen çalışmaların pahalı olmaları ve yaygın uygulama için pratik olmamaları nedeni ile diyabetik nöropatinin erken dönem teşhisinde farklı teknikler geliştirme ihtiyacı doğmuştur. Sinir uyarılabilirliğinin test edilmesinde kullanılan birçok yöntem sodyum kanal fonksiyonunu ölçmeye yöneliktir. Bu yöntemler şiddet-süre zaman sabiti (SDTc), toparlanma döngüsü, uyarı-yanıt eğrisi ve akım-eşik değeri ilişkisi olarak sıralanabilir.

KRONAKSİ VE REOBAZ

İyon kanalları myelinli akson üzerinde eşit dağılım göstermezler. Myelinli aksonların aksiyon potansiyeli, Ranvier boğumlarında yoğun olarak bulunan süresiz

sodyum kanallarının özellikleri kullanılarak açıklanabilir (50). Diğer iyon kanalları aksiyon potansiyeli oluşumu boyunca ve sonrasında aktiflenir. Potasyum kanalları istirahat membran potansiyeli oluşumuna katılır ve aksiyon potansiyeli oluşumu için gerekli eşik değeri belirler. İnternodal sodyum kanal yoğunluğu aksiyon potansiyeli oluşturmada yetersizdir, Ranvier boğumlarında sodyum kanal yoğunluğu, internodal aksonal membrandakinin 30 katı kadardır (51). Son çalışmalar 9 tipi tanımlanmış olan sodyum kanallarından sadece $Na_v 1.6$ 'nın Ranvier boğumlarında bulunduğunu göstermiştir (52). Bununla beraber fonksiyonel olarak iki ayrı tip sodyum kanalı tariflenmiştir, bu kanallar klasik süreksiz kanallar ve kalıcı kanallar olarak adlandırılır. Bu iki tip kanalın moleküler yapısı benzer olmakla birlikte istirahat membran potansiyelinde inaktivasyonları farklıdır. Klasik süreksiz sodyum kanalları membran depolarizasyonu ile hızla aktivasyon ve sonrasında inaktivasyon gösterir. Kalıcı sodyum kanallarının aktivasyonu süreksiz kanallara benzerdir ancak bu kanallar istirahat membran potansiyelinden 10-20 mV daha negatif bir membran potansiyelinde inaktive olurlar. İnaktivasyonları minimaldir ve istirahat membran potansiyelinde sodyum iyonlarının ısrarlı olarak içeriye akışına izin verirler. Son çalışmalar kalıcı sodyum kanallarının periferik sinirlerde var olduğunu ve toplam sodyum akımının duyuşal aksonlarda %2.5'ünü, motor aksonlarda ise %1'ini gerçekleştirdiğini göstermiştir (53). İsrarlı sodyum akımı aksonal uyarılabilirliğin major belirleyicilerinden biridir ve artmış oranları aksonlarda hipereksitabiliteye neden olur (4, 54, 55).

Reobaz membran uyarılabilirliğinin bir ölçütüdür ve nörofizyolojide süre kısıtlaması olmaksızın (pratikte bu değer 300 milisaniye civarındadır) aksiyon potansiyeli ya da kas kasılması gibi hücre membranlarında eşik değerde depolarizasyon oluşturabilen en küçük uyarın şiddetidir (56). Reobazın iki katı şiddetindeki akıma karşılık gelen süre kronaksi olarak adlandırılır (57). Reobaz ve kronaksi arasında ters bir ilişki vardır. Reobaz değeri küçüldükçe kronaksi değeri artış gösterir.

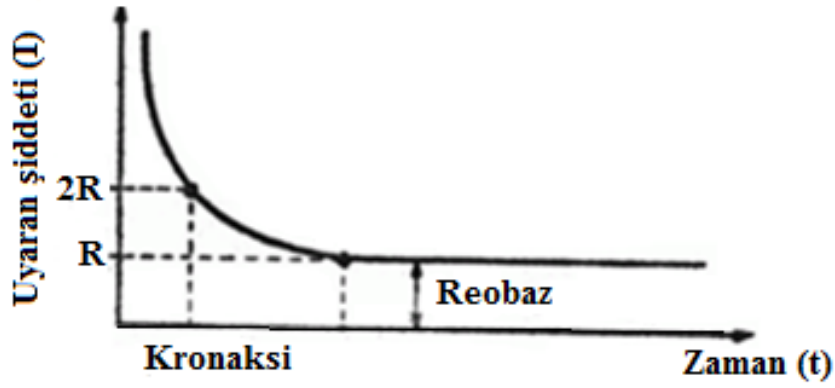
Şiddet-süre zaman sabiti (SDT_c) ise eşik akım değerinin, artan uyarın süresi ile düşüş oranını yansıtır (58). SDT_c ile reobaz arasında kronaksi de olduğu gibi ters bir ilişki vardır. SDT_c kısmen kalıcı sodyum kanallarının iletkenliğine bağlıdır, kalıcı

sodyum iletimi arttıkça büyür. SDTc' nin artışı artmış uyarılabilirlik ile ilişkilidir Bunun tersi olarak reobaz değerindeki artış azalmış uyarılabilirliğe işaret eder (5). SDTc, ayrıca Ranvier boğumlarında pasif membran özelliklerinden de etkilenir, bu iki faktör (ısrarlı sodyum iletkenliği ve pasif membran özellikleri) ayrı ayrı analiz edilemez (51).

Şiddet-Süre Eğrisi

Yalıtılmış tek hücrelerde yapılan deneylerde uyaran şiddetinin eşik uyaran adı verilen bir değere ulaşmadıkça aksiyon potansiyelinin oluşmadığı görülmüştür. Uyarıların aksiyon potansiyelini yaratabilmeleri ancak belirli bir şiddet ve sürede uygulanmalarıyla olasıdır. Uyarının etkili olabilen en düşük şiddetine eşik değer denir. Eşik değerden daha az şiddetli olan uyarılar eşik altı uyarılar, daha şiddetli olanlar eşik üstü olarak tanımlanır. Eşik değer, membran potansiyelini aksiyon potansiyelini doğuracak bir değere kadar depolarize eden uyaran şiddetidir. Laboratuvar ve klinikte uygulanan eşik değerler sabit değildir. Bu değerler hücreden hücreye değiştiği gibi, birbirini izleyen uyarılar ya da metabolik ve hormonal etkilerle aynı hücrede değişimler gösterir. Reobaz da eşik değer gibi aksiyon potansiyeli ya da kas kasılması gibi hücre membranlarında depolarizasyon oluşturabilen en düşük uyaran şiddetidir (58).

Elektriksel uyaran kullanıldığında, akım uygulama süresi (t) küçültülünce, eşik akım şiddeti ($I_{eşik}$) yükselmektedir. Buna göre bir aksonu elektriksel olarak uarmak için en düşük elektrik yükünün gerektiği ($Q = I_{eşik} \cdot t$) anlaşılmaktadır. Dikdörtgen şekilli akım uyarıları ile çalışırken eşik akım şiddetinin, uygulama süresine göre, değişimi hiperbolik bir eğridir (Şekil 1).



Şekil 1: Şiddet-süre eğrisi

Şiddet-süre eğrisi olarak adlandırılan bu eğri, deneysel olarak aşağıdaki bağıntıya uyar.

$$I_{\text{eşik}}: \frac{a}{t} + b$$

Eğri, en düşük derece akım şiddetinin altında, uygulama süreleri ne kadar uzun olursa olsun, uyarı oluşturulamayacağını ortaya koymaktadır. Bu akım şiddeti reobazdır. Benzer şekilde belli bir sürenin altında da akım şiddeti ne kadar yüksek olursa olsun uyarı oluşturulamaz. Eşik akım şiddetinin $t \rightarrow \infty$ için aldığı sınır değer, reobaz (b) akım şiddetinin karşılığıdır:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I_{\text{eşik}} \cong b$$

Bağıntıya göre, t'nin çok küçük olması durumunda b terimi önemsiz kalır ve aşağıdaki şekilde yazılır (59).

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I_{\text{eşik}} \cong \frac{a}{t}$$

$$a = I_{\text{eşik}} \cdot t$$

Şiddet-süre eğrisi ilk olarak 1901 yılında G. Weiss tarafından bulunmuştur ve L. Lapique tarafından 1909 yılında reobaz kelimesinin türetilmesiyle kullanılmaya başlanmıştır (60). Weiss, 1901'de kurbağa sinirleri üzerinde yaptığı çalışmayla yük-süre arasındaki ilişkiyi aşağıdaki formülle göstermiştir. Bu formül temel formül olarak bilinir.

$$Q = a + bt$$

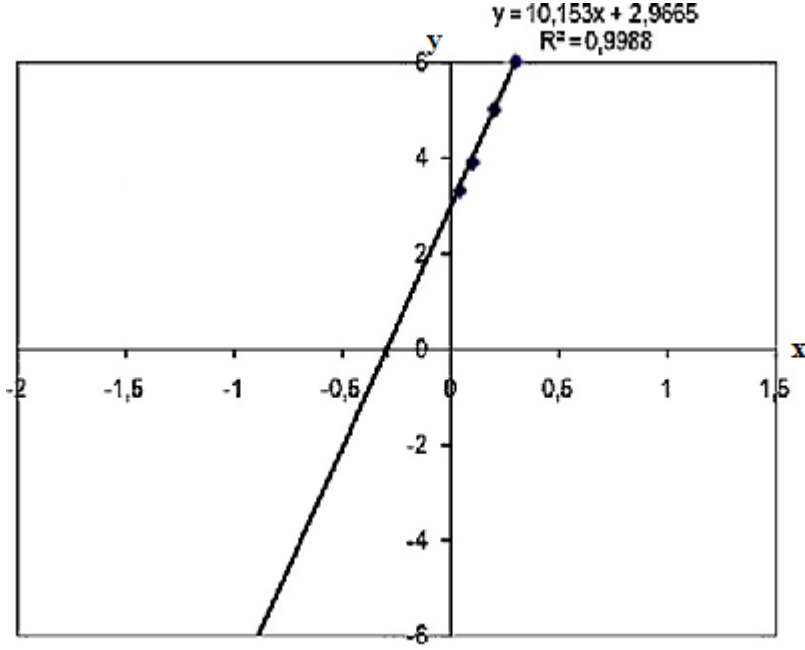
Formülde "Q" uyarıcı yükü, "t" süre, "a ve b" ise sabit değerlerdir. 1983 yılında Bostock, Weiss'in bu formülündeki a ve b sabitlerinin reobazik akım (I_{Rh}) ve Noble ve Stein tarafından 1966'da çok kısa uyarıcı için gereken yük eşik değeri ile reobaz arasındaki oran olarak tanımlanan τ_{SD} (=SDTc) ile yer değiştirebileceğini bildirmiştir. Böylelikle Weiss'in denklemi aşağıdaki şekli alır (61).

$$Q = I_{Rh} (t + \tau_{SD}) \text{ ve}$$

$$Q = I \cdot t \text{ olarak bilindiğine göre}$$

$$I \cdot t = I_{Rh} (t + \tau_{SD}) \text{ olarak gösterilir.}$$

Q =uyarıcı yükü, I_{Rh} = reobazik akım, t =uyarıcı süresi, τ_{SD} = şiddet-süre zaman sabiti (=SDTc), I =belli bir t süresi için gereken uyarıcı akımını ifade eder. Reobaz ve SDTc doğrusal yük-süre grafiğinden doğrudan belirlenebilir. SDTc, süre eksenini boyunca doğrunun x eksenini kestiği noktayken reobaz bu doğrunun eğimidir (Şekil 2). Zaman sabiti artan uyarıcı süresi ile eşik akım değerinin düşüşünü yansıtır. Sonsuz uzunluktaki uyarıcıya karşılık gelen akım reobaz değeridir (56).



Şekil 2: SDTc ve reobaz değerlerinin hesaplanması

Yük (ma X msn) olarak y ekseninde yerini alırken uyarım süreleri x ekseninde yer almaktadır. SDTc doğrunun x eksenini kestiği yerdeki değerken ($y=0$ iken), reobaz bu doğrunun eğimidir.

SDTc ve Reobazın Nörobiyolojik Önemi

Geçmişte şiddet-süre eğrileri ve reobaz tanımları sinir hasarını değerlendirmede kullanılmıştır; günümüzde ise diyabetik nöropati, kronik inflamatuvar demyelinizan nöropati, Machado-Joseph Hastalığı, amiotrofik lateral skleroz gibi birçok nörolojik patolojinin klinik değerlendirilmesinde rol oynar (56,62).

Periferik nöropatiler, amiotrofik lateral skleroz ve spinal kaslar atrofi gibi alt motor nöron hastalıklarında motor aksonların kaybına genellikle geride kalan motor nöronların kollateral inervasyonu ya da hasarlı aksonların rejenerasyonu eşlik eder. Deneysel çalışmalar sinirlerin büyürken ve filizlenirken aksollemmada sodyum kanallarının aşırı sayıda ortaya çıktığını göstermiştir. Sodyum kanallarındaki bu lokal yeniden düzenlenme aksonal uyarılabilirliği artırır (63,64). Önceki çalışmalar amiotrofik lateral skleroz, spinal kaslar atrofi ve periferik nöropatilerde SDTc ile değerlendirilen kalıcı sodyum kanallarında artışa bağlı olarak motor aksonlarda uyarılabilirliğin arttığını göstermiştir (56). Aksonal hasarlanma ile ortaya çıkan aksonal filizlenme ve sodyum kanal artışı SDTc'nin artışına ve reobazda azalmaya

neden olur. SDTc, reobaza ek olarak eşik akım değerinin yanı sıra süreden de etkilenir böylece reobaza göre daha kapsamlı bir görüş sağlar. Yerdelen ve arkadaşları bu artışı uyarılabilirlik artışına dayandırmışlardır (5).

Diyabetik polinöropati de hiperglisemi ile direkt ilişkili olarak metabolik faktörler ve aksonal dejenerasyon ve demyelinizasyon gibi yapısal değişikliklerin kompleks etkileşimi ile ortaya çıkar (65). Sinir disfonksiyonun temelindeki mekanizmalar iyi anlaşılammıştır ancak metabolik faktörlerin akut geriye dönüşümlü fonksiyonel bozukluğa yol açtığı tahmin edilmektedir. Metabolik faktörler polyol yolunun aktivasyonuna ve $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPaz aktivitesinde azalmaya neden olur. Glikozun sorbitole dönüşümündeki artış ve myoinositolün azalması, $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPaz inaktivasyonu ile sonuçlanır. $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPaz pompasının inaktivasyonu, akson içi birikimiyle aksosoma boyunca sodyum gradientinde azalmayla sonuçlanır (66). Membran sodyum gradientinde değişim aksonal sodyum iletkenliğini etkiler, bu durum glisemik kontrolle düzeltilebilir.

