



T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

DİYABETİK PERİFERİK NÖROPATİSİ  
OLAN VE OLMAYAN HASTALARDA  
GÖZ KIRPMA REFLEKSİ

Dr. Ayhan MANSUROĞLU  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ayşe Dicle TURHANOĞLU

**HATAY**

**2012**

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

DİYABETİK PERİFERİK NÖROPATİSİ  
OLAN VE OLMAYAN HASTALARDA  
GÖZ KIRPMA REFLEKSİ

Dr. Ayhan MANSUROĞLU  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ayşe Dicle TURHANOĞLU

## TEZ ONAY SAYFASI

T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**TEZ ADI: DİYABETİK PERİFERİK NÖROPATİLİ OLAN VE OLMAYAN HASTALARDA GÖZ KIRPMA REFLEKSİ**

**TEZİ HAZIRLAYANIN ADI: Dr. Ayhan MANSUROĞLU**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....  
Prof.Dr. Sadık BÜYÜKBAŞ  
Tıp Fakültesi Dekanı

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

(İmza).....  
Prof. Dr. Ayşe Dicle Turhanoglu  
Anabilim Dalı Başkanı

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

(İmza).....  
Prof. Dr. Ayşe Dicle Turhanoglu  
Tez Danışmanı

### TEZ JÜRİSİ:

1. .... (İsim ve imza).....
2. .... (İsim ve imza).....
3. .... (İsim ve imza).....
4. .... (İsim ve imza).....
5. .... (İsim ve imza).....

## I. İÇİNDEKİLER

I. İÇİNDEKİLER.....	iii
II. ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
III. TABLO LİSTESİ.....	viii
IV. KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
V. İTHAF.....	xi
V. TEŞEKKÜR.....	xii
VI. ÖZET.....	xiii
VII. ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ AMAÇ.....	13
2. GENEL BİLGİLER.....	14
2.1. Tanım: .....	14
2.2. Epidemiyoloji.....	15
2.3. Tanı .....	15
2.4. Diabetin komplikasyonları.....	16
2.5. Diyabetik nöropati .....	16
2.5.1. Poliöl yolu.....	17
2.5.2. Myoinositol Azalması.....	18
2.5.3. Protein Glukozilasyonu.....	18

2.5.4. Esansiyel yağ asidi metabolizması bozukluğu ve oksidatif stres .....	18
2.5.5. Sinir büyüme faktörleri.....	19
2.6. Sınıflama .....	19
2.7. Nöropatinin seyri .....	20
2.8. Klinik .....	22
2.8.1. Fokal Nöropati:.....	22
2.8.2. Diffüz Nöropati.....	23
2.8.2.1. Proksimal Motor Nöropati (PMN).....	23
2.8.2.2. Distal simetrik polinöropati .....	24
2.9. Diabetik nöropatide ağrı .....	25
2.9.1. Akut ağrılı nöropati.....	25
2.9.2. Kronik ağrılı nöropati .....	26
2.9.3. Küçük lif nöropatisi .....	28
2.10. Nöropatik ağrı .....	28
2.10.1. Nöropatik ağrı sendromlarında ağrının özellikleri.....	29
2.10.2. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları.....	29
2.10.2.1. Periferik mekanizmalar .....	29
2.10.2.2. Santral Mekanizmalar .....	29
2.10.3. Periferik mekanizmalar .....	29
2.10.3.1. Periferik noziseptörlerde desensitizasyon.....	29
2.10.3.2. Aksonlarda Spontan Ektopik Deşarj.....	30
2.10.3.3. Primer Afferentler Arasında Anormal Etkileşim.....	30
2.10.3.4. Periferik Sinirlerde İnflamatuvar Otoimmün Mekanizmalar.....	30
2.10.4. Nöropatik ağrı sendromlarında santral mekanizmalar.....	31
2.10.4.1. Santral sensitizasyon.....	31
2.10.4.2. Santral sinaptik reorganizasyon .....	32

2.10.5. Nöropatik Ağrı Sendromlarında Tanı ve Değerlendirme .....	32
2.10.6. Periferel NA tipleri .....	33
2.10.7. Santral NA tipleri.....	34
2.10.8. Nöropatik ağrı tedavisi.....	34
2.10.8.1. Non- farmakolojik tedavi.....	34
2.10.8.2. Bilişsel Davranışsal Tedavi .....	34
2.10.8.3. Farmakolojik tedavi .....	34
2.10.8.4. Girişimsel tedavi yöntemleri.....	35
2.11. Göz Kırpma Refleksi (GKR) .....	35
2.11.1. Yöntem.....	35
2.11.2. Göz Kırpma Refleksinin Normal Ve Anormal Yanıtları.....	39
2.11.2.1. Normal Patern .....	39
2.11.2.2. İnkompel sağ trigeminal lezyon.....	40
2.11.2.3. Kompel Sağ Trigeminal Lezyon.....	40
2.11.2.4. İnkompel Sağ Fasiyal Lezyon .....	40
2.11.2.5. Kompel sağ fasiyal lezyon.....	41
2.11.2.6. Sağ Orta Pons Lezyonu.....	41
2.11.2.7. Sağ Medüller Lezyon.....	42
2.11.2.8. Demiyelinizan Periferik Polinöropati .....	42
2.11.3. Göz Kırpma Reflekslerinin Elektrotanısai Özellikleri.....	43
2.11.3.1. Polinöropatiler .....	43
2.11.3.2. GKR'nin diğer klinik kullanımları .....	44
3. MATERYAL METOD.....	45
3.1. İstatistiksel analiz.....	47
4. BULGULAR .....	48
5. TARTIŞMA.....	56

6. SONUÇ .....	59
7. KAYNAKLAR.....	60
8. EK.....	67
9. ÖZGEÇMİŞ.....	70

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil - 1 DN'nin farklı klinik görünüşleri .....	20
Şekil - 2 Obturator sinir biyopsi sonuçları .....	24
Şekil - 3 Ağrı oluşumunun şematik görünümü. ....	27
Şekil - 4 GKR santral yolakları.....	38
Şekil - 5 GKR döngüsü. ....	39
Şekil - 6 Normal patern. ....	39
Şekil - 7 İnkomples sağ trigeminal lezyon. ....	40
Şekil - 8 Komplet Sağ Trigeminal Lezyon. ....	40
Şekil - 9 İnkomples Sağ Fasiyal Lezyon. ....	41
Şekil - 10 Komplet sağ fasiyal lezyon. ....	41
Şekil - 11 Sağ orta pons lezyonu.....	42
Şekil - 12 Sağ medüller lezyon. ....	42
Şekil - 13 Demiyelinizan Periferik PNP. ....	43
Şekil - 14 Soldan uyarımla elde ettiğimiz GKR yanıtları. ....	46
Şekil - 15 Sağdan uyarımla elde ettiğimiz GKR yanıtları. ....	46



## TABLO LİSTESİ

Tablo- 1 DN'lerin klinik prezantasyonları.....	21
Tablo: 2 GKR yanıtlarının nomal değerleri.....	37
Tablo - 3 GKR yanıtlarının LANSS'a göre Nöropatik Ağrı ile karşılaştırılması .....	50
Tablo - 4 PNP (+) DM, PNP (-) DM ve sağlıklı kontrol gruplarının.....	51
GKR yanıtlarının karşılaştırılması. ....	51
Tablo - 5 PNP (-) DM'li hastalarla sağlıklı kontrollerin GKR .....	52
latans ortalamalarının karşılaştırılması. ....	52
Tablo - 6 PNP (-) DM'li hastalarla sağlıklı kontrollerin GKR R2 alan ortalamalarının karşılaştırılması.....	53
Tablo - 7 PNP (+) DM'li hastala sağlıklı kontrollerin GKR yanıt.....	53
latanslarının karşılaştırılması. ....	53
Tablo - 8 PNP (+) DM'li hastalarla sağlıklı kontrollerin GKR R2 alan .....	54
ortalamalarının karşılaştırılması.....	54
Tablo - 9 PNP (+) DM'li ve PNP (-) DM'li grupların GKR latans ortalamalarının karşılaştırılması. ....	55
Tablo - 10 PNP (+) DM'li grup ile PNP (-) DM'li grup GKR R2 alan ortalamalarının karşılaştırılması.....	55

## KISALTMALAR LİSTESİ

AGE	Advanced Glycosilation Endproduct
BBR	Blink reflex Responce
BKAP	Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli
DAP	Duyusal Aksiyon Potansiyeli
DM	Diabetes Mellitus
DN	Diyabetik Nöropati
DSPN	Duyusal sensörimotor polinöropati
ENMG	Elektronöromiyografi
GBS	Guillian Barre Sendromu
GM1	Monosiyalogangliosid
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
İOS	İnfra Orbital Sinir
İR2	İpsilateral R2
KDT	Kantitatif duyusal test
KİDP	Kronik inflamatuvar demiyelnizan polinöropati
KOFT	Kantitatif otonomik fonksiyon testleri
KR2	Kontralateral R2
LANSS	Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms
ms	Milisaniye
NA	Noradrenalin
Na-K-ATPaz	Sodyum potasyum adenzin trifosfaz
NGF	Nevre growth factor
NMDA	N-metil D-aspartat
NO	Nitrik Oksit

ÖBGM	Önemi bilinmeyen monoklonal gammopati
PMN	Proksimal motor nöropati
PNP	Polinöropati
PPT	Pin Prick Testi
SİH	Sinir İleti Hızı
SOS	Supra Orbital Sinir
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
VAS	Görsel Analog Skala
WDR	Wide Dynamic Range

## **İTHAF**

*SEVGİLİ KIZLARIM, EŞİM VE AİLEME...*

## TEŞEKKÜR

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon uzmanlık eğitimim süresince sınırsız yardımlarını ve desteğini aldığım, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, hekimlik sanatının prensiplerini öğrenmemde destek olup yetişmemde emeği geçen tez danışmanım ve hocam Sayın Prof. Dr. Ayşe Dicle TURHANOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca beni her konuda destekleyen ve yol gösteren bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Hayal Güler ve Yrd. Dr. Nilgöl Üstün'e,

Rotasyonlarımda bilgi ve becerilerimin gelişmesine hastaya yaklaşımında farklı bakış açılarını geliştirmeme katkı sağlayan başta Sayın Prof. Dr. Hasan KAYA, Sayın Prof. Dr. Taşkın DUMAN ve Sayın Doç. Dr. Aydıner KALACI hocalarım ve bütün bölüm hocalarına,

Tez çalışmamda bana destek olan Sayın Doç. Dr. Cahit ÖZER'e,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, desteklerini benden esirgemeyen arkadaşlarım Dr. Enes BOLAÇ, Dr. Fatma ASLAN, Dr. Nurhan KIZIL, Dr. Işıl YAZGAN, Dr. Nuray BİRİNCİ, Dr. Hacer PAKSOY ve Dr. Musa DEMİRKAPI'ya,

Mesleki bilgi ve becerileriyle desteklerini esirgemeyen fizyoterapist arkadaşlarım Deniz İNANOĞLU ve Leman EGE'ye,

Fizik tedavi ünitesinde polikliniğimizde, servisimizde ve hastanemizin diğer bölümlerinde birlikte çalışmaktan mutlu olduğum tüm iş arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan, beni büyütüp yetiştiren annem ve babama, en büyük desteğim sevgili eşim Çiğdem'e ve sevgili kızlarım Defne ile Başak'a teşekkür ederim.

