



T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

DIYABETİK POLİNÖROPATİDE NÖROPATİK AĞRININ TEDAVİ ÖNCESİ VE  
TEDAVİ SONRASINDA YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meral ÜZEL  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr. İsmet Murat Melek

HATAY-2013

T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

DIYABETİK POLİNÖROPATİDE NÖROPATİK AĞRININ TEDAVİ ÖNCESİ VE  
TEDAVİ SONRASINDA YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Meral ÜZEL  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr. İsmet Murat Melek

TEZ ONAY SAYFASI  
T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

DIYABETİK POLİNÖROPATİDE NÖROPATİK AĞRININ TEDAVİ ÖNCESİ VE  
TEDAVİ SONRASINDA YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Meral ÜZEL  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....

Prof. Dr. Ali ÖZCAN  
Tıp Fakültesi Dekan V.

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

.....

Prof. Dr. A.Taşkın DUMAN  
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

.....

Prof. Dr. İsmet Murat MELEK  
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ

1. Prof. Dr. A.Taşkın DUMAN
2. Prof. Dr. İsmet Murat MELEK
3. Doç.Dr. Emine Esra OKUYUCU
4. Yrd. Doç.Dr. Fidan SÜRGÜN
5. Prof. Dr. Ayşe Dicle TURHANOĞLU

# İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	iV
ŞEKİLLER DİZİNİ	Vi
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	Vii
TEŞEKKÜR	Viii
ÖZET	iX
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Diyabetes Mellitus'un Tanımı	3
2.2.Diyabet Tanı Kriterleri ve Sınıflaması	4
2.3.Tip 2 Diyabetin Etyopatogenezi	7
2.4.Tip 2 Diyabetin Medikal Tedavisi	9
2.5. Diyabette Glisemik Kontrol Hedefleri	11
2.6. Diyabet Komplikasyonları	12
2.7. Diyabetik Nöropati	13
2.7.1.Diyabetik Nöropatide Etyopatogenez ve Patoloji	13
2.7.2.Diyabetik Nöropati sınıflaması	16
2.7.3.Diyabetik Nöropati Semptomlar ve Klinik özellikleri	17
2.7.4.Diyabetik Nöropatide Tanı	22
2.7.5.Diyabetik Nöropati Ayırıcı Tanısı	26
2.8.Ağrı ile İlişkili Diyabetik Nöropatiler	27
2.9.Nöropatik Ağrı Semptom ve Mekanizmaları	29
2.10.Nöropatik Ağrı ve Nörotrofik Faktörler	33
2.11.Diyabetik Nöropatide Tedavi Yaklaşımları	34
2.12.Diyabetik Nöropatide Ağrı Tedavisi	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1.Hasta Seçimi	43
3.2.Verilerin Değerlendirilmesi	43
3.3.VAS(Görsel analog skala)	44
3.4.DN 4(Douleur neuropathic 4 question)	44
3.5.LANSS(Leeds assesment of neuropathic symptoms and signs) Ağrı Anketi	44
3.6.SF-36(Short form) Yaşam Kalitesi Ölçeği	45
3.7.İstatistiksel Analiz	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
7. KAYNAKLAR	68
8. ÖZGEÇMİŞ	76
9. EKLER	77

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: DM ve DiğEr Glukoz Metabolizması Bozuklukları Tanı Kriterleri	5
Tablo2: Aseptomatik Erişkinlerde Diyabet Arama Kriterleri	7
Tablo 3: Oral Antidyabetikler, Etki Mekanizmalarına Göre	10
Tablo 4: Hb A1C ile Ortalama Plazma Glukoz DeğErleri Arasındaki İlişki	11
Tablo 5: ADA ve IDF Kılavuzlarına Göre Glisemik Hedefler	12
Tablo 6: Lif Tipleriyle Birlikte Duysal Nöronlar	19
Tablo 7: Duysal Sinir Fonksiyonlarının DeğErlendirilmesinde Seçilecek Metodlar	20
Tablo 8: Diyabetik Polinöropatide Klinik Evreleme	21
Tablo 9: Nöropati Özürlülük Skoru ( NDS )	24
Tablo 10: Diyabet Dışı Nöropatik Ağrı Nedenleri	26
Tablo 11: Nöropatik Ağrı Semptomları	30
Tablo 12: Nöropatik Ağrı Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar	37
Tablo 13: Hastaların Yaş Ortalaması	48
Tablo 14: Hastaların Cinsiyete Göre Yaş Dağılımı	48
Tablo 15: Diabetik Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	48
Tablo 16: Hastalara Tedavide Kullanılan Farmakolojik Ajanlar ve Oranları	49
Tablo 17: Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası VAS, DN 4,LANSS ve PCS ve MCS Skorları	50
Tablo 18: ENMG’de pozitif PNP saptanan Hastaların Tedavi Öncesi ve tedavi Sonrası PCS ve MCS DeğErleri	52
Tablo 19: Hb A1C değErleri 10’un üzerinde Saptanan Hastaların Tedavi öncesi ve Tedavi Sonrası PCS ve MCS DeğErleri	53
Tablo 20: AKŞ 200 mg/dl’nin üzerinde saptanan Hastaların Tedavi Öncesi ve tedavi Sonrasında PCS ve MCS DeğErleri	53
Tablo 21: VAS değeri 5’in Üzerinde olan Hastaların Tedavi Öncesi ve tedavi Sonrasında PCS ve MCS DeğErleri	54

Tablo 22: LANSS değeri 12 Üzerinde olan Hastaların Tedavi Öncesi ve tedavi Sonrası PCS ve MCS Değerleri	55
Tablo 23: DN 4 Skoru 4'ün Üzerinde Olan Hstaların Tedavi Öncesi ve tedavi Sonrası PCS ve MCS Değerleri	58

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hastaların Cinsiyet Dağılımı	47
Şekil 2: Hastaların ENMG’de pozitif PNP dağılımı	50
Şekil 3:Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası VAS, DN 4 ve LANSS Değerleri	51
Şekil 4: Hastaların Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası PCS ve MCS Değerleri	51
Şekil 5: VAS Değerleri 5’in Üzerinde Olan Hastaların Tedavi Öncesi Oranları	54
Şekil 6: VAS Değerleri 5’in Üzerinde Olan Hastaların Tedavi Sonrası Oranları	55
Şekil 7: LANSS Değerleri 12 Üzerinde Olan Hastaların Tedavi Öncesi Oranları	56
Şekil 8: LANSS Değerleri 12 Üzerinde Olan Hastaların Tedavi Sonrası Oranları	56
Şekil 9: DN 4 Skoru 4’ün Üzerinde Olan Hastaların Tedavi Öncesi Oranları	57
Şekil 10: DN 4 Skoru 4’ün Üzerinde Olan Hastaların Tedavi Sonrası Oranları	57

## KISALTMALAR DİZİNİ

ADA	: Amerikan Diyabet Birliği (American Diabetes Association)
DM	: Diabetes Mellitus
DPN	: Diabetik polinöropati
DN4	: Douleur Neuropathic 4 Questions
ENMG	: Elektronöromiyelografi
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin (Hemoglobin A1c)
HT	: Hipertansiyon
IDF	: Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation).
IFG	: Bozulmuş Açlık Glukozu
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı.
LANNS	: The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
MCS	: Mental Sağlık Skorlama Özeti
MODY	: Genlerin Eriskin Tipi Diyabeti. (Maturity Onset Diabetes Of the Young)
NDS	: Nöropati Özürlülük Skoru
PCS	: Fiziksel Sağlık Skorlama Özeti
SF-36	: Short Form-36
VAS	: Vizüel Analog Skala
WHO	: Dünya Sağlık Teskilatı



## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitime başladığım ilk günden bu yana büyük bir sabır ve özveri ile yetişmemi adım adım takip eden, mesleki disiplin ve bilgi donanımımı kazanmamı sağlayan, bizlere cömertçe sunduğu bilgi ve tecrübenin yanısıra sevgi ve desteğini hep hissettiren, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Taşkın Duman'a; hastalara büyük bir sabır ve ilgi ile hekimlik sanatını uygulamada başarısını örnek aldığım ve tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. İsmet Melek'e; idealist ve başarılı bir bilim insanı aynı zamanda sosyal kimliğini takdir ettiğim sevgili hocam Doç.Dr. Esra Okuyucu'ya; birlikte çok az süre çalışma fırsatı bulduğum ancak bu sürede kendisiyle çalışmaktan büyük bir keyif aldığım, istikrarlı duruşunu takdir ettiğim sevgili hocam Yrd. Doç. Dr. Fidan Sürgün'e sonsuz teşekkür ediyorum.

Ayrıca ihtisas eğitimimde birlikte çalışma fırsatı bulduğum asistan arkadaşlarım Dr. Ali Yavuz Sertpolat, Dr.Murat Güntel ve Dr.Özcan Demetgül'e; servis sorumlu hemşiremiz başta olmak üzere klinikteki tüm sağlık personelimize özverili desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

## ÖZET

### **Diyabetik Polinöropatide Nöropatik Ağrının Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrasında Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi**

**Giriş ve Amaç:** Diyabetik polinöropatili hastalarda nöropatik ağrının yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi bilinen bir gerçektir. Hastaları günlük yaşamında fiziksel, mental ve duygusal açıdan çok yönlü olarak etkileyebilmektedir. Bu çalışma diyabetik hastalarda nöropatik ağrının tedavi öncesi ve tedavi sonrasında yaşam kalitesi üzerine olan etkisinin karşılaştırılması amacıyla planlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya nöroloji ve endokrinoloji polikliniklerine başvuran diyabetes mellitus tanılı 60 hasta dahil edildi. Tüm katılımcılara nörofizyolojik test olarak Elektronöromiyelografi (ENMG); hemogloblin A1C ve açlık kan şekeri düzeyi kan tetkikleri, VAS, LANSS, DN4 skalaları ve SF-36 (kısa form) yaşam kalitesi ölçeği formu uygulandı. Diyabetik polinöropatili hastalarda nöropatik ağrının tedavi öncesi ve tedavi sonrasında yaşam kalitesi üzerine olan etkisi karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Diyabetik polinöropatili toplam 60 hastanın 32 (%53,3)'si kadın, 28 (%46,7)'si erkekti. Hastaların yaş ortalaması  $57,55 \pm 9,61$  idi. ENMG çalışmasında %80 hastada pozitif polinöropati bulguları saptandı. VAS değerleri ortalaması tedavi öncesi 6,98; tedavi sonrasında 4,78 saptandı. DN 4 skala değerlendirmesi tedavi öncesinde 5,56 iken tedavi sonrasında 3,73 idi. LANSS tedavi öncesinde ortalama 13,95; tedavi sonrasında ise 9,65 saptandı. SF 36 yaşam kalitesi ölçeği değerlendirmesinde fiziksel sağlık skorlama özeti (PCS) değerleri tedavi öncesi 39,73 ve tedavi sonrası 44,13 iken mental sağlık skorlama özeti (MCS) değerleri tedavi öncesi 39,35 tedavi sonrasında ise 44,25 olarak saptandı.

**Sonuçlar:** Çalışmamızda diyabetik polinöropatili hastalarda nöropatik ağrının yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkisi gösterilmiştir. Yaşam kalitesi ölçeği değerlendirmesi tedavi öncesi ve tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Diyabetik polinöropati, nöropatik ağrı, SF-36 yaşam kalitesi ölçeği

## ABSTRACT

### **The effect of Neuropathic pain on Quality of Life Before and After treatment in Diabetic Polyneuropathy**

**Background and Aim:** It is a known fact that Neuropathic pain have a negative impact on quality of life on diabetic polyneuropathy patients. This pain can affect the patients' daily life on multi way such as physical, mental and emotinal. This study was planned to compare the neuropathic pain effect on quality of life before and after treatment on diabethic patients.

**Materials and Metods:** Sixty diabetes mellitus patients included to this study, who applied to Norology and Endocrinology out patient clinic. Neuropsychological test. Electronoromiyelography ( ENMG) , Hemoglobine A1C and fasting blood glucose level, and blood test, VAS, LANSS, DN4 scales and SF 36 ( Short form) quality of life scale was applied to all participants. The effect of neuropathic pain on quality of life before and after treatment was compared on diabetic polyneuropathy patients.

**Results:** Total Diabetic polineuropathy patients are 60, 32 of them were female ( 53,3 % ) and 28 of them were male. (46,7 %). The average age of patients were  $57,5\pm 9,61$  Electrophysiological study, 80% of patients had positive findings of polyneuropathy. The average of Pre- treatment VAS result was 6.98 and; Post-treatment was 4,78. DN4 scale rating was 5.56 before treatment, and it was 3,73after treatment. Pre- treatment LANSS average was 13,95, and it was 9,65 after treatment. SF 36's quality of life assesment, which is about physical health summary scale (PCS): Pre- treatment Score was 39,73 and post –treatment score was 44,13. The summary of mental health score (MCS) was 39,25 before treatment and 44,25 after treatment.

**Conclusions:** In our study, the negative impact of neuropathic pain on quality of life in diabetic neuropathy patients are shown. Pre-treatment and post-treatment quality of life scale ratings were significantly different

**Key Words:** Diabetic polineuropathy, neuropathic pain, SF-36 quality of life assesment.

## 1- GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamadığı, sürekli tıbbi bakım gerektiren, kronik bir metabolizma hastalığıdır. Kontrolsüz diyabet, akut ve kronik komplikasyonlar nedeniyle, hem erken ölümlere hem de yaşam kalitesinin bozulmasına yol açar.

Diyabetli hasta sayısının, 2030 yılında 366 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (1). Diyabetle ilişkili nedenlere bağlı olarak, dünyada her yıl 3,8 milyon ölüm olmaktadır (2).

Türkiye genelinde diyabet prevalansı ise %7,2 olarak bulunmuştur (2). Diabetes mellitus temelde endokrin sisteme ait bir hastalık olmakla birlikte, uygulanan tedavi protokolleri ve komplikasyonların tehdit edici etkisi ile hastaların yaşam kalitelerini, iş hayatını, kişiler arası ilişkilerini, sosyal faaliyetlerini, fiziksel ve ruhsal iyilik hallerini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle diyabetik bireylerde yaşam kalitesinin değerlendirilmesi önem kazanmıştır (3, 4).

Diyabetik periferik nöropati, diyabetin en yaygın ve en sık özür lülü ğ e neden olan komplikasyonudur. Morbidite ve mortalite oranı yüksektir. Dünyada, özellikle gelişmiş ülkelerde nöropatinin en yaygın formudur. Diyabetin diğer komplikasyonları arasında en sık hastaneye yatırılma nedenidir ve travmatik olmayan amputasyonların %50-75'inden sorumludur (5). Diyabet tanısı konduğ unda hastaların %10'unda nöropati bulunurken, 20 yılın sonunda bu oran %50 olmaktadır. Tip 2 diyabet tanısı konduktan sonra 9 yıl içinde nöropati başladığını gösteren çalışmalar vardır (6).

Patogeneze yönelik tedavi yaklaşımları içinde en etkili olanı kuşkusuz iyi glisemik kontrolün sağlanmasıdır. Ağrı tedavisinde önerilen ve yeterli klinik kanıta sahip olan çeşitli farmakolojik ajanlar bulunmaktadır. Başlanan tedavinin etkinliği ile başta diyabetik ayak ve otonom nöropati olmak üzere diğer nöropati komplikasyonları açısından düzenli takip ihmal edilmemelidir. Hastalığın tanı ve tedavisinde disiplinler arası işbirliği de son derece önemlidir.

Bireylerin genel sağlık durumunu ve yaşam kalitesini ortaya koymak için çeşitli ölçekler geliştirilmiştir. Genel sağlık ölçekleri içerisinde en sık kullanılanlardan biri; bir jenerik ölçek olan “36 Soruluk Kısa Form (SF- 36)”dur (7, 8)

Nöropatik ağrılı hastaların incelenmesinde anamnez, fizik muayene ve radyolojik incelemeler önemli yer tutar. Anamnezde ağrının niteliği, şiddeti, yerleşimi ve biçimi mutlaka sorgulanmalıdır. Nöropatik ağrının anormal duyularından olan parestezi, dizestezi, hiperaljezi, hiperpati, allodini gibi semptomlar ve ağrının şiddeti çeşitli ağrı skalalarının uygulanması ile saptanabilir.

Bu çalışmadaki amacımız diyabetik polinöropatili hastalarda kullanılan çeşitli skalalarla nöropatik ağrının tedavi öncesi ve tedavi sonrasında yaşam kalitesine etkisini karşılaştırmaktır.

## 2- GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diyabetes Mellitus'un Tanımı

Diabetes mellitus (DM); insülin sekresyonu, insülin etkisi veya her ikisindeki defektlerden kaynaklanan, yağ, protein ve karbonhidrat metabolizması bozukluğuyla birlikte olan, kronik hiperglisemi ile karakterize, multipl etyolojili kronik bir metabolik hastalık olarak tanımlanır. DM' un etkileri çeşitli organlarda uzun süreli hasar, fonksiyon bozukluğu ve yetersizliğini içerir. Klinik olarak karakteristik belirtileri olan susama, poliüri, görme bulanıklığı ve kilo kaybı ile ortaya çıkabilir. En ağır formları ise ketoasidoz ve hiperosmolar nonketotik komadır ve tedavi edilmezse stupor, koma, hatta ölümlle sonuçlanabilir. DM' un uzun vadedeki etkileri, progresif gelişen spesifik komplikasyonlara yol açar. Bunlar mikrovasküler komplikasyonlar (potansiyel körlüğe gidebilen retinopati, renal yetersizlikle sonuçlanabilen nefropati ve nöropati) ve makrovasüler komplikasyonlar (miyokard infarktüsü, inme ve periferik arter hastalığı) olarak 2 grupta incelenebilir. Hipertansiyon ve lipid metabolizması anormallikleri diabetli bireylerde siktir (9) Diyabetik nöropati, diğer periferik nöropati nedenleri dışında, diyabetes mellitus seyirinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik sinir tutulumudur (10).

Distal simetrik polinöropati ve buna bağlı gelişen nöropatik ağrı diyabetik nöropatinin en sık rastlanan klinik formunu oluşturmaktadır. Nöropatik ağrı yıllar boyunca asemptomatik seyredabilen tip 2 diyabette hastayı hekimle karşılaştırabilen ilk semptomlardan biri olarak karşımıza çıkabilmektedir.

## 2.2. Diyabet Tanı Kriterleri Ve Sınıflaması

Amerikan Diyabet Derneği (ADA) 2006 ve 2011'de Diabetes Mellitus tanısı için kriterler oluşturmuştur.

Aşağıda belirtilen ADA kriterlerinden bir tanesinin varlığı Diabetes Mellitus tanısı için yeterlidir. Bu kriterler:

- a. Açlık plazma glikoz düzeyinin 126 mg/dl ve üzerinde saptanması,
- b. İkinci saat tokluk plazma glikozunun 200 mg/dl ve üzeri değerlerde saptanması,
- c. Diabetes Mellitus semptomları ile birlikte olan ve rastgele alınan kanda plazma glikoz değerlerinin 200 mg/dl ve üzeri değerlere sahip olması

Bunlara ek olarak ADA 2006 ve 2011 önerilerine göre açlık plazma glikoz değerleri 100–125 mg/dl ve ikinci saat tokluk plazma glikoz düzeyleri 140–199 mg/dl olan değerler, bozulmuş glikoz toleransı olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca açlık plazma glikoz değerleri 100–125 mg/dl saptanan hastalara, 75 gr glikoz ile oral glikoz tolerans testi yapılması da öneriler arasındadır.

Yukarıda belirtilen kriterlerin yanında ADA 2009 yılı önerilerine göre diyabet ve pre-diyabet teşhisi için kan şekeri düzeyleri yanında, HbA1c değerlerinin de kullanılması yararlı olacaktır. HbA1c değerlerine göre diyabet tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir. Bu kriterlere göre

- a. HbA1c değerleri  $<5,7$  saptanan hastaların diyabet olmadığını,
- b. HbA1c değerleri  $5,7-6,5$  arasında saptanan hastaların prediyabet olduğu,
- c. HbA1c değerleri  $6,5$  ve üzeri saptanan hastaların ise diyabet tanısı aldığı kabul edilir.

Tanı kriteri olarak HbA1c'nin kullanılması hastalara birçok avantaj sağlamaktadır. HbA1c kriterlerinin kullanımıyla; hastaların 3 aylık glisemik düzeyi değerlendirilerek, şeker yükleme testleri ve açlık kanı aldırma gibi daha zor ve hatalı sonuç olasılığı daha yüksek testlere bakılmaksızın, daha fazla sayıda hasta prediyabetik dönemde yakalanarak önleyici tedbirler alınması mümkün olur (11).

**Tablo 1:** DM ve Diğer Glukoz Metabolizması Bozuklukları Tanı Kriterleri

Diyabetes Mellitus (DM)	Rastgele glukoz	$\geq 200$ mg / dl + diabet semptomları
	Açlık glukozu (8 saatlik açlık sonrası )	$\geq 126$ mg / dl
	Oral glukoz tolerans testi 2. saat	$\geq 200$ mg / dl
Bozulmuş glukoz toleransı (IGT)	Oral glukoz tolerans testi 2. Saat	140-199 mg / dl
Bozulmuş açlık glukozu (IFG)	Açlık ( 8 saat açlık sonrası )	100-125 mg / dl

Diyabette doğru bir klinik yaklaşım için diyabetin çeşitli formlarını belli bir çerçeve içinde tanımlayabilen bir sınıflama sistemi son derece gereklidir. Diabetes Mellitus için kabul gören geniş kapsamlı ilk sınıflama 1980’de WHO tarafından yayınlanmıştır ve 1985’ de yenilenmiştir. 2003’de ADA’nin yayınladığı kılavuza (20) göre diyabet 4 klinik sınıfa ayrılmıştır:

Tip 1 DM (mutlak insülin eksikliğine yol açan beta hücre destrüksiyonuna bağlı).