İskelet Kasının Periferik Sinir Tarafından Uyarılmasının Organizasyonu

Spinal kanalı terkeden her motor nöron, sayısı kasın tipine bağlı olmak üzere, birçok kas lifini inerve eder. Genelde kontrolün hassas yapılması gereken ve hızlı reaksiyon veren küçük kaslarda, her bir motor üniteye birkaç kas lifi vardır. Diğer taraftan gastroknemius kası gibi çok ince kontrol gerektirmeyen büyük kaslarda, bir motor üniteye birkaç yüz kas lifi bulunabilir.

Her motor üniteye kas lifleri bir kasta birbirine bağlı değildir, onun yerine 3-15 liflik mikrodemetler halinde diğer motor ünitelerin üstüne binerler. Bu içiçe geçme motor ünitelerin tamamen ayrı segmentler halinde hareket etmesi yerine birbirini destekleyecek şekilde kasılmasını sağlar.

Merkezi sinir sistemi kas kasılması için zayıf bir sinyal gönderdiği zaman, önce sayıca az ve küçük kas liflerini içeren motor üniteler uyarılırlar. Sinyalin gücü arttıkça, giderek daha büyük motor üniteler uyarılmaya başlar. En büyük motor üniteler en küçük olanlara kıyasla 50 kat fazla kontraktil güce sahiptir. Henneman'ın Büyüklük İlkesi denen bu özellik önemlidir, çünkü kasılmaların basamak halinde

oluşması, büyük güç gerektiğinde kas kuvvetinin dereceli olarak artmasını sağlar. Henneman'ın Büyüklük İlkesi'nin nedeni, daha küçük motor ünitelerin küçük motor sinir lifleri tarafından yönetilmesi ve spinal kanaldaki küçük motonöronların uyarılabilirliklerinin büyük olanlardan fazla olmasıdır, dolayısıyla doğal olarak ilk önce onlar uyarılır (67). Henneman'ın Büyüklük İlkesi'ne göre kas liflerinin büyüklük, metabolizma ve fonksiyonel özellikleri onları inerve eden motonöron ile tam olarak eşleşir. Yavaş kasılan ve aerobik kontraksiyonun devam ettirilmesi için metabolik bileşenler içeren küçük motonöronlar, küçük kas liflerini inerve eder. Buna karşılık, büyük motonöronlar hızlı kontraksiyona adapte olmuştur ve anaerobik metabolizmadan faydalanan büyük kas liflerini inerve ederler (68).

Farklı kasları inerve eden sinir lifleri aynı periferik sinir içerisinde birbirinden farklı seyrederek. Sinir liflerinin çapları inerve ettikleri kasın kütlesi ve proksimodistal yerleşimi ile orantılıdır. İletim hızı sinir lifinin çapı ile doğru orantılıdır. Dolayısıyla daha büyük ve daha proksimal yerleşimli kaslara giden sinir liflerinin daha büyük ve hızlı lifler olduğu öngörülebilir (7).

Eğer kayıtlama farklı proksimodistal yerleşimli kaslardan yapılırsa ise aynı periferik sinir içerisinde farklı çaptaki liflerin iletim parametrelerini göstermek mümkün olabilir. Bu durum polinöropati gibi hastalıklarda periferik sinirin proksimal ya da distal kasa giden liflerinin aynı biçimde tutulup tutulmadığının araştırılması için kullanılabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ocak 2012 - Ağustos 2012 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne, Dahiliye Polikliniği'nde Tip 2 diyabet tanısı konularak polinöropati açısından EMG tetkikleri yapılması için yönlendirilen ve rutin EMG'lerinde polinöropati saptanmayan 30-70 yaş arası 60 hasta ve sağlıklı 30 gönüllü katılımcı dahil edildi. Katılımcılar çalışmanın içeriği, amacı ve uygulanışı konusunda bilgilendirildi ve tümünün onayları alındı (Ek-1,2).

Çalışmaya dahil edilme ölçütleri:

1. 30-70 yaş arasında olma,
2. Dahiliye polikliniğinde Tip 2 diyabet tanısı konmuş olma,
3. İnsülin kullanmama (oral antidiyabetik alanlar dahil edildi),
4. Rutin sinir ileti çalışmalarının normal sınırlarda olması,
5. Biyokimyasal incelemede kan glikoz ve HbA1c düzeyi dışında kan değerleri normal sınırlarda olma,
6. Çalışmaya katılmak için istekli olma.

Çalışmadan dışlanma ölçütleri:

1. İnsülin kullanma,
2. Sinir ileti çalışmalarında bozukluk saptanması,
3. DM dışında başka sistemik hastalığının olması,
4. Polinöropatiye neden olabilecek romatolojik, hematolojik, immünolojik ve neoplastik hastalık varlığı ya da ağır metal, ilaç intoksikasyonu öyküsü olma,
5. Santral veya periferik sinir lezyonuna neden olan hastalıkların varlığı (Travmatik beyin hasarı, siringomyeli, brakiyal pleksus lezyonu, travmatik sinir kesisi, tuzak nöropati vb.),
6. Ekstremitenin tamamı veya bir kısmının bütünlüğünü bozan travma geçirmiş hastalar (parmak amputasyonu vb)
7. Kök lezyonuna neden olan diskopatiler veya dejeneratif hastalıkların varlığı,
8. Kognitif fonksiyonları bozuk olma,

9. Nörolojik muayenede kalın lif nöropati varlığını düşündüren derin tendon refleksi (DTR) azalması, vibrasyon, pozisyon ve diskriminatif duyu bozukluğu varlığı,
10. İyon kanalları üzerine etkili ilaç kullanma.

Katılımcıların anamnez, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri alındı. Ayrıntılı sistemik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Hasta ve kontrollerde aşağıdaki biyokimyasal tetkikler çalışıldı.

1. Tam kan
2. Sedimantasyon
3. Glikoz, üre, kreatinin, Na, K, ALT, AST, lipid profili
4. Vitamin B12 düzeyi
5. HbA1c (Glikolize hemoglobin) düzeyi
6. TSH

Yukarıdaki ölçütlere uyan ve rutin EMG'de polinöropati saptanmayan hastalara Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği Yücel ve arkadaşları tarafından yapılan Leeds ağrı ve nöropatik semptom skalası (LANSS) uygulandı (69) (Tablo 3).

Toplam ≥ 12 puan (12 ve üzeri) alan 30 hasta nöropatik ağrısı olanlar (DM+NA) grubu, hipergliseminin etkilerini dışlamak için benzer glisemi seviyesine sahip ancak toplam ≤ 11 puan (11 ve altı) alan 30 hasta ise nöropatik ağrı ölçütünü karşılamayanlar (DM-NA) grubu olarak belirlendi.

Tablo 3: Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)

LANSS ağrı ölçeği - sorgu

Aşağıdaki soruları yanıtlarken, geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızın nasıl olduğunu düşünün. Yapılan tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam olarak uyup uymadığını belirtin.

1. Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan duygular oluşturuyor mu? Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.

HAYIR - Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum. (0)

EVET - Bunları yoğun olarak hissediyorum. (5)

2. Ağrılı bölgede cildinizin normalden farklı bir renk ve görünümü var mı? Bu görünüm benekli, lekeli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.

HAYIR - Ağrım cildimin renginde değişikliğe neden olmuyor. (0)

EVET - Ağrım cildimin normalden farklı görünmesine neden oluyor. (5)

3. Ağrınız o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? Bu anormal duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir.

HAYIR - Ağrım nedeniyle, ilgili cilt bölgesinde anormal bir duyarlılık yok. (0)

EVET - İlgili cilt bölgesinde dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var. (3)

4. Ağrınız ortada belirgin bir neden yokken ve hareketsiz dururken aniden ve çok şiddetli ortaya çıkıyor mu? Bu durum elektrik çarpması, sıçrama, zonklama ve patlama gibi tarif edilebilir.

HAYIR - Ağrım bu şekilde ortaya çıkmıyor. (0)

EVET - Sıklıkla böyle hissediyorum. (2)

5. Ağrılı bölgenizdeki cildin ısısında bir değişiklik hissediyor musunuz? Bu anormallik sıcaklık veya yanma hissi olarak tarif edilebilir.

HAYIR - Böyle bir farklılık hissetmiyorum. (0)

EVET - Sıklıkla böyle hissediyorum. (1)

LANSS ağrı ölçeği - muayene

1.ALLODİNİ

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

a. HAYIR - İki bölgede de duyu normal. (0)

b. EVET - Ağrılı bölgede allodini var (ağrılı olmayan bölge normal). (5)

2.İĞNE UCU TESTİ (PIN-PRICK)EŞİK DEĞERİNDE DEĞİŞİKLİK (PPT)

İğne ucu testi eşik değerini belirlemek amacıyla 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23 G (mavi) bir iğne (iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) hafifçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır.

Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his/duygu varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PPT) veya çok ağrılı bir his (düşük PPT), PPT değişmiştir.

a. HAYIR - İki bölgede de eşit his/duygu/algılama. (0)

b. EVET - Ağrılı bölgede PPT farklı his/duygu/algılama. (3)

Elektrofizyolojik Testler

İncelemeler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Elektrofizyoloji Laboratuvarı'nda Nicolet EDX marka EMG cihazında yapıldı. Çalışmada uyarı için Viasys marka bipolar stimulator (Part number: 16893 T) ve kayıt için Viasys marka bar elektrod (Part number: 16934) kullanıldı.

1. Sinir İletim İncelemeleri

Çalışmaya dahil edilen kontrol ve hasta grubundaki katılımcılarda polinöropati varlığını dışlamak amacıyla duyuşsal olarak bilateral sural, sağ median ve sağ ulnar sinirler, motor olarak bilateral tibial, peroneal, sağ ulnar ve sağ median sinirler çalışıldı. Oda ısısı hemen her zaman sabit tutulmaya çalışıldı ve hiç 24°C altına düşmedi.

Peroneal sinir motor iletim incelemesinde ayak bileği distal ön yüzünden (kayıt yerinin 9 cm proksimali) ve fibula başı 1-2 cm altından supramaksimal stimulus verilerek EDB (ekstansör digitorum brevis) kasından kayıt alındı.

Tibial sinir motor iletim incelemesinde medial malleol iç kenarı (kayıt yerinin 9 cm proksimali) ve popliteal çukurdan supramaksimal stimulus verilerek AH (abduktör hallusis) kasından kayıt alındı.

Sural sinir duyu iletim incelemelerinde bacak dorsolateralinden (kayıt yerinin 14 cm proksimali) antidromik, supramaksimal uyarım verilerek lateral malleol lateraline yerleştirilen bar elektrotla kayıt edilerek yapıldı.

Motor ve duyuşsal ileti çalışmaları için ekran süpürme süresi 20 ms, duyarlılık motor ileti çalışmaları için 5 mv, duyuşsal ileti çalışmaları için 20 µv idi. Sinir iletim çalışmalarında elde edilen veriler Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Elektrofizyoloji Laboratuvarı'nda kullanılan normal sınırlara (70) göre değerlendirildi (Tablo 4,5).

Tablo 4: Sinir ileti çalışmasında incelenen parametrelerin normal değerleri (Motor iletim incelemeleri için) (70).

Sinir	Kayıt Yeri	Amplitüd (mV)	İletim Hızı (m/sn)	Distal Latans (msn)
Median	APB	≥4.0	≥49	≤4.4
Ulnar	ADM	≥6.0	≥49	≤3.3
Tibial	AH	≥4.0	≥41	≤5.8
Peroneal	EDB	≥2.0	≥44	≤6.5

msn: milisaniye

Tablo 5: Sinir ileti çalışmasında incelenen parametrelerin normal değerleri (Duyu iletim incelemeleri için) (70).

Sinir	Amplitüd (μV)	İletim Hızı (m/sn)
Median	≥20.0	≥50
Ulnar	≥17.0	≥50
Sural	≥6.0	≥40

μV: mikrovolt

2. Aynı Periferik Sinirin Distal ve Proksimal Segmentlerinin İletim Parametrelerinin İncelenmesi

Peroneal sinir için görece distal bir segment (diz altı - bilek) ile daha proksimal bir segmentin (diz altı - diz üstü) motor sinir iletimi karşılaştırılması planlandı. Bu amaçla EDB kasından kayıtlama yapılırken diz üstü-diz altı segmenti için lateral popliteal çukur ve fibula başının 1-2 cm altından, diz altı-bilek segmenti için fibula başının 1-2 cm altından ve ayak bileğinin ön yüzünde tibialis anteriorun hafifçe lateralinden uyarı verildi ve bu iki segmentin iletim parametreleri karşılaştırıldı.

Aynı yöntem tibial sinir için de planlandı ancak hedeflenen proksimal segment kaydı için gereken popliteal çukur üstü uyarım ile kayıtlama alınamadı. Yakın iğne tekniği de etik açıdan uygun olmadığı için yapılmadı. Bu nedenle çalışmanın 2. aşamasındaki distal-proksimal segment karşılaştırması için peroneal sinir kullanıldı.

3. Aynı Periferik Sinir İçerisindeki Farklı Çaptaki Liflerin İletim Parametrelerinin İncelenmesi

Bu aşamada yukarıda belirtilen yöntem ile farklı iki kastan kayıt alınarak aynı periferik sinir boyunca birlikte seyreden farklı çaptaki liflerin iletim parametrelerinin karşılaştırılması planlandı. Bu amaçla peroneal sinirin inerve ettiği TA ve EDB kaslarından kayıtlama ile peroneal sinirin iki ayrı kasa giden liflerinin iletim parametreleri karşılaştırıldı.

TA kasından kayıt alınarak lateral popliteal çukur ve fibula başının 1-2 cm altından uyarı verildi. EDB kasından kayıt alınarak fibula başının 1-2 cm altından ve ayak bileğinin ön yüzünde tibialis anteriorun hafifçe lateralinden uyarı verildi. Böylece proksimal yerleşimli daha büyük boyutlu bir kasa giden sinir lifleri ile distal yerleşimli daha küçük boyutlu bir kasa giden sinir lifi grubunun iletim parametreleri karşılaştırıldı.