Ayhan MANSUROĞLU

Hatay 2012

## **ÖZET**

### **Diyabetik Periferik Nöropatisi Olan Ve Olmayan Hastalarda Göz Kırpma Refleksi**

**Amaç:** **Diyabetik** periferik nöropatili olan ve olmayan hastalarda diyabetik nöropatik ağrının Göz kırpma refleksi (GKR) yanıtları üzerine etkisi olup olmadığını araştırmak.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmaya endokrinoloji polikliniğinde tanı konup tedavisi düzenlenmiş olan 50 diyabetik hastayla sağlıklı 30 birey alındı. MKÜ Tıp Fakültesi elektrofizyoloji laboratuvarında diyabetli hasta ve sağlıklı kontrol grubunun polinöropati (PNP) varlığı PNP protokolüyle ve GKR değişikliği, refleks yanıtın R1 ve R2 latans ve alan ölçümleri kaydedildi. Hasta grubundaki bireyler polinöropati olan ve olmayan 25'er hastalık iki gruba ayrılmıştır. Bütün hastalara nöropatik ağrıyı saptamak için LANSS ölçeği uygulanmıştır.

GKR incelemesi için aktif yüzeysel elektrot orbikularis okülü kasının pupil hizasında alt kısmına, referans elektrot ise dış kantusa, toprak elektroduysa alın bölgesine yerleştirildi. Uyarı bipolar elektrot ile bilateral supraorbital çukurlar üzerinden supraorbital sinirin uyarılması ile GKR yanıtları elde edildi.

**Bulgular:** %56 hastada GKR anormalliği saptandı. LANSS'a göre nöropatik ağrı tanısı alanlarda olmayanlara göre GKR R1 latansında gecikme saptandı ( $p=0.021$ ). GKR yanıtlarının latans ortalamaları karşılaştırıldığında sol R1, İR2, KR2 latansı, sağ R1 ve KR2 latans ortalamalarında PNP (+) DM'li grupta sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı gecikme saptandı (sırasıyla  $p=0.000$ ,  $p=0.003$ ,  $p=0.013$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.010$ ). PNP (+) DM'li grup PNP (-) DM'li grupla karşılaştırıldığında, sol R1, İR2, KR2, sağ R1 ve KR2 latans ortalamaları polinöropatili diyabetik hasta grubunda polinöropatisi olmayan diyabetik hasta grubundan anlamlı olarak daha uzun saptandı (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.031$ ,  $p=0.004$ ,  $p=0.009$ ,  $p=0.001$ ).

**Sonuçlar:** Diyabet gibi periferik nöropati ve nöropatik ağrıyla seyreden hastalıklarda GKR incelemesi klinik değerlendirmeye katkı sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Diyabetik periferik nöropati, nöropatik ağrı, göz kırpma refleksi.

**ABSTRACT**  
**Blink Reflex in Patients With or Without Diabetic Peripheral Neuropathy**

**Purpose:** to investigate the effect of diabetic neuropathic pain on blink reflex responses (BRR) in patients with or without diabetic peripheral neuropathy.

**Material and methods:** This study include 50 diabetic patients diagnosed by endocrinology outpatient and 30 healthy individuals. Presence of polyneuropathy was confirmed by electrophysiologic examination. Changes in BRR also measured. Diabetic patents were classified as patient with or without polineuropaty. Each group included 25 patients. LANSS scale was applied to all patients to determine neuropathic pain.

For the blink reflex individuals active electrodes were placed inferomedially on orbicularis oculi muscle. Reference electrodes were placed to the lateral canthus. The ground electrode was placed on forehead. Bilateral supraorbital nerves were stimulated with bipolar electrodes to record BRR.

**Results:** Blink reflex abnormalities were found % 56. There were prolongation of R1 latency in patient with neuropathic pain according to LANSS scale ( $p=0.021$ ). When compared means of BRR latencies between diabetic patients with polineuropathy and control group, there were significant prolongation in left R1, ipsilateral R2, contralateral R2, right R1 and contralateral R2 latencies in diabetic patient with polineuropathy group ( $p=0.000$ ,  $p=0.003$ ,  $p=0.013$ ,  $p=0.001$ ,  $p=0.010$  in turn). When compared means of BRR latencies between diabetic patients with polineuropathy and diabetic patients without polineuropathy groups, there were also significant prolongation in left R1, left IR2, left contralateral R2, right R1 and right contralateral R2 latencies.

**Conclusion:** BRR might make contribution to clinical evaluation in desiases with peripheral neuropathy and neuropathic pain.

**Keywords:** diabetic peripheral neuropathy, neuropathic pain, blink reflex.

## 1. GİRİŞ AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM) hiperglisemi ile seyreden insülinin kısmen ya da tamamen eksikliği ve/veya insülin direnci nedeniyle ortaya çıkan karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozukluklarıyla karakterize kronik ve sistemik bir metabolik hastalıktır. Genetik veya kazanılmış tüm diyabet formları hiperglisemi, rölatif veya mutlak insülin eksikliği ile retina, renal glomerül ve periferik sinirlerde diyabete spesifik mikrovasküler patoloji gelişimi ile karakterizedir. Diyabetik nöropati (DN), diğer sebepler dışlandıktan sonra, diabetlilerde görülen periferik sinir disfonksiyon belirtisi ve bulgularının varlığı olarak tanımlanır. DM hem nöropatik ağrı hem de periferik nöropati yapabilir. Nöropati hem endokrinologlarca hem de diğer klinisyenlerce büyük oranda teşhis edilememektedir (1, 2).

Göz kırpma refleksi (GKR) afferentini trigeminal sinirin efferentini fasiyal sinirin oluşturduğu beyin sapında polisaptik bir arkı olan nosiseptif bir reflekstir. Supraorbital sinirin (SOS) uyarılmasıyla orbikularis okuli kasından ipsilateral R1 ve ipsilateral R2 (İR2) ve kontralateral R2 (KR2) yanıtları elde edilir (3). Bu yanıtlar değerlendirilerek kranial sinir tutulumu ile beyin sapı hakkında değerlendirme yapılabilir.

Nöropatik ağrı; “Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı” tarafından sinir sisteminin lezyonu veya disfonksiyonu sonucu gelişen ağrı olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımdan genel olarak anlaşılan lezyonun periferik sinirlerde oluşturduğu küçük fibrillerin hasarı veya santral sinir sisteminde spino-talamo-kortikal hasarla birlikte somatosensoriyal yolları içerdiği (4).

Bu çalışmada diyabetik periferik nöropatili olan ve olmayan hastalarda nöropatik ağrının GKR yanıtları üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım:

Diyabetes mellitus hiperglisemi ile seyreden insülinin kısmen ya da tamamen eksikliği ve/veya insülin direnci nedeniyle ortaya çıkan karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozukluklarıyla karakterize kronik ve sistemik bir metabolik hastalıktır. DM'ta kronik hiperglisemi akut metabolik komplikasyonlarla birlikte, uzun dönemde vücudun çeşitli organ ve sistemlerinde özellikle gözler, böbrekler, kalp ve kan damarlarında olmak üzere hasarlara ve fonksiyonel bozukluklara neden olabilir. DM polidipsi, poliüri, görme bozukluğu, kilo kaybı ve polifaji gibi belirtilerle ortaya çıkar. Ağır formlarında tedavi yapılmazsa stupor, koma ve ölüme yol açabilir. Semptomlar genellikle hafiftir ya da yoktur. Klinik açıdan farkına varılmayan hiperglisemiler organ ve sistemlere hasar verir ve tanı anında bile hastada komplikasyonlara rastlanır (2, 5, 6).

Diyabetik nöropati diyabetin en sık uzun dönem komplikasyonları arasındadır. Önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Nöropati prevalansı değerlendirmesi spesifik diyagnostik kriterlere göre değişmekte ve %5-100 arasında olduğu belirtilmektedir (2, 7). Priart's 4400 diyabet hastasında yaptığı klasik kohort çalışmasında 25 yıldan sonra nöropati oranını % 45 olarak vermektedir. Dahası nöropatinin bozulmuş glukoz toleransında da görülebildiği kanıtlanmıştır. Diyabete bağlı nöropati, gelişmiş ülkelerdeki en sık nöropati formudur. Nöropati tüm komplikasyonlar arasında en fazla hospitalizasyon gerektiren komplikasyondur (2, 8).

Diyabetik periferik nöropati düşme riskinde ciddi olarak artışa yol açmakta ve hastaların zarar görmesine yol açmaktadır (9).

Diyabetik nöropati sinir sisteminin farklı bölgelerini tek tek veya kombine olarak etkileyen klinik sendromlar grubudur. Klinik semptomlar nonspesifik, sinsi ve yavaş ilerleyici olabilir. Nöropati sessiz olabilir, tespit edilemeyebilir ya da başka hastalıklarda görülen bulgu ve semptomları taklit edebilir.

Gerçek prevalansı bilinmemekte ve kullanılan kriter ve metodlara göre değişiklik göstermektedir. Diyabet kliniklerine başvuran hastaların %25'i nöropatiyi kendisi tarif etmekte, %50'si ise basit klinik testlerle (patella refleksi, vibrasyon testi gibi...) teşhis edilmektedir. Yaklaşık %90'ı da otonomik fonksiyon ve periferik duyunun karmaşık testleri ile pozitif bulunmaktadır (2). Nöropati hem endokrinologlarca hem de diğer klinisyenlerce büyük oranda teşhis edilememektedir (1). Tip 1 ve tip 2 DM'de ve diğer formlarda eşit olarak görülmektedir (2).

Somatik nöropati ile ilgili majör morbidite ayak ülserleridir. Gangren ve ekstremitte kaybına neden olabilir. Otonom nöropati geliştirse mortalite hızı 5-10 yıl içinde %25-50 olabilir. Hayat kalitesinin düşmesi günlük yaşamda aktivite azalması, fiziksel fonksiyonlarda bozulma ve depresyon gelişmesine neden olur (10, 11).

## **2.2. Epidemiyoloji**

Tip 2 DM dünyadaki diyabetik hastaların % 90'ını oluşturan en yaygın diyabet tipidir. Tüm dünyada, 2010 yılında 285 milyon olduğu tahmin edilen diyabetli sayısının 2030 yılında 438 milyona çıkacağı ön görülmektedir (12, 13).

Tip 2 DM, genetik olarak duyarlı kişilerde birtakım çevresel etkenlerin de eklenmesi ile ortaya çıktığı düşünülen klinik bir durumdur. Genetik patogenezinde poligenik ve monogenik formlar mevcuttur (2).

Cinsiyet, yaş ve etnik köken ve obezite tip 2 DM gelişimindeki önemli risk faktörleridir. Hastalık kadınlarda daha yaygındır. Hem obezite hem de tip 2 DM prevalansında dramatik bir artış söz konusudur (2).

## **2.3. Tanı**

Diyabet tanısında güncel kriterler ve “prediyabet” veya “diyabet için yüksek risk”in değişik kategorileri tablo 1’de görülmektedir (2).