Tip 2 DM (insülin rezistansı ile beraber progresif insülin sekresyon defektine bağlı)

Diğer nedenlere bağlı spesifik diyabet tipleri: Genetik beta hücre fonksiyonu defektleri, insülin etkisinde genetik defektler, ekzokrin pankreas hastalıkları (kistik fibrozis gibi), ilaç veya kimyasal maddelere bağlı (AIDS tedavisinde veya organ transplantasyonundan sonra kullanılan ilaçlar gibi). Gestasyonel DM (GDM) (gebelik sırasında tanısı konan) (12) Diyabetlilerin % 10-15 ’ini tip 1 DM oluşturur. Genetik yatkınlık ve çevresel etkenlerle pankreas beta hücrelerinin ilerleyici harabiyetine bağlı olarak gelişir. Çoğunlukla çocukluk ve adölesan yaşta başlar. Otoimmün (tip 1A) ve (idiyopatik tip 1B ) olmak üzere 2 alt guruba ayrılmaktadır Tip 1A’da pankreas beta hücrelerinin çeşitli bileşenlerine karşı otoantikorlar



bulunurken, Tip 1B de otoimmünite bulguları yoktur ve kanda insülin düzeyleri düşüktür. Tip 1 DM genellikle hızlı gelişir; bazı hastalarda yavaş seyir izler ve yıllar içinde insülin eksikliği artarak oral antidiabetiklere yanıt vermez hale gelir. Bu hastalar yavaş seyirli bir otoimmünite gösterirler (13).

Tüm diyabetlilerin % 90'ını oluşturan tip 2 DM'de insülin direnci gelişimi ve /veya insülin salgılanmasında bozukluk vardır. Çoğunlukla orta yaşlı, şişman ve kadın hastalar olup, bazen genç yaşta başlayabilir. Genç yaşta başlayan hipergliseminin olması, ketozisin yokluğu ve insülin kullanılmadan hiperglisemin düzeltilmemesi durumunda erken başlangıçlı tip 2 diyabet (Matutiy Onset Diabetes of Young, MODY) düşünülmelidir (13)

Ayrıca ilk kez gebelik sırasında ortaya çıkan gestasyonel diyabet ve pankreas hastalıkları, sürrenal ve hipofiz bezi hastalıkları, endokrin sistemle ilişkili genetik sendromlar, kortikosteroid ve tiazid gibi bazı ilaçların kullanımına bağlı sekonder diyabet gelişebilmektedir (2).

Gestasyonel diyabet (GDM) gebelikte ortaya çıkan glukoz intoleransıdır ve doğum sonrasında tamamen düzelir. Ancak GDM 'lu kadınların % 50 sinde, takip eden 10 yıl içinde tip 2 diyabet gelişebileceği göz ardı edilmemelidir (14).

Mikrovasküler komplikasyonlar, yalnız aşikar diyabette değil, bozulmuş glukoz toleransı döneminden itibaren görülebilmekte, patolojik süreç tanıdan yıllar önce başlamaktadır. Bu nedenle diyabetin erken tanısı ve riskli bireylerin taranması büyük önem taşır. Tablo 2 de diyabet açısından riskli bireylerin özellikleri ve diyabet tarama kriterleri yer almaktadır. Yeni tanı konulan diyabetiklerde nöropati prevalansının % 10 düzeyinde bulunması, erken tanının önemini vurgulamaktadır.

**Tablo 2:** Asemptomatik Erişkinlerde Diyabet Arama Kriterleri

A- Vücut kitle İndeksi  $\geq 25$  kg / m<sup>2</sup> olan ve aşağıdaki risk faktörleri bulunan tüm erişkinlerde diyabet aranmalıdır.

- Sedanter yaşam
- 1.derece akrabalarda diyabet
- Makrosomik bebek veya GDM
- Hipertansiyon ( $\geq 140 - 90$  mmHg )
- Düşük HDL ( 35 mg / dl ) ve yüksek trigliserid ( $\geq 250$  mg / dl )
- Kardiyovasküler hastalık
- Polikistik over sendromu
- IFG veya IGT

B-  $\geq 45$  yaşındaki tüm bireylerde diyabet aranmalıdır.

C- Normal glukoz metabolizması saptanması durumunda test en az üç yılda bir tekrarlanmalıdır.

GDM, gestasyonel diabetes mellitus; IGT, bozulmuş glukoz toleransı; IFG, bozulmuş açlık glukozu

### **2.3. Tip 2 Diyabet Etyopatogenezi**

Toplumda en sık rastladığımız diyabet tipidir. Genellikle 45 yaş üzerinde ilk yakınmalar başlar, kronik seyirlidir ve sinsi gidişlidir. Hastaların hekime ilk başvurma nedenleri polidipsi, poliüri ve polifaji gibi yakınmalardan ziyade görme bozuklukları, el ve ayaklarda uyuşukluk veya fasiyal sinir paralizi gibi kronik komplikasyonlar mevcuttur. Hastaların çoğu obezdir. Aile öyküsü hemen hepsinde alınabilmesine karşılık, hastalık henüz tek bir genetik zemine oturtulamamıştır.

Diabetik ketoasidoz koması şiddetli enfeksiyon veya mezenter arter embolisi gibi acil bir durum olmadıkça gelişmez. Bu hastalarda daha sık görülen koma, yeterli sıvı alınmamasına bağlı gelişen hiperglisemik hiperosmolar non-ketotik komadır (15). Çevre faktörleri ile genetik faktörler şu üç mekanizma ile tip 2 diyabete yol açarlar (16, 17)

- a) Periferik dokularda insülin direnci
- b) Pankreastan insülin salınım kusuru
- c) Karaciğerde glikoz üretiminin artması

Bu hastalarda temel bozukluk insülinin fizyolojik etkilerine karşı periferik dokularda, özellikle de çizgili kaslarda direnç gelişmesidir. İnsülin direncini oluşturabilen veya arttırabilen etkiler arasında yaşlanma, sedanter yaşam, obezite, psişik ve fiziksel stresler, glukokortikoid, seks hormonu yapısındaki ilaçlar, akromegali, cushing hastalığı ve benzeri endokrinopatiler, gebelik, glikoz toksisitesine yol açan uzun süreli hiperglisemi ve genetik yatkınlık bulunur.

Tip 2 Diyabette beta hücrelerinin kan şeker düzeyine yanıtı anormaldir. Ancak yapılan deneyler hasta beta hücrelerinin nörojenik uyarılara, oral antidiyabetiklere ve sekretine karşı insülin yanıtının bozulmamış olduğunu göstermiştir.

Tip 2 diyabette özellikle glikoza karşı erken insülin yanıtında bir bozukluk mevcuttur ve beta hücresi glikozu tanımakta güçlük çeker. Gençlerde ortaya çıkan erişkin tipi diyabette (MODY) ve klasik Tip 2 diyabetli olguların bir kısmında genetik olarak belirlenen glikokinaz enzim eksikliği bu bozukluğa neden olur.

Karaciğerden glikoz üretiminin artması kısmen insülin eksikliğinden ve bunun sebep olduğu glukagon fazlalığından, kısmen de insülinin etkisizliğinden kaynaklanır. Bu bozukluğun sonucu olarak açlık hiperglisemisi gelişmektedir. Tip 2 Diabetes mellitus üç evreye ayrılır (17).

Preklinik evre: Beta hücre fonksiyonları normal olduğundan bu evrede, periferdeki insülin direnci nedeniyle normale göre daha fazla insülin salınarak (hiperinsülinemi) aşılmaya çalışılmakta ve böylece bir süre normal glikoz toleransı sürdürülmektedir. Bu dönemde kan glukozu normal düzeydedir. OGTT normaldir. Bozulmuş glikoz toleransı dönemi: Aşırı çalışan beta hücrelerinde bitkinlik ve salgı

yetmezliği gelişir. OGTT patolojik olmuştur. Açlık glisemisi normal olduğu halde OGTT’de ikinci saat değeri 140 mg/dl’nin üstüne çıkmaktadır. Bu dönemde de hiperinsülinemi devam etmekle birlikte periferik direnci aşamamaktadır. Bu dönemde kroner arter hastalığı için risk faktörleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi, HDL–kolesterol düşüklüğü sık görülür ve bu nedenle makrovasküler komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Preklinik ve bozulmuş glikoz toleransı evrelerinin ikisine birden “kompanse periferik insülin direnci” dönemi denir. Kompense dönemde insülin direncine sahip olan non-genetik faktörler azaltılabilirse aşıkar diyabet ortaya çıkışı da geciktirilebilir. Kompense dönemden aşıkar diyabete geçişin ortalama 10-20 yıl olduğu düşünölmektedir.

**Aşıkar Diyabet:** Bu döneme geçişte üç önemli mekanizma işler. İlki ve en önemlisi beta hücre sayı ve salgı fonksiyonunda azalmadır. Bunu genetik belirlese de, hiperglisemi ve artmış yağ asitlerinin toksik etkisi de beta hücre fonksiyonlarını bozabilmektedir. İkinci mekanizma karaciğer glikoz üretiminin artmasıdır ki bu bozulmuş glikoz toleransı döneminde genelde normaldir. Üçüncü mekanizma ise periferik insülin direncinin giderek artmasıdır.

#### **2.4. Tip 2 Diyabette Medikal Tedavi**

Diabetes Mellitus tedavisinde hastanın yakınmalarını gidermek, geri dönüşümsüz hasarları önlemek, büyüme ve gelişmenin düzenini korumak, gebelik ile ilişkili sorunları gidermek ve hastanın yaşam kalitesini arttırmak temel hedeflerdendir. Hastanın eğitimi, diyet, egzersiz ve fiziksel aktivitenin arttırılması, oral antidiyabetik ilaçlar ( sülfanilüreler, biguanidler, alfa glikosidaz inhibitörleri vb ) veya insülin kullanımı ile kan şekerinin regüle edilmesi tedavide hedefe ulaşmada temel prensipleri oluşturmaktadır.

**Tablo 3:** Oral antidiabetikler etki mekanizmalarına göre

İnsülin salgılatıcılar ( sekretogoglar)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sülfanilüreler</li><li>• Benzoik asit türevleri</li></ul>
İnsüline duyarlılığı artıran (sensitizerler)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Biguanidler</li><li>• Thiazolidinedion türevleri</li></ul>
Glukozun emilemini yavaşlatan	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alfa glikozidaz inhibitörleri</li></ul>

Tip 2 diabetli hasta obez ise, periferik insülin direncini kırmak için öncelikle biguanid grubu bir ilaç düşünülmelidir. Glikoz emilimini azaltan ve iştah kesici etkisi de olan Acarbose yanına ilave edilebilir. Zayıf tip 2 diabetli hastada ise insülin eksikliği ön planda düşünülerek, insülin sekresyonunu arttırma özelliği ön planda plan sülfanilüreler tercih edilirler. Acarbose yine ilave edilebilir. Oral antidiabetiğe primer veya sekonder yanıtızsızlığı olan kişiye insülin başlanabilir. Bunun yanında sülfanilüre veya acarbose ek olarak verilebilir. Sonuçta tedavi rejimi hastaya göre düzenlenir.

Tip 2 Diabette İnsülin Tedavisi Endikasyonları :

- OAD ile iyi metabolik kontrol sağlanamaması
- Aşırı kilo kaybı
- Aşırı hiperglisemik semptomlar
- Akut MI
- Akut ateşli, sistemik hastalıklar
- Hiperozmolar veya ketotik koma (DKA, HHD)

Glikozile Hemoglobin ve HbA1c

Glikozile hemoglobin, glycosylated hemoglobin, HbA1c veya HbA1 terimlerinin hepsi de “nonenzimatik” olarak glukoz kalıntısı ilave edilmiş hemoglobini tanımlamak üzere kullanılmıştır.

Kırmızı kan hücresi ile temas halinde bulunan dolaşımdaki glikoz konsantrasyonunun miktarı, glikozillenmiş hemoglobin miktarını etkilemektedir. Bu nedenle diyabette görülen hiperglisemi, diyabet hastalarındaki glikozillenmiş hemoglobin oranında artışa neden olmaktadır.

Günümüzde, diabetik hastalarda, glisemik kontrolün göstergesi olarak en fazla kullanılan testtir ve aynı zamanda diabet komplikasyonlarının gelişme riskinin bir göstergesidir.

Tedavi hedefi olarak ADA, HbA1c konsantrasyonunun < %7 tutulmasını, >%8 ısrar eden HbA1c konsantrasyonlarında, tedavi rejiminin gözden geçirilmesini önermektedir. 1 Tüm diyabet hastalarında düzenli HbA1c takibi yapılması gereklidir.

HbA1c'de her %1 değişim ortalama plazma glukozdeğeri olarak ~35 mg/dl karşılık gelmektedir. HbA1c test sonuçları ile ortalama plazma glukoz değerleri arasındaki ilişki Tablo'da verilmiştir (18, 19).

**Tablo 4:** HbA1c İle Ortalama Plazma Glukoz Değerleri Arasındaki İlişki

HbA1c(%)	5	6	7	8	9	10	11	12
Ortalama plazma glukoz(mg/dl)	100	135	170	205	240	275	310	345

## 2.5. Diyabette Glisemik Kontrol Hedefleri

Tip 1 ve tip 2 diyabetin klinik seyir ve tedavi şekilleri arasında farklılıklar olmasına rağmen metabolik hedefler ortaktır. Tablo 5 ' te glisemik kontrol hedefleri yer almaktadır.

Her iki diyabet tipinde de, mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde tetiği çeken faktör hiperglisemidir ve normale yakın glukoz kontrolü gerek nöropatinin, gerekse diğer mikrovasküler komplikasyonların önleme ve tedavisi için ön koşuldur (20). Ancak, yine de tedavi hedefleri her hasta için yeniden değerlendirilmeli ve klinik özelliklere göre belirlenmelidir.

**Tablo 5:** ADA ve IDF klavuzlarına Göre Glisemik Hedefler

	ADA	IDF
HbA1c	< % 7	< % 6.5
Açlık kapiller glukoz	70 – 130 mg / dl	< 100 mg / dl
Pik postprandiyal kapiller glukoz	<180 mg / dl	< 140 mg / dl

## 2.6. Diyabet Komplikasyonları

Hastalığın seyri sırasında gerek hastalığın temel özelliklerinden olan hiperglisemi ve birtakım kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan toksik maddelere, gerekse tedavinin yan etkilerine bağlı olarak akut ve kronik komplikasyonlar gelişmektedir (21).

Akut Komplikasyonlar:

- Ketotik hiperglisemik koma
- Non-ketotik hiperglisemik koma
- Hipoglisemi

Kronik Komplikasyonlar:

- Makroanjiopati
  - a. Koroner arter hastalığı
  - b. İnme
  - c. Amputasyon
- Mikroanjiopati

a. Retinopati

b. Nefropati

c. Nöropati

## 2.7. Diyabetik Nöropati

Diyabetik nöropati, klinik olarak aşikar olabildiği gibi subklinik olarak da seyredabilen, periferik nöropatiye neden olabilecek diğer faktörlerin olmadığı sadece diyabetes mellitus zemininde gelişen bir hastalık olarak tanımlanır. Periferik sinir sisteminin somatik ve veya otonomik kısımlarına ait bulguları içerir.

Nöropatinin oluşmasında etyopatogeneizde hiperglisemi, diyabetin süresi, ileri yaş, hipertansiyon, hipoinsülinemi, hiperinsülinemi vardır. Bunlar dışında bazı bağımsız risk faktörleride etyolojide suçlanmıştır; sigara ve alkol kullanımı, uzun boylu olmak, albüminüri, vücut kitle indeksi, trigliserid, kolesterol ve genetik faktörlerden söz edilir. Erkeklerde, kadınlara oranla diyabete bağlı nöropati daha sıktır (22).

Diyabetin en sık görülen mikrovasküler komplikasyonu diyabetik nöropatidir. On yılı aşkın bir süredir diyabeti olanların en az yarısında nöropati saptanmaktadır (23). Diyabetik hastalarda makroanjyopati, albümin ekstresyon oranı ve HgbA1c oranı kontrol altına alınmış olsa bile nöropatisi olan hastalarda mortalite oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Diyabetik hastaların diabetes mellitus tanısı aldıkları ilk yılda polinöropati oranı % 7 bulunurken, 25 yıllık izleme sonucu polinöropati önlenemez bir şekilde % 50'ye çıkmıştır. Bu klinik değerlendirmeye EMG ve diğer yardımcı testlerde eklendiğinde diyabetes mellitusta polinöropati oranı % 60'ın üzerine çıkmaktadır. Bu orana subklinik polinöropatilerde eklendiğinde % 90'lara çıkmaktadır (20).

### 2.7.1. Diyabetik Nöropatide Etyopatogenez ve Patoloji

DM'de patogenez oldukça karışık ve çok etmenlidir. Son yıllara dek DM'ye bağlı nöropatide iskemi ve metabolik kontrol bozukluğu iki ayrı neden olarak gösterilmiştir.



Sinirlerin vasa nervorumlarındaki mikroanjiopati PNP'deki iskemik durumu, hipergliseminin yaptığı metabolik değişmeler ve özellikle sorbitol yolu üzerindeki mekanizmalar ile açıklanmaya çalışılırdı. Son yıllarda metabolik ve vasküler kuramlar birleştirilerek senteze gidilmeye çalışılmaktadır. Diyabetik PNP'nin tüm formlarını ele alacak olursak başlıca 5 önemli patogenez üzerinde durmak gerekecektir.

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

İlk üç patogenez özellikle simetrik duysal PNP için geçerlidir. Buna karşılık proximal asimetrik motor PNP ile akut pandisotonik PNP'nin immün aracılı mekanizma ile oluştuğu öne sürülmektedir.

Kronik hiperglisemi patogenezin anahtarı görevini taşımaktadır. Burada genetik yatkınlığa bağlı vaso nervorum anormallığı ve mikrovasküler komplikasyonları da birlikte düşünmek gerekecektir. Sinir içindeki metabolik anormallikler başlıca 5 grup içinde toplanmaktadır.

**1. Polioli yolu:** Glukoz artışı sonucu sinir lifi ve çevresinde polioli yolu akışında bir artışa yol açar. Sorbitol ve fruktoz artışına yol açan bir takım reaksiyonlar sonucunda sinir içinde sorbitol ve fruktoz birikimi sinir dokusunda harabiyete yol açar.

a) Sinir dokusu ve mikroçevresindeki nitrikoksit (NO)'in azalmasına neden olur, bu durum sinir lifi kan akışının azalmasına yol açar ve sinir lifi iskemi altında kalır.

b) Polioli aktivitesi artışı diyabette görülen myoinositol azalması ile ilişkilidir ve myoinositol azalması periferik sinir membranında önemli rol oynayan Na-K-ATP ase enziminde azalmaya yolaçar. Bu enzim sinir iletimi ile yakından ilişkilidir. Sonuç olarak iletim hızı azalır. Bununla ilgili olarak Tip I diyabetteki insülin eksikliği ve

Tip II diyabette insüline direnç, periferik glukoz alımında azalmaya yol açar. Glukoz enerji kaynağı olarak yeterli miktarda olmadığından aerobik glukoz azalır ve bu da ATP azalmasına yol açar.

c) Poliöl yolu aktivite artışının bir başka sonucu da direkt veya dolaylı olarak protein glikolizasyonuna katkıda bulunmasıdır. Örneğin sinir liflerinde biriken fruktoz, glikozilasyonu çok daha aktif hale getirir. Bu biyokimyasal olayda sinir proteinlerinde bir bozulma ile “Advanced glycosylation endproducts” veya kısaca AGE denen metabolik ara ürünler ortaya çıkar. AGE’ler bir yandan kan akışını azaltırken daha uzun dönemde vasa-nervorumda ve sinir lifinde yapısal bozukluklara yol açar.

**2. Myoinositol azalması:** Hiperglisemi sinir myoinositolünde bir azalmaya yol açar. Myoinositol normalde ikinci ulaklar yoluyla Na-K-ATP az enzimine ve sinir iletiminde etkilidir (poliöl yolu artması ile ilgili olarak) böylece sinir lifinde iletimin azalması ve diğer anormalliklere katkıda bulunur. Ancak myoinositolün azalmasının polinöropati oluşumunda büyük ve önemli bir rolü olmadığı sanılmaktadır.

**3. Esansiyel yağ asidi metabolizması bozukluğu ve oksidatif stres:** Hiperglisemi sinir kan akışını azaltırken ve endonöral hipoksi meydana getirirken; oksidatif stres ile sinir hücreleri ve membranlarında yıkım meydana gelmektedir. Periferik sinirde sitozolik ve lipofilik antioksidan maddeler doğal olarak bulunurlar. Serbest radikallerin başlatılması ve zincirleme reaksiyonun oluşmasına karşı koruyucu maddelerdir. En önemliler süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidazdır. Diyabette serbest radikallerin oluşmasında en önemli nedenler: İskemi, hiperglisemi, mitokondrial akışta artma, katekolamin oksidasyonu ve immunedir.

**4. İyon kanal disfonksiyonu:** Nöron membranının bütünlüğü gibi membrandaki iyon kanallarının fonksiyonu da diabetin tehdidi altındadır. Özellikle Ca kanal disfonksiyonu hücre ölümü üzerinde kritik öneme sahiptir.

**5. Sinir büyüme faktörleri:** Birincil duysal nöron gibi uzun seyirli nöronlarda sinir büyüme faktörlerinin varlığı çok önemlidir. Değişik türde proteinlerin sentezinin düzenlenmesi sinir içinde oluşan nörotrofik faktörler yolu ile olur ve bu maddeler retrograd aksonal akış ile hücre içine yol alır. Bu şekilde hedef hücrenin doğası ve aktivitesi devam ettirilir. Nörotrofik faktörlerden en çok bilineni nevre growth factor (NGF)'dür. NGF verilmesi ile deneysel olarak duysal nöronlarda substance P, taşıkininler, kalcitonin-gene related peptid artışı saptanmıştır ve aksonomi olmuş hücrelerde NGF verilmesi duysal ganglion hücresinde düzelmeye yol açar (22).

DM'ye bağlı nöropati ile ilgili ilk yayınlar periferik sinirde özellikle distal tutulumlu dejeneratif değişikliklere dikkat çekerken, daha sonraları bazı yazarlar asıl değişikliğin dorsal kök ve spinal korda olduğunu yayınlamışlardır. 1929 yılında Woltman ve Wilder'in esas patolojinin periferik sinirde olduğuna tekrar dikkati çekmesinden beri bu görüş hala geçerliliğini korumaktadır (22, 24).

Diyabetik polinöropatinin en yaygın olan distal simetrik polinöpatinin patolojisi daha sık görülmesi ve çok araştırılması nedeniyle en iyi açıklanmıştır. En belirgin bulgu miyelinli sinir liflerinin kaybıdır. Ayrıca kalan aksonların segmenal demiyelinizasyon ve remiyelinizasyonu sinir lifi preparatlarında gösterilmiştir. Bu bulgular aksonal dejenerasyonun basit bir göstergesi olmayacak kadar şiddetli ve yaygındır. Nadiren, tekrarlayan demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon schwann hücrelerinde ve fibroblastlarda soğan kabuğu görünümüne yol açar, tekrarlayan enflamatuvar nöropatilerde olduğu gibi. Miyelinsiz lifler de birçok numunede azalmış bulunur. Benzer lezyonlar posterior köklerde ve spinal kordun posterior kolumnlarında, komünikan dallarda ve sempatik ganglionlarda da bulunur. Elektron mikroskopunda, intranöronal kapillerlerin bazal membranları kalınlaşmış ve duplike olmuşhalde görülür (25).