4. SDTc ve Reobaz İncelemesi

Peroneal sinir için fibula başından uyarılarak tibialis anterior ve ekstansör digitorum brevis kaslarından, tibial sinir için ise popliteal çukurdan uyarılarak gastroknemius ve abdüktör hallusis kaslarından kayıtlama yapıldı. BKAP amplitüdüleri tepeden tepeye ölçüldü. Bir msn'lik uyarımda tepe yanıtı bulunduktan sonra bu yanıt amplitüdünün %40'ı hedef amplitüd olarak belirlendi (5,6). Sonrasında 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5 ve 1 msn'lik uyarım süreleri için bu hedef amplitüdün elde edilmesini sağlayan her bir uyarı şiddeti ayrı ayrı kaydedildi. Bu veriler kullanılarak şiddet-süre eğrileri düzenlendi ve veriler Weiss formülünde yerlerine konarak her bir bireyde SDTc ve reobaz değerleri hesaplandı, aşağıda sıralamış olduğumuz şekilde de karşılaştırmalar yapıldı.

a. Öncelikle gruplar arası periferik sinir uyarılabilirlik özelliklerinin karşılaştırılabilmesi için tüm gruplarda incelenen 4 kas için SDTc ve reobaz değerleri karşılaştırıldı.

b. Daha sonra her grupta kendi içinde karşılaştırmalar yapıldı.

i. Var olan patolojik sürecin distal ya da proksimal ağırlıklı mı olduğunun değerlendirilmesi için tüm gruplarda EDB kasından kayıtlı distal (bilek) ve proksimal (fibula başı) uyarımla elde edilen SDTc ve reobaz değerleri karşılaştırıldı.

ii. Son olarak nöropatik sürecinin aynı periferik sinirin farklı çaptaki iki lif grubu arasında farklılık gösterip göstermediğini anlayabilmek için her grubun kendi içinde diz altı-bilek segmentinde, görece daha ince liflerle uyarılan EDB kası ve daha kalın liflerle uyarılan TA kaslarından kayıt alınarak elde edilen SDTc ve reobaz değerleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analizler

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesi SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 17.0 programı kullanılarak yapıldı. Tüm veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (Sayı, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) kullanıldı.

Hasta gruplarının HbA1c düzeyleri ve hastalık sürelerini karşılaştırmak için bağımsız örneklem T testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında ikiden fazla grup varlığında, parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü ANOVA ve sonrasında ikili karşılaştırmalar için 'en küçük anlamlı fark' (least significant difference-LSD) testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda Eş gruplarda T testi uygulandı.

Elde edilen bulgular %95 güven aralığında, %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

Etik Kurul Onayı

Çalışmaya başlamadan önce bu çalışmanın yapılmasında etik uygunluk açısından Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Komisyonu'ndan 27.09.2011 tarih ve 17 sayılı kurul toplantısı kararı ile onay alınmıştır (Ek-3).

BULGULAR

Gruplar arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (Tablo 6).

Bunun yanında iki diyabetik grup benzer hastalık özelliklerine sahipti. Diyabetik olup nöropatik ağrısı olmayan grupta (DM-NA) ortalama HbA1c düzeyi 6,91 mg/dl iken hem diyabetik olup hem de nöropatik ağrısı olan grupta (DM+NA) 7,20 mg/dl olarak saptandı. Ortalama hastalık süresi DM-NA grubunda 8,41 yıl iken DM+NA grubunda 8,72 yıl idi. Gruplar arasında HbA1c düzeyleri ve hastalık süreleri arasında istatistiksel bir fark saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6: Olguların yaş, HbA1c düzeyi, hastalık süresi ortalamaları ve cinsiyet dağılımları

Gruplar	Kontrol	DM-NA	DM+NA	Test adı	p
Yaş (yıl±SS)	52,91±10,9	54,50±10,1	53,21±9,6	T testi	0,085
Cinsiyet (sayı)	K=15 (%50) E=15 (%50)	K=16 (%53,3) E=14 (%46,6)	K=14 (%46,6) E=16 (%53,3)	T testi	0,068
HbA1c (mg/dl)		6,91±0,51	7,20±0,62	T testi	0,072
Hastalık süresi (yıl)		8,41±1,6	8,72±1,5	T testi	0,09

DM-NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olmayan grup

DM+NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olan grup

K: Kadın cinsiyet

E: Erkek cinsiyet

1. Sinir İletim İncelemeleri

Kayıt alınan tüm kaslarda amplitüd, sinir ileti hızı ve distal latans değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7: Kayıt alınan kaslarda amplitüd, sinir ileti hızı ve distal latans değerlerinin gruplara göre dağılımı

		Kontrol	DM-NA	DM+NA	Test adı	p
Ulnar motor	Amp(Ort±SS)	9,8±2,6	9,0±2,1	8,7±2,2	ANOVA	0,091
	Hız(Ort±SS)	58,0±5,2	57,0±4,7	56,5±4,8		0,082
	DL(Ort±SS)	2,6±0,4	2,75±0,3	2,71±0,2		0,073
Ulnar duyusal	Amp(Ort±SS)	23,0±4,6	22,3±3,9	21,3±3,0	ANOVA	0,131
	Hız(Ort±SS)	60,0±5,1	58,7±5,3	57,9±5,0		0,092
	DL(Ort±SS)	2,65±0,5	2,64±0,21	2,6±0,3		0,112
Median motor	Amp(Ort±SS)	12,1±3,5	11,2±3,6	10,9±3,7	ANOVA	0,105
	Hız(Ort±SS)	57,5±6,2	56,3±5,8	56,7±5,2		0,075
	DL(Ort±SS)	3,2±0,8	3,3±0,41	3,41±0,45		0,063
Median duyusal	Amp(Ort±SS)	26,3±5,60	24,1±3,2	24,8±3,1	ANOVA	0,089
	Hız(Ort±SS)	59,3±6,9	58,8±4,7	57,8±4,3		0,065
	DL(Ort±SS)	2,9±0,5	3,0±0,2	3,12±0,19		0,054
Tibial motor	Amp(Ort±SS)	9,1±3,0	8,8±3,5	8,6±2,9	ANOVA	0,087
	Hız(Ort±SS)	47,3±5,2	46,5±5,4	45,9±4,4		0,070
	DL(Ort±SS)	4,9±0,6	5,12±0,28	5,09±0,31		0,120
Peroneal motor	Amp(Ort±SS)	5,2±3,2	5,14±2,7	5,4±2,5	ANOVA	0,064
	Hız(Ort±SS)	51,0±5,0	49,5±4,0	49,6±4,3		0,072
	DL(Ort±SS)	5,8±0,3	5,9±0,1	5,92±0,2		0,069
Sural	Amp(Ort±SS)	8,0±3,8	7,8±2,7	7,6±2,5	ANOVA	0,058
	Hız(Ort±SS)	48,0±6,2	46,2±5,6	47,0±5,0		0,080
	DL(Ort±SS)	3,7±0,3	3,91±0,4	3,98±0,3		0,075

DM-NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olmayan grup

DM+NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olan grup

Amp: Amplitüd, DL: Distal latans, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma

2. Aynı Periferik Sinirin Distal ve Proksimal Segmentlerinin İletim Parametrelerinin İncelenmesi

EDB kasından kayıtlı diz üstü-diz altı ve diz altı-bilek segmentlerinin iletim hızı ve amplitüdüleri her grubun kendi içinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8,9,10).

Tablo 8: EDB kasından kayıtlı diz üstü-diz altı, diz altı-bilek segmentlerinde iletim hızı ve amplitüd değerlerinin kontrol grubunda karşılaştırılması

Gruplar	Kontrol			
	Diz üstü-Diz altı	Diz altı-Bilek	Test adı	p
EDB kayıt				
Hız(Ort±SS)	50,7±3,9	51,0±5,0	T testi	0,069
Amplitüd(Ort±SS)	5,6±2,7	5,2±3,2	T testi	0,084

EDB: Ekstansör digitorum brevis

Ort: Ortalama

SS: Standart sapma

Tablo 9: EDB kasından kayıtlı diz üstü-diz altı, diz altı-bilek segmentlerinde iletim hızı ve amplitüd değerlerinin DM-NA grubunda karşılaştırılması

Gruplar	DM-NA			
	Diz üstü-Diz altı	Diz altı-Bilek	Test adı	p
EDB kayıt				
Hız(Ort±SS)	49,2±3,5	49,5±4,0	T testi	0,070
Amplitüd(Ort±SS)	5,3±3,0	5,14±2,7	T testi	0,059

EDB: Ekstansör digitorum brevis

DM-NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olmayan grup

Ort: Ortalama

SS: Standart sapma

Tablo 10: EDB kasından kayıtlı diz üstü-diz altı, diz altı-bilek segmentlerinde iletim hızı ve amplitüd değerlerinin DM+NA grubunda karşılaştırılması

Gruplar	DM+NA			
	Diz üstü-Diz altı	Diz altı-Bilek	Test adı	p
EDB kayıt				
Hız(Ort±SS)	50,2±3,7	49,6±4,3	T testi	0,090
Amplitüd(Ort±SS)	4,9±2,1	5,4±2,5	T testi	0,081

EDB: Ekstansör digitorum brevis

DM+NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olan grup

Ort: Ortalama

SS: Standart sapma

3. Aynı Periferik Sinirin Görece Farklı Çaptaki Liflerinin İletim Parametrelerinin İncelenmesi

Fibula başından ve diz üstünden uyarım ile TA ve EDB kayıtları elde edilen amplitüd ve iletim hızı değerlerini her grupta birbirleriyle karşılaştırıldı. TA kasının iletim hızı ve amplitüd değerlerinde EDB'ye göre silik bir yükseklik gözlemlemekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 11, 12, 13).

Tablo 11: EDB ve TA kasından kayıtları iletim hızı ve amplitüd değerlerinin kontrol grubunda karşılaştırılması

Gruplar	Kontrol			
	EDB	TA	Test adı	p
Hız(Ort±SS)	51,0±5,0	55,0±5,0	T testi	0,084
Amplitüd(Ort±SS)	5,2±3,2	6,2±3,2	T testi	0,120

EDB: Ekstansör digitorum brevis
TA: Tibialis anterior
Ort: Ortalama
SS: Standart sapma

Tablo 12: EDB ve TA kasından kayıtları iletim hızı ve amplitüd değerlerinin DM-NA grubunda karşılaştırılması

Gruplar	DM-NA			
	EDB	TA	Test adı	p
Hız(Ort±SS)	49,5±4,0	53,5±4,0	T testi	0,091
Amplitüd(Ort±SS)	5,14±2,7	6,14±2,7	T testi	0,089

EDB: Ekstansör digitorum brevis
TA: Tibialis anterior
DM-NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olmayan grup
Ort: Ortalama
SS: Standart sapma

Tablo 13: EDB ve TA kasından kayıtları iletim hızı ve amplitüd değerlerinin DM+NA grubunda karşılaştırılması

Gruplar	DM+NA			
	EDB	TA	Test adı	p
Hız(Ort±SS)	49,6±4,3	52,6±4,3	T testi	0,090
Amplitüd(Ort±SS)	5,4±2,5	6,6±2,4	T testi	0,085

EDB: Ekstansör digitorum brevis
TA: Tibialis anterior
DM+NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olan grup
Ort: Ortalama
SS: Standart sapma

4. SDTc ve Reobaz İncelemesi

a. Gruplar Arası Karşılaştırmalar

Gruplar arasında SDTcEDB, SDTcTA, SDTcAH, SDTcGN, RhbEDB, RhbTA, RhbAH, RhbGN değerleri karşılaştırıldı. Değişkenlerin gruplara göre dağılımı Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14: SDTcEDB, SDTcTA, SDTcAH, SDTcGN, RhbEDB, RhbTA, RhbAH, RhbGN değerlerinin gruplara göre dağılımı

Gruplar	Kontrol (Ort±SS)	DM-NA (Ort±SS)	DM+NA (Ort±SS)	Test adı	p
SDTcEDB	366,400±71,451	372,983±28,195	398,800±32,284	ANOVA	0,026
SDTcTA	354,600±59,425	357,153±34,766	382,653±32,816	ANOVA	0,028
SDTcAH	380,400±74,204	386,320±30,602	413,410±34,818	ANOVA	0,030
SDTcGN	368,000±51,570	375,690±30,223	402,000±34,116	ANOVA	0,003
RhbEDB	3,160±0,268	3,140±0,321	2,777±0,234	ANOVA	0,000
RhbTA	3,123±0,223	3,097±0,381	2,939±0,299	ANOVA	0,048
RhbAH	3,032±0,291	2,883±0,332	2,740±0,310	ANOVA	0,002
RhbGN	2,968±0,268	2,763±0,350	2,740±0,324	ANOVA	0,011

SDTcEDB: Ekstansör digitorum brevis kasının SDTc değeri

SDTcTA: Tibialis anterior kasının SDTc değeri

SDTcAH: Abdüktör hallusis kasının SDTc değeri

SDTcGN: Gastroknemius kasının SDTc değeri

RhbEDB: Ekstansör digitorum brevis kasının reobaz değeri

RhbTA: Tibialis anterior kasının reobaz değeri

RhbAH: Abdüktör hallusis kasının reobaz değeri

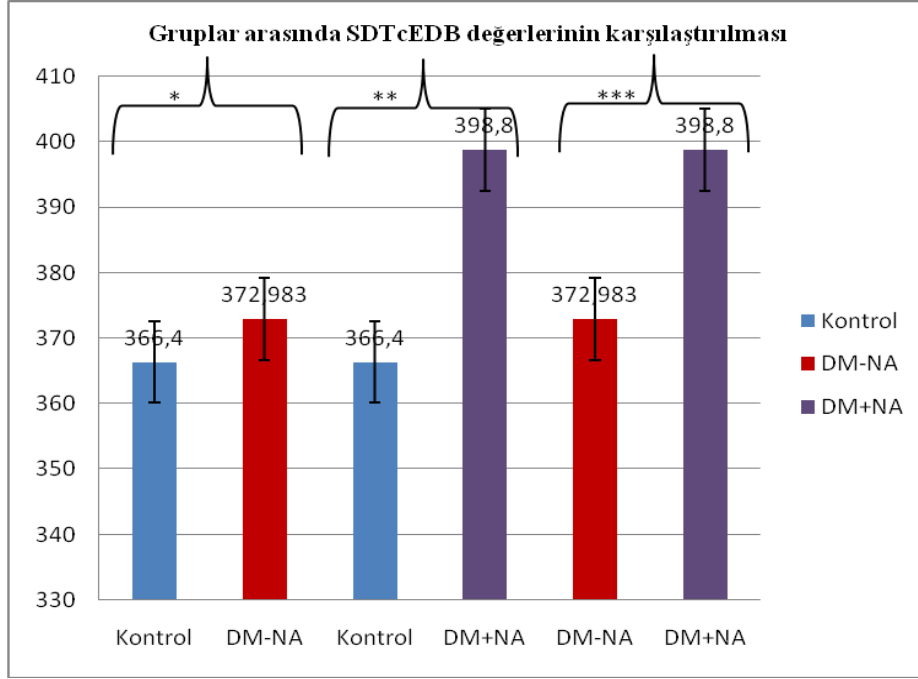
RhbGN: Gastroknemius kasının reobaz değeri

DM-NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olmayan grup

DM+NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olan grup

Ort: Ortalama

SS: Standart sapma



Şekil 3: Gruplar arasında SDTcEDB (Ekstansör digitorum brevis kasının SDTc değeri) değerlerinin karşılaştırılması (Sütunlar aritmetik ortalamaları, siyah çubuklar ise SS'yi göstermektedir.)