Diyabet tanısı için kan glukoz düzeyi komplikasyon geliştirebilen eşik kan glukoz konsantrasyonuna göre belirlenir. Glukoz düzeyi ile komplikasyonların

ilişkinin değerlendirildiği temel nokta retinopatidir. Açlık glukozu, 2 saatlik plazma glukozu ve glukozile hemoglobin A1c retinopati varlığını kestirmede kullanılabilir 3 testtir. Çıkarımsal olarak diyabet için diagnostik glukoz seviyesini de bu komplikasyon belirler (14).

#### **2.4. Diabetin komplikasyonları**

Genetik veya kazanılmış tüm diyabet formları hiperglisemi, rölatif veya mutlak insülin eksikliği ile retina, renal glomerül ve periferik sinirlerde diyabete spesifik mikrovasküler patoloji gelişimi ile karakterizedir. Diyabet aynı zamanda kalp beyin ve alt ekstremitelerdeki aterosklerotik makrovasküler hastalık gelişimi ile de ilgilidir. Patolojik olarak non-diyabetiklerle benzer olan bu makrovasküler hastalık diyabetiklerde daha yaygın ve hızlı ilerleyicidir. Diyabetik mikrovasküler patolojinin sonucunda toplumda 20-74 yaş aralığındaki yeni körlüklerin ve son dönem böbrek yetmezliğinin ana sebebidir. Diyabetik hastaların % 60'ından fazlası nöropatiden etkilenmektedir. Distal simetrik polinöropati (DSPN), mononöropati ile kendini erektil disfonksiyon, idrar inkontinansı, gastroparezi ve nokturnal diyare gibi kliniklerle gösteren değişik otonom nöropatiler görülmektedir (2).

Hızlanmış alt ekstremitte arterial hastalığı ile birlikte nöropati Amerika'da ki non-travmatik amputasyonların %50'sini oluşturmaktadır. Diyabetiklerde kardiyovasküler komplikasyon riski 2-6 kat artmıştır. Tüm yaşam beklentisi ise komplikasyonlar sebebi ile non-diyabetiklere göre 7-10 yıl daha kısadır (2).

Geniş prospektif klinik çalışmalar glisemi ile diyabetik mikrovasküler komplikasyonlar arasında kuvvetli ilişki olduğunu göstermiştir.

Glisemi düzeyi ile komplikasyonların gelişimi ve ilerlemesi arasında non-lineer ama süregelen bir ilişki vardır (15).

#### **2.5. Diyabetik nöropati**

DN, diğer sebepler dışlandıktan sonra, diabetlilerde görülen periferik sinir disfonksiyon belirti ve bulgularının varlığı olarak tanımlanır (16).

DM patogenezi oldukça karışık ve çok etmenlidir. Yakın zamana kadar DM'ye bağlı nöropatide iskemi ve metabolik kontrol bozukluğu iki ayrı neden olarak değerlendirilirken günümüzde metabolik ve vasküler kuramlar birleştirilerek bir senteze gidilmeye çalışılmaktadır (3, 17).

Diyabetik PNP'nin tüm formları için 5 önemli patogeneze mevcuttur.

1. Sinir lifleri üzerinde direkt metabolik bozulmanın meydana gelmesi (metabolik)
2. Sinir liflerinin vasküler yetmezliği veya sinir kan akımının azalması (vasküler)
3. Birincil duysal nöron perikaryonunun hedef organ oluşu ve buraya nörotropik maddelerle olan retrograd desteğin bozulması (nörotropizm)
4. Genetik mekanizmalar
5. İmmun mekanizmalar (3, 18)

Simetrik-duysal PNP patogenezinde Nörotropizm, metabolik ve vasküler mekanizmalar, özellikle patogenezi için geçerlidir. Buna karşılık proksimal asimetric motor PNP ile akut pandisotonik PNP'nin immün aracılı mekanizma ile oluştuğu öne sürülmektedir (3, 17).

Diyabetik nöropatinin patogenezinde en önemli rolü kronik hiperglisemi taşımaktadır. Genetik yatkınlığa bağlı vasonervorum anormallığı ve mikrovasküler komplikasyonları da birlikte düşünmek gerekmektedir (18, 19).

Sinir içindeki metabolik anormallikler başlıca 5 grup içinde toplanabilir;

### **2.5.1. Polioli yolu**

DM'de glukoz aşırılığı sinir lifi ve çevresinde polioli yolu akışında artış oluşturur. Bunun sonucunda aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzim aktivitesiyle sırasıyla sorbitol ve fruktoz artışı görülür. Sorbitol ve fruktozun diyabetik sinir içinde birikimi, sinir dokusunda harabiyete yol açar. Başlıca:

a) Sinir dokusu ve mikroçevresindeki nitrikoksit (NO)'in azalmasına neden olurlar, bu durum sinir lifi kan akımının 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 sodyum potasyum adenozin trifosfaaz (Na-K-ATPaz) enziminde azalmaya yol açar. Bu enzim sinir iletimi ile yakından ilişkilidir. Sonuç olarak iletim hızı azalır. Bununla ilgili olarak Tip I diyabetteki insülin eksikliği ve Tip II diyabetteki 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 artışı direkt veya dolaylı olarak protein glikolizasyonuna katkıda bulunur. Sinir liflerinde biriken fruktoz, glukozilasyonu çok daha aktif hale getirir. Bu biyokimyasal olayda sinir proteinlerinde bir bozulma ile “Advanced glycosylation endproducts” (AGE) denen metabolik ara ürünler ortaya çıkar. AGE’ler bir yandan kan akışını azaltırken bir yandan da vasa-nervorumda ve sinir lifinde yapısal bozukluklara yol açar (3).

### **2.5.2. Myoinositol Azalması**

Hiperglisemi sinir myoinositolünde bir azalmaya yol açar. Myoinositol normalde ikinci ulaklar yoluyla Na-K-ATPaz enzimine ve dolayısıyla sinir iletimine etkilidir. Poliöl aktivite artışıyla myoinositolün azalması sinir lifinde iletimin azalması ve diğer anormalliklere katkıda bulunur. Ancak myoinositolün azalmasının PNP oluşumunda büyük ve önemli bir rolü olmadığı sanılmaktadır.

### **2.5.3. Protein Glukozilasyonu**

Kronik hipergliseminin başka bir etkisi de AGE meydana getirmesidir. Yapısal proteinlerin kimyasal değişimi sonucu çıkan bu son ürünler nitrikoksit azalmasına, ayrıca aterogenetik etkisiyle de kapillerin patolojik olarak değişmesine yol açarlar. AGE’ler ayrıca serbest radikal oluşumuna neden olurlar. Nitekim AGE oluşumunu engelleyen aminogvadine deneysel olarak sinir kan akışını ve sinir iletim hızını düzene sokar. AGE’lerin artışı aynı zamanda aksonal transportun azalmasına yol açarak da sinir işlevini bozar.

### **2.5.4. Esansiyel yağ asidi metabolizması bozukluğu ve oksidatif stres**

Hiperglisemi sinir kan akışını azaltıp endonöral hipoksi meydana getirir, öte yandan; oksidatif stres ile sinir hücreleri ve membranlarında yıkım meydana gelmektedir. Periferik sinirde sitozolik ve lipofilik antioksidan maddeler doğal olarak bulunurlar, bunlar serbest radikal oluşumunun başlatılması ve zincirleme reaksiyonun oluşmasına karşı koruyucu maddelerdir. En önemlileri süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktazdır. Diyabette serbest radikallerin oluşmasında iskemi, hiperglisemi, mitokondriyal akışta artma,

katekolamin oksidasyonu ve immunité en önemli nedenler arasındadır. Hiperglisemi reolojik mekanizmalar yoluyla AGE' ler meydana getirerek NO' i azaltır, endovasküler direnç artar bu da kan akımını azaltarak endonöral hipoksiye yol açar. Bu kapalı devre içinde NO' in azalması yanı sıra belirli eikosanoidler ve lökotrienlerin de azalması sonucu oksijen serbest radikalleri ortaya çıkar. Bu da sinir lifi dejenerasyonuna yol açar.

### **2.5.5. 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 gövdesine doğru yol alırlar. Böylece hedef hücrenin doğası ve aktivitesi devam ettirilir. Nörotrofik faktörlerden en çok bilineni Nerve Growth Factor (NGF)'dür. NGF verilmesi ile deneysel olarak duysal nöronlarda substance P, taşıkininler, kalcitonin-gene related peptid artışı saptanmıştır ve aksotomi olmuş nöronlarda NGF verilmesi duysal ganglion hücresinde düzelmeye yol açmıştır (3).

### **2.6. Sınıflama**

Diyabetik nöropati tek bir olgu değildir. Subklinik ve klinik bulgulara yol açan farklı sendromların toplamıdır. Bu klinik de tutulan sinir fibrillerinin türüne göre değişir.

San Antonio Convention'a göre DM'de temel nörolojik bozukluklar şunlardır:

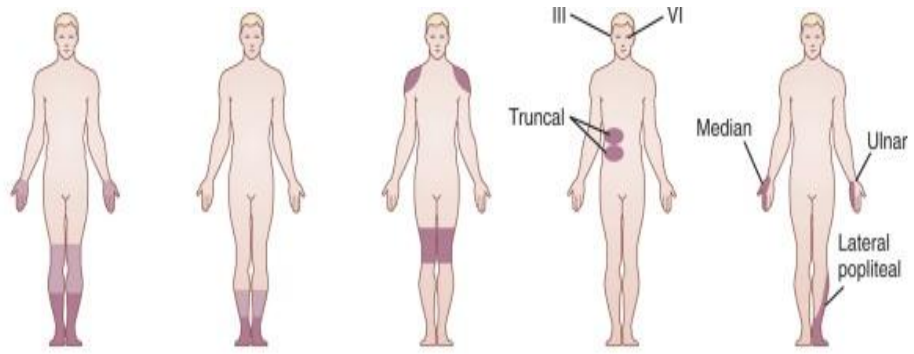
1-Subklinik nöropati: elektrodiagnostik anormalliklerle ve kantitatif duysal testlerle (KDT) saptanır.

2-Diffüz klinik nöropati: distal simetrik sensorimotor sendromlarla birlikte dir.

3- Fokal sendromlar:

Subklinik nöropati, azalmış sinir ileti hızı (SİH) veya amplitüt ölçümünün elektrodiagnostik olarak tespiti; vibrasyon, taktil, termal ısınma ve soğuma duyu eşiklerinin anormal bulunduğu KDT'ler veya derin soluma, valsalva manevrası veya postüral testlerde azalan kalp ritminin tespit edildiği kantitatif otonomik fonksiyon testleri (KOFT) ile teşhis edilir. Diyabetik nöropati tanısında diyagnostik bir araç olarak deri biyopsisi iyice yerleşmiştir (2, 20). Bu teknikte küçük epidermal sinir

fibrilleri özel antikor boyaları ile boyanarak tespit edilir. Bu yöntemle SİH çalışmaları ile değerlendirilemeyecek küçük fibriller değerlendirilebilmektedir. İntraepidermal sinir lifi yoğunluğu ince lif nöropatili olgularda %88 azalmış olarak bulunmuştur. Normal kontrollerin ise %10'unda azalma saptanmıştır (21). Deri biyopsisinin Amerikan nöroloji akademisi tarafından özellikle ince lif sensörial nöropatinin tanısında valide edilmiş bir yöntem olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (16). Diyabetik nöropatinin farklı klinik görünüşleri Şekil - 1 ve Tablo - 1'de gösterilmiştir.