### **2.7.2. Diyabetik Nöropati Sınıflaması**

Diyabetik nöropati, tek bir nörolojik klinik tabloya değil, çeşitli dağılımda periferik sinir tutulumlarına neden olabilmektedir. Diyabet seyri sırasında gelişen nöropati tablolarını ayırd etmek, bu nöropatilerin tedavisi açısından önem taşımaktadır (22).

## I.Simetrik Jeneralize PNP

### 1. Kronik PNP

- Distal sensorimotor PNP
- Otonomik PNP
- Konik inflamatuvar demiyelizan PNP ile kombinasyon

### 2. Akut PNP

- Akut ağrılı duysal PNP
- Hiperglisemik PNP
- Kaşektik PNP
- Hiperinsülin PNP

## II. Asimetrik Multifokal PNP

### 1. Proksimal diyabetik PNP (Diyabetik amiyotrofi-Lumbal radiküloplexopati)

### 2.Trunkal PNP (Trokolomber radikülopati)

## III. Diyabetik Mononöropatiler

### 1.Kranial nöropatiler

### 2.Extremite nöropatileri

### 3.Mononöropati multiplex

### **2.7.3. Diyabetik Nöropati Semptomlar ve Klinik Özellikleri**

Duyusal semptomlar erken dönemde ortaya çıkar. Küçük liflerin tutulumuna bağlı karıncalanma, uyuşma tarzı semptomlar verir. Hastalar ayaklarında ve bacaklarında, ilerleyen dönemlerde ellerde ve ön kol distalinde genellikle geceleri

artan şiddetlerde yanıcı karakterde ağrılardan şikayet eder. Muayenelerinde ağrı ve ısı duyuları bozuktur. Vibrasyon ve eklem pozisyon duyuları rölatif olarak korunmuştur. Distallerde hafif kas güçsüzlüğü olabilir, daha çok ellerin ve ayakların interensek kasları etkilenmiştir. Semptomlar olmasa bile ashil refleks kaybı saptanabilir Küçük fibrillerin tutulumuna sıklıkla semptomatik otonomik nöropatide eşlik eder (26).

Distallerde ağrı ve ısı duyusunun kaybıyla geç dönemde rekürren ayak ülserleri ve nöropatik eklem dejenerasyonuna neden olur. Kronik ayak ülserleri diyabetin ciddi komplikasyonlarından olup, küçük fibril nöropatisinin baskın olduğu veya hem ince hem geniş duyuşal fibrillerin etkilediği hastalarda ortaya çıkar. Sıklıkla malloellerde, topukta ve başparmaktadır. Eşlik eden otonomik nöropatinin varlığında bu ülserlerin ortaya çıkışı kolaylaşır. Parmaklarda deformiteler gelişir, basınca maruz kalan kısımlarda plantar ülserler oluşur. Otonomik liflerin tutulumuna bağlı sempatik inervasyonun bozulduğu olgularda kan akımı artışına bağlı nöropatik ödem ortaya çıkar ve ayaklar sıcaktır.

Geniş fibrillerin hasarı dokunma, basınç, vibrasyon ve eklem pozisyon duyusu ile derin tendon reflekslerinin kaybına neden olur. Duruş ve yürüyüş ataksisi gelişir. Bulgular hasta gözlerini kapattığında ve geceleri belirginleşir. Romberg testi pozitifdir.

Uzun aksonlar nöropatik hasara karşı daha duyarlıdır ve semptomlar genellikle alt ekstremitenin, nadiren de kolların distalinden başlar. Miyelinsiz C, ince miyelinli A $\delta$ , kalın miyelinli A $\alpha$  ve A $\beta$  tipi nöronların tutulumu tipiktir. Bu liflerin hangi sırayla etkilendiği kesin olarak bilinmemekle birlikte, ince liflerin daha erken tutulduğuna ve nöropatik ağrının, sensoriel kayıplardan ve sinir ileti hızı azalmasından önce geliştiğine ilişkin kanıtlar bulunmaktadır (27, 28).

Distal simetrik polinöropati sinsi başlar, eldiven-çorap paterninin izlediği simetrik sensoriyel polinöropati formundadır. Seçici olarak nonmiyelinize “C lifleri” ve küçük miyelinize “A delta lifleri” yanıcı ve dizestetik tipte ağrıya neden olmakta ve sıklıkla ayakta buna hiperaljezi ve allodini eşlik etmektedir (29).

Miyelinize ve nonmiyelinize olmak üzere iki tip sinir lifi tanımlanmıştır. Her ikisi de Schwann hücreleriyle çevrilidir ve nöroekdodermden köken alırlar. Sinir lifleri lif çapı ve iletim hızlarına göre sınıflandırılırlar. Alfa lifleri 13-20 mikrometre

apında, miyelin kılıfına sahip ve propriosepsiyondan, beta lifleri 6-12 mikrometre çapında, miyelinize, propriosepsiyon, vibrasyon ve basınç duyusundan, delta lifleri 1-5 mikrometre çapında, miyelinize, mekanik ve keskin duyudan ve son olarak C lifleri 0,2-1,5 mikrometre çapında, nonmiyelinize, termal ağrı ve mekanik yanıcı ağrıdan sorumludur (Tablo 2).

**Tablo 6:** Lif tipleriyle birlikte duyuusal nöronlar

<b>Lif Tipi</b>	<b>Büyüklük</b>	<b>Modalite</b>
A-alfa (I)	13-20 mikrometre Miyelinize	Ekstremitte propriosepsiyon
A-beta (II)	6-12 mikrometre Miyelinize	Ekstremitte propriosepsiyon Vibrasyon Basınç
A-delta (III)	1–5 mikrometre Miyelinize	Mekanik keskin ağrı
C (IV)	0,2–1,5 mikrometre Nonmiyelinize	Termal ağrı Mekanik yanıcı ağrı

Bir diğer gösterimde, lif özellikleri yanı sıra her lif tipi için kullanılan kantitatif duyu testleri ve elektrofizyolojik çalışmada değerlendirilebilecek laboratuvar verileri aynı tabloda verilmiştir (30).

**Tablo7:** Duysal Sinir Fonksiyonlarının Değerlendirilmesinde Seçilecek Metodlar

Lifler	Duyu	Klinik	QST	Laboratuvar
A $\beta$	Dokunma	Yün parçası	Von Frey filamanları	Sinir ileti çalışmaları SEP
A $\delta$	Vibrasyon, İğne batması, Keskin ağrı, Soğuk	Diapazon (128 Hz) Tahta kokteyl stik Termoroler	Vibrametre Ağırlık İğne Termotest	Nosiseptif refleksler LEP
C	Yanma, Yanıcı ağrı	Termoroler	Termotest Termotest	LEP

QST: Kantitatif duyu testi; SEP: Somatosensoriyal uyartılmış potansiyeller; LEP: Laser uyartılmış potansiyeller

DPN 'nin belirgin özelliği, sensoriel semptomların, motor tutulumla ilişkin yakınmalardan çok daha erken görülmesidir. Sensoriel 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, elektrikleşme, elektrik çarpması, zonklama, sıkıştırma, diken ve 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 semptomlarda bulunabilir (23, 31, 32).

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 (33).

**Tablo 8:** Diabetik Nöropati Klinik Evrelemesi

<b>Nöropati Evresi</b>	<b>Özellikleri</b>
<b>NÖROPATİ YOK</b>	Belirti ve bulgu yok
<b>KLİNİK NÖROPATİ</b>	
Kronik Ağrılı	Geceleri artan yatma, batma, iğnelenme şeklinde ağrılar belirgin his kaybı  Reflekslerde azalma/ kayıp
Akut Ağrılı	Benzer semptomlar ( sıklıkla hiperestezi )  Kötü kontrollü diyabetiklerde insülin başlanmasını takiben gelişebilir  Bulgu çok az / yok
Tam veya kısmi his kaybı ile ağrısız	Hissizlik / keçeleşme var veya hiç semptom yok  His azalması / kaybı, ısıya duyarlılık kaybı, refleks kaybı, ağrısız yaralanma riski
<b>GEÇ KOMPLİKASYONLAR</b>	Nöropatik deformite, ayak ülserleri, nontravmatik amputasyon



#### 2.7.4. Diyabetik Nöropatide Tanı

Diyabetik nöropati tanısı için periferik sinir disfonksiyonuna ait yakınma, bulgu, patolojik kantitatif sensoryel test veya patolojik kantitatif otonomik testlerden en az ikisi bulunmalı, araştırmalar için bu ikisinden biri elektrofizyoloji veya kantitatif testlerden biri olmalıdır.

Diyabetik nöropatili hastalar özellikle alt ekstremitelerde distallerde duysal yakınmalar ile hekime başvururlar. Genellikle yapılan nörolojik muayenede eldiven çorap tarzı duyu kusuru, hiporefleksi veya arefleksi, vibrasyon duyusu algı eşiğinde yükselme, özellikle ayak intrensek kaslarında ılımlı atrofi ve zaaf saptanır.

#### Ağrının Sorgulanması

Ağrı skalaları tek veya çok boyutlu ve kendi kendine değerlendirmeye veya gözleme dayalı skalalar şeklinde sınıflandırılmaktadır. Klinik izlemde ağrının başlangıçtaki yoğunluğunu ve tedaviye yanıtı değerlendirmek amaçlanır. Ağrı değerlendirme yöntemleri (34).

- 1- Tek boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri
  - a. Görsel analog skala
  - b. Sözel tarif skalaları
  - c. Sayısal değerlendirme skalaları
  - d. Yüz ifadesi skalası
  - e. Dermatomal ağrı çizimi
- 2- Çok boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri
  - a. McGill ağrı anketi
  - b. LANNS ağrı anketi
  - c. Dartmouth ağrı anketi
  - d. Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı
  - e. Karşıt yöntem karşılaştırması
- 3- Objektif kriterli ağrı derecelendirme yöntemleri
  - a. Davranışsal ölçümler
  - b. Fizyolojik ölçümler
  - c. Nörofarmakolojik yöntemler
  - d. Nörolojik ölçümler

Nöropatik ağrı tanısına yönelik olarak gösterilen çeşitli ağrı sorgulama yöntemleri bulunmaktadır ancak bu yöntemlerin hiç biri altın standart olarak kabul edilmiş değildir. Görsel analog skalalar ( VAS ) yardımı ile ağrının hasta tarafından 1-10 arasında derecelendirilmesi kolay uygulanabilir yöntemlerden biridir (35) .

Bir diğer ağrı değerlendirme yöntemi ise , Türkçe validasyonu yapılmış olan ‘The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs’ ( LANNS ) ağrı sorgulamasıdır. Nöropatik – nosiseptif ağrı ayırımında güvenilir bir yöntem olan LANSS skalası ülkemizde yaygın olarak kullanılmaktadır. LANSS puanının 12 ve üzerinde olması, nöropatik ağrı için diagnostiktir. **‘Michigan Neuropathy Screening Instrument’ ve ‘Michigan Diabetic Neuropathy Score’ nöropatik ağrı tanısında kullanılan diğer yöntemler arasında sayılabilir (33).**

### **Diyabetik Nöropatinin Muayene Bulguları**

Muayene yöntemlerinin standardizasyonu ve bulguların doğru yorumlanması tanının en önemli aşamasıdır. İlk kez Dyck tarafından geliştirilen ve sonraki yıllarda basitleştirilerek modifiye edilen nöropati özürülük skoru ( NDS ) tablo 8’de görülmektedir. Modifiye NDS güvenilir ve uygulanması için nöroloji deneyimi gerektirmeyen kolay bir yöntem olarak kabul görmektedir. NDS =0 ise normal , NDS =10 ise maksimum defisit olarak kabul edilmektedir. NDS nin 6 nin üzerinde olması ayak ülseri gelişme riskine işaret etmektedir (33).

**Tablo 9:** Nöropati Özürülük Skoru ( NDS ) ( Total skor için her iki alt ekstremitenin skorları toplanır )

<b>Muayene Yöntemi</b>	<b>Skor</b>
<b>Vibrasyon algılama eşiği</b>  128 Hz diyapozan ile başparmak distalinde  Normal = vibrasyon ayırımı var / vibrasyon yok	Normal = 0  Anormal = 1
<b>Isı algılama ( sıcak – soğuk algılama )</b>  Diyapozan sıcak ve soğuk suda tutularak ayak sırtında  Normal . sıcak ve soğuk ayırımı var	Normal = 0  Anormal = 1
<b>Pin Prick</b>  Toplu iğnenin sivri ve düz uçları başparmağa değdirilerek  Normal = sivri ve düz ayırımı var	Normal = 0  Anormal = 1
<b>Aşil Refleksi</b>	Var = 0  Var ama zayıf = 1  Yok = 2

### **Kantitatif Duyu Testleri ( QST)**

- 1- Vibrasyon hissi: El ve ayak parmağında 120-200 Hz frekansta diyapozon veya biyoteziyometre kullanılarak bakılır. Geniş çaplı sinir liflerini değerlendirir.
- 2- Termal testler: Serbest sinir uçları ve onların miyelinsiz veya ince miyelinli liflerini değerlendirir. Küçük lif disfonksiyonunu gösterir. Soğuk ve sıcak ayrı ayrı değerlendirmelidir.
- 3- Dokunma hissi: Geniş lifleri değerlendirir.
- 4- Ağrı eşiği bakılabilir.
- 5- Vibrasyon hissi diabetik nöropatide %73 sensitif, %7 yalancı pozitif bilgi verir.

Otonomik Fonksiyon Testleri: Bunlar vasomotor kontrol, baroreseptör refleksler, sudomotor fonksiyon, pupil, mesane ve barsak innervasyonu ile ilgili testlerdir.

Morfolojik tetkikler: Her nöropatide rutin tanı koydurucu olmayabilir. Tedavi edilebilir başka bir nöropatinin ayırt edilmesi söz konusu ise yararlı olabilir. Biyopsilerde infeksiyon ve ağrı gibi komplikasyonlar olabilir. Seri deri biyopsileri otonom sinir uçları hakkında bilgi verir, ancak elde edilen sinir dokusu biraz sınırlıdır.

Sural sinir biyopsisi komplikasyon doğurabilir. Tecrübeli bir cerrah ve nöropatolog tarafından yapılması ve değerlendirilmesi gerekir. Miyelinli sinir liflerinin bozukluğu ışık mikroskopunda morfometrik olarak değerlendirilebilir. Biyopsi ile nodal ve paranodal patolojiler, miyelinli liflerde aksonal atrofi ve miyelinsiz liflerin durumu incelenebilir. Biyopsi materyali ile aynı zamanda ilaçların sinirlere olan etkileri de gözlenebilir.

**Elektrodiagnostik incelemeler:** Özellikle elektronöromyelografi (ENMG) ile sinir iletimi değerlendirmeleri önemlidir. Üst ve alt ekstremitelerde motor ve sensoriyel sinir iletimi ölçülür. Subklinik polinöropati tanısında elektrodiagnostik değişiklikler anlamlıdır.

Ancak dejenerasyonu ve belirgin iletim yavaşlaması söz konusu kişide diabetik polinöropatiyi düşündürmektedir. Sinir ileti hızının azalması diabetik polinöropati için çok sensitif, fakat az spesifiktir. Özellikle sural sinirin sensorial

aksiyon potansiyelinin (SNAP) değerlendirilmesinin spesifitesi çok olmakla beraber sensitivitesi azdır.

### 2.7.5. Diyabetik Nöropati Ayırıcı Tanısı

Diabetik olguların % 10 unda nöropati etyolojisinde diabet dışı bir faktör rol oynadığı göz önünde bulundurulmalı, özellikle de diğer mikrovasküler komplikasyonlar mevcut değilse diyabet dışı nöropati ve nöropatik ağrı nedenleri sorgulanmalıdır (36, 37).

**Tablo 10:** Diyabet Dışı Nöropatik Ağrı Nedenleri

Diyabet Dışı Primer Ağrılı Sensorial Nöropatiler	
<ul style="list-style-type: none"><li>• İdiyopatik ağrılı ince lif sensorial nöropatisi</li><li>• MGUS nöropatisi</li><li>• Konnektif doku hastalığı</li><li>• Periferik sinir vaskülit</li><li>• Paraneoplastik sensoriel</li><li>• Amiloid nöropatisi</li><li>• Kronik renal yetmezlik</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Arsenik</li><li>• Alkol</li><li>• Herediter sensoriel – otonomik nöropati</li><li>• Sarkoidoz</li><li>• Fabry hastalığı</li><li>• Celiac hastalığı</li><li>• HIV</li></ul>

## 2.8. Ağrı İle İlişkili Olan Diyabetik Nöropatiler

### I-Fokal ve multifokal nöropatiler

A-Kraniyal nöropatiler

B-Fokal Extremitte (Tuzak) Nöropatileri

C-Amyotrofi (proksimal motor nöropati)

D-Trunkal (torakolomber) radikülönöropati

### II-Jeneralize simetrik polinöropatiler

Akut sensoriyel nöropati

Kronik(sensorimotor)nöropati

### I-Fokal ve Multifokal Nöropatiler:

**A-Kraniyal nöropatiler:** Oküler nöropati en siktir. En sık gözlenen bozukluk izole 3. sinir lezyonlarıdır. Daha az sıklıkla 6. Sinir lezyonları görülür. 4. sinir ise nadiren tek başına tutulur. 3. Sinir tutulumu olduğunda sıklıkla gözün arkasında veya üstünde ciddi ve yanıcı ağrı olabilir. Diyabetik 3. Sinir tutulumlarında pupillerin innervasyonu sıklıkla etkilenmez.Fasiyal sinir , optik ve olfaktor sinirler , korneal miyelinli ve miyelinsiz ince liflerin tutulumu da diyabetik olgularda nondiyabetiklere göre daha siktir. Ayrıca trigeminal ve vagal nöropati ile reküran larengeal sinir patolojileri de çok nadir olmakla birlikte bildirilmiştir (32).

**B-Tuzak Nöropatileri:** Diyabette görülen tuzak nöropatilerin diyabetle direkt ilişkili olup olmadığı tartışmalıdır. Karpal tünel sendromu ile fibuler sinir fibula başında tuzak nöropatisi çok sıklıkla diyabetle birlikte bulunduğu gösterilmiş olmakla beraber non-diyabetik popülasyonda da sık görülmektedir. Bu nedenle olayı diyabetle açıklamadan önce ayrıntılı tetkik edilmelidir (22)(38).

**C-Diyabetik Amyotrofi(Proksimal Motor Nöropati):** Tip 2 diyabette % 1,1, Tip 1diyabette % 0.3 sıklıkla gözlenir. Bu polinöropati formu akut veya subakut, gürültülü, sıklıkla asimetrik başlangıç şekli ile dikkati çeker. Genellikle bir alt ekstremitede, başlıca kalça ve uyluk üzerinde şiddetli bir ağrı ile başlar. Birçok olguda 8- 12 ay içinde spontan kısmi veya tam düzelme gösterilmiştir. Başlangıçtan

kısa bir süre sonra pelvifemoral kaslarda güçsüzlük ortaya çıkar. Patogenezi bakımından iskemik faktörlerin ağır bastığı söylenir, bununla beraber metabolik faktörlerden de bahsedilir. Son zamanlarda ise biyopsi sonuçları göz önüne alınarak vaskülitte bağlı olduğu ileri sürülmekte ve tedavisinde immün modülatör ilaçlar önerilmektedir.

**D-Trunkal(torakolomber)radikülonöropati:** Diyabetik amiyotrofi gibi nedeni tam olarak ortaya konulamamış, diyabet seyrinde gözlenen akut veya yavaş ilerleyici olabilen bir tablodur. Orta ve ileri yaştaki diyabetik hastalarda ve Tip 2 diyabet seyrinde gözlenir. En önde gelen belirti ağrıdır. Tanıda ise iğne EMG'si önemlidir, fakat bu bölgenin EMG'si çok zor ve çok komplikasyonlu olduğu için torasik bölgede paravertebral kaslarda çalışılabilir ancak bu da tam güvenilir olmamaktadır. Ayırıcı tanıda mutlaka görüntüleme tekniklerinden yararlanılmalıdır.

## **II-Jeneralize simetrik polinöropatiler**

**Akut Sensoriyel Nöropati:** Nadir görülen bir polinöropati formudur. El ve ayaklarda çok şiddetli yanıcı-yakıcı ağrılı bir tablodur. Dokunmak bile çok şiddetli ağrılar oluşturabilmektedir. Bu tablo daha çok distal simetrik polinöropati tablosu üzerine eklenmiş distal ağrılı polinöropati olarak karşımıza çıkar. Burada yapılması gereken çok iyi bir glikoz kontrolü sağlamaktır.

**Distal simetrik polinöropati:** Diyabetik PNP'ler içinde en sık rastlanan sendromdur. Tip II diyabette daha sık ortaya çıkar. Çok yavaş ilerleyen ve uzun süre asemptomatik ve sinsiz kalan bir nöropati tipidir. Hastalarda polinöropatiyi gösteren ve en sık karşılaşılan belirtiler bacaklarda, distallerde belirgin karıncalanma, soğukluk hissi, ağrı ve parestezilerdir. Bunlar geceleri daha fazla duyulur. Muayenede eldiven çorap tarzı duyu kusuru saptanır. Erken dönemde ilk aşıl refleks kaybı saptanırken ileri dönemlerde genel bir hipo/arefleksi görülür. Özellikle alt extremitelerde distalinde vibrasyon algı eşiği yükselir. Ayak intrinsek kaslarında ılımlı atrofi ve parezi görülebilir.

## 2.9. Nöropatik Ağrı Semptom Ve Mekanizmaları

Sinir sistemi hasarını takiben ortaya çıkan değişik patofizyolojik mekanizmalar nöropatik ağrı semptomlarına ve nöropatik ağrı sendromuna yol açar (108).

Nöropatik ağrı semptomları ve klinik özellikleri:

- Kalite: yanıcı, bıçak saplanır tarzda, elektrik çarpar gibi, künt, sızlayıcı, zonklayıcı, derin ağrı
- Şiddet: hafiften çok şiddetli ağrıya dek değişen şiddette
- Ağrının paterni: sürekli, uzun- kısa süreli, saplanıcı-şimşek çakar tarzda anlık, saniyeler süren ağrı, keskin ağrı
- Negatif sensoriyel semptomlar: duyu kaybı ile giden; hipoestezi, hipoaljezi, uyuşma
- Pozitif sensoriyel semptomlar:
  - o spontan ağrı; paresteziler iğnelenme, yanıcı ağrı, keskin ağrı, elektrik çarpar gibi
  - o uyarılmış ağrı; alodini, hiperaljezi (39).