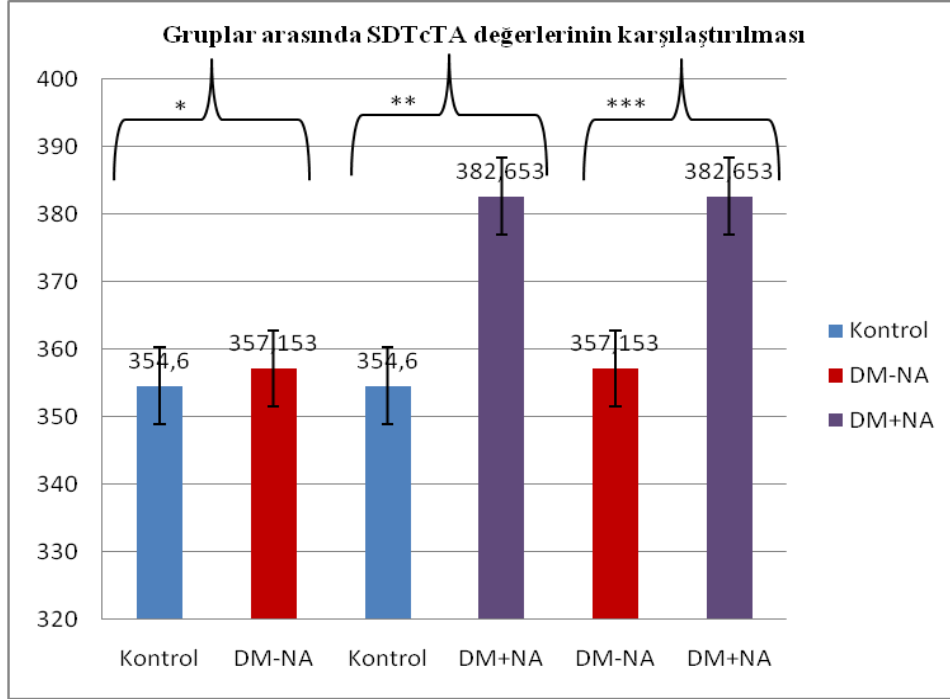
DM-NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olmayan grup

DM+NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olan grup

*Tek yönlü ANOVA, LSD (p= 0,597)

** Tek yönlü ANOVA, LSD (p=0,011)

*** Tek yönlü ANOVA, LSD (p=0,041)



Şekil 4: Gruplar arasında SDTcTA (Tibialis anterior kasının SDTc değeri) değerlerinin karşılaştırılması (Sütunlar aritmetik ortalamaları, siyah çubuklar ise SS'yi göstermektedir.)

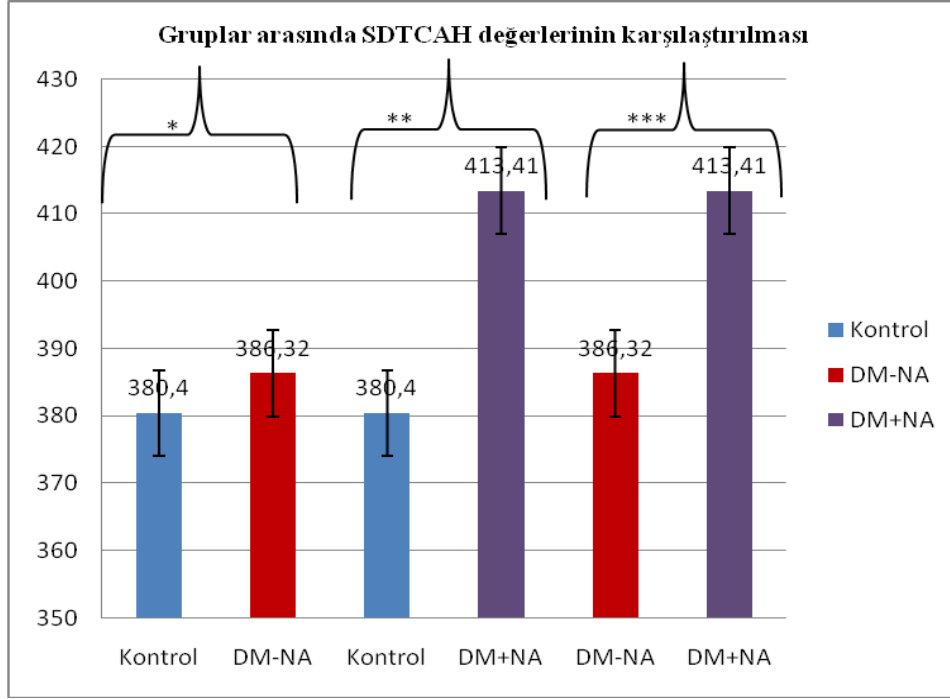
DM-NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olmayan grup

DM+NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olan grup

*Tek yönlü ANOVA, LSD (p= 0,823)

** Tek yönlü ANOVA, LSD (p=0,016)

*** Tek yönlü ANOVA, LSD (p=0,027)



Şekil 5: Gruplar arasında SDTcAH (Abdüktör hallusis kasının SDTc değeri) değerlerinin karşılaştırılması (Sütunlar aritmetik ortalamaları, siyah çubuklar ise SS'yi göstermektedir.)

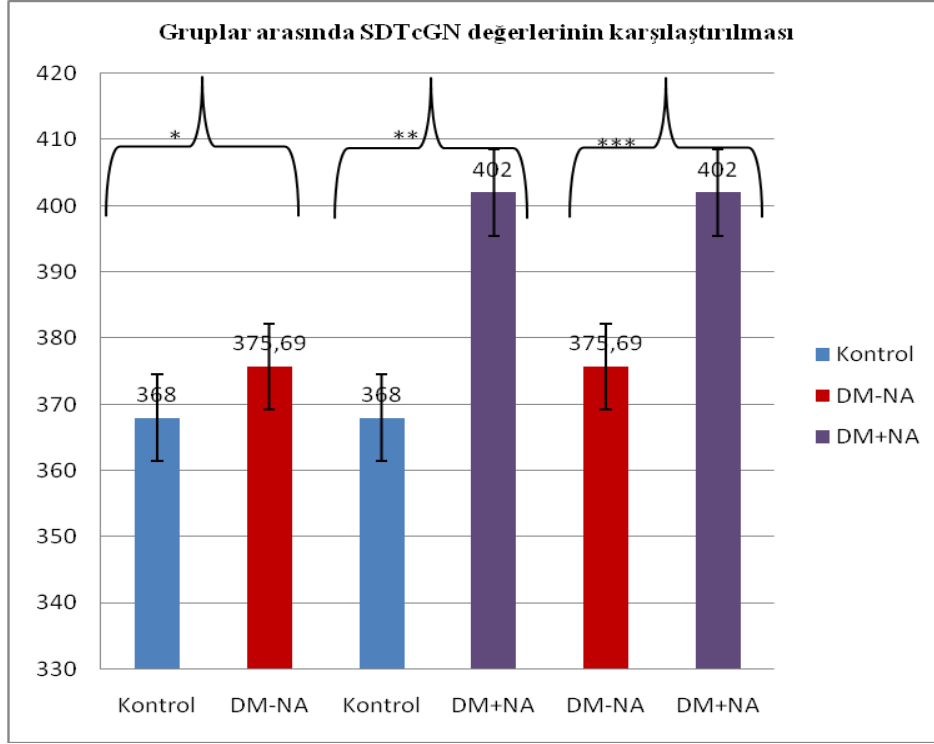
DM-NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olmayan grup

DM+NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olan grup

*Tek yönlü ANOVA, LSD (p= 0,651)

** Tek yönlü ANOVA, LSD (p=0,013)

*** Tek yönlü ANOVA, LSD (p=0,041)



Şekil 6: Gruplar arasında SDTcGN (Gastroknemius kasının SDTc değeri) değerlerinin karşılaştırılması (Sütunlar aritmetik ortalamaları, siyah çubuklar ise SS'yi göstermektedir.)

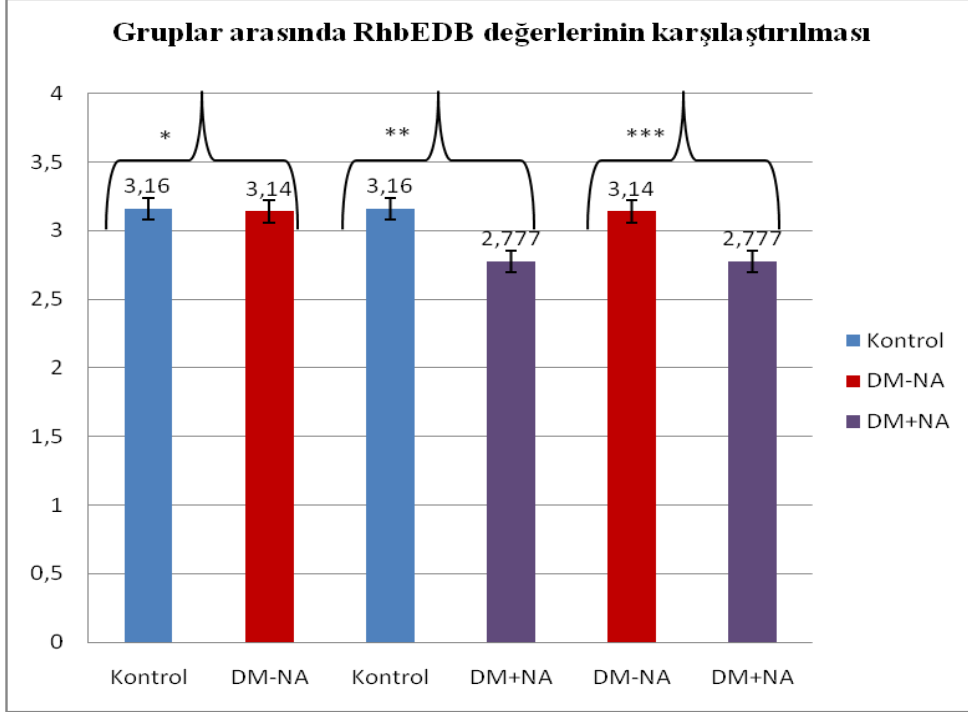
DM-NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olmayan grup

DM+NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olan grup

*Tek yönlü ANOVA, LSD ($p=0,456$)

** Tek yönlü ANOVA, LSD ($p=0,001$)

*** Tek yönlü ANOVA, LSD ($p=0,012$)



şekil 7: Gruplar arasında RhdEDB (Ekstansör digitorum brevis kasının reobaz değeri)değerlerinin karşılaştırılması (Sütunlar aritmetik ortalamaları, siyah çubuklar ise SS'yi göstermektedir.)

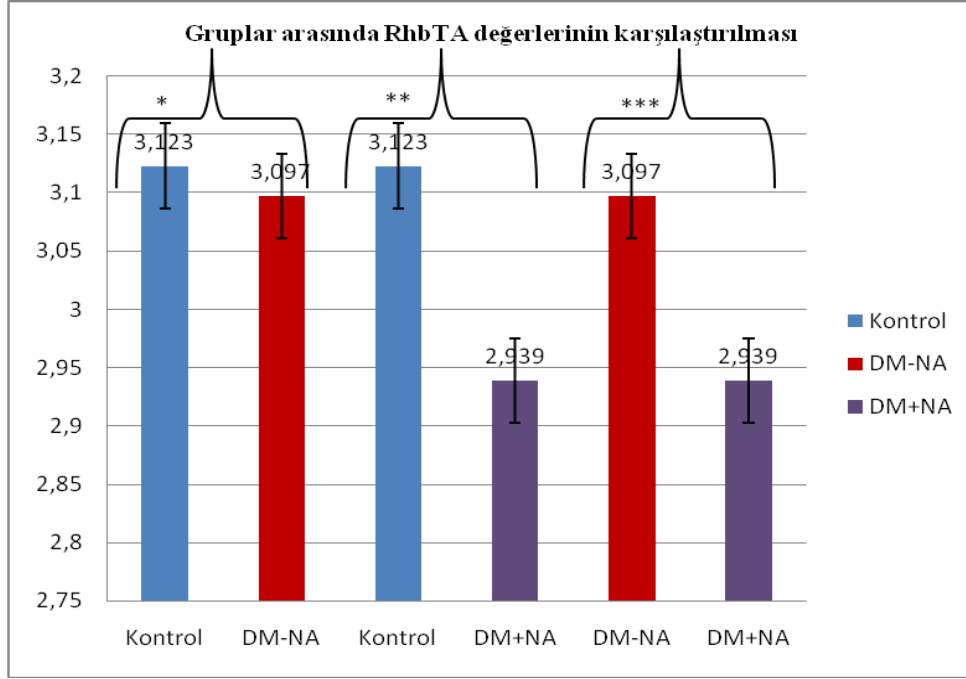
DM-NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olmayan grup

DM+NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olan grup

*Tek yönlü ANOVA, LSD ($p=0,780$)

** Tek yönlü ANOVA, LSD ($p=0,000$)

*** Tek yönlü ANOVA, LSD ($p=0,000$)



Şekil 8: Gruplar arasında RhbTA (Tibialis anterior kasının reobaz değeri) değerlerinin karşılaştırılması (Sütunlar aritmetik ortalamaları, siyah çubuklar ise SS'yi göstermektedir.)