Şekil - 1 DN'nin farklı klinik görünüşleri (16).

## 2.7. Nöropatinin seyri

Nöropati seyrine göre, diyabet süresince düzenli olarak ilerleyen ve genel olarak düzelenler olmak üzere iki gruba ayrılır. Duyusal ve otonomik nöropatiler tipik olarak ilerleyicidir. Ancak mononöropatiler, radikülopatiler ve akut ağrılı nöropatiler semptomları şiddetli olmasına rağmen kısa sürelidir ve hastalar iyileşme eğilimindedir (22).

Nöropatinin ilerlemesi hem tip 1 hem de tip 2 DM'de glisemik kontrolle ilişkilidir. Sinir fonksiyonlarında en hızlı bozulma tip 1 DM'de başlangıcın hemen sonrasındadır. Tip 2 DM'de ise SİH'teki yavaşlama nöropatik anormalliklerin belki en erkenidir ve tanı anında dahi sıklıkla vardır. Tanıdan sonra SİH yaklaşık 1 m/sn/yıl gibi bir hız ile düzenli bir yavaşlama gösterir ve bozulmanın derecesi hastalık süresi ile doğru orantılıdır. Pek çok çalışma semptomatik hastalarda ki SİH'in semptomsuz hastalardan daha yavaş olduğunu söylese de SİH nöropati

Tablo- 1 DN'lerin klinik prezantasyonları (2).

Geniş lif nöropatisi	İnce lif nöropatisi	Proksimal motor nöropati	Akut motor nöropatiler	Tuzak nöropatiler
Duyu kaybı: 0 →+++ (dokunma, vibrasyon)	Duyu kaybı: 0→+ Sıcaklık, allodini)	Duyu kaybı: 0→+	Duyu kaybı: 0→+	Sinir dağılım alanında duyu kaybı: + →+++
Ağrı: + →+++	Ağrı: +→ +++	Ağrı: +→ +++	Ağrı: +→ +++	Ağrı: +→+
Tendon refleksi: N→↓↓↓	Tendon refleksi: N→↓	Tendon reflex: ↓↓	Tendon refleksi:N	Tendon reflksi: N
Motor kayıp: 0 →+++	Motor kayıp: 0	Proximal motor deficit: +→ +++	Motor kayıp: +→ +++	Motor kayıpt: +→ +++

semptomlarının şiddeti ile ilişkili değildir. Tip 2 DM'de yapılan uzun süreli bir çalışmada alt ekstremitelerde tespit edilen elektrofizyolojik anormalliklerin 10 yılda %8'den %42'ye yükseldiği gösterilmiştir (23).

Duyusal ve motor amplitüde azalma aksonal yıkımı gösterir ve SİH'in yavaşlamasından daha belirgindir (24). Eskiden uzun liflerin önce etkilendiği kabul edilirken şimdi ise küçük lif tutulumunun nöropatinin hatta diyabetin başlangıcında olduğu bildirilmektedir. Küçük lif fonksiyonu standart elektrofizyolojik yöntemlerle tespit edilemez ve duysal, nörovasküler, otonomik eşik ve deri sinir lifi yoğunluğu ölçümünü gerektirir (2, 20, 25).

Diabetik otonomik nöropati ile ilgili çalışmalarda mortalite hızı değişik oranlarda bulunmuş ve otonomik tutulumun mortaliteyi arttırdığı göstermiştir (2, 10, 11, 26).



## **2.8. Klinik**

DN, diğer sebepler dışlandıktan sonra, diabetlilerde görülen periferel sinir disfonksiyon belirti ve bulgularının varlığı olarak tanımlanır (16). DN tanısı dikkatli bir klinik muayeneyi gerektirir. Ancak, semptomların yokluğu nöropati olmadığı anlamına gelmez. Çünkü asemptomatik nöropati oldukça sık görülür. Amerikan Diyabet Derneği bu öneriyi desteklemektedir (27).

San Antonio Consensus Coference'e göre DN, veya subklinik olan ve periferel nöropatinin diğer sebeplerinin olmadığı durumda diabetes mellitusta yerleşmiş, kanıtlanabilir bozukluklar olarak tanımlanmış, nöropatik bozukluk ise, periferel sisteminin otonomik veya somatik bölümlerinde oluşan klinik tablo olarak tanımlanmıştır. Genelde, DN'nin tek bir belirti, semptom veya teste dayanılarak teşhis edilemeyeceği konusunda ortak görüş vardır. En az iki anormalliğin (belirti, bulgu, SİH anormalliği, kantitatif duyuusal test, kantitatif otonomik test ) varlığı önerilir (2).

Rochester Diabetic Neuropathy Study, diabetik hastalarda görülen periferel nöropatinin %10'unun non-diabetik etiyojisi olduğunu söyleyerek non-diabetik nedenlerin dışlanması önemini vurgular (28).

### **2.8.1. Fokal Nöropati:**

Mononöropatiler genelde yaşlı popülasyonda görülür. Başlangıçları genelde akut ve ağrılıdır. Kendini sınırlayıcı ve 6-8 haftada düzelen bir seyri vardır. Mononöropatiler, infarkte olmuş yerlerin görevlerini komşu nöronların aldığı vasküler tıkanmalardan kaynaklanır. 3, 4, 6, ve 7. Sinirler başta olmak üzere kranial sinirleri de tutar (2). Mononöropatiler, tuzak sendromlarından ayrılmalıdır. Tuzak sendromları, yavaş başlar, ilerler ve müdahale edilmezse kalıcıdır. Yaygın tuzak bölgeleri, median, unlar, radial, femoral sinir, kalçanın kutanöz sinirleri, ana peroneal sinir, medial ve lateral plantar sinirlerdir (29-31).

## 2.8.2. Diffüz Nöropati

### 2.8.2.1. Proksimal Motor Nöropati (PMN)

PMN diabetik nöropatinin bir komponenti olarak değerlendirilir (32). Pek çok sinonimi vardır; proksimal nöropati, femoral nöropati, diabetik amyotrofi, diyabetik nöropatik kaşeksi.

PMN'nin belli ortak özellikleri vardır. Daha çok yaşlıları etkiler, yavaş veya ani başlangıçlı olabilir. Kalça veya uylukta ağrı ile başlar ve alt ekstremitelerin üst kaslarında belirgin kuvvetsizlik vardır. Bu durum otururken kalkmakta zorlanma yapar. Nöropati unilateral başlar iki tarafa yayılır ve DSPN ve spontan kas fasikülasyonları ile birlikte. Perküsyonla provoke edilebilir.

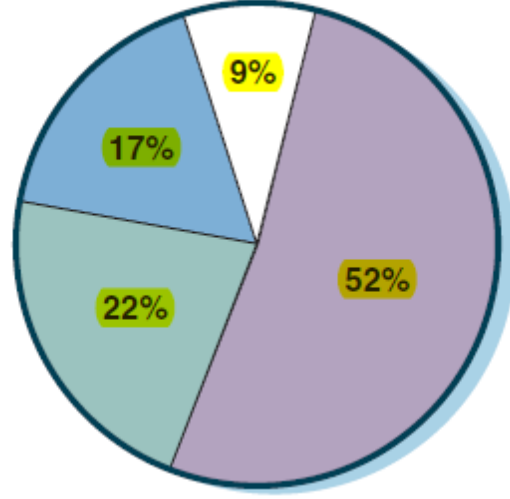
PMN'in diyabetle ilgili olmayan çeşitli sebeplere ikincil olduğu ancak diyabetlilerde daha fazla görüldüğü anlaşılmıştır. Bu sebepler, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (KİDP), Monoklonal Gamopati, dolaşan monosiyalogangliosid (GM1) antikoru ve sinir hücrelerine karşı oluşan antikoru ve inflamatuvar vaskülitlerdir (33).

PMN'in daha önceden 1.5-2 yılda kendiliğinden düzeldiği düşünülürdü. Ancak immün aracılı nöropati, immünglobulin, etanercept, immuran gibi immünomodülatörlerin kullanımı ile günler içinde düzelmektedir.

PMN kolayca tanınabilir. İliopsoas, obturator ve addüktör kaslardaki belirgin kuvvetsizlikle beraber görece korunmuş gluteus maksimus, gluteus minimus ve hamstring kasları vardır. Hastalar yardımsız sandalyeden kalkmakta zorlanırlar ve genelde ellerini kullanarak kalkarlar. Topuk ve parmak ucu duruşu iyidir. Aksonal kayıp temel sorundur ve DSPN ile birlikte (2).

Elektrofizyolojik değerlendirme lumbosakral pleksopati bulguları gösterir. Eğer demiyelizasyon baskın ve motor defisit proksimal ve distal kas gruplarını etkiliyorsa ayırıcı tanıda KİDP, Önemi Bilinmeyen Monoklonal Gamopati (ÖBMG) veya vaskülit akla gelmelidir (34). Bu durumların diabetlilerde daha sık görülmesi muhtemel görünmektedir (34). Vinik ve arkadaşları (32-35), proksimal nöropatililerin yaklaşık yarısında vaskülit olduğunu neredeyse %9 unda KİDP, ÖBMG veya gangliosid antikor sendromu bulunduğunu göstermişlerdir (2). Sharma nörolojik bozukluğu olan 1000'den fazla hastada KİDP'in diyabetiklerde normal

popülasyondan 11 kat fazla olduğunu bulmuştur (36). Şekil - 2'de biyopsi sonuçlarına göre hastalık oranları verilmiştir



□ Diyabet ■ ÖBMG ■ KIDP ■ Vaskülit  
Şekil - 2 Obturator sinir biyopsi sonuçları (2).

### 2.8.2.2. Distal simetrik polinöropati

DSPN diabetik nöropatinin en sık görülen ve en çok tespit edilen komplikasyonudur. Başlangıç genelde sinsiz ancak bazen stres sonrası veya diyabet tedavisinin başlaması sonrası akutur. DSPN sensoriyel veya motor olabilir. İnce, kalın veya her iki sinir lifini de tutabilir.

Küçük lif disfonksiyonu genellikle sinir hasarının objektif belirti veya bulguları olmadan ortaya çıkar (2). Alt ekstremitelerde ağrı ve hiperaljezi ve termal sensitivite kaybı ve hafif dokunma ve pinprick testini algılamada azalma ile daha erken saptanabilir (30).

DSPN'ne kutanöz sinir liflerinde azalmanın ve bozulmuş nörovasküler kan akımının eşlik ettiğine dair bulgular vardır (37, 38).

## **2.9. Diabetik nöropatide ağrı**

Diabetli hastaların yaklaşık %10'u nöropati kaynaklı kalıcı ağrı yaşamaktadır (39). Ağrı sendromlarından 6-12 aydan kısa süreli olanlar akut olarak sınıflandırılır. Ağrı 6-12 aydan uzun sürüyorsa kronik denir. Ağrı sürekli, ani veya hiperaljezik olabilir. Şiddetli ve bazen inatçı olabilir.

Diğer ağrı sendromlarında olduğu gibi, ağrılı diabetik nöropati yönetimi de altta yatan patofizyolojik mekanizmalara göre değişir. Ağrılı sendromların karmaşıklığı ve temel ağrı araştırmalarında ilerlemeler ağrı yönetimi stratejisi ve ağrı kavramının değerlendirilmesine yol açmıştır.