**Tablo 11:** Nöropatik ağrı semptomları (40).

Semptom	Mekanizma
Parestezi	Ektopik deşarj
Dizestezi	Ektopik deşarj, santral sensitizasyon
Elektrik çarpar gibi saplanıcı	Ektopik deşarjlar, inhibitör mekanizmaların kaybı
Hiperaleji	Periferik ve santral sensitizasyon
Allodini	Santral sensitizasyon ( a beta liflerine karşı), santral reorganizasyon, inhibitör mekanizmaların kaybı
Hiperpati	Perifeirk ve santral sensitizasyon, inhibitör mekanizmaların kaybı
Sürekli spontan ağrı(yanııcı)	Periferik sensitizasyon, ektopik deşarj, inhibitör mekanizmaların kaybı

Nöropatik ağrı gelişiminde ve sürdürülmesinde periferik sinir sonlanmalarından kortekse kadar duyu yollarıyla ilgili tüm yapılar ve bu yapıların üzerinde bulunan çok sayıdaki farklı reseptörler ile nöronlar ve diğer hücrelerden salgılanan mediyatörler rol oynamaktadır. Bu yolakların her birinin aktivasyonu statik ve dinamik allodini, hiperaleji, spontan ağrı ve “wind-up” gibi nöropatik ağrı sendromlarının ortaya çıkmasına neden olur. Bu semptomların ortaya çıkışı periferik sinir sonlanmaları, sinir gövdesi, spinal kord arka boynuz, spinal kord, beyinsapındaki merkezler ile subkortikal ve kortikal yapıların birinde ya da daha fazlasında nöropatik ağrıya yol açan plastik değişikliklere bağlıdır. Bu plastik değişikliklerden ve nöropatik ağrının ortaya çıkmasından ikisi periferde olmak üzere beş farklı mekanizma sorumludur (41).

Nöropatik ağrı mekanizmaları:

- 1- Periferik sensitizasyon
- 2- Ektopik deşarj
- 3- A beta liflerinin reorganizasyonu
- 4- Santral sensitizasyon
- 5- Spinal kordaki inen modulatuar ağrı yollarındaki değişiklikler (34).

## Periferik Sensitizasyon

Ağrılı (doku hasarı oluşturan) uyarılar dokulardaki spesifik ağrı reseptörlerini (nosiseptörler) aktive ederler ve bu reseptörler hoş olmayan uyarıları elektrik sinyallerine çevirirler. İki tip nosiseptör vardır: Miyelinsiz C ve miyelinli A delta nöronlarının serbest uçları. Yüksek eşik değerli mekanoreseptörler (HTM-High threshold mechanoreceptor) mekanik deformasyonlara cevap verirken polimodal nosiseptörler çeşitli zararlı uyarılara cevap verir. Polimodal nosiseptörlerin uyarılması ve duyarlılaştırılmasında birçok kimyasal görev alır. Bunlar; hidrojen iyonları, bradikinin, histamin, prostoglandinler, lökotrienler, 5HT ve sitokinlerdir.

Periferik hasarın sonraki aşamasındaki inflamatuvar süreçlerde salgılanan histamin, prostoglandinler, lökotrienler, proinflamatuvar sitokinler ve NGF de periferik sensitizasyonun gelişiminde rol oynar. Bu mediatörler kendilerine ait reseptörlere bağlanarak sinirin aktive olmasına neden olur ve periferik hiperaljeziye yol açar. Histamin; H1 reseptörlerine bağlanarak hücre içindeki protein kinazların aktivasyonunu ve bu yolla birçok reseptörün fosforile olmasını sağlar. Bunun sonucu olarak TTX-r sodyum kanalları aktive olur ve TRPV -1 reseptörlerin uyarılma eşiği düşer (42). Hasardan sonra periferik dokular ve schwann hücrelerinden salgılanan NGF ise TrkA reseptörlerine bağlanarak hücre içine alınır ve DRG hücre gövdesine taşınır. Burada TTX – r sodyum kanallar ve BDNF başta olmak üzere bir dizi proteinin sentezlenmesi başlatır. Bu inflamatuvar mediatörler ve sitokinlere yant olarak periferik sinir ucundan SP ve CGRP gibi substanslar salgılanır. Bu salgılanma sadece etkilenen ason ucunda olmaz. İnflamatuvar substanslar sonucu sinir ucunda oluşan depolarizasyon dalgası proksimale doğru giderken aksone refleksi yoluyla aynı sinire ait diğer hasarsız sinir uçlarına da yayılarak bu bölgelerde de SP ve CGRP salgılanmasına neden olur. Açığa çıkan SP, mast hücrelerinin üzerinde bulunan NK-1 reseptörlerine bağlanarak mast hücrelerinden histamin salgılanmasına ve dolayısıyla lezyon bölgesindeki olaylar askasının sağlam bölgelerde de oluşmasına da neden olur. B duru hiperaljezinin yayılması ile sonuçlanır (43).

### **Ektopik Deşarj**

Afferent aksonun ana hücreden kesilme veya kopma gibi nedenlerle ayrılması, demiyelinizasyon sonucu fonksiyonel blok oluşması gibi nedenlerle görülür ve lezyon bölgesinde voltaj-duyarlı Na kanal proteinlerinin birikmesine bağlıdır. Na kanal proteinlerinin birikmesiyle aksiyon potansiyeli eşiği düşer ve akson membranının elektriksel özelliklerinde, yaralanma sonucu, yeniden yapılanma (remodelling) gelişir. Na kanal proteinleri DRG’de sentez edilir ve aksondan anterograd aksoplasmik akımla taşınır. Ektopik deşarj yaralanan akson bölgesinde, DRG’de ve tomurcuklanma alanlarında oluşur ve bu bölgelerde termal, mekanik, kimyasal uyarılara artan duyarlılık nedeniyle bu tür stimuluslarla deşarj başlar (44, 45). Sinir yaralanması bölgesinde ilk olay sitokinlerin, IL ile tümör nekroz faktör a (TNFa)’nın artışıdır. IL ve TNFa’nın artışı ile NGF ve IL 6 indüklenir ve NGF salınması yeni kanal proteinlerini artırır.

### **Anatomik Reorganizasyon: (A- beta liflerinin reorganizasyonu)**

Nosiseptif afferent nöronlar spinal kord dorsal boynuz Lamina I ve II (substantia gelatinosa)’de sonlanarak ikincil nöronlarla sinaps yaparlar. Lamina II C liflerinin sonlandığı bölgedir. Sinir yaralanması sonucu Lamina II de C lifleri terminallerinde dejenerasyon ve kayıp olabilir. Sağlıklı A b liflerinin Lamina III ve IV’deki santral projeksiyonları Lamina II’ye tomurcuklanır ve ikincil ağrı ileten nöronlarla sinaps yapar. Bu şekilde ağrısız uyarılar ağrılı duyular haline gelir (allodini). Bu durumda C liflerinde büyük kayıp vardır ve onlardan salgılanan nöropeptidler bu organizasyondan sorumludur (44-46).

### **Santral sensitizasyon**

Periferik sinir yaralanması sonucu medulla spinalise devamlı akan input nöroplastik reorganizasyona yol açar. SP, glutamat, CT-gene related peptide (CGRP), g amino butirik asit (GABA) ve nörokinin A gibi nörotransmitterlerin salgılanması santral sensitizasyon ve disinhibisyonda temel basamaktır. Bu transmitterler primer afferent liflerin dorsal boynuz sonlanmalarında pre-post sinaptik etki gösterirler. Sensitizasyon kaskadı primer afferent input sonucu presinaptik SP, glutamat ve CGRP salgılanmasıyla başlar. Post sinaptik membranda

glutamat AMPA reseptörlerine, SP nörokinin reseptörlerine bağlanır ve intrasellüler Ca iyonları salınımı başlar. Normalde istirahat potansiyelinde Mg iyonları ile tıkalı bulunan NMDA reseptörü iyon kanalı Mg tıkaçının kalkışı ve NMDA reseptör aktivasyonu ile açılarak hücre içine Ca girmeye başlar. Ca iyonları ikincil mesajlar yolu ile proteinkinaz C, fosfolipaz C, nitrik oksit (NO) sentetaz aktivasyonu ve erken gen indüksiyonuna yol açar. Proteinkinaz C NMDA reseptörünü fosforilize ederek Mg blokajını devamlı kaldırır, NO presinaptik membrana geri dönerek diğer reseptörleri sensitize eder. Aynı zamanda nosiseptif afferentlerin uzun süren aktivasyonu sonucu gelişen hücre ölümünden sorumludur. Artan fosfolipaz C, prostoglandin (PG)'lerin artışına yol açar ve PG'ler komşu nöronlarda eksitabilite artışı, reseptif alanların genişlemesi, sekonder hiperaljezinin oluşması gibi olaylara yardım ederler. Erken onkogenlerden proto-onkogen, c-fos ve c-jun sensitizasyonunun devamından sorumludurlar (44-46).

## **2.10. Nöropatik Ağrı ve Nörotrofik Faktörler**

Bunların etkileri tartışmalıdır. En çok ilgi çekenler NGF, brain driven nerve factor (BDNF)'dür. Bunların nöronların sağlamlığı, devamlılığı, nöropatik ve non-nöropatik ağrının gelişiminde ve nöropatik ağrının tedavisinde etkili oldukları ve karmaşık bir sistem içinde çalıştıkları düşünülmektedir. NGF'nin ince duysal nöronlar için selektif trofik etkili olduğu, buna karşın duysal nöronlarda SP ve CGRP ekspresyonunu artırarak ağrı duyusunu etkilediği, inflamatuvar ağrı iletiminden sorumlu olduğu kabul edilmektedir (47,48). Periferik sinir yaralanmasında inflamasyon bölgesinde NGF artması ile Na kanal proteinleri birikmektedir. Aynı faktörün duysal ve sempatik nöronlarda trofik etkileri, MSS'nde kolinerjik nöronlara etkileri nedeniyle Alzheimer hastalığı ve diabetik nöropatide terapötik ajan olabileceği düşünülmektedir (39). NGF'nin DRG'de ana hücreler etrafında sepet benzeri oluşumlardan sorumlu olduğu, bu nedenle gelişen hiperaljezinin NGF antiserumu ile önlenmesiyle ispatlanmıştır. BDNF ise nosiseptif nöronlarda eksprese edilir ve sinir yaralanmasında artar. Bu durum anti NGF antikoru ile inhibe edilebilir. Duysal nöronlarda NGF stimülasyonu sonucu BDNF ekspresyonu geliştiği

kabul edilirse NGF'nin nöropatik ağrıda olumlu etkisinin BDNF ekspresyonunu artırma yolu ile geliştiği düşünülebilir (49).

Spinal korddaki inen modulatuar ağrı yollarındaki değişiklikler beyin sapı merkezlerinin rostral ventromediyal medulla acılığı ile spinal kord arka boynuzu üzerinde uyguladıkları kontroldeki değişiklikler de nöropatik ağrı gelişimine katkıda bulunur. Bu yolların bir bölümü ağrı iletimi üzerinde inhibitör etkiyken, diğer bölümü ağrı iletimi üzerine inhibitör, yollar arasındaki denge, ağrının iletiminde ve ağrıya karşı verilecek emosyöel yanıtların belirlenmesinde önemlidir (50).

İnen modülasyon yollardan salgılanan serotonin norepinefrin, ve dopamin gibi monoaminler primer nosiseptif afferentler, arka boynuz projeksiyon nöronları, lokal eksitator ve inhibitör internöronlar ve glial hücrelerinde bulunan farklı reseptörler aracılığıyla nosisepsiyonu kontrol ederler. Monoaminlerin antinöreseptif etkileri presinaptik 5-HT<sub>1B</sub>,  $\alpha_2$  ve D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> reseptörleri tarafından düzenlenir. Buna karşın serotonin hem postsinaptik 5-HT<sub>2</sub> hem de presinaptik ve postsinaptik 5-HT<sub>3</sub> reseptörleri aracılığı ile dopamin ise D<sub>1</sub> reseptörleri aktive ederek eksitator etki de gösterir (51).

Ağrının spinal kontrolünde bu monoaminergic sisteme ek olarak opioid reseptörlerinde etkisi vardır. Özellikle beyin sapı yapılarında ve spinal kord arka boynuzundaki  $\mu$ -OR ler antinöresepsiyonda rol oynar. Bir periferik sinir hasarından sonra arka boynuzdaki  $\mu$ -OR sayısında belirgin bir düşme olur. Bunun NRG nöronlarındaki sentezin azalması ya da reseptörün sinir uçlarına transportunun bozulmasıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bu dahiperalezi ve alodini gelişimine katkıda bulunur (52).

## **2.11. Diyabetik Nöropatide Tedavi Yaklaşımları**

### **Glisemik Kontrol ve Nöropatinin Önlenmesi:**

Yalnızca nöropatik ağrı ve DPN nin değil, tüm mikrovasküler komplikasyonların önlenmesine yönelik en etkili yaklaşım, hiç kuşkusuz iyi bir glisemik kontrolün sağlanmasıdır. 1995 yılında yayınlanan DCCT Çalışmasının verileri, 8 yıla yakın yoğun insülin tedavisi ile izlenen ve A1c değerinin normale yakın tutulması hedeflenen tip 1 diyabetiklerde, nöropati gelişme riskinde % 60 – 69 oranında azalma olduğunu göstermektedir. DCCT nin bir devamı niteliğinde olan

“Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications” EDIC çalışması bu olumlu etkinin DCCT sonlandıktan 8 yıl sonra % 40 düzeyinde devam ettiğini kanıtlamıştır. Sonuç olarak diyabet tanısını izleyen ilk 10 yıl içinde sağlanan iyi metabolik kontrol nöropatiyi önleyebilmekte ve sonrasında A1c yükselse bile bu olumlu etki kalıcı olmaktadır.

Diyabetik nöropati gelişiminin ve ilerlemesinin engellenmesinde hipergliseminin kontrolü ana ilke olmakla beraber bu amaçla kullanılan yüksek doz insülin tedavisi ile çok nadirde olsa insülin nöropatisi adı verilen akut ağrılı bir polinöropati tablosu oluşabilmektedir.

Bu tablo tedavinin yaklaşık 3-4 haftasında ortaya çıkmakta hiperglisemi kontrol altına alındıktan haftalar bazen aylar sonra düzelmektedir. Bu olayın sebebi ise insülinin normal sinir lifi üzerinde geçişi hipoksi yapmasıdır. Diyabetik sinirde ise insülin önce metabolik bir düzenleme yapıp siniri normal hale getirmekte ardından sinirde normal life benzer şekilde insülin hipoksi (özellikle endonöral hipoksi) meydana getirmektedir. Hipoksi ise aksonal dejenerasyona yol açarak nöropati gelişimine sebep olmaktadır. Bu olay ise küçük dozlarda insülin tedavi ile hipergliseminin yavaş düzelmesi ile önlenir.

Mikrovasküler iskemi kuramı ışığında mikroanjiopatilerin önlenmesi ve normal gelişiminin devamının korunması en önemli hedeflerdir. Bu amaçla:

1. Normogliseminin korunması ve devamlılığı
2. Hiperinsülinizmden kaçınma
3. Sıkı kan şekeri kontrolü
4. Risk faktörlerinin giderilmesi: Sigara bırakılmalı, alkol alımı kısıtlanmalı, hipertansiyon ve obezite önlenmeli, düzenli egzersiz yapılmalıdır (22,53).

**Aldoz redüktaz inhibisyonu:** ARI'leri sorbinil tolrestat, alrestatin, ponalrestat, epalrestat ile yapılan hayvan deneylerinde sinir ileti değerlerinin düzeldiği gösterilmiştir (54).

**Diyete myoinositol ilavesi:** Diyete myoinositol ilavesinin, sinir ileti değerlerini ve sinir Na-K ATPaz aktivitesini düzelttiği gösterilmekle birlikte insanlarda semptom, bulgu ve elektrofizyolojik parametrelerde düzelmeye bulunamamıştır (55).

Potansiyel yararları sinir hasarını engelleyebilmeleridir. Bu yüzden en yararlı etki en erken evrede verilmeleri sayesinde olacaktır.

**Vasodilatatör ilaçlar:** Pentoxifylin'in kısmen tıkalı damarlardaki sirkülasyonu düzelttiği ve potansiyel yararları olduğu ileri sürülmektedir (56).

**Prostaglandinler:** PGE1 analoglarının çeşitli hayvan deneylerinde ve diyabetik hastalarda, diyabetik polinöropatide etkili olabileceği gösterilmiştir (57).

**Alfa lipoik asit:** Deneysel ve klinik çalışmalarda alfa lipoik asitin yüksek dozlarının insülin rezistansında ve diyabetik polinöropati tedavisinde terapötik etkinliği olduğu gösterilmiştir.

**Gama linolenik asit (GLA):** GLA'nın askorbat ile kombinasyonu sinir ileti değerlerini ve kan akımını düzeltmede tek başına GLA ve askorbat'dan daha belirgin etki gösterdiği saptanmış ve askorbil GLA'nın diyabetik nöropatinin klinik çalışmalarında daha uygun bir bileşik olabileceği ileri sürülmüştür (58).

**Gangliosidler:** Olasılıkla reinervasyonu sağlayarak nöropati belirtilerinde gerilemeye yol açacaklarını gösteren bulgular vardır (48).

**Ginkgo biloba ekstresi:** Çeşitli nedenlere bağlı nöropatisi olan hastalarda otonomik disregülasyonun ginkgo biloba ekstresi ile düzeldiği ve ağrı parametrelerinde düzelme olduğu gösterilmiştir (48).

**Vitamin ilavesi:** Vitamin tedavisi nöropatilerde sıklıkla nonspesifik tedavidir. Kontrollü çalışmalar thiamin, vitamin B12 veya pantotenik asidin diyabetik nöropatide alınımının yarar sağlamadığını göstermektedir. Aynı şekilde pridoksin alınımında da yarar görülmemiştir.

Ayrıca yüksek dozlarda pridoksin kullanımının da sinirde toksik etkisi vardır. Vitamin B verilecekse düşük doz verilmelidir (48).

**İmmünosupresif tedavi:** Diyabetik nöropatisi olan hastaların sinir biopsilerinde diyabetik nöropati veya amyotrofi saptanmış olguların patogenezinde inflamatuvar vaskülopatinin önemli olduğu düşünülmektedir. Diyabetik amiyotrofinin doğal seyrine uygun, geçerliliği kabul edilen tedavi IVIG veya kortikosteroid gibi immünomodülatör ajanlarla olan tedavidir (59).

## 2.12. Diyabetik Nöropatide Ağrı Tedavisi

Nöropatik ağrı, ağrı sendromları içinde tedavi edilmesi en güç olanlardan birisidir. Nöropatik ağrı tanısı koyulan hastaya ilk aşamada ayrıntılı bir nöropati ve nöropatik ağrı eğitimi verilmeli, anksiyeteyi azaltmaya yönelik girişimlerde bulunulmalıdır. Ağrıyı azaltıcı, örneğin allodini veya hiperaljezi varlığında yumuşak giysiler giyilmesi gibi genel önlemler yarar sağlayabilir. Ayrıca düzenli egzersiz ve medikal beslenme tedavisinin nöropatik ağrı skorlarını geriletmediği bildirilmiştir (60).

**Tablo 12:** Nöropatik Ağrı Tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

İlaç Gurubu	Örnek	Doz
<i>Trisiklik antidepressanlar</i>	Amitriptilin	10-75 mg / yatarken
	Nortriptilin	25-75 mg / yatarken
	İmipramin	25-75 mg / yatarken
<i>Antikonvülzanlar</i>	Gabapentin	900-3600 mg (3' e bölünmüş dozlarda )
	Pregabalin	150-600 mg (2' ye bölünmüş dozlarda )
	Karbamazepin	200-400 mg / gün
	Topiramet	400 mg ( gece tek doz )
<i>5-HT ve NE geri alım İnhibitörü</i>	Duloksetin	60-120 mg / gün tek doz
	Venlafaksin	150-225 mg / gün tek doz
<i>Substans P inhibitörü</i>	Kapsaisin krem	%0.025-0.075 ( günde 3-4 kez)
	Oksikodon	20-80 mg / gün
<i>Opioidler</i>	Tramadol	200 mg / gün



### **Trisiklik ve Tetrasiklik Antidepresanlar**

5-HT ve NE geri alım inhibisyonunun yanı sıra, Na ve Ca kanallarını bloke ederek nöropatik ağrıyı geriletebilir. TCA gurubu ilaçlar, nöropatik ağrı tedavisindeki en etkin ve en ucuz ilaç gurubudur. Amitriptilin kullanan olguların % 74 ünde nöropatik ağrıda en az % 50 gerileme ortaya çıkmıştır. İmipraminin 50- 100 mg / gün dozda kullanımı da yine plaseboya üstün bulunmuştur. Desipraminin plasebo kontrollü çalışmalarında ise hastaların % 61'inde ağrı kontrolü sağlanmıştır. Trisiklik ve tetrasiklik antidepresan ilaçların NNT 'leri hesaplandığında, bir hastada %50 ağrı azalması sağlanması için, 3 hastada kullanılması gerektiği görülmektedir (31, 33, 61).

Ancak TCA ların özellikle de amitriptilinin çok sayıda yan etkisi bulunmaktadır. İlaç dozunun olguların çoğunda 75 mg / gün düzeyine dek artırılması gerekmektedir ve bu dozda ağız kuruluğu, terleme, baş dönmesi, sedasyon, idrar retansiyonu, konstipasyon ortostotik hipotansiyon gibi yan etkiler görülmektedir. Ayrıca ciddi kardiyak yan etkiler de bildirilmiştir. Günde 100 mg dan fazla TCA alan olgularda ani ölüm riski artmaktadır (62). Bu nedenle, TCA' lar kalp yetersizliği, ileti bozuklukları, karasız anjina pektoris, 6 ay önce geçirilmiş MI öyküsü gibi kalp hastalıklarının varlığında kontraendikedir. Ayrıca; glokom, prostat hipertrofisi ve epilepsi olgularında da kullanılmaması gerekmektedir.