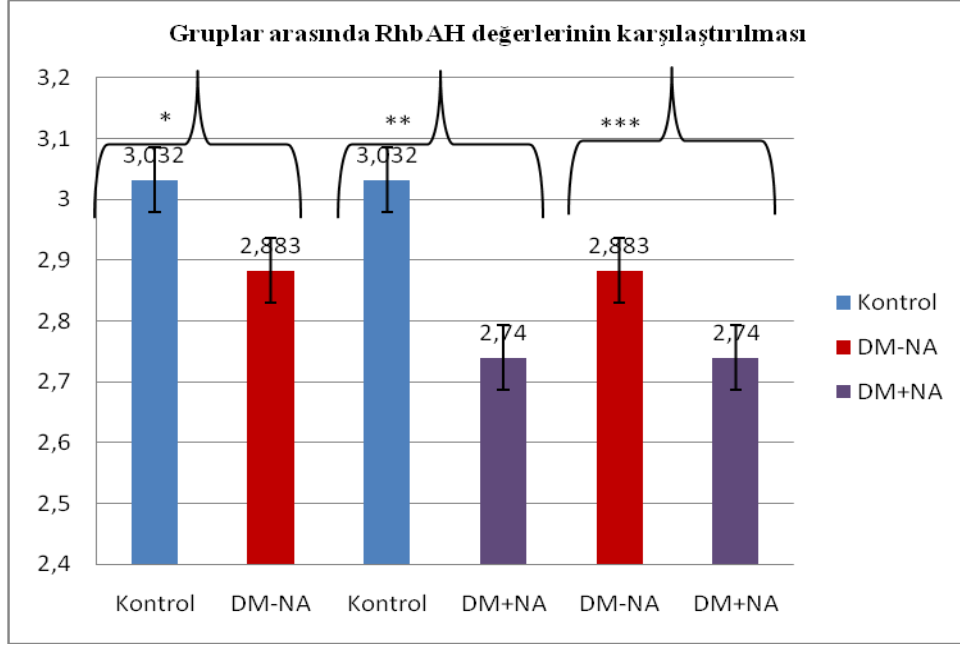
DM-NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olmayan grup

DM+NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olan grup

*Tek yönlü ANOVA, LSD ($p=0,741$)

** Tek yönlü ANOVA, LSD ($p=0,023$)

*** Tek yönlü ANOVA, LSD ($p=0,050$)



Şekil 9: Gruplar arasında RhbAH (Abdüktör hallusis kasının reobaz değeri) değerlerinin karşılaştırılması (Sütunlar aritmetik ortalamaları, siyah çubuklar ise SS'yi göstermektedir.)

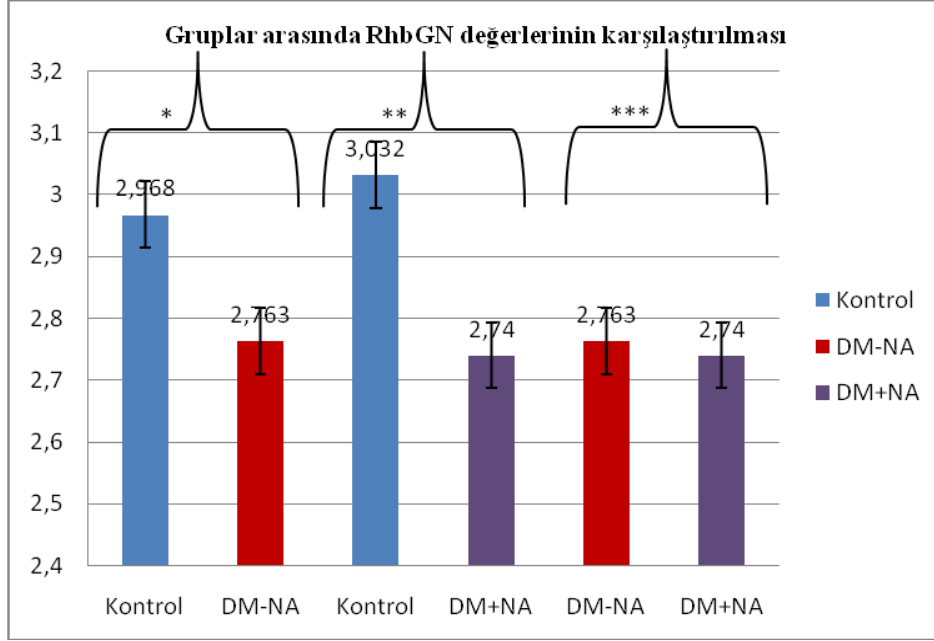
DM-NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olmayan grup

DM+NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olan grup

*Tek yönlü ANOVA, LSD (p= 0,068)

** Tek yönlü ANOVA, LSD (p=0,000)

*** Tek yönlü ANOVA, LSD (p=0,078)



Şekil 10: Gruplar arasında RhbGN (Gastroknemius kasının reobaz değeri) değerlerinin karşılaştırılması (Sütunlar aritmetik ortalamaları, siyah çubuklar ise SS'yi göstermektedir.)

DM-NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olmayan grup

DM+NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olan grup

*Tek yönlü ANOVA, LSD (p= 0,014)

** Tek yönlü ANOVA, LSD (p=0,006)

*** Tek yönlü ANOVA, LSD (p=0,776)

b. Grup içi karşılaştırmalar

i. Aynı periferik sinirin proksimal ve distal uyarımıyla elde edilen SDTc ve reobaz değerlerinin karşılaştırılması

EDB kasından kayıtlarla proksimal (fibula başı) ve distal (bilek) uyarımı ile elde edilen SDTc ve reobaz değerleri her grubun kendi içinde karşılaştırıldı. Sonuç olarak her üç grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 15,16,17).

Tablo 15: EDB kası proksimal ve distal uyarımla SDTc ve Rhb değerlerinin kontrol grubunda karşılaştırılması

Gruplar	Kontrol			
	Proksimal (Ort±SS)	Distal (Ort±SS)	Test adı	p
EDB				
SDTc	366,400±71,451	370,300±60,410	T testi	0,066
Rhb	3,160±0,268	3,600±0,200	T testi	0,069

EDB: Ekstansör digitorum brevis

SDTc: Strength duration time constant

Rhb: Reobaz

Ort: Ortalama

SS: Standart sapma

Tablo 16: EDB kası proksimal ve distal uyarımla SDTc ve Rhb değerlerinin DM-NA grubunda karşılaştırılması

Gruplar	DM-NA			
	Proksimal (Ort±SS)	Distal (Ort±SS)	Test adı	p
EDB				
SDTc	372,983±28,195	358,320±20,950	T testi	0,115
Rhb	3,140±0,321	3,200±0,102	T testi	0,085

EDB: Ekstansör digitorum brevis

SDTc: Strength duration time constant

Rhb: Reobaz

DM-NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olmayan grup

Ort: Ortalama

SS: Standart sapma

Tablo 17: EDB kası proksimal ve distal uyarımla SDTc ve Rhb değerlerinin DM+NA grubunda karşılaştırılması

Gruplar	DM+NA			
	Proksimal (Ort±SS)	Distal (Ort±SS)	Test adı	p
SDTc	398,800±32,284	400,800±29,180	T testi	0,075
Rhb	2,777±0,234	2,402±0,306	T testi	0,096

EDB: Ekstansör digitorum brevis
SDTc: Strength duration time constant
Rhb: Reobaz
DM+NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olan grup
Ort: Ortalama
SS: Standart sapma

ii. Aynı periferik sinirin görece farklı çaptaki liflerinin uyarılabilirlik özelliklerini karşılaştırılması

Peroneal sinir için görece daha ince liflerinin ulaştığı EDB kası ve daha kalın liflerinin ulaştığı TA kasından kayıtlı elde edilen SDTc ve Rhb değerleri sırasıyla kontrol grubu, DM-NA grubu ve DM+NA grubunda karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda; SDTcEDB ile SDTcTA, RhbEDB ile RhbTA arasında bir farklılığın olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan analiz sonrası bulgular aşağıda verilmiştir (Tablo 18).

Tablo 18: Kontrol grubunda SDTcEDB ile SDTcTA, RhbEDB ile RhbTA karşılaştırmalı değerleri

	Ort±SS	Ort±SS	Test adı	p
SDTcEDB- SDTcTA	366,400±71,451	354,600±59,425	T testi	0,411
RhbEDB- RhbTA	3,160±0,268	3,123±0,223	T testi	0,621

SDTcEDB: Ekstansör digitorum brevis kasının SDTc değeri
SDTcTA: Tibialis anterior kasının SDTc değeri
RhbEDB: Ekstansör digitorum brevis kasının reobaz değeri
RhbTA: Tibialis anterior kasının reobaz değeri
Ort:Ortalama SS:Standart sapma

SDTcEDB ile SDTcTA ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,411$). RhbEDB ile RhbTA ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,621$).

DM-NA grubunda; SDTcEDB ile SDTcTA, RhbEDB ile RhbTA arasında bir farklılığın olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan analiz sonrası bulgular aşağıda verilmiştir (Tablo 19).

Tablo 19: DM-NA grubunda SDTcEDB ile SDTcTA, RhbEDB ile RhbTA karşılaştırmalı değerleri

	Ort±SS	Ort±SS	Test adı	p
SDTcEDB-SDTcTA	372,983±28,195	357,153±34,766	T testi	0,081
RhbEDB-RhbTA	3,140±0,321	3,097±0,381	T testi	0,655

SDTcEDB: Ekstansör digitorum brevis kasının SDTc değeri

SDTcTA: Tibialis anterior kasının SDTc değeri

RhbEDB: Ekstansör digitorum brevis kasının reobaz değeri

RhbTA: Tibialis anterior kasının reobaz değeri

DM-NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olmayan grup

Ort: Ortalama

SS: Standart sapma

SDTcEDB ile SDTcTA ortalamalarının arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,081$). RhbEDB ile RhbTA ortalamalarının arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,655$).

DM+NA grubunda; SDTcEDB ile SDTcTA, RhbEDB ile RhbTA arasında bir farklılığın olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan analiz sonrası bulgular aşağıda verilmiştir (Tablo 20).

Tablo 20: DM+NA grubunda SDTcEDB ile SDTcTA, RhbEDB ile RhbTA karşılaştırmalı değerleri

	Ort±SS	Ort±SS	Test adı	p
SDTcEDB- SDTcTA	398,800±32,284	382,653±32,816	T testi	0,046
RhbEDB- RhbTA	2,777±0,234	2,939±0,299	T testi	0,030

SDTcEDB: Ekstansör digitorum brevis kasının SDTc değeri

SDTcTA: Tibialis anterior kasının SDTc değeri

RhbEDB: Ekstansör digitorum brevis kasının reobaz değeri

RhbTA: Tibialis anterior kasının reobaz değeri

DM+NA: Diyabetik olup nöropatik ağrısı olan grup

Ort: Ortalama

SS: Standart sapma

SDTcEDB ile SDTcTA ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,046$). SDTcEDB ortalaması ($\bar{X}=398,800$) SDTcTA ortalamasından ($\bar{X}=382,653$) yüksektir. RhbEDB ile RhbTA ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,030$). RhbEDB ortalaması ($\bar{X}=2,777$) RhbTA ortalamasından ($\bar{X}=2,939$) düşüktür.

TARTIŞMA

Çalışmamızda kontrol grubu ile diyabetik gruplar arasında rutin sinir iletim çalışmalarında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum kalın lif tutulumu olmayan diyabetik hastalarda rutinde değerlendirilen sinir ileti çalışmalarının normal sınırlarda saptanabileceğini öne süren çalışmaları desteklemektedir. Tavee ve Zhou, ince lif nöropatisini göstermede rutin sinir iletim çalışmalarının yeterli olmadığını ince lif nöropatisi için özelleşmiş testlerin gerektiğini bildirmiştir (71). Benzer şekilde Quattrini ve arkadaşları da nöropatik ağrıdan yakınan diyabetik hastalarda bile sinir ileti çalışmalarının normal olabileceğini ileri sürmüştür (14). Bu hastalar karşısında olası polinöropatiyi saptamak için daha dikkatli olunmalı ve detaylı nörolojik muayene yapılmalıdır (6).

Son dönemde, diyabetik nöropatinin erken tanısı için, var olan patolojik sürecin önemli bir komponenti olan ve daha erken ortaya çıkan ince lif nöropatisini saptamayı amaçlayan çalışmalar yapılmıştır (5,6,14,71). İnce lif nöropatisinde klinik bulgular yanında duyuşal liflere özel testlerde bozukluk, cilt biyopsisinde epidermal sinir lifi yoğunluğunda azalma, sıcaklık testleri, sudomotor ve kardiyovagal testlerdeki bozukluklar bildirilmiştir (71). Shun ve arkadaşları cilt denervasyonunu tip 2 diyabete bağlı nöropatinin başlıca özelliği olarak tanımlamış ve eldiven-çorap tarzı hipoestezisi olan hastaların %81.6'sında intraepidermal sinir lifi yoğunluğunda azalma göstermiştir. Bu yüksek orana karşın olguların ancak %50'sinde rutin sinir ileti çalışmalarında bozukluk saptamışlardır (72). Herhangi bir kastaki motor ünite sayısını tahmin etmek için elektromiyografinin kullanıldığı bir yöntem olan motor ünite sayısı kestirimi (=MÜSK) (Motor Unit Number Estimation=MUNE) tekniğinin kullanıldığı streptozosinle diyabet oluşturulmuş fareler üzerinde yapılan deneysel çalışmada erken evrelerde BKAP amplitüdüleri ve motor aktiviteler henüz normalken bile MÜSK'te azalma gösterilmiştir (73). Bu çalışmaların hepsi için önemli bir sınırlayıcı faktör, kullanılan yöntemlerin rutin uygulama için zor ve pahalı olmasıdır.

Bu durum rutin ileti çalışmalarını modifiye ederek uygulanabilecek ve altta yatan patolojik sürecin kalın liflerde daha erken ortaya konabilmesine olanak sağlayacak alternatif yöntemleri gündeme getirmiştir. Bu amaçla diyabetik nöropatinin erken teşhisinde son dönemde üzerinde durulan bir başka alan periferik

sinir uyarılabilirlik özellikleridir. Bu yöntem ile rutin ileti çalışmaları ile değerlendirilebilen kalın liflerde henüz rutin iletilere yansımamış olası bir patolojik sürecin gösterilebilmesi amaçlanmıştır. Periferik sinir uyarılabilirlik özelliklerini incelemek için geliştirilen birçok test sodyum kanallarının işleyişinden yola çıkarak geliştirilmiştir. Bunlar arasında çalışmamızda kullandığımız yöntem olan SDTc'nin yanı sıra toparlanma döngüsü, stimulus-yanıt eğrisi ve akım-eşik değer ilişkisi sayılabilir.

Yakın geçmişte ülkemizde yapılmış deneysel bir çalışmada streptozosinle hiperglisemi geliştirilen ratlarda 2. ve 4. haftalarda sinir uyarılabilirlik özellikleri, klasik sinir ileti çalışmaları ve iletim hızı dağılımı (conduction velocity distribution-CVD) histogramları incelenmiştir. Çalışma sonunda her iki diyabetik grupta reobaz ve kronaksi değerlerinde artış saptanmış ve bu artış, azalmış uyarılabilirliğin bir belirteci olarak değerlendirilmiştir (74).