Backanja (2) nöropatik ağrıyı “ periferel, sentral veya her iki düzeyde nöronal sistemin hastalığı veya disfonksiyonuna bağlı oluşan bir grup bozukluk” olarak tanımlar.

### **2.9.1. Akut ağrılı nöropati**

Bazı hastalarda özellikle diyabetin erken dönemlerinde kendini ağrı ve paresteziyle gösteren küçük lif nöropatisi gelişir. Bu, insülin tedavisinin başlamasıyla ilişkilendirildiğinden insülin nöriti adını alır. Doğası gereği 6 aydan kısa sürelidir.

Semptomlar sıklıkla gece artar ve daha çok ayaklardadır. Ani ağrı atakları şiddetli engelleyici olabilir. Ağrının karakteri ve yoğunluğu değişkendir. Bazı hastalar ağrıyı yakıcı, delici, batıcı, keskin olarak tanımlar. Parestezi veya algılamamanın bozulması (iğne ile), karıncalanma, uyuşma, yanma, soğukluk ağrıya eşlik eder. Alt ekstremiteler dokunmaya hassas hale gelip buna kıl folliküllerindeki bozulma da eşlik ettiğinde şiddetli ağrılar oluşur. Ağrı, alt ekstremitelerin yabancı cisimlerle tekrarlayan dokunmaları ile alevlenebilir. Hatta sandalyede oturmak gibi günlük aktiviteler bile buna yol açabilir. Ağrı genelde hastalığın başlangıcında oluşur. Ve insülin ile sülfonilüre tedavisinin başlamasıyla daha da kötüleşir. Son zamanlarda Vinik (40) insülin nöritis sendromlu hastaların yönetiminin ana hatlarını çizen bir yaklaşımı önermiştir.

Nöropati derin kilo kaybı ve şiddetli depresyonla ilişkili olabileceği düşünülerek diabetik nöropatik kaşeksi olarak da adlandırılmıştır. Bu özellikle erkek hastalarda ve tip 1 ve tip 2 DM'nin herhangi bir safhasında ortaya çıkabilir. Kendini

sınırlayıcıdır ve basit semptomatik tedaviye her zaman yanıt verir. Fabry hastalığı, amiloidoz, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) enfeksiyonu, arsenik gibi ağır metal zehirlenmeleri, alkol alımı yanısıra akut ağrılı nöropati, akut ağrılı küçük lif nöropatinin idiyomatik türleri de dışlanmalıdır (2).

### **2.9.2. Kronik ağrılı nöropati**

Ağrılı nöropatinin başka bir türüdür. Geç başlangıçlıdır. Diabet başlangıcından yıllar sonra ortaya çıkar. Ağrı altı aydan uzun ve sakatlayıcıdır. Bu tür ağrı narkotiklere ve analjeziklere toleransa ve sonuçta bağımlılığa yol açar. Tüm müdahalelere dirençlidir ve hem hasta hem hekim açısından hayal kırıklığına yol açar.

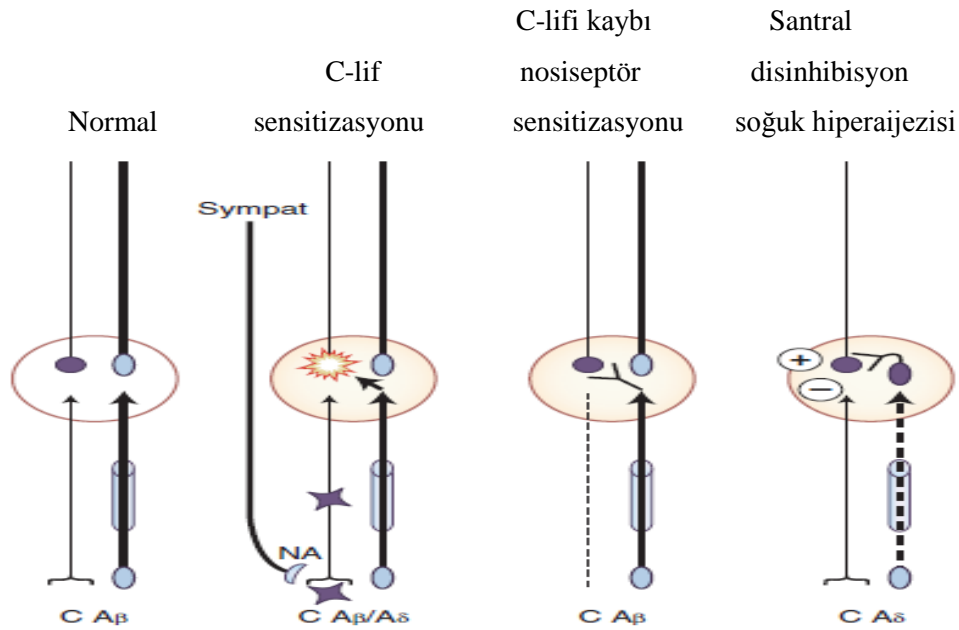
Sinir sistemindeki patofizyolojik değişiklikler negatif (duyu kalitesinin bozulması gibi) veya pozitif (ani ağrı gibi) semptomlara yol açabilir. Nöropatik ağrılı hastalarda genellikle hem pozitif hem de negatif semptomlar birlikte bulunur. Bazen ağrının olmayışı iyileşmeden çok sinir kaybının sonucudur. Nöropatik ağrı stimülustan bağımsız veya stimulusla uyarılan (stimulus bağımlı) olabilir. Bunların altında yatan mekanizmaları olasılıkla farklıdır.

Myelinsiz primer C afferentlerin sentral sonları dorsal boynuzda doğru uzanır ve burada sekonder ağrı sinyali oluşturan nöronlarla temas eder. Düşük eşikli mekanoreseptif primer A-Beta afferentler sinaptik iletim yapmadan dorsal kolona gelirler ve sekonder afferent dorsal boynuz nöronlarıyla temas ederler.

Periferel nosiseptörlerde spontan yama ağrısı, statik mekanik hiperaljezi ve ısı hiperaljezisine yol açan periferel ve santral sensitizasyon. Nosiseptörlerdeki bu spontan aktivite, santral sensörial proseste sekonder değişiklikleri indükler bu da spinal kord hipereksitabilitesine ve bu da mekanoreseptif A-beta fibrilleri (hafif dokunma) ve A-delta fibrillerinden (noktasal uyarı) alınan girdilerin ağrı olarak algılanmasına (dinamik ve noktasal mekanik allodini) yol açar. Dahası periferdeki afferent sonlanmalar veya dorsal kökteki afferent gövdeler membranlarındaki A-reseptör ekspresyonu yoluyla noradrenaline (NA) bir hassasiyet kazanırlar. Böylece postganglionik sempatik nöronlardaki aktivite NA salınımı yoluyla afferent nöron aktivasyonu yapabilecek duruma gelir.

C nosiseptör dejenerasyonu sonrası sinaptik reorganizasyon. Nosiseptör fonksiyonu selektif olarak inhibe edilebilir ve sinir lezyonu sonrası fibriller dejenere olabilir. Buna uygun şekilde, santral nosiseptör sonlanması ve sekonder nosiseptif nöronlar arasındaki ileti sağlanır. İntakt A-Delta fibrillerinin santral sonlanımları serbest santral nosiseptif nöronlarla yeni sinaptik kontaktlar kurmak üzere yayılmaya başlarlar. Dorsal boynuzdaki bu yeni anatomik reorganizasyon mekanoreseptif A-Beta fibrillerinden (hafif dokunma) gelen uyarıların ağrı olarak algılanmasına yol açar (dinamik mekanik allodini). Bu tip hastalarda, şiddetli allodininin olduğu alanlarda ısı duyarlılığı ciddi biçimde bozulmuştur.

Santral disinhibisyon ve soğuk hiperaljezi. Normalde soğuk uyarıların A-Delta fibrilleri ile soğuk ağrısı ise C fibrilleri ile iletilir. Soğuk duyarlı A-Delta fibrillerinin selektif hasarı internöronlarca düzenlenen santral inhibisyonun kaybına bu da soğuk hiperaljezisine yol açar (2). Ağrı oluşumunun şeması Şekil - 3'de görülmektedir.



Şekil - 3 Ağrı oluşumunun şematik görünümü (2).

Benzer olarak hiperaljezi ve allodiniden sorumlu mekanizmalar farklıdır. Hiperaleji, normalde ağrılı bir uyarıya artmış cevap iken, allodinide normalde ağrılı olmayan bir stimulusun ağrı oluşturması söz konusudur. Bu farklılık farklı sinir yollarının etkilenmesiyle ilgilidir. Örneğin C ve A-δ liflerindeki bozukluklar,

stimulus bağımlı olmayan ağrının yanma ve batma hissine veya hiperaljeziye neden olur. Patolojik durumlarda, dokunmaya duyarlı A-β fibrilleri stimulus bağımsız dizestezi, parestezi veya stimulusla uyarılan allodiniye yol açabilir (2, 41).

### **2.9.3. Küçük lif nöropatisi**

Semptomlar küçük lif nöropatisinde ön plandadır. Yanıcı ve yüzeysel bir ağrıdır ve allodini ile ilişkilidir. Hastalarda bozuk otonom disfonksiyon, terlemede azalma, kuru cilt, bozulmuş vasomotor durum ve kan akımı ile soğuk ayak vardır. Sıcaklık algılama eşiğinde, nörovasküler fonksiyonda, ağrı, kantitatif sudometri ve QAFT de anormallikler vardır. İlerlediğinde hipotaljezi oluşur ancak reflekslerde ve motor güçte sorun yoktur (2, 41).

### **2.10. Nöropatik ağrı**

Nöropatik ağrı; “Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı” tarafından sinir sisteminin lezyonu veya disfonksiyonu sonucu gelişen ağrı olarak tanımlanmaktadır. Bu tanımdan genel olarak anlaşılan lezyonun periferik sinirlerde oluşturduğu küçük fibrillerin hasarı veya santral sinir sisteminde spino-talamo-kortikal hasarla birlikte somatosensoriyal yolları içerdiği (4).

Nöropatik ağrı sendromları heterojendir. Tek bir etiyolojik faktör, özel bir anatomofizyolojik lezyonla açıklanamazlar. Bu sendromlarda etiyoloji ve patogeneze farklılıklar vardır. Buna rağmen ağrının özellikleri ve duysal fenomenler, tüm sendromlarda benzer özellikler gösterir (4). Bu sendromlarda ağrı çok şiddetlidir ve değişik duyuları taşır. Ağrı spontan devamlı, spontan paroksizmal olabilir, yanma bıçak saplanması, ağrılı uyuşma iğnelenme, sıkışma ezilme ve kramplar şeklinde duysal karakter gösterir (42).

Nöropatik ağrı sendromları nüfusun %1’inde görülmektedir. Tüm vakaların en az %50’sinde başlatıcı mekanizmanın enfeksiyon ya da inflamasyon olduğu söylenmektedir (43).