### **Selektif Serotonin ve Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri ( SNRI )**

Bu grupta yer alan duloksetin ve venlafaksin sinaptik aralıkta 5-HT ve noradrenalin geri alım inhibisyonu yaparak ağrıyı azaltırlar. Bir çalışmada duloksetin 12 hafta süreyle, 60 veya 120 mg dozda kullanımı, olguların sırasıyla % 43 ve % 53 ünde ağrıda % 50 azalma sağlamıştır. Duloksetinin 2 farklı plasebo kontrollü ve geniş hasta gruplarını içeren çalışmasından da benzer sonuçlar elde edilmiştir. En sık rastlanan yan etkileri somnolans, sersemlik hissi, bulantı, iştah azalması, konstipasyon ve kan basıncında hafif yükselmelerdir ancak genellikle ağır yan etki gözlenmez. 120 mg dozda yan etkilerin sıklığı artmaktadır (63, 64). Venlafaksin yavaş salınımlı formu, 150-225 mg dozda kullanıldığında, plaseboya göre anlamlı bir ağrı azalması sağlamaktadır. Yan etkileri duloksetin ile benzer özelliktedir. Ancak

bazı olgularda ciddi EKG değişiklikleri yaptığı bildirilmiştir (56). Bu nedenle, özellikle de yüksek kardiyovasküler hastalık riski olan diyabetik olgularda kullanımı sınırlandırılmıştır.

### **Antikonvülzanlar**

**Gabapentin ve Pregabalin:** L tipi Ca kanallarının  $\alpha 2\delta$  subünitine bağlanarak etki gösteren yeni antiepileptiklerdir. Diyabetik nöropatik ağrı tedavisindeki yerine ilişkin, geniş hasta guruplarında yapılmış olan çok sayıda klinik araştırmaları bulunmaktadır. Gabapentinin etkinliği amitriptilin ile benzerlik göstermektedir. 900-1800 mg / gün dozda kullanılan gabapentin, amitriptilinin 25-75 mg / gün dozu ile karşılaştırılmış ve % 50 oranında ağrı azalması tanımlayan hasta oranları sırasıyla % 52 ve % 67 düzeylerinde bulunmuştur. Gabapentinin ağrı üzerindeki etkileri tedavinin ikinci haftasında görölmeye başlanmaktadır. Plasebo kontrollü bir başka araştırmada, dört hafta içinde 2600 mg'a arttırılan gabapentin ile % 67 oranında hastada en az % 50 ağrı kontrolü elde edilmiştir.

Gabapentinin en sık görölen yan etkileri kilo artışı, bulantı, somnolans ve sersemliktir. Düşük dozda başlanan ve yavaş doz titrasyonu yapılan hastalarda, daha az yan etki gözlenmektedir. Ağrıya bağlı uyku bozukluğu olanlarda, uyku düzenleyici etkileri de bulunmaktadır (65, 66).

Pregabalin, gabapentine göre altı kat fazla olan  $\alpha 2-\delta$  afinitesi ile daha güçlü bir etkinliğe sahiptir. Plasebo kontrollü bir çalışmada 1-5 yıldır sürmekte olan şiddetli nöropatik ağrıda günde 300 mg ( 2 kez 150 mg ) sabit dozda kullanıldığında olguların % 40 ında ağrı kontrolü elde edilmiştir. Bir diğer araştırmada ise ilacı 600 mg sabit dozda kullanan hastalarda cevap oranı % 50 ye çıkmıştır.

Altı farklı çalışmanın analizinde, 300 ve 600 mg / gün pregabalin kullanan olguların sırasıyla % 39 ve % 46 sında en az % 50 ağrı azalması sağlanmıştır. İlacın etkinliği bir hafta kadar bir süre başlamakta ve doza bağımlı olarak artmaktadır. 300 – 600 mg pregabalinde NNT 3.3 – 4.1 arasında yer almaktadır.

Pregabalinin de gabapentin gibi, ağrıya eşlük eden uyku bozuklukları, duygu durum değişiklikleri ve anksiye gibi semptomlar üzerine olumlu etkileri gözlenmektedir. Ayrıca, doz artımı sırasında, gabapentine göre daha az yan etki gözlenen pregabalin ile daha hızlı doz titrasyonu yapılabilir. En sık görölen

ve doza bağımlı olarak artan yan etkiler; somnolans, sersemlik hissi, baş ağrısı, ağız kuruluğu, periferik ödem ve kilo artışı olarak sıralanabilir (62, 67).

Gabapentin ve pregabalinin, ağırlı diyabetik nöropati dışında, postherpatik nevralsi, fibromyalji, nöropatik kanser ağrısı, kompleks bölgesel ağrı sendromu ve spinal kord hasarı gibi, nöropatik ağrı çeşitlerinde kullanımına ilişkin klinik kanıtlar da bulunmaktadır (68).

**Karbamazepin:** Hızlı analjezik etkilidir. Paroksizmal batıcı ağrıda etkili, sabit yanıcı ağrıda daha az etkilidir. Günde 2 kez 50-100mglık dozlarda başlanır ve giderek doz arttırılır. Genellikle etkin doz 400-1000mg/gündür. Her 4-6 saatte bir 100-200mg alınır, maksimum doz 1200mg/gündür. Tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalı ve her 6 ayda bir tekrarlanmalıdır (69).

**Fenitoin:** Membran stabilizasyonu yoluyla etki eden Na kanalları üzerine etkilidir ve nöronal eksibiliteyi arttırır. İnsülin serbestleşmesini inhibe ederek hiperglisemiyi arttırır. Bu nedenle ağırlı diyabetik polinöropatide kullanımından kaçınılmalıdır. Trigeminal nevralsi, postherpetik nevralsi, santral ağrıda kullanılmıştır. En sık yan etkileri Steven Johnson sendromu, hepatoksisite, uyku hali ve sersemliktir. Terapötik doz aralığı 200-350mg/ gündür (57,58).

**Lamotirijin:** Nöropatik ağrıda etkinliği yeterli sayıda klinik çalışma ile kanıtlanmamış olup, bazı çalışmalarda 400 mg dozda ağrıyı azalttığı bildirilmiştir.

Topiramate: 300 'ün üzerinde hastanın yer aldığı plasebo kontrollü, randomize bir araştırmada, 400 mg / gün dozda kullanılan topiramate ile % 50 oranında ağrı kontrolü sağlanmıştır. Bu çalışmada, etkinlik kriterinin %30 ağrı kontrolü olduğu vurgulanmaktadır. İlacın maksimum dozuna 4 haftada ulaşılması önerilmektedir. Somnolans, diyare ve iştah kaybı yapabilir. İştah azalmasının sonucunda kilo veren diyabetiklilerde, kan basıncı, kolesterol ve HbA1c düzeyleri olumlu yönde etkilenmektedir (70).

## **Opioidler**

Tramadol  $\mu$ -tipi opioid reseptör agonistidir ve nöropatik ağrıda 200 mg / gün dozda kullanımının ağrı kontrolü sağladığına ilişkin kanıtlar bulunmaktadır. Ancak , daha yüksek dozlarda kullanımı ile yan etkileri şiddetlenir.

Bir diğer opioid oksikodon ,  $\mu$ - ve  $\kappa$ tipi opioid reseptör agonistidir. Az sayıda hastada yapılan klinik çalışmalarda, yavaş salımlı oksikodonun 20-80 mg / gün dozda verilmesinin, ağrıyı azalttığı gösterilmiştir.

Opioidlerin yan etkileri, fiziksel bağımlılık, konstipasyon, kaşıntı, immün fonksiyonlarda bozulma, kognitif disfonksiyon, hipofizer aks supresyonu olarak sıralanabilir. Bunun yanı sıra, uzun süreli kullanımının da tolerans gelişimi gözlenmektedir. Bu nedenle, opioidlerin uzun süre kullanımında endikasyonlar sınırlıdır. Alkol bağımlılıklarında kontrendikedir (71,72).

Topikal Ajanlar: %5 'lik lidokain içeren patch'leri bulunmaktadır. Topikal olarak 18 saat süreyle uygulanabilir ve ciddi yan etki gözlenmez. Kırmızıbiberden üretilen bir alkaloid olan kapsaisin de yine topikal uygulamada etkilidir, ancak etkisi 6-8 haftadan önce başlamaz. Günde 3-4 kez olmak üzere tüm ağrılı bölgeye sürülmelidir. Bazı hastalarda şiddetli yanma yapabilir. Her 2 topikal ajan, yaşlı ve komorbiditeleri nedeniyle antiepileptik veya antidepresanları tolere edemeyecek durumdaki hastalarda güvenle kullanılabilir.

## **Otonomik Nöropatik Semptomların Tedavisi**

Cisapride günde dört kez 10 mg, 4 hafta süreyle alındığında oldukça etkilidir. Metaklopramide, periferik ve santral olarak dopamini antogonize eder. Sıklıkla yemekten önce günde 3 kez 10 mg kullanılır. Domperidone, periferik dopamin reseptörlerine etkilidir. Kan beyin bariyerini geçmez, nörolojik yan etkileri nadirdir. 10-20 mg/gün, 4 dozda oral kullanılır. Postural hipotansiyonda yatağın başı 10 cm kaldırılır. Fraksiyone tuz önerilir.

Fludrokortizon 1000 mikrograma kadar, İndometazin 25-50 mg 3-4 kez, ibuprofen 400 mg 3-4 kez önerilir (73). Varis çorapları ve alfa adrenarjik agonist midodrine kullanılabilir.

Mesane disfonksiyonu olanlarda suprapubik basınç veya intermittant self kateterizasyonla boşaltma yapılabilir.

Nöropatik ağrı ile başvuran hastanın tedavisinde uygun farmakolojik tedavinin seçimi büyük önem taşımaktadır.

Hastanın ilaçlara yanıtı değişkendir. Ağrı yoğunluğunda azalma iyi yanıt olarak kabul edilir. İlaçlar uygun dozlarda hastalara verilmelidir. Kombinasyon tedavileri denenebilir. İlaç başlanırken hekim yarar/zarar oranını ve yan etki profilini dikkate almalıdır (70).

### **3- GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. Hasta Seçimi**

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Endokrinoloji polikliniklerinde Ocak 2012 ile Mayıs 2012 tarihleri arasında muayene edilen 60 diyabetik hasta; aydınlatılmış onam formu ile bilgilendirilerek dahil edildi.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri:

- 1-Diyabet tanısı mevcut olup, en az bir yıldır süreyle insülin veya oral antidiyabetik ilaç tedavisi alması,
- 2-Çocukluk çağı yaş grubunda ve gebelik durumunun olmaması,
- 3-Polinöropatiye neden olabilecek diyabetes mellitus dışında bilinen başka bir hastalığın olmaması,
- 4-En az 6 aydır süren orta ve şiddetli polinöropati yakınmalarına sahip olması,
- 5-Uygulanan testlere koopere olabilmesi.
- 6-Diyabetik polinöropati nedeniyle uygulanacak tedaviyi kabul etmesi.

#### **3.2.Verilerin Değerlendirilmesi**

Hastaların cinsiyet ve yaş gibi demografik özellikleri, diyabet tanısının süresi, en son yapılan açlık kan şekeri ve hemogloblin A1C düzeyleri, hipertansiyon veya hiperlipidemi gibi ek hastalık varlığı, elektrofizyolojik çalışmalardan EMG (elektronöromiyelografi) ile polinöropatinin varlığı kaydedildi.

Hastalara VAS, DN4, LANSS ağrı skalaları ve SF-36 Form (Short-form) yaşam kalitesi ölçeği olmak üzere dört ayrı form uygulandı.

### **3.3.VAS-Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale):**

Ağrının şiddetini belirlemede ve ağrının klinik takibinde kullanılan bir skaladır. Vizuel analog skala (VAS) sayısal olarak ölçülemeyen değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılmaktadır.10 cm'lik bir çizginin iki uç noktasına değerlendirmek istenen parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan kendi durumunun bu çizgide nereye uygun olduğunu belirlemesi istenir (74,75).

VAS'ın avantajları arasında testin kolay anlaşılabilir olması ölçümün tekrarlanabilmesi, kısa sürede yapılabilmesi ve uygulama kolaylığı bulunmaktadır. Bunun yanında hastaların ölçekte işaretlemeyi bazen rastgele yapmaları bazı yanılgılara neden olabilmektedir. Hastanın o anki psikolojik durumu VAS'ı etkileyebilir. Yaşlılarda VAS'ın algılanması bazen zor olmaktadır (76).

Ağrının klinik olarak izleminde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde VAS başarılı ve etkin bir yöntem olarak kabul edilmektedir.

### **3.4. DN-4 (Douleur Neuropathic 4 Question):**

Nöropatik ağrı değerlendirilmesinde kullanılan bu skala semptomlarla ilişkili olarak toplam yedi başlık içerir. Bunlardan üç tanesi nörolojik muayene ile ilişkilidir.10 toplam puandan 4 ve üzeri nöropatik ağrı varlığını gösterir. Epidemiyolojik çalışmalarda ve diyabet için kullanılan bir testtir. Duyarlılığı %83 ve özgüllük %90 oranındadır.

### **3.5. LANSS Ağrı Anketi (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs):**

Hastaya yatak başı uygulanabilecek, kısa süreli, anket verilerinin analizine dayanan çok boyutlu bir ölçek olarak kullanılmaktadır. Özellikle nöropatik ağrı ile nosiseptif ağrının ayırımını yapmakta oldukça faydalıdır. İlk kez M.Bennett tarafından geliştirilip kullanılmıştır (77).

LANSS toplam 7 maddeden oluşmaktadır. Bunlardan 5'i ağrı semptomlarını sorgulayan soruları içerir. Diğer 2'si ise allodini ve iğne batmaları (pin-prick) testini içeren duyuşsal muayeneye yöneliktir. Sorulara cevaplar evet-hayır şeklindedir. Skala 0-24 arasında skorlanır ve 12 ve üstü nöropatik ağrıyı düşündürür (78).

Nöropatik ağrının ayırt edilmesi, tedavi seçimi ve hastanın yaşam kalitesinin iyileştirilmesi açısından önem taşımaktadır. LANSS Ağrı Ölçeği ile bu ayırım çabuk, kolay ve güvenilir bir şekilde yapılabilir. LANSS ağrı skalasının Türkiye geçerlilik ve güvenilirliği Yücel A. ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılmıştır. Buna göre LANSS ölçeğinin toplam tanılardaki doğruluk oranı %92 olarak bulunmuştur (77).

### **3.6. SF 36 (Short Form) Yaşam Kalitesi Ölçeği:**

SF-36 yaşam kalitesi ölçeğinin temeli olan 1988 yılında geliştirilen MOS-20 (Medical Outcomes Study-20 Question Short Form Survey) anketi, Ware ve Sherbourne tarafından klinik uygulama ve araştırmalarda, sağlık politikalarının değerlendirilmesinde ve genel populasyon incelemelerinde kullanılmak üzere 1989 yılında geliştirilmiştir(8).Yaşam kalitesi ölçekleri içinde jenerik ölçüt özelliğine sahip ve geniş açılı ölçüm sağlayan Kısa Form-36 (Short-Form Health Survey, SF-36) şeklinde, Rand Corporation tarafından 1992 yılında tekrar düzenlenmiş ve kullanıma sunulmuştur (79). SF-36, ilk kez 1999 yılında Koçyiğit ve ark. tarafından, geçerliliği yapılarak Türk toplumuna uyarlanmıştır. Ölçekte son dört hafta içinde sağlıktaki değişim algısını ve son bir hafta içinde sağlıktaki değişim algısını içeren maddeler bulunmaktadır (80). Klinik pratikte ve araştırmalarda kullanılmaya uygun, kısa ancak kapsamlı, psikometrik özellikleri açısından güçlü bir genel sağlık anketidir. Ölçek adından da anlaşılacağı gibi 36 madde içermekte, fiziksel ve mental komponentlerden oluşmaktadır. Üç ana başlık (fonksiyonel durum, esenlik, genel sağlık anlayışı) ve 8 sağlık kavramını (fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel rol fonksiyon, emosyonel rol fonksiyon, mental sağlık, zindelik, yorgunluk, ağrı, (genel bakış acısı) değerlendiren çok başlıklı skala şeklindedir (81). Bu çok başlıklı skala ölçeklemesi fiziksel komponent skora ve mental komponent skora özetleri olarak değerlendirilebilmektedir.



### **3.7. İstatistiksel Analiz**

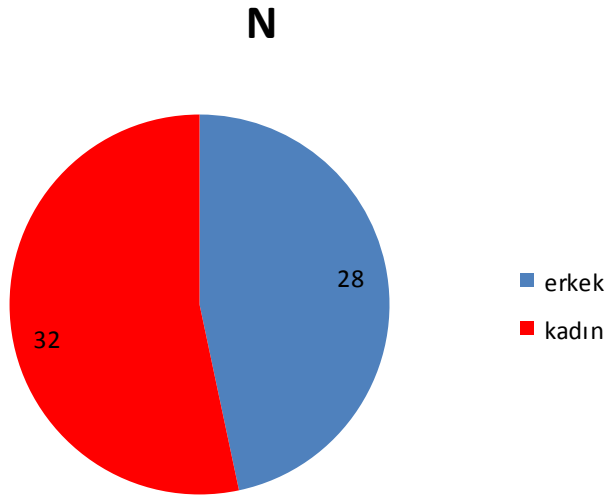
Veriler SPSS versiyon 16.0 paket programı ile analiz edilmiştir. Diyabetik polinöropatili hastalara uygulanan skalalar ve yaşam kalitesi ölçeği skorlama özetleri tedavi öncesi ve tedavi sonrasında karşılaştırılarak incelendi. Elde edilen kategorik veriler MC Neman testisi ile analiz edildi. Numerik veriler normal dağılım testine tabi tutuldu. Normal dağılan veriler bağımlı örneklerde t-testi ile normal dağılım göstermeyen veriler Wilcoxon testi ile değerlendirildi.

$P < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4- BULGULAR

Çalışmamıza Ocak 2012 ile Mayıs 2012 tarihleri arasında nöroloji ve endokrinoloji polikliniklerinde görülen, en az bir yıldır süreyle diyabet tanısı mevcut ve nöropatiye neden olabilecek başka bir hastalığı olmayan, DPN nedeniyle tedavi almayan ve uygulanacak testlere koopere olabilen 60 diyabetik polinöropatili hasta dahil edildi.

Hastaların 32 (%53,3)'si kadın, 28 (%46,7) erkek olup; yaş ortalaması  $57,55 \pm 9,61$  olarak hesaplandı.



**Şekil 1:** Hastaların cinsiyet dağılımı

**Tablo 13:** Hastaların Yaş ortalaması

	N	Minimum	Maximum	ortalama	Std. Hata
Yaş	60	33,00	80,00	57,50	9,61

**Tablo 14:** Hastaların cinsiyete göre yaş dağılımı

Cinsiyet	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Hata
Erkek	28	33,00	72,00	57,89	8,45
Kadın	32	34,00	80,00	57,15	10,64

Hastaların ortalama diyabet süresi  $8,96 \pm 4,88$  yıldır. Hastaların ortalama açlık kan şekeri değerleri  $207,6 \pm 77,6$  mg/dl, ortalama Hgb A1C değerleri  $9,00 \pm 2,31$ 'dir. Diyabetik hastaların 32 (%53,3)de ek hastalık olarak hipertansiyon, 24 (%40) de ise hiperlipidemi mevcuttur.

**Tablo 15:** Diabetik hastaların demografik ve klinik özellikleri

HASTA	TOPLAM
Yaş ( ort $\pm$ SS )	$57,55 \pm 9,61$
Cinsiyet	32 kadın ( % 53,3 ) , 28 erkek ( % 46,7)
Diabet süresi ( yıl)	$8,96 \pm 4,88$
Ek hastalık varlığı	HT 32 (%53,3) , Hiperlipidemi 24( % 40)
Glukoz ( ort $\pm$ SS ) (mg / dL)	$207,6 \pm ( 77,6)$
HbA1c ( ort $\pm$ SS) ( % )	$9,00 \pm 2,31$
EMG'de PNP varlığı	48(%80)

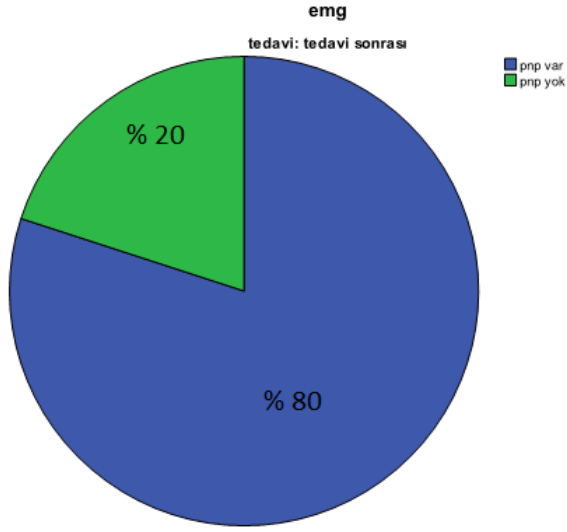
Ort=ortalama, SS=standart sapma

Çalışmaya alınan hastalara diyabetik polinöropatiye yönelik olarak tedavide antikonvülzanlardan pregabalin 24 hasta (% 40), gabapentin 22 hasta (%36,4); alfa-lipoik asit 6 hasta (%10); tramadol 1 hasta (%1,6); pregabalin+alfa lipoik asit kombinasyonu 7 hasta (%12) kullanıldı.Tedavi başlangıcından 45 gün (yaklaşık 6 hafta) sonrasında hastaların kontrol değerlendirmesi yapıldı.

**Tablo 16:** Hastalara tedavide kullanılan farmakolojik ajanlar ve oranları

Kullanılan İlaçlar	Hasta sayısı	Yüzde dağılımı
Pregabalin	24	% 40
Gabapentin	22	% 36,4
Pregabalin+ alfalipoik asit	7	% 12
Alfa lipoik asit	6	% 10
Tramadol	1	% 1,6
Toplam	60 Hasta	% 100

Hastaların EMG (elektromiyelografi) incelemesinde 48 (%80)'de elektrofizyolojik olarak pozitif PNP bulguları saptandı.