Çalışmamızda DM+NA grubunda, incelenen tüm kasların SDTc değerlerini, DM-NA grubu ve kontrol grubunun SDTc değerlerinden yüksek olduğunu saptadık. Elde ettiğimiz sonuçlar DM+NA grubunda diğer gruplara göre artmış bir periferik sinir uyarılabilirliğini düşündürmüştür. Bu durum nöropatik ağrı yakınması olan bu grupta, periferik sinirlerde başlayan patolojik bir sürecin elektrofizyolojik göstergesi olabilir. Nörodejenerasyonla birlikte aksonal kollaterallerin (6) ve ya sodyum kanallarının (75) artışı bu durumla ilgili olabilir.

DM-NA grubunun SDTc değerleri de kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum DM+NA grubunda saptanan farklılığın metabolik değişikliklere bağlı olmadığını bir göstergesi olarak düşünülebilir.

Çalışmamızda EDB ve TA kasları için hesaplanan reobaz değerleri DM-NA ve kontrol grubunda DM+NA grubundan yüksekti. AH ve GN kaslarında kontrol grubunun reobaz değerleri DM+NA grubundan yüksekti ancak DM-NA grubunun reobaz değerleri DM+NA grubundan yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu bulgular da DM+NA grubunda diğer gruplardan farklı olarak artmış bir periferik sinir uyarılabilirliği ile uyumludur. DM-NA grubunda

beklenenin aksine istatistiksel olarak anlamlı olmayan bu fark SDTc değerinin reobaz değerine ek olarak akım ile birlikte süre değerini kapsaması ile ilgili olabilir. Bu da SDTc ölçümünün reobazdan daha duyarlı bir ölçüm olduğunu düşündürebilir.

SDTc özellikleri yakın dönemde Yerdelen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gelişmiş (rutin iletilere yansıyan) diyabetik polinöropatide kullanılmıştır (5). Çalışmalarında klinik ve elektrofizyolojik olarak polinöropatinin mevcut olduğu hastalarda SDTc değerlerinde yükseklik saptamışlardır. Bu durumu artmış uyarılabilirliğe bağlamış ve diyabetik polinöropatide SDTc'deki artışın periferik hasara sekonder olarak gelişen kollateraller ve aksonal filizlenmeye bağlı olabileceğini bildirmişlerdir. Böylece periferik sinir uyarılabilirlik özelliklerinin var olan nöropatik süreci göstermekte başarılı olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Bae ve arkadaşları bu bulguları bir üst basamağa taşıyarak, nöropatik yakınmaları olan nörolojik muayeneleri bozuk ancak sinir ileti çalışmaları normal diyabetik hastaların sinir uyarılabilirlik özellikleri üzerine çalışmış, bu tabloyu erken prelinik nöropati olarak tanımlamıştır. Böylece rutin iletilere henüz yansımamış nöropatik süreci bu yöntem ile gösterebilmeyi amaçlamışlardır. Aynı çalışmada bu hastalarda kontrol grubuna göre SDTc değerlerinde artış göstermişler ve bunu nöropatik ağrısı olan grupta erken prelinik bir nöropatinin göstergesi olarak kabul etmişlerdir (76).

Bir başka çalışmada, Erdoğan ve arkadaşları, önceki çalışmalarda elde edilen bulguların gerçekten nöropatik sürecin bir göstergesi mi yoksa bu hastalarda var olan metabolik tablonun (hipergliseminin) bir sonucu mu olduğunu göstermeyi amaçlamışlardır. Bunun için Bae ve arkadaşları (76) gibi erken prelinik nöropatili grubun değerlerini kontrol grubu ile ve nöropatik ağrısı olmayan diyabetik hastalar ile karşılaştırmışlardır. Elde ettikleri veriler sonucunda, nöropatik ağrısı olan grupta periferik sinir uyarılabilirlik özelliklerinin kontrol grubunun yanı sıra ağrısız diyabetik gruptan da farklı olduğunu, dolayısıyla bu sonucun altta yatan nöropatik süreci göstermekte başarılı olduğunu, metabolik tablodan bağımsız olduğunu öne sürmüşlerdir (6).

Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da Erdoğan ve arkadaşlarının elde ettiği sonuçlar ile benzerdir. Aksonal uyarılabilirliği yansıtan SDTc' nin nöropatik ağrı grubunda yüksek olması nöropatik ağrısı olan diyabetik grupta artmış uyarılabilirlikle ilişkili olabilir.

Artmış SDTc aksonal uyarılabilirlikte artış olarak yorumlanır ve kalıcı sodyum kanal artışına bağlıdır (5,6). Parsiyel aksonal hasarlanma sonucunda oluşan sinir rejenerasyonu veya kollateral aksonal filizlenmenin sodyum kanallarının artışına neden olduğu ve dolayısıyla SDTc artışına yol açtığı ileri sürülmektedir (6).

Sessiz C liflerinin 90%'ı $Na_v1.9$ kanallarını taşırlar. Sinir hasarı ve doku enflamasyonu normalde uyartılmayan bu nosiseptörleri de aktive eder. Sinir hasarından sonra $Na_v 1.3$, $Na_v 1.7$, $Na_v 1.8$ ve $Na_v 1.9$ periferik sinirler üzerinde artar (77,78). Kollateral artışının yanı sıra SDTc artışına neden olan bir diğer durum aksiyon potansiyellerinin üretilmesi ve yayılmasında elektrogenezisin en büyük sorumlusu olan VKSK'larının artışıdır. Hem tek bir deşarjın başlama eşiği, hem de yineleyen deşarjlar için yineleme eşiği hücre membranı üzerindeki iyon kanallarının yoğunluğuna bağlıdır. Normal koşullarda deşarj yineleme eşiği tek bir deşarjın başlama eşiğinden fazladır. Ancak nöropatik ağrı koşullarında periferik sinirler üzerindeki VKSK'larının yoğunluğundaki artış her iki durumdaki eşikleri birbirine çok yakın hale getirir (75).

Ne var ki yakın zamanda yapılmış farklı çalışmalar artmış SDTc değerlerinin nöropatik süreci göstermekte yetersiz kalabileceğini göstermiştir (79). Bu çalışmalar, çelişkili olarak, diyabetik nöropatide periferik sinir uyarılabilirliğinin azalmış ya da değişmemiş olarak saptanabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu durum tartışmaya yol açabilir ancak bu çelişki, baskın olan patofizyolojik mekanizmanın farklı oluşunun farklı elektrofizyolojik sonuçlar elde edilmesine neden olması ile açıklanabilir. Krishnan ve arkadaşları aksonal uyarılabilirlik tekniklerini kullanarak diyabetik nöropati patofizyolojisini açıklamaya çalıştıkları çalışmalarında beklentilerinin aksine SDTc değerlerinde düşüklük saptadıklarını bildirmişlerdir (79). Toplam sodyum kanal sayısında düşmeye neden olan aksonal kayıp ve patolojik süreçte belirgin olan iyon kanalı disfonksiyonu azalmış uyarılabilirliği yansıtan düşük SDTc değerlerine de neden olabilir.

Geçmişte yapılan tüm çalışma ve gözlemler, diyabetik nöropatinin klinik ve elektrofizyolojik olarak alt ekstremite distallerinden başladığını göstermiştir. Diyabetik hastalarda periferik sinir tutulumunun distalden başlaması geriye doğru hasarlanma mekanizmasına bağlı olabilir (80).

Çalışmamızın diğer bir amacı geriye doğru hasarlanma mekanizmasına bağlı olarak periferik sinir iletim parametrelerinin distal-proksimal segmentlerdeki farklılıklarının araştırılmasıdır.

Bunun için öncelikle kontrol grubunda peroneal sinirin distal ve proksimal segmentlerinin iletim parametrelerini karşılaştırdık. Sonuçların benzer olması bize sinirin farklı segmentlerinde iletim çalışmalarına yansiyacak boyutta bir çap farkının olmadığını düşündürdü. Sonra diyabetik gruplarda benzer yöntem kullanarak nöropatik sürecin peroneal sinirin farklı segmentleri arasındaki iletim parametrelerinde rutin iletilere yansiyacak boyutta bir etkilenim farkı yaratıp yaratmadığını göstermeyi amaçladık. Ancak iletim parametrelerinde segmentler arasında fark saptamadık. Bunun nedeni rutin sinir iletim çalışmalarına yansiyacak boyutta geriye doğru hasarlanma mekanizmasına bağlı aksonal hasarın gerçekleşmemiş olması ya da sinir hasarının henüz ince liflerle sınırlı oluşu olabilir. Ayrıca çalışılan segmentlerdeki sinir liflerinin aynı tipte olması nedeni ile aradaki görece çap farkının anlamlı fark oluşturmaya yetmemesine bağlı olduğu da düşünülebilir.

Sonraki aşamada proksimal ve distal segmentlerde rutin sinir ileti çalışmalarına yansımayan bir uyarılabilirlik farkı olup olmadığını göstermeyi hedefledik. Bu amaçla yine önce peroneal sinirin distal ve proksimal segmentlerinde temelde olan fizyolojik bir uyarılabilirlik farkını dışlamak amacı ile kontrol grubunda peroneal sinir distal ve proksimal segmentlerinin SDTc ve reobaz değerlerini karşılaştırdık. İki segmentin uyarılabilirlik özellikleri arasında anlamlı fark yoktu. Bu sonuç geçmiş bazı çalışmalar ile zıtlık göstermekteydi. Kuwabara ve arkadaşları aynı sinirin distal segmentinde ısrarlı Na⁺ akımının daha düşük olmasına bağlı SDTc'nin düşük olduğunu ileri sürmüşlerdir (81). Benzer şekilde Moore ve arkadaşları da median sinirin distal ve proksimal segmentlerinde SDTc değerlerini karşılaştırmış ve avuç içinde düşük SDTc değerleri saptamıştır. Bunu distalde kalıcı Na kanallarının

azlığına bağlamış ve median sinirin distalden daha az uyarılabilir olduğunu ileri sürmüştür (82). Bu çalışmalardan farklı olarak SDTc değerleri arasında distal ve proksimal uyarımla fark bulmamamızın sebebi alt ekstremitede peroneal sinirde değerlendirme yapmış olmamız ya da olgu sayımızın azlığı olabilir.

Sonrasında var olan diyabetin ya da nöropatik sürecin periferik sinirin distal ve proksimal segmentlerinde kontrol grubunda var olmayan bir değişime neden olup olmadığını saptayabilmek için DM-NA ve DM+ NA gruplarının peroneal sinir distal ve proksimal segmentlerinde uyarılabilirlik özelliklerini karşılaştırdık. Her iki grupta anlamlı fark saptamayı çalıştığımız gruplarda hiperglisemik ve nöropatik süreçlerin peroneal sinirin distal ve proksimal segmentleri arasında anlamlı bir farklılık oluşturmadığını gözlemledik. Bu durum periferik sinirin seyri boyunca proksimal ve distalde eşit tutulduğunun ya da tutulumun olmadığını göstergesi olabilir. Ayrıca kullandığımız yöntemin olası bir geriye doğru hasarlanma mekanizmasını gösterebilmekte yetersiz olması ile de açıklanabilir.

Çalışmamızda daha ince liflerin daha belirgin ya da erken tutulduğunu gösterebilmek amacı ile kullandığımız bir başka yöntem de farklı kaslardan kayıtlama yaparak aynı periferik sinir içerisinde farklı çaptaki liflerin iletim parametrelerini karşılaştırmaktır.

Aynı periferik sinirle inerve olan farklı boyutlu kasların iletim parametreleri önceden de farklı çalışmalara konu olmuştur. Periferik motor sinir çapı spinal kord çıkışından hedef kasa giderken aldığı yol boyunca kademeli olarak azalır. Myelinli bir sinir lifinde lifin kalınlığı sinir ileti hızı ile doğru orantılıdır; sinir lifinin çapı azaldıkça ileti hızı azalır. Sinir çapı, ön boynuzdaki motor sinir gövdesinin boyutu ile orantılıdır (83). Sinir çapının kalınlığı ve ileti hızı, sinir gövdesinin boyutu ile korelasyon göstermektedir. Daha büyük kitleli kaslar olan proksimal kaslar daha kalın lifler ile inerve edilir (7,69,84,85). Henneman'ın Büyüklük İlkesi sayesinde daha küçük bir kasa giden motor liflerin iletim hızının, daha büyük bir kasa giden motor liflerden daha yavaş olduğu bilinmektedir. Henneman ve Olson çalışmalarında ileti hızının akson çapının bir ölçüsü olduğunu bildirmiştir (69). Kliniğimizde de Oğuzhanoğlu ve arkadaşları tarafından yakın tarihte yapılmış deneysel bir çalışmada sıçanlarda gastroknemius kasından kayıtlanan motor ileti hızının aynı periferik sinir

tarafından inerve edilen daha küçük boyutlu bir diğerkas olan interosseöz kastan kayıtlanan motor ileti hızından daha yüksek olduğu gösterilmiştir (7). Yine Oğuzhanoglu ve arkadaşları tarafından insanlarda ulnar sinir üzerinde yapılan çalışmada da bu deneysel çalışma ile benzer sonuçlar elde edilmiştir (86).

Bu amaçla önce kontrol grubunda peroneal sinirin innerve ettiği iki farklı kas grubundan kayıtlama yaparak bu kaslara giden sinir lifi gruplarının rutin iletim parametrelerinde olası bir farklılığı araştırdık. Elde edilen verilerin benzer olması kontrol grubunda TA ve EDB kayıtlı çalışılan sinir lifi grupları arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiş oldu. Diyabetik gruplarda da benzer metodoloji ile elde edilen sonuçlar birbirine yakındı. Tüm bu bulgular, hiperglisemi ya da nöropatik sürecin bu iki farklı lif grubu üzerindeki etkilerinin benzer olduğunu ya da farklı ise bile bu durumun rutin iletilere yansiyacak boyutta olmadığını düşündürmüştür.

Rutin sinir ileti çalışmalarında fark bulunmamasının ardından peroneal sinirin inerve ettiği boyut olarak birbirinden farklı TA ve EDB kaslarının SDTc ve reobaz değerlerini karşılaştırdık. Öncelikle kontrol grubunda bu değerlendirmeyi yaptığımızda farklılık gözlemedik. Hipergliseminin aynı periferik sinirin inerve ettiği görece farklı boyuttaki iki ayrı kas grubu üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla DM-NA grubunda yaptığımız karşılaştırmada da fark bulmadık. DM+NA grubunda ise SDTc değerini daha küçük olan EDB kasında, TA kasından daha yüksek saptadık. Bununla uyumlu olarak reobaz değeri de EDB kasında daha düşüktü. Bu sonuç hipergliseminin uyarılabilirlik üzerine tek başına etkili olmadığını, hatta nöropatik ağrıya neden olan patolojik sürecin ise periferik sinir uyarılabilirliğini etkilediğini göstermiş oldu.