### **2.10.1. Nöropatik ağrı sendromlarında ağrının özellikleri**

Spontan devamlı veya spontan paroksizmal, duyu kaybı ve aynı bölgede ağrı, yansıyan ağrı görülür. Ağrılı uyarandan sonra ağrı uzun sürer. Nöronal ağrı iletim yollarında periferik ve santral bölgelerde oluşan disfonksiyon pozitif ve negatif fenomenlerin oluşmasına yol açar. Motor, duyuusal ve otonom sisteme ait bulgular oluşur. Motor sistemde miyokimi, fasikülasyon ve distoni gibi pozitif; paralizisi gibi negatif bulgular görülür. Duyusal sistemde parestezi, dizestezi, ağrı ve fotopsi gibi pozitif; hipoestezi ve hipoaljezi gibi negatif bulgular görülür. Otonom sistemde vazokonstriksiyon ve hiperhidroz gibi pozitif; vazodilatasyon, hipohidroz veya anhidroz gibi negatif bulgular görülür (42) .

### **2.10.2. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları**

#### **2.10.2.1. Periferik mekanizmalar**

Periferik noziseptörlerde desensitizasyon

Aksonlarda spontan ektojik deşarj

Sempatik ve duyuusal efferentler arasında dorsal kök ganglionunda etkileşim

Primer afferentler arasında anormal etkileşim

Periferik sinirlerde inflamatuvar otoimmün lezyonlar

#### **2.10.2.2. Santral Mekanizmalar**

Santral sensitizasyon

Santral sinaptik reorganizasyon

Disinhibisyon (44)

### **2.10.3. Periferik mekanizmalar**

#### **2.10.3.1. Periferik noziseptörlerde desensitizasyon**

Periferik sinir lezyonlarında ya da inflamatuvar lezyonlarda C liflerinden çıkan Substans P ve kalsitonin gen ilişkili peptid (KGİP) ile lokal vazodilatasyon, plazma ekstravazasyonu ve mast hücrelerinde birikme ile degranülasyon gelişir. Mast hücrelerinden çıkan histamin, prostoglandinler, serotonin reseptörleri tekrar uyardığında noziseptörlerde uyarılma eşiği giderek düşer ve böylece ağrı yapmayan



uyaranlarla bile uyarılabilir hale gelirler (42). Periferik sinirlerde yaralanma olmadan da inflamasyon ya da otoimmün nedenlerle salınan proinflamatuvar sitokinler (interlökin - 1, interlökin - 6 ve tümör nekroz faktör-alfa) nosiseptör sensitizasyonuna yol açabilirler (43).

### **2.10.3.2. Aksonlarda Spontan Ektopik Deşarj**

Sinir yaralanmalarında efferent aksonun travmatik bir nedenle kopması ya da demiyelinizasyonla fonksiyonel ileti bloğu oluşması durumunda spontan ektopik deşarjlar oluşur sinirde rejenerasyonla gelişen tomurcuklarda da aynı durum olur. Bu deşarjlar nosiseptörlerden kaynaklanmadığı için ektopik olarak adlandırılır. Yaralanma yerinde sodyum kanallarının birikmesi nedeni ile aksiyon potansiyeli eşiği düşmekte ve ektopik deşarjlar oluşmaktadır. Kalsiyum kanallarında da değişiklikler olur. Her iki kanal ekspresyonunda artma allodini ve hiperaljeziye yol açar. Nöron eksitabilitesinin artması ile deşarj hızı ve sıklığı artmakta ve periferik ağrıya katkıda bulunmaktadır (42, 45, 46).

### **2.10.3.3. Primer Afferentler Arasında Anormal Etkileşim**

Periferik sinir yaralanmalarında yan yana komşu aksonlarda aradaki gliyal yalıtkanlığın kalkmasıyla hasta yaralı nöronlar sağlam komşularını uyarabilirler ve bu durumda A-beta lifleri C liflerini uyarabilir. Bu durum allodini sebebidir (47). Diğer bir patolojik etkileşim primer afferentlerde tekrarlayan senkron aktivitenin komşularda otonom aktiviteye yol açmasıdır (42).

#### **Sempatik Efferentler ve Duyusal Afferentler Arasında Etkileşim:**

Periferik sinir yaralanmalarında sempatik afferentlerde duyuşsal afferentler arasındaki patolojik etkileşim afferentlerde oluşan adrenoceptörler yolu ile norepinefrin duyarlılığının gelişmesi şeklinde rejenerasyon tomurcuklarda ve dorsal kök gangliyonunda olmaktadır. Son NGF etkisi ile gelişmektedir ve etkileşim dorsal kök gangliyonundan ektopik deşarjlara yol açmaktadır (42, 45).

### **2.10.3.4. Periferik Sinirlerde İnflamatuvar Otoimmün Mekanizmalar**

Nöropatik ağrı sendromlarının %50'sinin bu mekanizmayla geliştiği gösterilmiştir. Bu nedenle inflamasyonun yapısal hasarla ortaya çıkan nöropatilere

katkısının saptaması zordur (48). Periferik sinirlerde inflamatuvar/otoimmün olayları başlatan ilk olay fibroblast aktivasyonudur. Bunun sonucunda genel dolaşımdan bu bölgeye toplanan immün hücreler nötrofiller ve makrofajlar tarafından salgılanan proinflamatuvar sitokinler, nitrik oksit ve reaktif oksijen radikallerinin etkisiyle sinirde eksitabilitenin artması miyelin haraplanması, kan-sinir bariyerinin bozulması ile sinirde ödem, immün hücre infiltrasyonunun ve antikor yapımının artması basamakları içinde inflamatuvar nöropatik ağrı gelişir (42, 48).

Nöropatik ağrı immün mekanizmalarla gelişmiş sinire karşı antikor oluşumu şeklindedir. Antikorlar sinir hücresi membranına bağlanarak iyon kanalı fonksiyonlarını değiştirebilir ya da Ig M, Ig G1 ve Ig G3 antikorları kompleman kaskadını aktive edebilir. Burada aktive immün hücreler virüsler, mantar ve bakteriler bu kaskadı aktive edebilirler. Kompleman kaskadı kan beyin bariyerini bozar, immün hücrelerin sinir içine infiltrasyonu ile membranda immün kompleksler yerleşir.

#### **2.10.4. Nöropatik ağrı sendromlarında santral mekanizmalar**

##### **2.10.4.1. Santral sensitizasyon**

Periferik sinir yaralanması spinal kord nöronlarında genel eksitabilitenin artışına öncülük eder. Zarar verici stimula cevap olarak nöronal aktivitede artış hipereksitabiliteye sebep olur ve diğer spinal segmentlere yayılır. Santral sensitizasyon olarak adlandırılan bu olay sensitize C liflerinin patofizyolojik aktivitesi ile sürdürülür (49). C liflerindeki sürekli deşarj eksitator Glutamat, SP, N-Metil D-Aspartat (NMDA)... gibi aminoasitlerin salgılanmasına yol açar. Presinaptik alanda yayılan bu aminoasitler sonucu dorsal boynuz nöronlarında depolarizasyon NMDA reseptörlerinden magnezyum blokunun kalkmasına yol açar ve NMDA reseptör aktivasyonu ile girer. Bunlar ikincil nöronlarda uyarılma eşliğinin düşmesi, reseptif alanların genişlemesi şeklindedir. Bu olayların nedeni kinazların (kalsiyum bağımlı proteinkinaz) aktivasyonu ve nitrik oksit sentezi ile beraberinde prostaglandin artışıdır (42). Nöropatik ağrı sendromlarında ağrı iletimini ayarlayıcı inhibitör sistemlerin spinal kord düzeyinde segmenter ya da supraspinal düzeyde (desendan inhibitör sistemler) disfonksiyonu santral patofizyolojik mekanizmalar arasındadır. Spinal düzeyde segmenter inhibitör kontrollerin azalması presinaptik ve

postsinaptik alanlarda ve inhibitör internöron harabiyeti sonucu gelişmektedir. Hayvanlarda deneysel olarak gama amino bütirik asit ve Glisin gibi inhibitör nörotransmitterlerin azaldığı gösterilmiştir. Ağrı iletiminde inhibitör mekanizmaların segmenter düzeyde azalması bu nöronların eksitotoksitesine de bağlıdır.

#### **2.10.4.2. Santral sinaptik reorganizasyon**

Periferik sinirlerde primer afferentlerin harabiyeti sonucunda spinal kord düzeyinde gelişen anatomik değişiklikler ve reorganizasyondur. Periferik sinir harabiyeti afferent liflerin santral sonlanmalarında aşırı dejenerasyona ve Lamina I-III deki ikincil nöronlarda transsinaptik değişikliklere yol açar. Bu durum NMDA reseptör aktivasyonu yolu ile gelişen nörotoksositeye bağlı nöron ölümü şeklindedir. Bunu takiben rejenerasyonla LaminaI-II'de sinaps yapan primer afferentlerin tam dejenerasyonu ile taktıl duyuları ileten ve Lamina III-IV de sonlanan geniş çaplı miyelinli lifler Lamina II ye tomurcuklanır ve buradaki ikincil nosiseptif nöronlarla sinaps yaparlar. Bu durumda periferdeki ağrısız uyarılar spinal korddan itibaren ikincil nosiseptif nöronlarla ağrı olarak beyin ağrı merkezlerine iletilirler. Bu fenomen allodini nedenlerinden biridir (42, 44).

#### **2.10.5. Nöropatik Ağrı Sendromlarında Tanı ve Değerlendirme**

Bu sendromlarda tanı ve değerlendirme medikal tanısal öykü, fizik ve nörolojik muayene ile tanısal testler basamakları ile yapılır. Öyküde santral ağrının varlığı santral ağrının en önemli nedeni multiple skleroz, spinal kord yaralanması, tümör gibi nedenlerin sorgulanması yapılır. Ağrı değerlendirmesinde Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS), Mc Gill Ağrı Anketi, görsel analog skala (VAS) ve hasta günlüğü ölçekleri kullanılabilir.

LANSS ağrı skalası 1997'de nöropatik ağrı semptomlarının değerlendirilmesi için geliştirilmiş ve tedaviye duyarlı olduğu gösterilmiştir. Diğer sorgulamalara göre LANSS ağrı sorgulamasının avantajları uygulama kolaylığı ve göreceli olarak Türkçe'ye daha kolay adapte edilmesidir. Lokal bir hasta popülasyonunda yapılan bir çalışmada, LANSS ağrı skalasının nöropatik ağrı ve noziseptif ağrı tiplerinin ayırımındaki sensitivite ve spesifitesi değerlendirilmiş ve Türkçe versiyonunun geçerliliği gösterilmiştir (50).

LANSS ağrı skalası basit skorumla sistemi ile duyuşal tanımlama ve duyuşal değerlendirmeden oluşan yedi maddeden oluşan bir ağrı skalasıdır. İlk beş soru hoş olmayan deri duyuşlarını, (iğnelenme, sızlama, batma, karıncalanma... gibi) cilt görünümü, (kırmızı, pembe, benekli) dokunmaya artmış deri duyarlılığı, elektrik çarpma şeklinde ani patlama duygusu veya sıcak veya yanma şeklinde cilt duygusu varlığını araştırır.