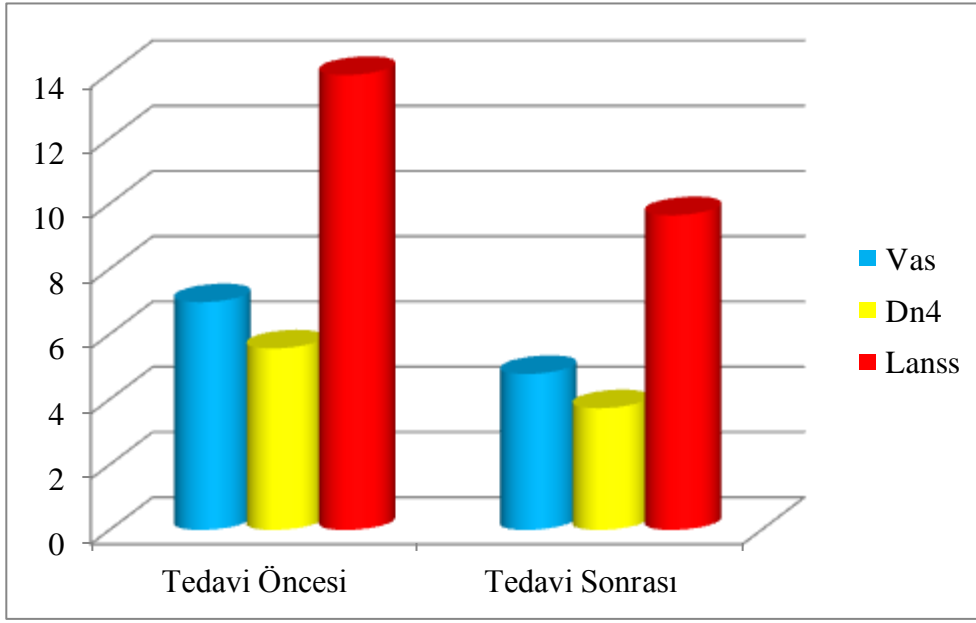


**Şekil 2:** Hastaların EMG(elektronöromiyelografi)'de pozitif PNP dağılımı

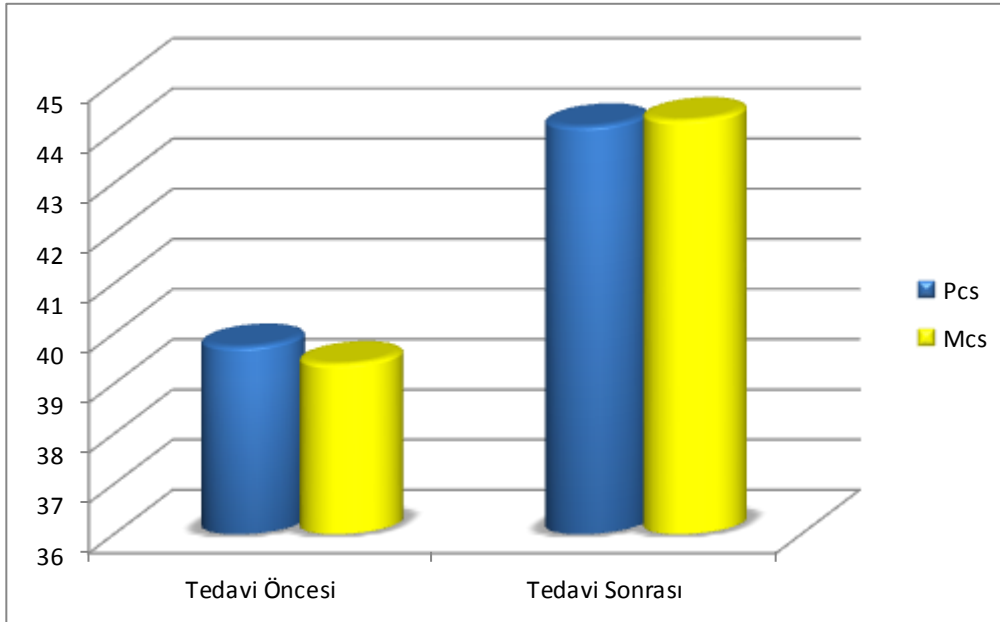
Hastalara uygulanan skalalardan VAS, DN4, LANSS ve SF-36 (kısa form) yaşam kalitesi ölçeği değerlendirmesinde fiziksel sağlık skorumu özeti (PCS) ve mental sağlık skorumu özeti (MCS) değerleri tedavi sonrasında tedavi öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu.

**Tablo 17:** Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası VAS, DN4, LANSS, PCS ve MC skorları

Skala	Tedavi	N	Ortalama	Std. Hata	P
VAS	Tedavi öncesi	60	6,98	1,78	0.001
	Tedavi sonrası	60	4,78	1,53	
DN 4	Tedavi öncesi	60	5,56	1,61	0.001
	Tedavi sonrası	60	3,73	1,17	
LANSS	Tedavi öncesi	60	13,95	6,12	0.001
	Tedavi sonrası	60	9,65	5,57	
PCS	Tedavi öncesi	60	39,73	10,44	0.016
	Tedavi sonrası	60	44,13	9,13	
MCS	Tedavi öncesi	60	39,35	7,67	0.001
	Tedavi sonrası	60	44,25	5,91	



**Şekil 3:** Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası VAS, DN4 ve LANSS değerleri



**Şekil 4:** Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası PCS ve MCS değerleri

Hastalarda elektrofizyolojik çalışma olarak yapılan ENMG (elektronöromiyelografi) ile polinöropati bulguları pozitif saptananlarda tedavi öncesi ve tedavi sonrasında SF-36 yaşam kalitesi skorlama değerleri farklı saptandı.

ENMG pozitif saptanan polinöropatili hastalarda fiziksel sağlık skorlama özeti (PCS) değerleri tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı (P=0,018). Mental sağlık skorlama özeti (MCS) değerleri ise tedavi sonrasında tedavi öncesine göre ileri derecede anlamlı farklı bulundu (P=0,001).

**Tablo 18:** ENMG’de pozitif PNP bulguları saptanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında PCS ve MCS değerleri.

Tedavi	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	
Tedavi öncesi	PCS	48	17,90	53,80	37,6729	10,23132
	MCS	48	21,90	53,00	38,0687	7,28721
	Valid N (listwise)	48				
Tedavi sonrası	PCS	48	21,20	56,50	42,7083	9,25101
	MCS	48	32,20	55,00	43,5312	5,59928
	Valid N (listwise)	48				

Hastaların yapılan kan tetkiklerinde Hb A1C değeri 10’un üzerinde olanların tedavi sonrasındaki PCS değerleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklı saptanmadı (P=0,174). MCS değerleri ise tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı (P=0,037).

**Tablo 19:** Hb A1 C değerleri 10'un üzerinde saptanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında PCS ve MCS değerleri.

Tedavi		N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Tedavi öncesi	PCS	18	22,50	52,60	38,5111	10,42716
	MCS	18	28,40	51,30	38,7889	7,19304
	Valid N (listwise)	18				
Tedavi sonrası	PCS	18	21,20	56,50	42,5056	10,11903
	MCS	18	32,20	53,30	43,6222	7,08109
	Valid N (listwise)	18				

Hastaların yapılan kan tetkiklerinde AKŞ (açlık kan şekeri) değeri 200mg/dl'nin üzerinde olanların tedavi sonrasındaki PCS değerleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklı saptanmadı ( $P=0,101$ ). MCS değerleri ise tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklı saptandı ( $P=0,010$ ).

**Tablo 20:** AKŞ 200 mg/dl'nin üzerinde saptanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında PCS ve MCS değerleri.

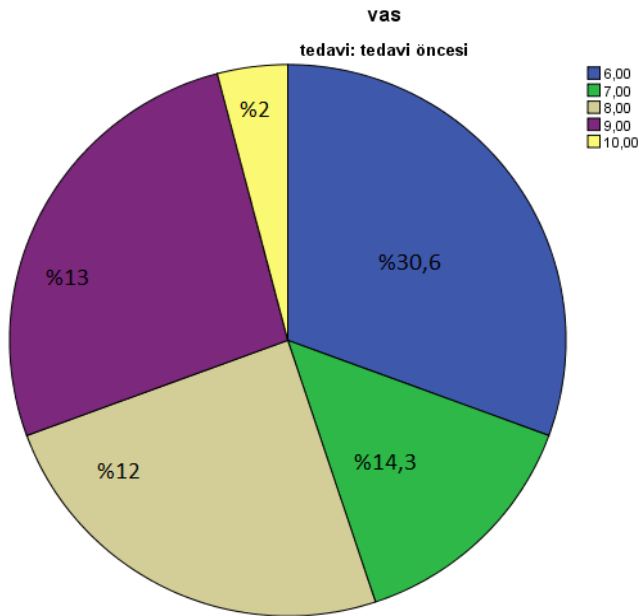
Tedavi		N	Min.	Max.	Mean	Std. Deviation
Tedavi öncesi	PCS	26	22,50	54,80	40,5385	9,96374
	MCS	26	21,90	52,10	39,7423	7,57418
	Valid N (listwise)	26				
Tedavi sonrası	PCS	26	21,20	56,50	45,0923	8,92766
	MCS	26	32,20	55,00	44,9615	6,39988
	Valid N (listwise)	26				



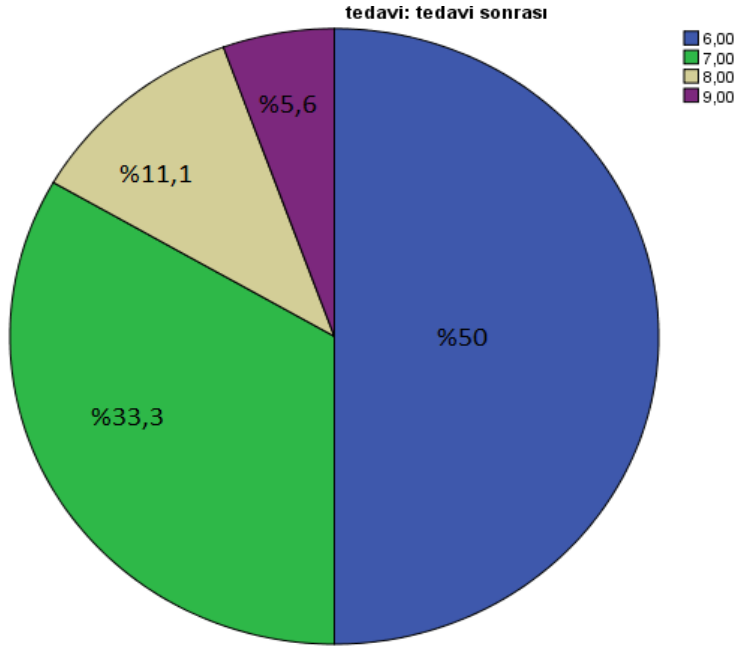
Hastalarda VAS görsel ağrı skorlamasına göre değerlendirmede 5 üzeri olan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası PCS (P=0,843) ve MCS (P=0,105) değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmadı.

**Tablo 21:** VAS değeri 5'in üzerinde olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında PCS ve MCS değerleri.

Tedavi	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Tedavi öncesi PCS	49	17,90	54,30	37,5694	10,06045
MCS	49	21,90	54,80	37,4796	6,75290
Valid N (listwise)	49				
Tedavi sonrası PCS	18	21,20	54,10	37,8444	8,62583
MCS	18	32,20	50,70	40,0722	5,41271
Valid N (listwise)	18				



**Şekil 5:** VAS skorlaması 5'in üzerinde olan hastaların tedavi öncesi oranları

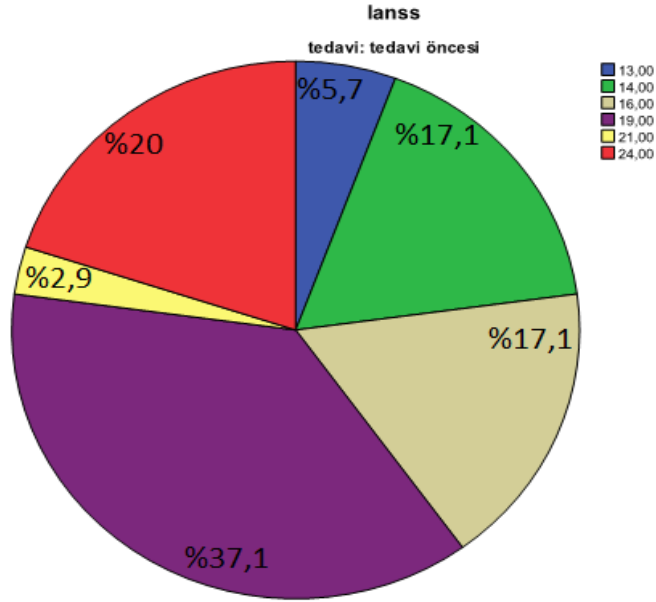


**Şekil 6:** VAS skorlaması 5'in üzerinde olan hastaların tedavi sonrası oranları

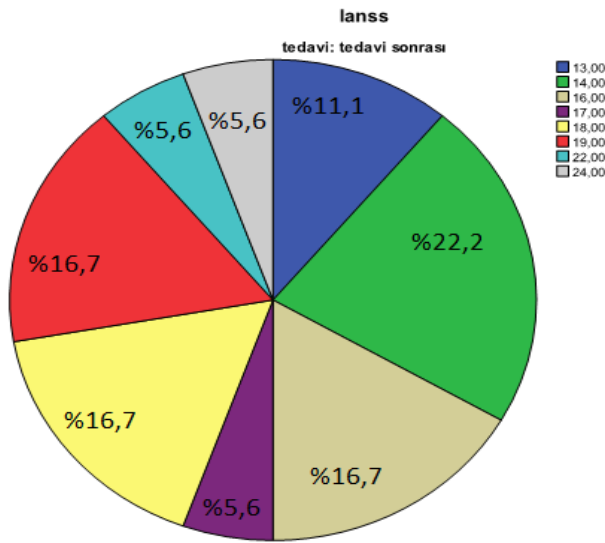
Diyabetik polinöropatisi mevcut LANSS 12'nin üzerinde olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında yapılan SF-36 (kısa form) yaşam kalitesi ölçeği skorlamasında fiziksel sağlık skorlama özeti (PCS) mental sağlık skorlama özeti (MCS) ve değerleri karşılaştırıldı. Tedavi sonrasında tedavi öncesine göre PCS değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P=0,165$ ). MCS değeri ise istatistiksel olarak anlamlı farklı bulundu ( $P=0,004$ ).

**Tablo 22:** LANSS 12'den yüksek saptanan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası PCS ve MCS değerleri

Tedavi	N	Min.	Max	Mean	Std. Deviation
Tedavi öncesi PCS	35	17,90	51,20	34,9857	9,30054
MCS	35	21,90	50,10	36,0371	6,47648
Valid N (listwise)	35				
Tedavi sonrası PCS	18	21,20	51,80	38,8833	8,59016
MCS	18	35,60	48,70	40,6722	4,55306
Valid N (listwise)	18				

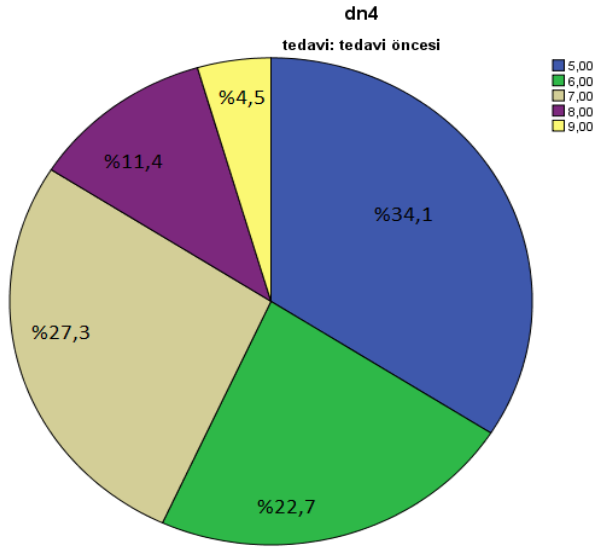


Şekil 7: LANSS skorlaması 12'nin üzerinde olan hastaların tedavi öncesi oranları

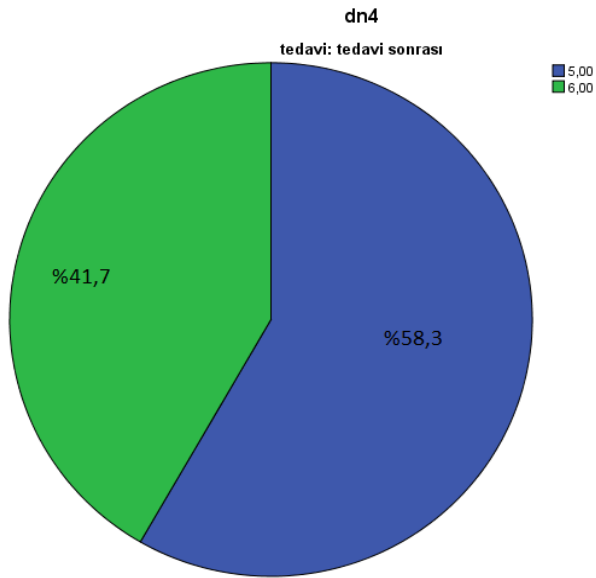


Şekil 8: LANSS skorlaması 12'nin üzerinde olan hastaların tedavi sonrası oranları.

Hastalarda DN4 skala değerlendirmesine göre DN4 değeri 4'ün üzerinde saptananlarda tedavi sonrası PCS değerlerinde tedavi öncesine göre anlamlı fark saptanmadı ( $P=0,235$ ). MCS değerlerinde ise tedavi sonrasında tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $P=0,032$ ).



Şekil 9: DN4'ü 4 üzeri olan hastaların tedavi öncesi oranları



Şekil 10: DN4'ü 4 üzeri olan hastaların tedavi sonrası oranları

**Tablo 23:** DN4’de 4’ün üzeri puan alan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında PCS ve MCS değerleri.

Tedavi	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Tedavi öncesi PCS	44	17,90	53,30	36,5727	9,84211
MCS	44	21,90	50,10	37,0455	6,56745
Valid N (listwise)	44				
Tedavi sonrası PCS	12	22,80	53,80	40,1417	9,54229
MCS	12	32,20	48,40	41,4750	4,92085
Valid N (listwise)	12				

## 5- TARTIŞMA

Diabetes mellitus (DM), insülin salgısının mutlak veya göreceli eksikliği yada insülin rezistansı ile oluşan, hiperglisemi ile kendini belli eden, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması bozuklukları ile karakterize kronik, metabolik bir hastalıktır (82).

Amerika da 15 milyon kişiden daha fazla kişiyi etkileyen diyabet, 7. ölüm sebebidir. Diyabet hastalarının 6 milyonu 65 yaş üstü, 15 milyonu 20 yaşın üstü ve 123000 kişide 20 yaşın altındadır (83).

Çalışmamızda diyabetik hastaların yaş ortalaması  $57,55\pm 9,61$  olarak tespit edildi. Diabetes mellitus tüm toplumlarda her iki cinsiyeti eşit oranda etkilemektedir (84).

Bizim çalışmamızda, olguların cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Mikrovasküler hastalık ve nöropatik komplikasyonlar diyabetin süresi ve hipergliseminin şiddetiyle ilişkili ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama diyabet süresi  $8,96\pm 4,88$  yıldır.

Diabetik hastaların diabetes mellitus tanısı aldıkları ilk yılda polinöropati oranı % 7 bulunurken, 25 yıllık izleme sonucu polinöropati % 50'ye çıkmıştır. Bu klinik değerlendirmeye EMG ve diğer yardımcı testleri de eklendiğinde diyabetes mellitusta polinöropati oranı %60'ın üzerine çıkmaktadır. Bu orana subklinik polinöropatilerde eklendiğinde % 90'lara çıkmaktadır. DNP oluşumunda ileri yaş, diyabet süresinin uzunluğu, HT ve hiperlipidemi gibi ek hastalık varlığı önemli risk faktörleridir (85).

Diabetik hastalarda gelişen polinöropatinin tanısı klinik ve elektrofizyolojik testlerin birlikte kullanımı ile yapılır. Sinir ileti çalışmaları nöropati tanısında kullanılır ve diğer testlere göre duyarlılığı daha fazladır. Bazı olgularda sinir ileti bulguları polinöropatinin klinik semptomlarından önce bulunabilir (86, 87).

Elektromiyografi ve sinir ileti çalışmalarında saptanan bulgular sinir hasarına bağlıdır. Elektrodiagnostik çalışmalar sinir hasarını yansıtır ancak diyabetik

nöropatinin diğer nöropatilerden ayırımını sağlamaz. Ayrıca bu testlerin sonuçları nöropati şiddetiyle paralel değildir.

Distal simetrik polinöropatili hastalarda özellikle alt ekstremitelerde aksonal hasar, duysal sinir aksiyon potansiyellerinin azalması veya yokluğu baskındır. Bu değişiklikler semptomların çoğunluğunu oluşturan küçük çaplı lifler miyelinli liflerin değil, büyük liflerin hasarını yansıtır. Diyabetik polinöropatik ağrıdan mekanik keskin ağrıyı oluşturan A delta ve mekanik yanıcı ağrı ve termal ağrıyı oluşturan C liflerinin öncelikli olarak sorumlu olduğu bilinmektedir (44, 88).

Escobar ve ark. (77)'nin diyabetik hastalarda nöropatinin değerlendirilmesinde ENMG'nin katkısının araştırıldığı çalışmada tip 2 diabetli 186 hastanın 174'üne ENMG ile diyabetik nöropati tanısı konduğu, bunların 89'unda demiyelinizasyon, 85'inde miks nöropati saptandığı ve 21 hastanın ENMG'sinin normal olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın sonucunda tip 2 diabetli hastalarda nöropati oranının %80 olarak belirlendiği, segmental demiyelinizasyon oranının %51, miks tip nöropati oranının %49 olarak belirlendiği ve diyabetik nöropatinin klinik tanıyla yüksek bir korelasyon gösterdiği ve ENMG'nin de bununla uyumlu olduğu saptanmıştır (89). 2000 yılında Jung Bin Shin ve arkadaşlarının yayınladıkları 37 diyabetik hastada ulnar, median, tibial ve peroneal sinirde motor ileti çalışması, BKAP, distal latans ve minimal F yanıtı bakarak yaptıkları çalışmada median, ulnar ve tibial sinirler için bakılan F latansı değişiklikleri motor ileti çalışmalarına göre anlamlı bulunmuştur ve F yanıt latansının daha hassas olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışmada subklinik nöropatisi olan hastaların %50'sinde, klinik polinöropatisi olan hastaların %51'inde anormal duysal sinir iletisi gösterilmiştir (90).

Bizim çalışmamızda hastaların %80'de ENMG (elektronöromiyelografi)'de polinöropati bulguları pozitif olarak saptandı ve bu literatürle uyumlu değerlendirildi. HbA1c'nin nondiyabetik erişkinlerdeki değeri %4-6 arasındadır. Diyabetiklerde ise %4-6 arası çok iyi kontrolü, %6,5-7 kabul edilebilir sınırdaki kontrolü, %7,5 ve üzeri ise kötü diyabet kontrolünü gösterir. HbA1c düzeyinin %7'den %9 veya üzerine çıkması komplikasyon olasılığını belirgin artırır.