Elde edilen bu sonuçlar aynı zamanda, aynı periferik sinire ait olan görece daha küçük çaptaki liflerin rutin sinir iletim çalışmaları normalken bile, etkilendiklerinin ve bunun SDTc yöntemiyle daha erken dönemde gösterilebileceğinin kanıtıdır. Bu sonuçlarla çelişkili olarak Erdoğan ve arkadaşları diyabetik ratlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmalarında hipergliseminin hem distal hem de proksimal iletim hızlarını benzer şekilde düşürdüğünü, diyabetik sürecin tüm periferik siniri homojen olarak etkilediğini ileri sürmüşlerdir (87). Erdoğan ve arkadaşlarının elde ettiği bu sonuçlar ratlarda hiperglisemiye maruz kalma süresinin daha kısa olması ve bizim

çalışmamıza göre olgu sayısının daha az olması ile ilişkili olabilir. Ayrıca diyabetik polinöropatinin aksonal komponentini incelemek için iletim hızının değerlendirilmesi tek başına yeterli değildir.

Bizim çalışmamız rutin sinir ileti çalışmaları normalden bile periferik sinir segmentinin az da olsa heterojen olarak tutulabileceğini göstermesi bakımından dikkat çekicidir.

Çalışmamızdaki diyabetik grupların HbA1c düzeyleri benzer olmasına rağmen gruplardan birinde hastaların nöropatik ağrı yakınması olup diğer grupta nöropatik ağrı yakınması yoktu. Bu durum hiperglisemi tedavisinin SDTc değeri üzerine etkili olduğunu iddia eden bazı çalışmalara terstir. Misawa ve arkadaşlarının "latent addition" tekniğini kullanarak SDTc ve HbA1c düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla diyabetik hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada hiperglisemi tedavisiyle kalıcı sodyum kanallarında artış olduğunu ancak pasif membran özellikleri üzerine etkisinin olmadığını bildirmiş ve hipergliseminin paradoks olarak düşük SDTc ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (88). Yerdelen ve arkadaşları da çalışmalarında diyabetik hastalarda SDTc değerlerini normalden yüksek bulmuş ancak HbA1c ve SDTc değerleri arasında korelasyon olmadığını bildirmiştir (5). Bu veriler her diyabetik grupta farklı sürecin etkili olduğunu akla getirmektedir. Polinöropati gelişen hastalarda periferik sodyum kanallarında yapısal değişiklikler olduğu düşünülebilir. Bunun sonucu olarak aynı metabolik süreç farklı hastalarda farklı patolojik sonuçlara neden olabilir. Bu durumda hastalar var olan sodyum kanallarının özelliklerine göre diyabetik süreçten farklı etkileniyor olabilirler. Olası bir kanalopatiji göstermeyi hedef alan histolojik çalışmalar daha ileri bilgi sağlayabilir.

Çalışmamızda nöropatik ağrısı olan ve olmayan her iki diyabetik grubun son 3 ayda benzer glisemik seviyede olduklarını gösteren yakın HbA1c düzeyleri olmasına karşın klinik yakınmaları farklıydı. Bu durum diyabetik polinöropati sürecinde sinir hasarı gelişiminde hiperglisemiye yanıtın kişiler arasında değişkenlik göstermesine bağlı olabilir. Erdoğan 2011 yılında yaptığı benzer HbA1c seviyesi ve hastalık süresine sahip polinöropatisi olmayan ve polinöropati gelişmiş diyabetik gruplarda SDTc özelliklerini incelediği çalışmasında polinöropatili grubun artmış

uyarılabilirlik özelliklerine sahip olduğunu göstermiş ve hipergliseminin nöropatik süreç gelişiminde tek mekanizma olmadığını vurgulamıştır (89).

Çalışmamızda nöropatik ağrının da eşlik ettiği diyabetik hasta grubunda periferik sinir uyarılabilirlik artışının yanı sıra yine bu grupta aynı periferik sinirin farklı çaptaki liflerinin diyabetik nöropati sürecinde az da olsa heterojen tutulabildiğini göstermiş olduk.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında olgu sayısının sınırlı olması, SDTc ölçümü üzerinde etkili olabilecek hormonal faktörlerin ekarte edilememesi ve ölçümlerin uzun süre alması sayılabilir.

Diabetes mellitusun toplumdaki yaygınlığı ve ortaya çıkan periferik polinöropatinin hastalar ve sağlık sistemi üzerindeki yükü göz önüne alındığında erken tanı daha önemli hale gelmektedir. SDTc rutin çalışmalara yansımamış ince lif nöropatisinin gösterilmesinde ve periferik sinirin etkilenme sürecini aydınlatmada kullanılabilir. Olgu sayısının artırıldığı, prospektif ve kontrollü çalışmalar daha ileri görüş sağlayabilecektir.

SONUÇ

DM giderek artan sıklığı ve yüksek mortalitesi ile günümüzün en ciddi sağlık sorunlarından biridir. Kalın çaplı myelinli liflerin de dahil olduğu bir diyabetik nöropati varlığında standart sinir iletim incelemesi ile elektrofizyolojik olarak nöropati saptanabilir. Diyabetik nöropatide görece erken ince lif tutulumu nedeni ile bu hastalar nöropatik ağrı yaşarken bile rutin iletim çalışmaları normal saptanabilir. Bu durum diyabetik nöropatik sürecin daha erken tanınabilmesi için ek metod geliştirme çabasına yol açmıştır. Bu metodların çoğunun pahalı ve zor ulaşılabilir olması nedeniyle kullanılabilirliği azdır. Periferik sinir uyarılabilirlik özelliklerini incelemek için geliştirilen birçok test sodyum kanallarının işleyişinden yola çıkarak geliştirilmiştir.

Bugüne kadar yapılmış birçok çalışmada diyabetik hastalarda periferik sinir uyarılabilirlik artışı gösterilmiştir. Bu çalışmada da henüz rutin elektrofizyolojik incelemeler ile anormallik saptanamamasına rağmen ağrı tanımlayan diyabetik hastalarda periferik sinirlerde artmış uyarılabilirliği saptamış olduk. Önceden yapılmış çalışmalara ek olarak periferik sinirin farklı çaptaki liflerinde uyarılabilirlik değişikliklerinin varlığını araştırdığımızda diyabetik olup nöropatik ağrısı olan grupta görece daha küçük boyutlu olan EDB kasının SDTc değerini yüksek saptadık. Aynı periferik sinirin distal ve proksimal segmentlerinde uyarılabilirliği karşılaştırdığımızda ise fark saptamadık.

Çalışmamızda böylece nöropatik ağrının da eşlik ettiği diyabetik hasta grubunda periferik sinir uyarılabilirlik artışının yanı sıra aynı periferik sinirin farklı liflerininin diyabetik nöropati sürecinde az da olsa heterojen olarak tutulabildiğini göstermiş olduk.

KAYNAKLAR

- 1- World Health Organization Diabetes Fact Sheet No:312,September 2006.
- 2- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood glucose control with sulphonylures or insulin compared with conventional treatment and risk of complicationin patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998, Sep 12;352.
- 3- Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. Diabetes Care 2001 Aug;24(8):1448-53.
- 4-Burke D, Kiernan MC, Bostock H. Excitability of human axons. Clin Neurophysiol 2001;112:1575-85.
- 5- Yerdelen D, Koç F, Uysal H, Sarica Y. Strength–duration properties in diabetic polyneuropathy. Diabetes Res Clin Pract 2007 Oct;78(1):56-9.
- 6- Erdoğan Ç, Yücel M, Değirmenci E, Öz O, Akgün H, Odabaşı Z. Nerve excitability properties in early preclinical diabetic neuropathy. Diabetes Res Clin Pract 2011 Oct;94(1):100-4.
- 7- Oğuzhanoğlu A, Erdoğan Ç, Tabak E, Cenikli U. Comparison of conduction velocities of nerve fibers to smaller and larger muscles in rats. Int J Neurosci 2010 Jan;120(1):76-9.
- 8- Diabetes mellitus ve komplikasyonlarının tanı, tedavi ve izlem kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği-2011.
- 9- Satman İ ve TURDEP-II Çalışma Grubu. Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II Çalışması), 2010.
- 10- Özer F. Diabetik Nöropati. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. (Derleyenler) Yenigün M, Altuntaş Y. Nobel Tıp Kitabevleri, 2001, 417-465.
- 11- Pirart J. Diabetes Mellitus and its degenerative complications. Diabetes Care 1978; 252: 168 Region of Turkey. Neuroepidemiology, 17: 30, 1998.

- 12- Thomas PK. Classification of the diabetic neuropathies. In: Textbook of Diabetic Neuropathy, Gries FA, Cameron NE, Low PA, Ziegler D (Eds.), Thieme, Stuttgart, 2003;175-177.
- 13- Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Fieldman EL, Freeman R et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005 Apr;28(4): 956-62.
- 14- Quattrini C, Tavakoli M, Jeziorska M, Kallinikos P, Tesfaye S, Finnigan J, et al. Surrogate markers of small fiber damage in human diabetic neuropathy. Diabetes 2007; 56: 2148-54.
- 15- Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come? Diabetes Care 2008; 31: 255-61.
- 16- Öge E. Periferik Sinirlerin Yaygın ve Çok Odaklı Hastalıklarında Tanı. Klinik Gelişim 2010;91-98.
- 17- Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. Diabet Med 1998;15:508-514.
- 18- Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. Diabetes Care 2004 Jun;27(6): 1458-86.
- 19- Boulton AJ. Painful diabetic neuropathies. In: Handbook of Clinical Neurology. F Cervero, TS Jensen (Eds), Vol.81 (3rd series), Elsevier, 2006, 609-619.
- 20- Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms 2nd ed. Edited by Merskey H, Bogduk N. IASP Press, Seattle, 1994.
- 21- Hansson P. Neuropathic pain:clinical characteristics and diagnostic workup. Eur J Pain 2002;6:47-50.
- 22- Trede RD, Jensen TSI, Campbell JN et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008;70:1630-1635.

- 23- Dworkin RH. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524-34.
- 24- Berger A, Dukes EM, Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with neuropathic disorders. *J Pain* 2004;5:143-49.
- 25- Foley KM. Opioids and chronic neuropathic pain. *N Engl J Med* 2003;348:1279-81.
- 26- Arezzo JC. New developments in the diagnosis of diabetic neuropathy. *Am J Med* 1999;107:9-16.
- 27- Coutax A, Adam F, Willer JC, Le Bars D. Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms. *Joint Bone Spine* 2005;72:359-371.
- 28- William DW Jr. The somatosensory system, with emphasis on structures important for pain. *Brain Res Rev* 2007;55:297-313.
- 29- Lai J, Hunter JC, Porreca F. The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain. *Curr Opin Neurobiol* 2003 Jun;13(3):291-7.
- 30- Catterall EA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 2000, 26:13-25.
- 31- Kazen -Gillespie KA, Argdale DS, D'Andrea MR, Mattei LN, Rogers KE, Isom LL. Cloning, localization, and functional expression of sodium channel B1A subunits. *J Biol Chem* 2000, 275;1079-88.
- 32- Goldin AL, Barchi RL, Caldwell JH, Hofmann F, Howe JR, Hunter JC, et al. Nomenclature of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 2000,28:365-68.
- 33- Rush AM, Brau EM, Elliott AA, Elliott JR. Electrophysiological properties of sodium current subtypes in small cells from adult rat dorsal root ganglia. *J Physiol* 1998,511:771-89.
- 34- Wang W, Gu J, Li YQ, Tao YX. Are voltage-gated sodium channels on the dorsal root ganglion involved in the development of neuropathic pain? *Mol Pain* 2011 Feb 23;7:16.

- 35- Lai J, Gold MS, Kim CS, Bian D, Ossipov MH, Hunter JC. Inhibition of neuropathic pain by decreased express of the tetrodotoxin resistant sodium channel, Na_v 1.8. *Pain* 2002 95;143-152.
- 36- Herzog RI, Cummins TR, Waxman SG. Persistent TTX-resistant Na current affects resting potential and response to depolarization in simulated spinal sensory neurons. *J Neurophysiol* 2001, 86:1351-64.
- 37- Porreca F, Lai J, Blan D, Wegert S, Ossipov MH, Eglen RM, et al. A comprasion of the potential role of the tetrodotoxin-insensitive sodium channels, PN3/SN3 and NaN/SNS2, in rat models of chronic pain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96:7640-44.
- 38- Vivoli E, Di Cesare Mannelli L, Salvicchi A, Bartolini A, Koverech A, Nicolai R, et al. Acetyl-L-carnitine increases artemin level and prevents neurotrophic factor alterations during neuropathy. *Neuroscience* 2010, 167:1168-1174.
- 39- Vanelderen P, Rouwette T, Kozicz T, Roubos E, Van Zundert J, Heylen R, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor in different animal models of neuropathic pain. *Eur J Pain* 2010, 14:e471-479, 473.
- 40- Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999; 353:1959-64.
- 41- Neuropathic pain : Pathophysiology and treatment. Progress in pain resarch and management Vol 21. Edited by Hanson PT, Fields HL, Hill RG. IASP Press, Seattle, 2001, 61-63.
- 42- Yücel A, Cimen A. Neuropathic Pain: mechanisms, diagnosis and treatment *Agri*. 2005 Jan;17(1):5-13.
- 43- Hsieh ST. Pathology and functional diagnosis of small-fiber painful neuropathy. *Acta Neurol Taiwan* 2010 Jun;19(2):82-9.
- 44- Gries FA. Textbook of Diabetic Neuropathy 2002, Clinical features S:199

- 45- McNeely MJ, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel VL, Reiber GE, Smith DG, et al. The independent contributions of diabetic neuropathy and vasculopathy in foot ulceration. How great are the risks? *Diabetes Care* 18, 216–219, 1995.
- 46- Singleton JR, Smith AG, Bromberg MB. Increased prevalence of impaired glucose tolerance in patients with painful sensory neuropathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 1448–53.
- 47- Sumner CJ, Sheth S, Griffin JW, Cornblath DR, Polydefkis M. The spectrum of neuropathy in diabetes and impaired glucose tolerance. *Neurology* 2003 Jan 14;60(1):108-111.
- 48- Brill V. Role of electrophysiological studies in diabetic neuropathy. *Can J Neurol Sci* 1994; 21: 8-12.
- 49- McCarthy BG, Hsieh ST, Stocks A, Hauer P, Macko C, Cornblath DR, et al. Cutaneous innervation in sensory neuropathies: evaluation by skin biopsy. *Neurology* 1995;45, 1848–1855.
- 50- Schwarz JR, Reid G, Bostock H. Action potentials and membrane currents in the human node of Ranvier. *Pflugers Arch* 1995, 430, 382-392.
- 51- Kuwabara S, Misawa S. Pharmacologic Intervention in Axonal Excitability: In Vivo Assessment of Nodal Persistent Sodium Currents in Human Neuropathies. *Current Molecular Pharmacology*, 2008, 1, 61-67.
- 52- Caldwell JH, Shaller KL, Lasher RS, Peles E, Levinson SR. Sodium channel Na(v)1.6 is localized at nodes of Ranvier, dendrites, and synapses. *Proc Nat Acad Sci USA* 2000, 97, 5616-20.
- 53- Bostock H, Rothwell J C. Latent addition in motor and sensory fibres of human peripheral nerve. *J Physiol (Lond)* 1997, 98, 277-294.
- 54- Kuwabara S, Misawa S. Axonal ionic pathophysiology in human peripheral neuropathy and motor neuron disease. *Curr Neurovasc Res* 2004,1,373-79.