Son iki soru allodini ve pinpirik eşiğinin varlığını araştırır. NA'nın önemine göre maksimum 24 puanlık olmak üzere farklı puanlar pozitif cevaplar için verilebilir. 12'nin altındaki skor hastanın semptomlarının muhtemelen nöropatik yapıda olmadığı anlamına gelirken, 12 ve üzeri skor hastanın ağrısına nöropatik mekanizmaların katkıda bulunduğu anlamına gelir (51). Fizik muayene basamağında motor g, duyuşal ve otonomik bulgular değerlendirilerek ince duyuşal algılama eşiğine bakılır (42).

#### **2.10.6. Periferel NA tipleri**

Akut ve kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülonöropati

Alkolik polinöropati

Kemoterapiye bağlı polinöropati (PNP)

Kompleks bölgesel ağrı sendromu

Sıkışma nöropatileri (karpal tünel sendromu... gibi) HIV sensoriyel nöropati

İatrojenik nöropatiler (Postmastektomi ve post torakotomi ağrısı)

Tümör ile sinir infiltrasyonu ve kompresyonu

Beslenme eksikliği ile ilişkili nöropatiler

Diyabetik ağrılı nöropati

Fantom ekstremite ağrısı

Post herpetik nralji

Postradyasyon peleksopati

Radikülopati (servikal, torakal veya lumbosakral)

Posttravmatik nöropatiler

Toksik ajanlara maruziyetle ilişkili nöropatiler

Trigeminal nevrалji

### **2.10.7. Santral NA tipleri**

Spinal stenozun kompresif myelopatisi

MS ile ilişkili ağrı

HIV myelopati

Parkinson hastalığı ile ilişkili ağrı

Post iskemik myelopati

Post radyasyon myelopati

Post stroke ağrı

Post travmatik spinal kord yaralanması

Sringomyeli (52)

### **2.10.8. Nöropatik ağrı tedavisi**

#### **2.10.8.1. Non- farmakolojik tedavi**

TENS

Yüzeyel ısı

Alternatif yöntemler: hipnoz, akupunktur...

#### **2.10.8.2. Bilişsel Davranışsal Tedavi**

Özellikle yaşlı hastalarda nöropatik ağrı için kullanılan davranışsal tedaviler:

Gevşeme,

Aktivite-istirahat siklusu,

Dikkati başka yöne çekme teknikleri,

Bilişsel restrüksiyon

Meditasyon olarak sayılabilir.

Ciddi oranda bilişsel fonksiyon bozukluğu ya da ciddi depresyonu olan hastalar bu tedavi modaliteleri için kötü adaydırlar.

#### **2.10.8.3. Farmakolojik tedavi**

Non-opioidler, basit analjezikler, non steroid anti inflamatuvar ilaçlar, adjuvan ilaçlar

Antidepresanlar: amitriptilin, selektif seratonin gerialım inhibitörleri, Venlafaksin...

Antiepileptikler: karbamezapin, gabapentin, pregabalin...

NMDA antagonistleri: ketamin

Lokal uygulamalar: lidokain, meksiletin

Topikal analjezikler: kapsaisin

#### **2.10.8.4. Girişimsel tedavi yöntemleri**

Periferik Sinir blokları

Santral nöral blokajı

Kimyasal ve fiziksel nörolizis

Spinal kord stimülasyonu

İntraspinal füzyon

Derin beyin stimülasyonu (42, 53, 54).

#### **2.11. Göz Kırpma Refleksi (GKR)**

GKR istemli, spontan ya da refleks olarak yaratılabilen, gözü korumayı amaçlayan bir hareket kompleksidir. Levator palpebra kasının tonik aktivitesinin geçici kaybı veya gevşemesi, gözü çepeçevre saran orbikülaris okuli kasının hızlı fazik kasılması ile gider. Bu resiprokal inervasyon hem istemli hem spontan hem de refleks göz devinimlerini içerir. Göz kırpma hareketleri spontan olarak dakikada ortalama 15-16 sıklıkla oluşur. 3-28 arasında da değişebilir. Anksiyete durumlarında bu sayı artar. Uykuya yakın seyrekleşir. Parkinson hastalarında ise spontan göz kırpma azalırken refleks yanıtlar canlıdır ve habituasyon kalkmıştır (3).

GKR kornea refleksi, glabellar bölgeye refleks çekici ile vurma, ani yüksek sesler, ani verilen parlak ışık veya yüzde ağırlı uyaranlarla oluşabilmektedir (3, 55).

##### **2.11.1. Yöntem**

Supraorbital sinir (SOS) bipolar yüzeysel elektrotlarla bir taraftan uyarılır. Kayıtlama ise iki taraflı olarak orbikülaris okülü kaslarından yapılır. Uyarım 0.1-0.2 milisaniye (ms) süreli, dik açılı elektriksel uyarılarla yapılır. Akım şiddeti ağrı

eşiğinin altında fakat oluşacak yanıtların net olmasını sağlayacak supramaksimal şekilde olmalıdır (3). Kayıtlama yüzeysel elektrotlar ya da iğne elektrotlar kullanılarak yapılır. Kayıt elektrodu, orbikularis okuli kasının laterale kantusun alt kısmına yerleştirilir. İkinci bir elektrot karşı orbikularis okuli kasının aynı yerine yerleştirilir. Referans elektrotları ise iki taraflı olarak burun kenarlarına konur (56). Referans elektrodun lateral kantusa yerleştirilmesi de mümkündür (57). Hasta rahat bir şekilde sırtüstü pozisyonunda yeterli oda ısısının sağlandığı bir ortamda gözleri açık veya yarı kapalı yatırılarak işlem yapılır.

Bu yöntemle sağ SOS uyarıldığında sağ orbikularis okuli kasından R1 ve R2 olarak adlandırılan iki yanıt ile sol orbikularis okuli kasından R2'ye benzeyen bir yanıt elde edilir (3, 57-59).

R1 yanıtının özellikleri şunlardır: latansı, amplitüdü, süresi ve şekli genel olarak her uyarımında aynı kalır. R1 latansı yaklaşık olarak 8-12 ms arasında değişebilir. R1'in ortaya çıktığı anda göz kırpma yoktur. R1 ardışık uyarımlarda habituasyon olmaz (3, 57). Normal bireylerin %50'si kadarında trigeminal sinirin maksiller infraorbital dalının uyarımı ile de ortaya çıkarılabilir.

R2 ünilateral SOS uyarımından yaklaşık 30 ms sonra belirir. Yanıt bilateral orbikularis okulide oluşur. 2 taraflı olarak latansı 25-40 msn arasında değişir. Ortalama 34 msn'dir. R2 göz kırpma hareketlerine uyan zamanda ortaya çıkar. Göz kırpma ile daha bağlantılı olan R2'dir. Yüzde geniş bir alanın uyarılması hatta ekstremitelere uyarılması ile de oluşur. R2, R1'e göre daha uzundur ve labildir. Yaklaşık olarak R1 10 msn, R2 ise 30 ms sürelidir. Bununla beraber R2'nin süre ve amplitüdü uyarıdan uyarıya değişiklik gösterir. Monoton uyarılarla hemen habituasyon gösterir. Eğer saniyede 1 frekanslı tek uyarılar düzenli olarak sürekli verilirse R2'de giderek latans uzar, yanıtın süresi ve amplitüdü azalır sonunda tümünden kaybolabilir. Elektrik uyarıları sonucunda bazen de R3 adı verilen bir refleks yanıt ortaya çıkabilir (3).

GKR'nde R1 yanıtı, A-beta grubu, orta çaplı myelinli, trigeminal afferent sinir lifleri ile taşınan kutanöz kökenli 1-3 arasında sinapsın katıldığı oligosinaptik bir refleks olup tek taraflıdır.

Trigeminal afferentler ponsta bulunan esas duyuşal nükleusa gelirler, oradan ipsilateral fasiyal çekirdeğe taşınarak fasiyal orbikularis okuli motor nöronlarını eksite ederler. Refleksin motor yolu fasiyal sinir üzerinden olmaktadır. Orbikularis

oküli kası uyarılınca R1 refleksi ortaya çıkar. Burada refleks döngüyü trigeminal supraorbital sinir, pons ve fasial sinirler oluşturur (3, 57, 59).

R2 yanıtı ise düşük eşikli A-beta, nosiseptif, ince myelinli trigeminal afferentleri ile taşınır. R2 refleks yolu ile ilgili lifler spinal trigeminal traktus içerisinde ilerler spinal trigeminal çekirdeğin en kaudaline ulaşırlar. Buradan hem ipsilateral hem de kontralateral olarak yukarı doğru ilerlerler. İmpulslar kaudal medullar bölgede orta hattı geçmişlerdir. Trigemino-fasiyal bağlantılar lateral tegmental alan üzerinden yukarı ilerlerler. Ve sonra 2 yanlı fasiyal çekirdeklere ulaşırlar. R1 de R2 de fasiyal çekirdeklere aynı motornöronları eskite ederler. Tek fark R2’de impulsların aynı motor nöronlar üzerine genellikle ard arda gelmeleridir. Buradan da fasiyal motor sinirler üzerinden iki yanlı GKR ve R2 yanıtı oluşur (3). GKR yanıtlarının normal değerleri Tablo – 2’de verilmiştir.

Tablo: 2 GKR yanıtlarının normal değerleri (59).

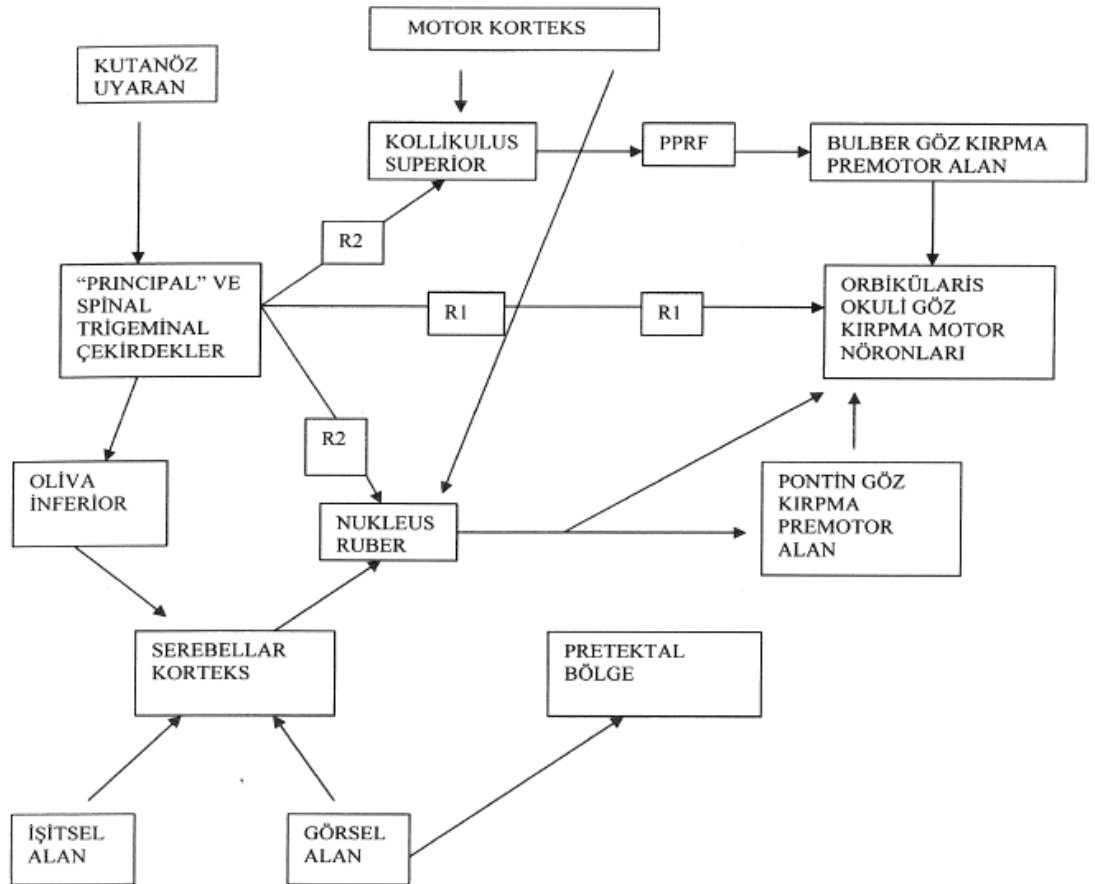
	Latans (msn)
İpsilateral R1 (İR1)	10.6±0.8 < 13.1
İpsilateral R2 (İR2)	31.3±3.33 < 41.0
Kontralateral R2 (KR2)	31.6±3.78 < 43,0
Sol/sağ R1 farkı	1.2
Sol/sağ İR2 farkı	5.0
Sol/sağ KR2 farkı	8.0