ADA son önerilerinde HbA1c'nin %7 veya altında olmasını istemekte ve HbA1c %8'i geçerse tedavinin yeniden düzenlenmesini önermektedir (91).

1992 yılında Allen ve arkadaşlarının 86 erken evre tip 1 diyabetik hasta üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda diyabetik polinöropati etyolojisinde en önemli faktörün yüksek glikolize hemoglobin değeri ve bunun yanında yaş ve boy olduğu bildirmişlerdir (72).

Ivan Tkac ve arkadaşlarının 1998 yılında 97 hasta ile yaptığı çalışmada diyabetik nöropati gelişiminde bunların yanında erkek cinsiyet, sigara kullanımı ve diğer aterosklerotik risk faktörleri (düşük HDL, yüksek trigliserit, HT)'nin de etkili olduğunu göstermişlerdir. Kötü diyabetik kontrolün (HbA1c >%9) polinöropatinin ciddiyetini etkileyen tek risk faktörü olduğunu ifade etmişlerdir (92).

Çalışmamızda da literatürdeki bulgulara benzer şekilde kötü glisemik kontrolün polinöropati gelişiminde olumsuz etkisini destekler şekilde diyabetik polinöropatili hastaların ortalama Hgb A1C değerleri % 9,00±2,31'di. Diyabetik hastaların 32 (%53,3)'de ek hastalık olarak hipertansiyon, 24 (%40)'de ise hiperlipidemi mevcuttu.

Genel olarak, diabet komplikasyonlarının gelişimi pek çok faktör tarafından belirlenen metabolik kontrolün derecesine bağlıdır. Hiperglisemi tüm diabet tiplerinde genel olarak progresif nörolojik defisit ile sonuçlanan metabolik ve moleküler anormalliklere neden olan faktördür (93).

Bizim çalışmamızda diyabetik polinöropatili hastaların ortalama açlık kan şekeri değerleri 207,6±77,6 mg/dl olarak saptandı.

Ağrı bir uyarının varlığında, bazen de bir uyarı olmaksızın, kişide hoş gitmeyen duyuşsal ve emosyonel deneyim olarak tanımlanabilir. Ağrının tanımında bahsedilen uyarının varlığında ya da uyarı olmaksızın, vücudun herhangi bir yerinde normal fizyolojik işleyişin bozulduğunu ve patolojik bir durumun varlığını ve böyle bir durumun ortaya çıkması için de bir uyarının gerekli olmadığını işaret eder. Santral ve periferik sinir sisteminin primer lezyonu veya disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan ağrı nöropatik ağrı olarak tanımlanır (94).

Nöropatik ağrı diyabetik hastaların yaşam kalitesini etkileyen en önemli etkenlerden birisidir. Semptomatik nöropatik ağrıda trisiklik antidepresanlar, antiepileptikler, narkotik analjezikleri içeren standart oral tedaviler ve kapsaisin gibi lokal ürünler kullanılmaktadır. Ancak sersemlik, letarji gibi sık görülen yan etkiler bu ajanların kullanımını önemli ölçüde sınırlandırmaktadır (29).



Bu çalışmaya anamnez ve fizik muayene ile tanısı konulan, elektrofizyolojik test olarak ENMG uygulanan 60 diyabetik polinöropatili hastayı dahil ettik. Çalışmamızda diğer çalışmalarda olduğu gibi hastaların semptomlarını sorgulamak amacıyla ağrı skalaları (VAS, LANNS, DN4 ) kullandık. Aynı zamanda çalışmaya katılan hastaların yaşam kalitelerinin değerlendirilmesi için de SF 36 (short form) anketi uyguladık. Hastalara yapılan ilk muayene ve anket değerlendirmesini ve 45 gün sonraki tekrar yapılan kontrol değerlendirmemizi kayıt altına aldık.

Ağrı kalitesi ve yoğunluğu VAS, “Sayısal Ölçüm Skalası” (NRS) veya “Verbal Skala” ile ölçülebilmektedir. Değerlendirmelerde kolay skalalar tercih edilmektedir. VAS en eskilerden biridir, çok kolaydır ve ağrı değerlendirilmesinin ölçümünde geçerliliği en iyi bulunmuştur (Huskisson, 1974). VAS tedavi çalışmalarında parametrik istatistiğe izin verdiği için mükemmeldir. Tedavinin etkilerini ortaya çıkaran özellikle VAS gibi ağrı skalaları, spesifik ağrı sendromlarının (yanıcı ağrı veya allodini gibi) değerlendirilmesinde önerilmektedir (95).

Bizim çalışmamızda da ağrı değerlendirmesinde VAS ölçüm skalası kullanıldı. Hastaların tedavi öncesinde VAS değerleri  $6,98 \pm 1,78$  iken, nöropatik ağrı tedavisi sonunda bu değer  $4,78 \pm 1,53$ 'e geriledi.

Tedavi sonrası elde edilen VAS skorları ile tedaviden önceki VAS değerlerinde anlamlı oranda düşüş tespit ettik ( $p < 0,001$ ). Sonuçlarımız Weintraub ve ark.'nın yaptığı iki farklı çalışmanın sonuçlarıyla uyumluydu (29, 88).

Bizim çalışmamızda VAS değeri 5'in üzerinde olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası yaşam kalitesi değerlendirmesinde fiziksel ve mental sağlık skorumda anlamlı bir fark saptanmadı. Bu hususta VAS değerlendirmesinin hastanın içinde bulunduğu emosyonel durumun da etkisiyle subjektif olabileceği ve objektif değerlendirmeden biraz uzak olabileceğini düşünmekteyiz.

Ağrıyı sınıflamak ve diğer ağrı modellerinden ayırt etmek uygun tedavi edebilmek için gereklidir. LANSS ağrı skalası ilk defa Bennett tarafından klinik olarak nöropatik ağrıyı nosiseptif ağrıdan ayırt etmek için kullanılmıştır. Uygulama süresinin kısalığı ve değerlendirme kolaylığı avantajıdır. LANSS ağrı skalasının

Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği Yücel A ve ark. tarafından 2004 yılında yapılmıştır (77).

Çalışmamızda benzer şekilde hastaların LANNS skorları da tedavi öncesi  $13,95 \pm 6,12$  iken, tedavi sonrası  $9,65 \pm 5,57$ 'ye gerilemiştir. Çalışmadaki bu değerlendirmemizde LANNS skorlarında anlamlı bir düşüş tespit ettik. ( $p < 0,001$ ).

Diyabetik polinöropatili LANSS 12'nin üzerinde olan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında yapılan SF-36 (kısa form) yaşam kalitesi ölçeği skorlamasında fiziksel sağlık skorlama özeti (PCS) ve mental sağlık skorlama özeti (MCS) değerleri karşılaştırıldı. Tedavi sonrasında tedavi öncesine göre PCS değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $P=0,165$ ). MCS değerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $P=0,004$ ).

Son zamanlarda hem nöropatik ağrının değerlendirilmesi hem de nosiseptif ağrıdan ayırımı için çeşitli tanı araçları geliştirilmiştir. Bunlar arasında DN 4 görüşme sırasındaki sorular ve yatak başı kısa fiziksel testleri içerir (96-98).

Bizim çalışmamızda da DN4 formu kullanılmıştır. Diyabetik nöropatili hastaların tedavi öncesi DN4 skorları ortalama  $5,56 \pm 1,61$  iken tedavi sonrası değerlendirmede  $3,73 \pm 1,17$  olarak saptandı.

V.Spallone ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı bir çalışmada diyabetik polinöropati ve nöropatik ağrılı 158 diyabetik hastaya görüşmeleri sırasında DN 4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) form uygulanmıştır. Bu çalışma, ağrılı diyabetik polinöropatide DN4'ün nöropatik ağrıya hem bir tarama aracı hem de tanısal olarak kullanılabileceğini gösteren ilk doğrulama çalışmasıdır.

Diyabetik nöropatide ağrının yaşam kalitesi üzerine etkisi belirgindir. Kronik ağrı yaşam kalitesi üzerine anlamlı bir negatif etkiye sahiptir ve çeşitli fiziksel ve emosyonel fonksiyon ölçümleriyle hastanın tedaviye yanıtı değerlendirilebilmektedir (99).

Benow ve ark. (88)'nin diyabetik ağrı ile yaşam kalitesi ilişkisine baktıkları bir çalışmada, tip 1 ve tip 2 diyabetik 79 hasta ve 37 diyabetik olmayan hasta Nottingham Sağlık Profili'yle değerlendirilmiştir. Ağrılı diyabetik hastalarda skorların ağrısız olanlara göre daha düşük olduğu tesbit edilmiştir. Bu çalışmayla ağrılı diyabetik nöropatinin yaşam kalitesi üzerine önemli etkisi olduğu gösterilmiştir (100).

Armstrong ve ark. (89)'nin yaptığı çok merkezli, çift kör plasebo kontrollü 12 haftalık, DPN ağrısında duloksetinin değerlendirildiği, fonksiyonel değerlendirmede SF-36'nın kullanıldığı bir başka çalışmada, duloksetinle akut tedavinin DPN'li hastalarda anlamlı fonksiyonel iyileşme sağladığı bildirilmiştir (101).

Backonja ve arkadaşlarının diyabetik hasta grubunda yaptığı randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada diyabetik periferik nöropati ile ilişkili ağrıda gabapentinin etkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte gabapentinin hastaların yaşam kalitesi ve ruhsal durumu üzerine de olumlu etkileri tespit edilmiştir (102).

Tramadol opioid analjeziklerle benzer özellikler göstermesine rağmen opioid reseptörlerine düşük afiniteye bağlanma gösterir. Daha iyi tolere edilebilir ve bağımlılık yapma olasılığı daha azdır (103).

Ancak nöropatik ağrının günlük tedavi pratiğinde bu molekülün kullanımda daha az yer aldığını düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda nöropatik ağrı tedavisinde bir hastamıza tramadol tedavisi kullanıldı.

TCA'ların antinevraljik özelliklerinin antidepresan özelliklerinden bağımsız olduğu gösterilmiştir. (Max ve ark. 1987). TCA'ların nöropatik ağrıdaki etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir (104).

TCA'ların en sık rastlanan yan etkileri sedasyon, ortostatik hipotansiyon, bağılı baş dönmesi, ağız kuruluğu, konstipasyon ve kilo alımıdır (105).

Özellikle yaşlılarda ve kardiyovasküler hastalığı bulunanlarda kullanım sırasında dikkatli olunması gereklidir (61).

Diyabetik polinöropatide pregabalinin daha etkili olduğu gösterilmektedir (62, 106). 5-12 hafta süreli altı kontrollü çalışmanın analizinde ağırlı diyabetik nöropati tedavisinde sırasıyla pregabalin 300 mg/gün ve 600 mg/gün ile hastaların %39 ve %46'sı tedavi edilmiş, plasebodaki %22 ile karşılaştırıldığında hastalarda ağrıda en azından %50 rahatlama elde edilmiştir. Goldstein ve ark.'nın yaptığı çalışmada pregabalin 600 mg/gün ile ağrı kontrolünde duloksetin 120 mg/gün ile benzer düzeyde sonuçlar elde edilmiştir.

Sydney-2 çalışmasında da semptomatik diyabetik nöropatide alfa lipoik asitin 600 mg günlük dozda kullanımının 1200 mg ve 1800 mg günlük dozlar kadar etkili olduğu gösterilmiştir (107).

ALADIN-2 çalışmasında alfa lipoik asitin iki yıl boyunca 600 mg ve 1200 mg tedavisi ile bazı parametrelerde anlamlı derecelerde iyileşme gözlenmiştir (108).

Yaşam kalitesi sorgulamada biz de sık kullanılan SF-36 anket formu sorgulamasını kullandık. SF-36 sorgulaması, fiziksel ve mental yönden sağlığı değerlendiren 36 maddelik bir ölçekten oluşmaktadır. Jenerik ölçüt özelliğine sahip bir kendini değerlendirme ölçeğidir. Sekiz boyutun ölçümünü sağlayan 36 maddeden oluşmaktadır; fiziksel fonksiyon, sosyal fonksiyon, fiziksel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, mental sağlık, enerji, ağrı ve sağlığın genel algılanması.

Değerlendirme bazı maddeler dışında Likert tipi yapılmakta ve son 4 hafta göz önünde bulundurulmaktadır. Alt ölçekler sağlığı 0-100 arasında değerlendirir ve 0 kötü sağlık durumunu, 100 iyi sağlık durumunu gösterir. Bedensel hastalığı olanlarda yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde kullanılabilmesi bildirilmektedir (109).

Bizim çalışmamızda da diyabetik polinöropatili 60 hastaya tedavi öncesinde ve tedaviden 45 gün (yaklaşık 6 hafta) sonrasında SF-36 anket formu uygulandı. Tedavi öncesi fiziksel sağlık skorlama özeti (PCS) değerlendirmesi  $39,73 \pm 10,44$  iken tedavi sonrası  $44,13 \pm 9,13$  olarak saptandı.

Mental sağlık skorlama değerlendirme özeti (MCS) ise tedavi öncesinde  $39,35 \pm 7,67$  ve tedavinin sonrasında  $44,25 \pm 5,91$  idi.

Yapılan bazı çalışmalarda olumsuz yönde en çok etkilenen alanın fiziksel alan olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda da; yaşam kalitesinin olumsuz yönde en az etkilenen alanın psikolojik alan olduğu vurgulanmıştır (110-113).

Çalışmamızda SF-36 yaşam kalitesi ölçeği kullanılarak yapılan değerlendirmede yaşam kalitesinin alt başlıklarından hem fiziksel hemde mental değerlendirme skorlarında anlamlı etkilenmenin olduğu görülmüştür.

## 6- SONUÇ VE ÖNERİLER

60 diyabetik polinöropatili hastada klinik, laboratuvar, elektrofizyolojik çalışma ve yapılan VAS, LANSS, DN 4, SF-36 kısa form anket değerlendirmeleri ile aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1-Çalışmaya alınan diyabetik polinöropatili hastalarda uzun dönemde diyabet komplikasyonları gelişimini destekleyecek şekilde serum açlık kan şekeri değerleri ortalama  $207,6 \pm (77,6)$  olarak yüksek düzeyde saptandı.

2-Çalışmaya alınan hastaların ortalama hemoglobin A1C değerleri  $9,00 \pm 2,31$  olarak saptanmış olup, diyabet komplikasyonları gelişiminde belirlenen sınırların üstünde olduğu görülmüştür.

3-Ek hastalık olarak, hipertansiyon 32 (%53,3) hasta ve hiperlipidemi 24 (%40) hastamızda mevcuttu ve hastalarda diyabetik polinöropatiye eşlik eden ek hastalık varlığı anlamlı derecede mevcut olarak saptandı.

4-Klinik ve fiziki muayene değerlendirmesinde diyabetik polinöropatili hastaların yapılan ENMG (elektronöromiyelografi) incelemesinde %80 oranında elektrofizyolojik olarak pozitif PNP bulguları saptandı.

5-Diyabetik polinöropatiye bağlı nöropatik ağrılı hastaların yapılan VAS değerlendirme ölçeği tedavi öncesi ortalama  $6,98 \pm 1,78$  ve tedavi sonrası anlamlı düzeyde iyileşme ile ortalama  $4,78 \pm 1,53$  olarak saptandı.

6-LANSS ağrı anketi değerlendirmesinde nöropatik ağrılı hastaların tedavi öncesi ortalama değerleri  $13,95 \pm 6,12$  ve ortalama değerleri 12'nin üzerinde iken tedavi sonrasında ortalama  $9,65 \pm 5,57$  ile LANSS değerleri 12'nin altında saptandı.

7-Çalışmamızdaki DN 4 anket sorgulama ve yatak başı muayene değerlendirmesinde nöropatik ağrılı hastaların tedavi öncesi değerleri ortalama  $5,56 \pm 1,61$  ve tedavi sonrası değerlendirmeleri  $3,73 \pm 1,17$  ortalama ile anlamlı oranda iyileşme saptandı.

8-Diyabetik polinöropatide nöropatik ağrının hastanın yaşam kalitesine etkisini değerlendirmede en sık kullanılan SF-36 kısa form anket sorgulaması bizim çalışmamızda da kullanıldı. Fiziksel (PCS) ve mental (MCS) sağlık skorları özetleri ile tedavi sonrası değerler ile tedavi öncesi değerler karşılaştırıldı. PCS tedavi öncesi ortalama  $39,73 \pm 10,44$  ve tedavi sonrası ortalama  $44,13 \pm 9,13$  idi ve belirgin düzeyde farklılık ile hastaların yaşam kalitesi ölçeğinde iyileşme saptandı.

MCS değerleri de tedavi öncesi ortalama  $39,35 \pm 7,67$  ve tedavi sonrası  $44,25 \pm 5,91$  ortalama ile benzer biçimde anlamlı iyileşme ile sonuçlandı.

Çalışmamızda hastaların kullandığı farmakolojik ajanın grubuna bağlı olmaksızın diyabetik polinöropatiye bağlı nöropatik ağrıyı kullanılan değerlendirme ölçütleriyle tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerleriyle kıyasladık. Bu çalışmanın sonucunda, kullandığımız değerlendirme ölçeklerinde DPN'ye bağlı nöropatik ağrıda tedavi sonrasında anlamlı oranda düzelme saptadık.

Diyabetin uzun dönemde gelişen komplikasyonlarından olan polinöropati kullanılan ilaç tedavilerinin yan etkileri, tolerabilitesinin zorluğu ve gelişen diğer komplikasyonlara bağlı çoklu ilaç kullanımı nedeniyle tedavisi oldukça güçtür. Gelecekte ortaya çıkabilecek yeni tedavi yöntemleriyle diyabete bağlı gelişen bu komplikasyonun tedavisinde daha yüksek düzeyde başarı elde edilebileceği kanaatindeyiz.

## 7- KAYNAKLAR

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
2. Satman I, Yilmaz T, Sengul A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-6.
3. Eren İ Çİ, Erdi Ö. Tip 2 diabetes mellitus hastalarında yaşam kalitesi ve komplikasyonların yaşam kalitesine etkisi. *Klinik Psikiyatri*. 2004;7:85-94.
4. Eren İ EÖ, Çivi İ. . Tip 2 diabetes mellitus hastalarında yaşam kalitesi ve komplikasyonların yaşam kalitesine etkisi. *Klinik Psikiyatri* 2004;7:85-94.
5. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *Med Clin North Am*. 2004;88(4):947-99.
6. Said G. Diabetic neuropathy: an update. *J Neurol*. 1996;243(6):431-40.
7. Lau CY, Qureshi AK, Scott SG. Association between glycaemic control and quality of life in diabetes mellitus. *J Postgrad Med*. 2004;50(3):189-93.
8. Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(6):473-83.
9. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(1):S5-20.
10. Ficicioglu C, Aydın A, Haktan M, Kiziltan M. Peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Turk J Pediatr*. 1994;36(2):97-104.
11. Summary of revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care*. 2009;32(1):dc09-S003.
12. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(11):3160-7.
13. Pollak F, Vasquez T. [Latent autoimmune diabetes in adults]. *Rev Med Chil*. 2012;140(11):1476-81.

14. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care*. 2008;31(1):dc08-S012.
15. Greene DA. Acute and chronic complications of diabetes mellitus in older patients. *Am J Med*. 1986;80(5A):39-53.
16. Tanyeri F. Diabetes Mellitusun sınıflandırılması ve Prevelansı. *Aktüel Tıp Dergisi*, . 1996;7:500-3.
17. Gündoğdu S. AÖ. Tip 2 diabetin evreleri ve takip kriterleri. *Aktüel Tıp Dergisi*. 1996;8:557-9.
18. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2002;25(2):275-8.
19. Association AD. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:SuppS106-S8.
20. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med*. 1995;122(8):561-8.
21. F Arnold Gries NEC, Phillip A Low. . *Diabetes Mellitus*,. *Textbook of Diabetic Neuropathy*,. 2003:1-16.
22. Ertekin. C. Diyabetik Nöropatiler. *Santral ve Periferik EMG Anatomi-FizyolojiKlinik, Türkiye*. 2006:211-28.
23. Boulton AJ, Gries FA, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 1998;15(6):508-14.
24. Dyck PJ TP. *Pathology-Symmetrik Polyneuropathy, Peripheral Neuropathy* , third edition , W.B. Saunders Company, USA 1993:1230.
25. Allan H Ropper RHB. *Diabetic Neuropathy, Adam's and Victor's Principles Of Neurology*, USA 2006:1134-6.
26. Thomas PK TDNawsd. *Neuropathy associated with systemic disease*. Editor Dyck PJ, *Peripheral Neuropathy*. Saunders Company, Mexico;, 1993:1219-41.
27. Donofrio PD, Albers JW. AAEM minimonograph #34: polyneuropathy: classification by nerve conduction studies and electromyography. *Muscle Nerve*. 1990;13(10):889-903.



28. Barzilay J, Warram JH, Rand LI, Pfeifer MA, Krolewski AS. Risk for cardiovascular autonomic neuropathy is associated with the HLA-DR3/4 phenotype in type I diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1992;116(7):544-9.
29. Weintraub MI, Wolfe GI, Barohn RA, Cole SP, Parry GJ, Hayat G, et al. Static magnetic field therapy for symptomatic diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84(5):736-46.
30. Greene DA, Stevens MJ, Feldman EL. Diabetic neuropathy: scope of the syndrome. *Am J Med.* 1999;107(2B):2S-8S.
31. Ziegler D. Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain: how far have we come? *Diabetes Care.* 2008;31(2):dc08-s263.
32. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes Care.* 2004;27(6):1458-86.
33. Boulton AJ. Chapter 40 Painful diabetic neuropathies. *Handb Clin Neurol.* 2006;81:609-19.
34. Ertaş M. Nöropatik Ağrı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006;2:13-7.
35. Meijer JW, Smit AJ, Sonderen EV, Groothoff JW, Eisma WH, Links TP. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score. *Diabet Med.* 2002;19(11):962-5.
36. Mendell JR, Sahenk Z. Clinical practice. Painful sensory neuropathy. *N Engl J Med.* 2003;348(13):1243-55.
37. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol.* 2003;60(11):1524-34.
38. Ropper A.H. BRH. Diabetic neuropathy, Adam's and Victor's Principles of Neurology, eight edition, The McGraw Hill Companies, inc, USA 2006:1134-6.
39. M. S. Clinical of neuropathic pain Pain in peripheral nerve diseases. 2001;13:32-6.
40. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet.* 1999;353(9168):1959-64.
41. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci.* 2003;26(12):696-705.
42. Bautista DM, Jordt SE, Nikai T, Tsuruda PR, Read AJ, Poblete J, et al. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell.* 2006;124(6):1269-82.