- 55- Tamura N, Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Nakata M, Sawai S, et al. Increased nodal persistent Na⁺ currents in human neuropathy and motor neuron disease estimated by latent addition. *Clin Neurophysiol* 2006, 117, 2451-2451-58.
- 56- Ashley Z, Sutherland H, Lanmuller H, Unger E, Li F, Mayr W, et al. Determination of the chronaxie and rheobase of denervated limb muscles in conscious rabbits. *Artif Organs* 2005; 29(3):212-5.
- 57- Boinagrov D, Loudin J, Palanker D. Strength-duration relationship for extracellular neural stimulation: Numerical and analytical models. *J Neurophysiol* 2010;104(4):2236-48.
- 58- Mogyoros I, Kiernan MC, Burke D, Bostock H. Strength duration properties of sensory and motor axons in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 1998, 121, 851-859.
- 59- Bermek E, Nurten R, Tiryaki D, Gökçe S. *Biyofizik Ders Notları Kitabı İ.Ü. Basımevi, İstanbul, 1997.*
- 60- Geddes, LA. Accuracy limitations of chronaxie values. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2004;51(1):176-81.
- 61- Bostock H. The strength-duration relationship for excitation of myelinated nerve: computed dependence on membrane parameters. *J Physiol (Lond.)* 1983, 341, 59-74.
- 62- Nodera H, Kaji R. Nerve excitability testing in its clinical application to neuromuscular diseases. *Clin Neurophysiol* 2006,1902-16.
- 63- Devor M, Keller CH, Deerinck TJ, Levinson SR, Ellisman MH. Na⁺ channel accumulation on axolemma of afferent ending in nerve end neuromas in *Apteronotus*. *Neurosci Lett* 1989, 102, 149-154.
- 64- Devor M, Wall PD, Catalan N. Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction. *Pain* 1992, 48, 261-68.
- 65- Sima AAF, Zhang, W, Li ZG, Murakawa Y, Pierson CR. Molecular alternations underlie nodal and paranodal degeneration in type 1 diabetic neuropathy and are prevented by C-peptide. *Diabetes* 2004, 53, 1556-1563.

- 66- Brismar T. Abnormal Na-currents in diabetic rat nerve nodal membrane. *Diabet Med* 1993, 10 (Suppl. 2), S110-S112.
- 67- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. Pennsylvania: 2000:74-77.
- 68- Henneman E, Olson CB: Relations between structure and function in the design of skeletal muscles. *J Neurophysiol* 1965, 28:581-598.
- 69- Yücel A, Şenocak M. Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *Pain* 2004 Oct;5(8):427-32.
- 70- Preston C, Shapiro B. *Electromyography and neuromuscular disorders: Clinical-electrophysiologic correlations*. Saunders; 3 edition (December 5, 2012).
- 71-Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: A burning problem. *Cleve Clin J Med* 2009 May;76(5):297-305.
- 72- Shun CT, Chang YC, Wu HP, Hsieh ST, Lin WM, Lin YH, et al. Skin denervation in type 2 diabetes: correlations with diabetic duration and functional impairments. *Brain* 2004;127:1593-1605.
- 73- Souayah N, Potian JG, Garcia CC, Krivitskaya N, Boone C, Routh VH, et al. Motor unit number estimate as a predictor of motor dysfunction in an animal model of type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrine Metab* 2009;297.
- 74- Tuncer S, Dalkilic N, Esen HH, Avunduk MC. An early diagnostic tool for diabetic neuropathy: conduction velocity distribution. *Muscle Nerve* 2011 Feb;43(2):237-44.
- 75- Aurilio C, Pota V, Pace MC, Passavanti MB, Barbarisi M. Ionic channels and neuropathic pain: Physiopathology and applications. *J Cell Physiol* 2008; 215: 8-14.
- 76- Bae JS, Kim OK, Kim JM. Altered nerve excitability in subclinical/early diabetic neuropathy: evidence for early neurovascular process in diabetes mellitus? *Diabetes Res Clin Pract* 2011 Feb;91(2):183-9.

- 77- Gold M, Weinreich D, Kim CS, Wang R, Treanor J, Porreca F, et al. Redistribution of Na_v 1.8 in uninjured axons enables neuropathic pain. *J Neurosci* 2003; 23:158-166.
- 78- Kim CH, Oh Y, Chung JM. Changes in three subtypes of tetrodotoxin sensitive sodium channel expression in the automated dorsal root ganglion in the rat. *Neurosci Lett* 2002;323:125-128.
- 79- Krishnan AV, Kiernan MC. Altered nerve excitability properties in established diabetic neuropathy. *Brain* (2005), 128, 1178–1187.
- 80- Said G, Goulon-Goeau C, Slama G, Tchobroutsky G. Severe early-onset polyneuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. A clinical and pathological study. *N Engl J Med* 1992 May 7;326(19):1257-63.
- 81- Kuwabara S, Misawa S, Tamura N, Nakata M, Kanai K, Sawai S, et al. Latent addition in human motor and sensory axons: different site-dependent changes across the carpal tunnel related to persistent Na⁺ currents. *Clin Neurophysiol* 2006; 117:810-4.
- 82- Moore D, Menon P, Vucic S. Clarifying distal axonal properties of the median nerve. *Muscle Nerve* 2012 Apr;45(4):492-9.
- 83- Cullheim S. Relations between cell body size, axon diameter and axon conduction velocity of cat sciatic a-motoneurons stained with horseradish peroxidase. *Neurosci Lett* 1978, 8:17-20.
- 84- Buchthal F, Schmalbruch H. Motor unit of mammalian muscle. *Physiol Rev* 1980, 60:90-142.
- 85- McHanwell S, Biscoe TJ. The sizes of motoneurons supplying hindlimb muscles in the mouse. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1981, 213:201-16.
- 86- Oğuzhanoğlu A, Güler S, Cam M, Değirmenci E. Conduction in ulnar nerve bundles that innervate the proximal and distal muscles: a clinical trial. *BMC Neurol* 2010 Sep 13;10:81.

87- Erdoğan Ç, Cenikli U, Değirmenci E, Oğuzhanoglu A. Effect of hyperglycemia on conduction parameters of tibial nerve's fibers to different muscles: A rat model. *J Neurosci Rural Pract* 2013 Jan-Mar; 4(1): 9–12.

88- Misawa S, Kuwabara S, Ogawara K, Kitano Y, Hattori T. Strength-duration properties and glycemic control in human diabetic motor nerves. *Clin Neurophysiol* 2005 Feb;116(2):254-8.

89- Erdoğan Ç. Comparison of Nerve Excitability Among Diabetics with or without Polyneuropathy with Same HbA1c Levels and Diabetes Duration. *J Diabetes Metab* 2011, S:5.

EKLER

EK-1

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

“Nöropatik Ağrısı Olan ve Olmayan Diyabetik Hastaların Periferik Sinir Uyarılabilirlik Özelliklerinin Karşılaştırılması” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Nöropati diyabetin sık görülen bir komplikasyonudur. Hastalar klinik olarak ayaklarda yanma, uyuşma, ağrı, güçsüzlük gibi farklı semptomlar tanımlarlar.

Emg laboratuvarlarında kullanılan rutin iletim çalışmaları kalın liflerin iletim parametrelerini yansıtır. Bu nedenle gelişmiş bir polinöropati tablosunda bile iletim çalışmaları normal sınırlarda elde edilebilir. Bu durum polinöropatinin değerlendirilmesinde daha farklı yöntemlerin geliştirilmesi gerekliliğini doğurmuştur.

Bu çalışmanın amacı henüz rutin testler ile anormallik saptanamamasına rağmen ağrı tanımlayan diyabetik hastalarda aynı periferik sinir tarafından uyarılan iki farklı boyuttaki kastan kayıtlama yaparak SDTc ve treshold tracking sistemlerini kullanarak periferik sinirin farklı çaptaki liflerinin farklı uyarılabilirlik özelliklerine sahip olup olmadıkları, varsa erken dönem uyarılabilirlik değişikliklerinin gösterilmesidir. Sözü edilen yöntemler daha önce diyabetik polinöropatilerde ve erken diyabetik nöropatide çalışılmıştır. Böylece eski klasik yöntemler ile tutulum var ya da yok olarak adlandırılan sinirlerin daha ayrıntılı incelenmesi, eğer var ise patolojinin daha erken ortaya konabilmesi sağlanabilecektir.

Çalışma için 6 aylık süre öngörülmüş olup çalışmaya ağrı tanımlayan ve tanımlamayan 30’ ar diyabetik hasta ile 30 sağlıklı kontrol alınması planlanmıştır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?

Çalışmaya alınan bireylerde, 1 kez olmak üzere rutin uygulamada diyabetik hastalarda polinöropati taranması için kullanılan klasik metod (her ekstremiteden 1 motor, 1 duysal sinir) ile sinir iletim parametrelerinin çalışılması ve sonrasında alt ekstremitede farklı çapta life sahip iki kasta kayıtlama alınarak SDTC özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bahsedilen yöntemlerde girişimsel işlem söz konusu olmayıp, rutinde de uygulanan şiddette elektrik akımı ile sinir iletim çalışmaları yapılacaktır.

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?

Klasik metodlar ile gösterilemeyen periferik sinir tutulumunun gösterilebileceği bu yöntem sayesinde diyabete bağlı olabilecek sinir hasarının daha erken dönemde tespiti söz konusudur. Bu da ağrı gibi yaşam kalitesini bozan durumlarda daha erken tanı ve tedavi olanağı sağlayacaktır.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz çalışma boyunca hekiminiz tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili tıbbi bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde bilimsel yayınlarda kullanılabilir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Bengi Gedik Topcu

GÖREVİ : Araş. Gör. Dr.

TELEFON : 05063165836

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

PAÜTF Nöroloji Anabilim dalında, Dr Bengi Gedik Topcu tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili **yukarıdaki bilgiler** bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

- a. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.**
- b. Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağını bilincindeyim).**
- c. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.**

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir.

Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Bengi Gedik Topcu, 0506 316 58 36 no’lu telefon ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı’ndan arayabileceğimi biliyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı**Bilgilendiren Uzman Hekim***

Adı soyadı, unvanı:

Adı, soyadı: Yrd Doç Dr Eylem Değirmenci

Adres:
Nöroloji AD

Adres: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fak

Tel:

Tel: 444 0 728 -5677

İmza:

İmza:

Tarih:

Tarih:

EK-2

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

“SAĞLIKLI GÖNÜLLÜLER” İÇİN OLUR BELGESİ

Dr Bengi Gedik Topcu'nun sorumlu araştırmacısı olduğu, “Nöropatik Ağrısı Olan ve Olmayan Diyabetik Hastaların Periferik Sinir Uyarılabilirlik Özelliklerinin Karşılaştırılması” isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır.

Çalışmanın amacı henüz rutin testler ile anormallik saptanamamasına rağmen ağrı tanımlayan diyabetik hastalarda aynı periferik sinir tarafından uyarılan iki farklı boyuttaki kastan kayıtlama yaparak SDTc ve treshold tracking sistemlerini kullanarak periferik sinirin farklı çaptaki liflerinin farklı uyarılabilirlik özelliklerine sahip olup olmadıkları, varsa erken dönem uyarılabilirlik değişikliklerinin gösterilmesidir. Sözü edilen yöntemler daha önce diyabetik polinöropatilerde ve erken diyabetik nöropatide çalışılmıştır. Böylece eski klasik yöntemler ile tutulum var ya da yok olarak adlandırılan sinirlerin daha ayrıntılı incelenmesi, eğer var ise patolojinin daha erken ortaya konabilmesi sağlanabilecektir.

Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, araştırmaya katılan hasta kişiler dışında, sağlıklı kişilere EMG tetkiki yapılmasına gereksinim vardır. Bu sayede, hasta kişilerin verileri, siz sağlıklı kişiler ile karşılaştırılabilecektir.

Bu çalışmaya, “**sağlıklı kontrol grubu**” olarak katılmayı kabul ederseniz, sizden istenen tek şey, 1 kez olmak üzere rutin uygulamada diyabetik hastalarda polinöropati taranması için kullanılan klasik metod (her ekstremiteden 1 motor, 1 duysal sinir) ile sinir iletim parametrelerinin çalışılması ve sonrasında alt ekstremitede farklı çapta life sahip iki kastan kayıtlama alınarak SDTC özelliklerinin incelenmesi için EMG tetkiki yapılmasıdır. Bahsedilen yöntemlerde girişimsel işlem söz konusu olmayıp, rutinde de uygulanan şiddette elektrik akımı ile sinir iletim çalışmaları yapılacaktır.

Çalışma doktorunuz sizden elde edilen sonuçları, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimliğiniz gizli tutulacaktır.

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir.

(Katılımcının Beyanı)

PAÜTF Nöroloji Anabilim dalında, Dr Bengi Gedik Topcu tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana

aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu koşullarla “sağlıklı kontrol grubu” olarak, 1 kez, EMG tetkikinin yapılmasını kabul ediyorum. .

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı: Araş Gör Dr Bengi Gedik Topcu

Adres: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fak Nöroloji AD

Tel: 05063165836

İmza:

Tarih:

EK -3

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KOMİSYONU

Sayı : B.30.2.PAÜ.0.20.05.09/174
Konu :

28.09.2011


Sayın;
Yrd.Doç.Dr.Çağdaş ERDOĞAN
Nöroloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

İlgi: 20.09.2011 tarihli dilekçeniz.

"Nöropatik Ağrısı Olan ve Olmayan Diyabetik Hastaların Periferik Sinir Uyarılabilirlik Özelliklerinin Karşılaştırılması" konulu çalışması 27.09.2011 tarih ve 17 sayılı kurul toplantımızda görüşülmüş olup,

Yapılan görüşmelerden sonra, söz konusu çalışmanın yapılmasında ETİK AÇIDAN SAKINCA OLMADIĞINA, altı ayda bir çalışma hakkında Komisyona bilgi verilmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. S. Simin ROTA
Başkan