43. Ji RR, Samad TA, Jin SX, Schmoll R, Woolf CJ. p38 MAPK activation by NGF in primary sensory neurons after inflammation increases TRPV1 levels and maintains heat hyperalgesia. *Neuron*. 2002;36(1):57-68.
44. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *Clin J Pain*. 2000;16(2 Suppl):S12-20.
45. Attal N, Bouhassira D. Mechanisms of pain in peripheral neuropathy. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1999;173:12-24.
46. Serra J. Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand Suppl*. 1999;173:7-11.
47. Woolf CJ, Doubell TP. The pathophysiology of chronic pain--increased sensitivity to low threshold A beta-fibre inputs. *Curr Opin Neurobiol*. 1994;4(4):525-34.
48. SC A. Neurotrophic factors and pain. Neurotrophic factors and pain *Clin J Pain* 2000;16(Neurotrophic factors and pain. *Clin J Pain*):7-12.
49. Kovelowski CJ, Ossipov MH, Sun H, Lai J, Malan TP, Porreca F. Supraspinal cholecystinin may drive tonic descending facilitation mechanisms to maintain neuropathic pain in the rat. *Pain*. 2000;87(3):265-73.
50. Vanegas H, Schaible HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory? *Brain Res Brain Res Rev*. 2004;46(3):295-309.
51. Benarroch EE. Descending monoaminergic pain modulation: bidirectional control and clinical relevance. *Neurology*. 2008;71(3):217-21.
52. Przewlocki R, Przewlocka B. Opioids in chronic pain. *Eur J Pharmacol*. 2001;429(1-3):79-91.
53. J.Watkins. P. Tedavinin Amaçları, ABC of Diabetes. 1998;8.
54. Malik RA, Tesfaye S, Thompson SD, Veves A, Sharma AK, Boulton AJ, et al. Endoneurial localisation of microvascular damage in human diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 1993;36(5):454-9.
55. Said G, Slama G, Selva J. Progressive centripetal degeneration of axons in small fibre diabetic polyneuropathy. *Brain*. 1983;106(Pt 4):791-807.
56. Hopf HC, Gutmann L. Diabetic 3rd nerve palsy: evidence for a mesencephalic lesion. *Neurology*. 1990;40(7):1041-5.
57. Sima AA. Metabolic alterations of peripheral nerve in diabetes. *Semin Neurol*. 1996;16(2):129-37.

58. Zochodne DW. Neurotrophins and other growth factors in diabetic neuropathy. *Semin Neurol.* 1996;16(2):153-61
59. Sander HW, Chokroverty S. Diabetic amyotrophy: current concepts. *Semin Neurol.* 1996;16(2):173-8.
60. Smith AG, RJ, Feldman EL et al Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy *N Engl J Med* 1992;326(Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy *N. Engl J Med*):1250-6.
61. Jensen TS, Backonja MM, Hernandez Jimenez S, Tesfaye S, Valensi P, Ziegler D. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diab Vasc Dis Res.* 2006;3(2):108-19.
62. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2004;63(11):2104-10.
63. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med.* 2005;6(5):346-56.
64. Chong MS, Hester J. Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options. *Drugs.* 2007;67(4):569-85.
65. Backonja M, BA, Edwards KR et al, . Gabapentin for the symptomatic relief of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus . *JAMA.* 2000;108:689.
66. Perez HE, Sanchez GF. Gabapentin therapy for diabetic neuropathic pain: *Am J Med.* 2000 Jun 1;108(8):689.
67. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2004;110(3):628-38.
68. Vinik A. CLINICAL REVIEW: Use of antiepileptic drugs in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4936-45.
69. Ahmad M, Goucke CR. Management strategies for the treatment of neuropathic pain in the elderly. *Drugs Aging.* 2002;19(12):929-45.
70. Teng J MN. Neuropathic pain: mechanisms and treatment options. *Pain Practice* 2003. 2003;3:8-21.
71. Smith AG, RJ, Feldman EL et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy *N Engl J Med.* 1992;326:1250-6.

72. Kikkawa Y, Kuwabara S, Misawa S, Tamura N, Kitano Y, Ogawara K, et al. The acute effects of glycemic control on nerve conduction in human diabetics. *Clin Neurophysiol.* 2005;116(2):270-4.
73. Low PA. Diabetic autonomic neuropathy. *Semin Neurol.* 1996;16(2):143-51.
74. Gloth FM, 3rd, Scheve AA, Stober CV, Chow S, Prosser J. The Functional Pain Scale: reliability, validity, and responsiveness in an elderly population. *J Am Med Dir Assoc.* 2001;2(3):110-4.
75. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health.* 1990;13(4):227-36.
76. Hortense P, Zambrano E, Sousa FA. Validation of the ratio scale of the different types of pain. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2008;16(4):720-6.
77. Yucel A, Senocak M, Kocasoy Orhan E, Cimen A, Ertas M. Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *J Pain.* 2004;5(8):427-32.
78. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J Pain.* 2005;6(3):149-58.
79. Stewart AL, Hays RD, Ware JE, Jr. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Med Care.* 1988;26(7):724-35.
80. Kocyigit H AO, Fişek G, Olmez N, Memiş A. Kısa Form-36 (KF-36)'nın Türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *İlac ve Tedavi Dergisi.* 1999;12:102-6.
81. Dunder P FC, Fidaner H, Oral A, Eser S, Atman UC, et al. Quality of life, internal consistencies of SF-36 and WHOQOL-Bref. *Hippokratia.* 2002;6:37-43.
82. İliçin Ü, Biberoglu, Akalin, Süleymanlar. *Temel İç Hastalıkları, 1. Baskı.* Ankara. Güneş Kitabevi. 1997; Cilt:2 (EKI) 1-5
83. S Y. Diyabetin Prehospital Tedavisi. *EMS.* October 2000:pp 78-85.
84. Association. AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2007;30(1):42-7.
85. Ertekin. C. Diyabetik Nöropatiler,. *Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik.*, 2006.
86. Ziegler D. Polyneuropathy in the diabetic patient--update on pathogenesis and management: *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Sep;19(9):2170-5. Epub 2004 Jul 13.

87. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*. 1994;17(11):1281-9.
88. Weintraub MI, Cole SP. Pulsed magnetic field therapy in refractory neuropathic pain secondary to peripheral neuropathy: electrodiagnostic parameters--pilot study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2004;18(1):42-6.
89. Escobar-Rodriguez DA, Rivera-Ibarra DB, Juarez-Lopez Mde J, Gonzalez-Carmona B. [Contribution of electroneuromyography to the evaluation of neuropathy in diabetic patients]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2006;44(1):27-34.
90. Shin JB, Seong YJ, Lee HJ, Kim SH, Suk H, Lee YJ. The usefulness of minimal F-wave latency and sural/radial amplitude ratio in diabetic polyneuropathy. *Yonsei Med J*. 2000;41(3):393-7.
91. Tip 2 diabet için taktikler diabet dergisi Hekimler Yayın Birliği. 1999(1(2):43-48).
92. Tkac I, Bril V. Glycemic control is related to the electrophysiologic severity of diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Care*. 1998;21(10):1749-52.
93. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1995; 1998; Azad et al , . 1999.
94. International Association for the Study of Pain .asp pain terminology . In ; Merskey H , Bogduk N , eds . Classification of Chronic pain IASP Press , . 1994; Seattle 1994 ::209-14.
95. Spruce MC, Potter J, Coppini DV. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review. *Diabet Med*. 2003;20(2):88-98.
96. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol*. 2010;17(8):1010-8.
97. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*. 2007;127(3):199-203.
98. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1-2):29-36.
99. Brunton S MB, Gallagher R. . *The Journal of Family Practice*. 2004;53(10): S4.

100. Benbow SJ, Wallymahmed ME, MacFarlane IA. Diabetic peripheral neuropathy and quality of life. *Qjm*. 1998;91(11):733-7.
101. Armstrong DG, Chappell AS, Le TK, Kajdasz DK, Backonja M, D'Souza DN, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evaluation of functional outcomes. *Pain Med*. 2007;8(5):410-8.
102. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Jama*. 1998;280(21):1831-6.
103. Tan E: Nöropatik Ağrı Türk Nöroloji Dergisi 2004:390-400.
104. Vrethem ve ark. 1997 M, Watson ve ark.1992, Sindrup ve ark. 1990b, Max ve ark. 1987.
105. Vrethem ve ark. 1997 Wva, Max ve ark. 1988.
106. Griesing T FR, Rosenstock J et al. . Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for diabetic peripheral neuropathy: findings from 6 randomized controlled trials. . *Diabetologia*. 2005;48(suppl 1):A351.
107. Ziegler D, Ametov A, Barinov A, Dyck PJ, Gurieva I, Low PA, et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2365-70.
108. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Moller W, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res*. 1999;31(3):171-9.
109. Aydemir Ö. Konsültasyon-liyezon psikiyatrisinde yaşam kalitesi ölçümü: Kısa Form-36 (SF-36). *3 P Dergisi* 1999;7 (Ek. 2),:14-22.
110. Tanyeri F. Diabetes Mellitus'un Sınıflandırılması Ve Prevalansı. *Aktüel Tıp Dergisi* 1996;7:500-3.
111. Hales CN BDea. Fetal and Infant Growth and Impaired Glucose Tolerance At Age 64.In Barker DJP. *Fetal and infant Origins of Adults Disease*.1991:241-56.
112. Yüçetürk N. Tip I Diabetes Mellitusta Yaşam Kalitesi ve Yaşam Kalitesini Etkileyen Faktörlerin incelenmesi. *Uzmanlık Tezi* 2002.
113. Çorakçı A Diabetik Nöropati. *Galenos Aylık Sağlık Dergisi* 1997;1:51.

## 8- ÖZGEÇMİŞ

01.06.1978 yılında İskenderun'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi tamamladıktan sonra 1992 yılında İskenderun Lisesi'ne başladım. 1995 yılında İskenderun Lisesi'nden mezun olduktan sonra aynı yıl Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım ve 2001 yılında mezun oldum. 2001-2003 yılları arasında İskenderun AÇSAP (Ana çocuk sağlığı ve Aile Planlaması) Merkezinde görev yaptım. 2003 ve 2009 yılları arasında İskenderun Hacı Şerif Tosyalı sağlık ocağında görevime devam ettim. Ağustos 2009'da halen devam etmekte olduğum Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD'de asistan doktor olarak başladım. Evli ve iki çocuk annesiyim.

## 9- EKLER

### EK-A.

#### VİZUEL ANALOG SKALA (VAS)

Adınız Soyadınız: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_\_

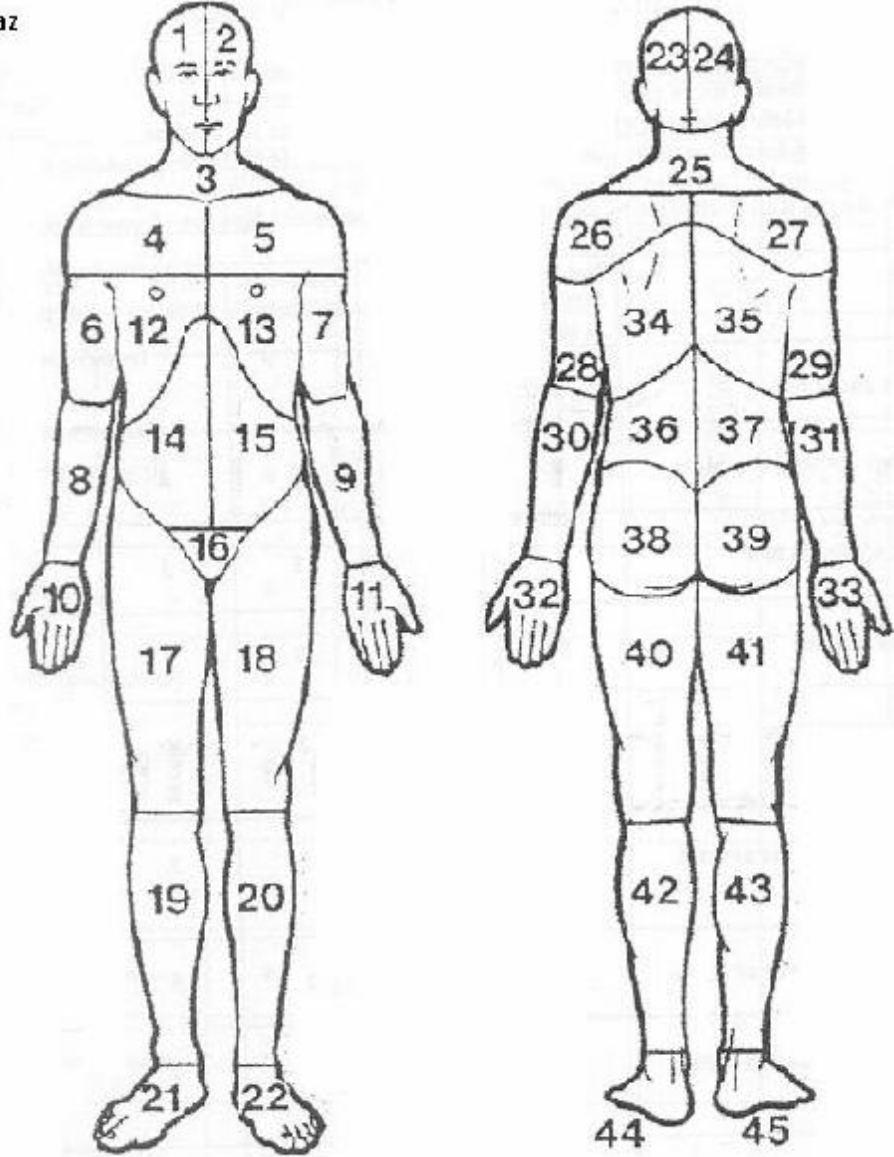
Ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyin.





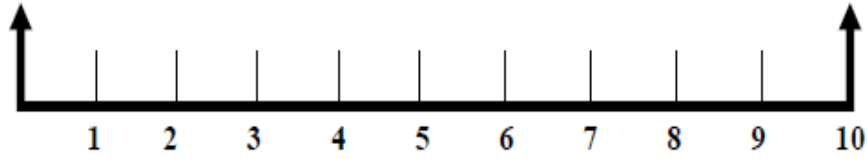
## AĞRI ALANI ÇİZİMLERİ

XXX	Dayanılmaz
xx	ağrı
xx	Çok
xx	şiddetli
xx	ağrı
xxx	Şiddetli
	ağrı
xx	Orta ağrı
x	Hafif ağrı



**Testin amacı ve uygulanması:** Visual Analog Skala (VAS) sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. 100 mm lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Mesela ağrı için bir uca hiç ağrı yok, diğer uca çok şiddetli ağrı yazılır ve hasta kendi o anki durumunu bu çizgi üzerinde işaretler. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir.

Çizgi üzerindeki değerleri saptamak için aşağıdaki şablonu kullanabilirsiniz.



**Geçerlilik:** Testin bir dili olmaması ve uygulama kolaylığı önemli avantajıdır. Testin uygulandığı çizginin yatay veya dikey olmasından, uzunluğundan etkilenmediği gösterilmiştir. Testin kısa süre aralıkları ile tekrarı sonrası verilen cevaplarda anlamlı fark bulunmamıştır.

**Değerlendirme:** Hastalar için elde edilen değerlerin ortalaması alınır.

## EK-B. LANSS AĞRI SKALASI

### LANSS AĞRI SKALASI

(Leeds Assessment of Neuropathic symptoms and Signs)

#### a) AĞRI ANKETİ

Aşağıdaki soruları yanıtlarken:

Geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızın nasıl olduğunu düşünün,

Yapılan tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam uyup uymadığını belirtin.

1) Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan duygular oluşturuyor mu? Bu

hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.

a. HAYIR- Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum. (0)

b. EVET- Bunları yoğun olarak hissediyorum. (5)

2) Ağrılı bölgede cildinizin normalden farklı bir renk ve görünümü var mı?

Bu görünüm benekli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.

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

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

3) Ağrınız o cilt bölgesini dokunmaya duyarlı hale getiriyor mu? Bu anormal

duyarlılık, cildinize hafif bir dokunmayla hoş olmayan bir his oluşması veya sıkı bir giysi giydiğinizde ağrı hissetmeniz olarak tarif edilebilir.

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

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

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

a. HAYIR- Ağrım bu şekilde ortaya çıkmıyor. (0)

b. EVET- Sıklıkla böyle hissediyorum. (2)

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

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

b. EVET- Sıklıkla böyle hissediyorum. (1)

## **DUYU DEĞERLENDİRMESİ**

### **1) ALLODİNİ**

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

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

### **2) PİN-PRİCK Eşik Değerinde Değişiklik (PPT)**

Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23g (mavi) bir iğne 8iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde ) hafifçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır.

Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his/duygu varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PTT) veya çok ağrılı bir his (düşük PTT), PTT değişmiştir. Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağırlık etkisi artırılır ve inceleme tekrarlanır.

- a. HAYIR- İki bölgede de eşit his/ duygu/ algılama. (0)
- b. EVET- Ağrılı bölgede PPT farklı his /duygu/ algılama. (3)

## **PUANLAMA**

Toplam puanı elde etmek için, duyuusal tanımlamalar ve değerlendirmelerin parantez içindeki puanları toplanır.

TOPLAM PUAN (en çok 24)

Eğer toplam puan <12 ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynamaz.

Eğer toplam puan  $\geq 12$  ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı rol oynamaktadır.

## EK-C:DN 4 AĞRI SORGULAMASI

### DN4 AĞRI ANKETİ<sup>1</sup>

Bu anket hastanızın yakındığı ağrının "nöropatik ağrı" olup olmadığının anlaşılmasında size yardımcı olmak için tasarlanmıştır. Bu anket yaklaşık 1 dakikanızı alacaktır.

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

#### HASTA İLE GÖRÜŞME

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

- |                       |                               |                                |
|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 1. Yanma              | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |
| 2. Ağrılı soğuk hissi | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |
| 3. Elektrik çarpması  | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |

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

- |                 |                               |                                |
|-----------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 4. Karıncalanma | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |
| 5. İğnelenme    | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |
| 6. Hissizlik    | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |
| 7. Kaşınma      | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |

#### HASTANIN MUAYENESİ

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

- |                         |                               |                                |
|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 8. Dokunma hipoestezisi | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |
| 9. İğne hipoestezisi    | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |

**Soru 4. Ağrılı bölgede, ağrıya neden olabiliyor ya da artırabiliyor mu?**

- |               |                               |                                |
|---------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 10. Fırçalama | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |
|---------------|-------------------------------|--------------------------------|

**HASTANIN PUANI:** ..... / 10

**Sonuç:** "Evet" işaretlerinizin toplamı 4 ve üzerinde ise hastanızın yakındığı ağrının "nöropatik ağrı" olma olasılığı çok yüksektir.

### **EK-D: SF-36 Formu**

1-Genel sağlık durumunuz hakkında aşağıdaki tanımlardan hangisi doğrudur? Lutfen tek bir yanıt veriniz.

Mükemmel

Çok iyi

İyi

Orta (fena değil)

Kötü

2-Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığınızda genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesinden çok daha iyi

Bir yıl öncesinden biraz iyi

Hemen hemen aynı

Bir yıl öncesinden biraz daha kötü

Bir yıl öncesinden çok daha kötü

### SAĞLIK VE GÜNLÜK AKTİVİTELER

3-Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir.

Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

	Evet, çok kısıtlı	Evet, biraz kısıtlı	Hayır, hiç kısıtlı değil
a)Zorlu aktiviteler; örneğin koşma, ağır eşyaları kaldırma, zor sporlara katılma vb	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Orta derecede aktiviteler; örneğin bir masayı kaldırma, elektrikli süpürgeyi itme, hafif sporlara katılma vb	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Ağır kaldırma ve yük taşıma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Çok sayıda merdiven basamağını çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e)Tek bir merdiven basamağını çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f)Öne eğime, çömelme veya diz çökme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g)İki kilometreden çok yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h)Bir kilometre yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i)100 metre yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j)Kendi başına banyo yapma ve giyinme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4-Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

*Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.*

	Evet	Hayır
a)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamana kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmada güçlük çektiniz mi? (aşırı efor gösterdiniz mi?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5-Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında duygusal sorunlar nedeniyle (depresyon veya sıkıntı gibi nedenlerle) aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

*Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.*

	Evet	Hayır
a)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamana kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Çalışma veya diğer aktivitelerinizi her zamanki gibi dikkatlice yapabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6-Son 4 hafta içinde fizik sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sizin ailenizle, arkadaşlarınızla, komşularınızla olan sosyal ilişkilerinizi ne ölçüde etkiledi?

*Lütfen tek bir yanıt veriniz.*

Hiç etkilemedi

Çok az

Orta derecede

Epeyce

Çok fazla

7-Son 4 hafta içinde ne kadar ağrınız oldu?

*Lütfen tek bir yanıt veriniz.*

Hiç olmadı

Çok az

Az

Orta derecede

Çok

Pek çok

8-Son 4 hafta içinde ağrınız sizin normal çalışmanızı ne kadar etkiledi (hem ev dışında, hem de ev işi olarak)?

*Lütfen tek bir yanıt veriniz.*

Hiç etkilemedi

Biraz etkiledi

Orta derecede etkiledi

Epey etkiledi

Çok etkiledi



## GENEL SAĞLIK

9-Aşağıdaki cümlelerin sizin için ne kadar doğru veya yanlış olduğunu belirtiniz.

*Her bir soruya tek bir yanıt veriniz.*

	Kesinlikle doğru	Çoğunluk la doğru	Emin değilim	Çoğunluk la yanlış	Kesinlikle yanlış
a)Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Sağlığım mükemmel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## DUYGULARINIZ

10-Aşağıdaki sorular duygularınızı ve son bir ay içinde nasıl olduğunuzu anlamak için düzenlenmiştir. Her bir soru için lütfen size en uygun tek bir yanıtı işaretleyin.

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
a)Kendinizi yaşam dolu olarak mı hissediyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b)Çok sinirli biri mi oldunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c)Kendinizi lağım çukuruna düşmüş gibi hissettiğiniz ve hiçbir şeyin moralinizi düzeltemeyeceğini düşündüğünüz oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d)Kendinizi sakin ve barışçı hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e)Çok enerjik oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f)Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g)Kendinizi yıpranmış hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h)Mutlu bir insan oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i)Yorgunluk hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j)Sağlığımız sosyal aktivitelerinizi sınırladı mı? (arkadaşları veya yakın akrabaları ziyaret etmek gibi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>