Kedi ve deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda refleksin insanlardaki R1 ve R2 özelliği taşıdığı kanaatine varılmıştır. Ancak kedilerde ipsilateral trigeminal uyarımla orbikülaris oküli yanıtının yanı sıra niktikan membranı yanıtının da ortaya çıktığı görülmüştür. Holstege ve arkadaşlarına göre deney hayvanlarında güçlü bir “pontin-blink-premotor alan” (ponsta göz kırpmaya premotor alanı) vardır. Bu kısmen lateral tegmental alana uymaktadır. Spinal trigeminal çekirdeğin dışındadır ve R1 GKR ile ilişkisi yoktur. Aynı yazarlar medulla oblongatada da bir premotor göz

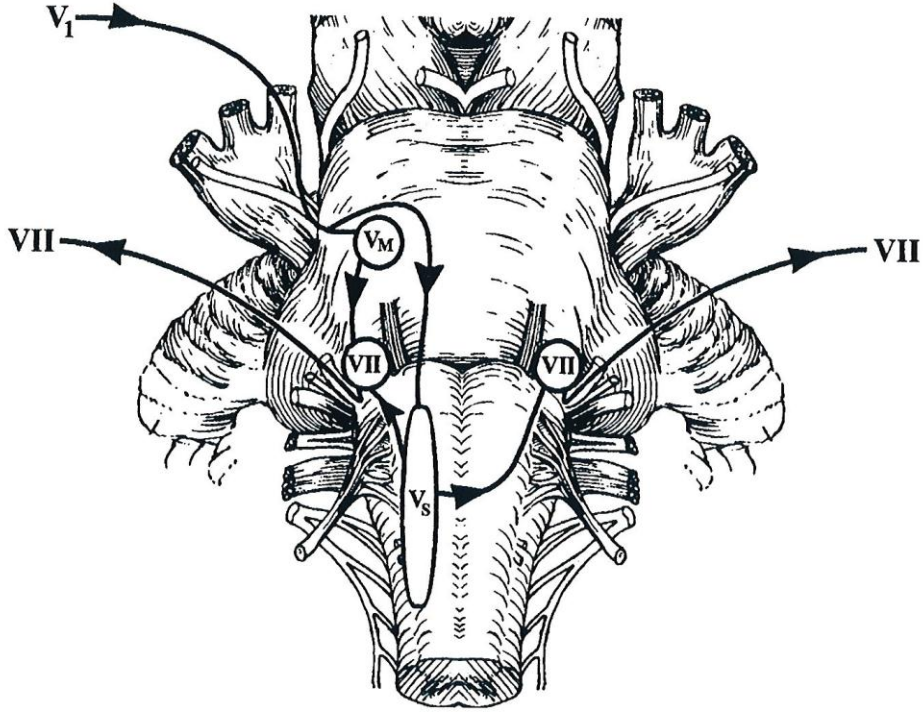


kırma alanı bulmuşlardır. Bu parça lateral tegmental alanın bir parçası değildir, bulbar mediyal tegmentumun dorsal kısmında bulunur, göz ve boyun kaslarının kontrolünde önemli rol oynar.

Pons ve bulbustaki göz kırpa premotor alanları arasında karşılıklı güçlü projeksiyonlar bulunmuştur. Bulber alandakiler bilateral projeksiyonlar şeklindedirler. Pons ve bulbustaki göz kırpa premotor alanları muhtemelen R2 ile ilişkili değildirler ve göz kırpa olaylarındaki güçlü nöronal organizasyonun temelini oluştururlar. Ponsdaki göz kırpa premotor alanına, nükleus ruber ve pretektumdan da afferent projeksiyonlar gelir. Bulber premotor göz kırpa alanına ise süperior kollikulus ve pons medial tegmentumundan bağlantılar gelmektedir. Bu anatomik bağlantılardan daha kompleks fenomenlerdir. Şekil - 4 ve Şekil - 5 bu santral bağlantıları göstermektedir.



Şekil - 4 GKR santral yolları (3).



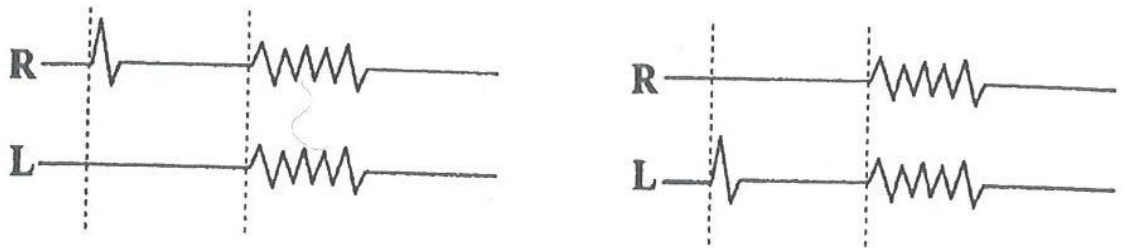
Şekil - 5 GKR döngüsü.

V<sub>m</sub>: V. kranial sinirin esas duyu nükleusu (orta ponsta). V<sub>s</sub>: V. kranial sinirin spinal nükleusu (medullada). V<sub>1</sub>: trigeminal sinirin birinci dalı. VII: fasiyal nükleus (57).

## 2.11.2. Göz Kırpa Refleksinin Normal Ve Anormal Yanıtları

### 2.11.2.1. Normal Patern

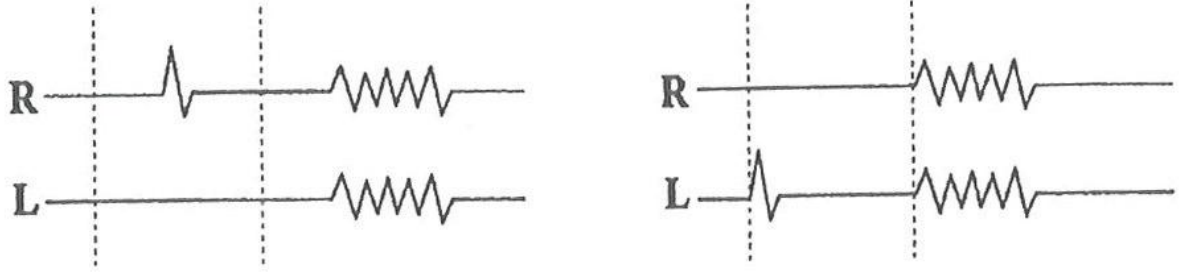
İki taraflı olarak supraorbital sinirin uyarılması ile ve iki taraflı olarak orbikülaris okülü kaslarından kayıtlama ile elde edilen normal İR1 ve bilateral R2 yanıtları (Şekil - 6) (57, 58).



Şekil - 6 Normal patern (57, 58).

### 2.11.2.2. İnkomplet sağ trigeminal lezyon

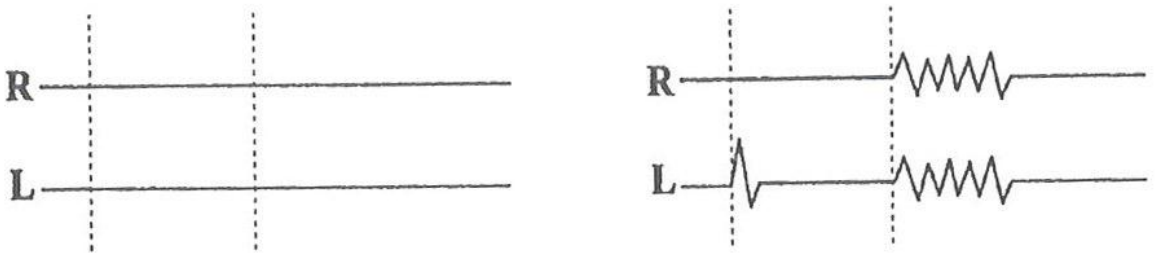
Etkilenmiş olan sağ tarafın supraorbital sinirinin uyarılması ile etkilenmiş tarafta oluşan İR1, İR2 ve KR2 yanıtlarının tümünde gecikme oluşur. Etkilenmemiş tarafın uyarılması ile oluşan tüm potansiyel yanıtlar normal olarak elde edilir (Şekil - 7) (57, 58).



Şekil - 7 İnkomplet sağ trigeminal lezyon (57, 58).

### 2.11.2.3. Komplet Sağ Trigeminal Lezyon

Etkilenmiş olan sağ tarafın supraorbital sinirinin uyarılması ile etkilenmiş tarafta hiçbir yanıt elde edilemez. Etkilenmemiş tarafın uyarılması ile oluşan tüm potansiyel yanıtlar normal olarak elde edilir (Şekil - 8) (57, 58).

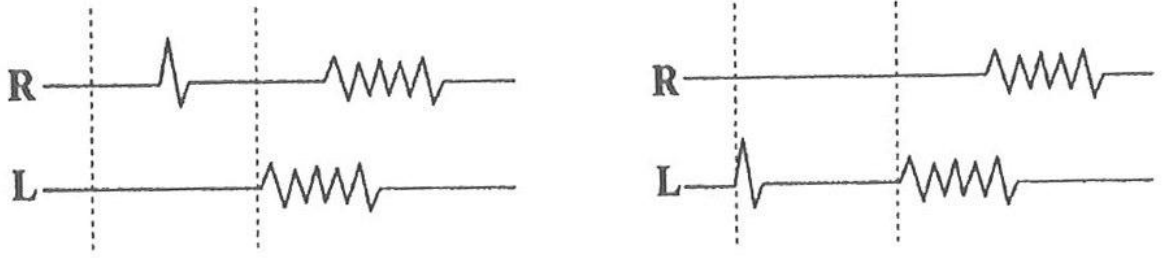


Şekil - 8 Komplet Sağ Trigeminal Lezyon (57, 58).

### 2.11.2.4. İnkomplet Sağ Fasiyal Lezyon

Etkilenmiş tarafın supraorbital sinirinin uyarılması ile elde edilen ipsilateral R1 ve R2 yanıtlarının gecikmesine karşın KR2 yanıtı normal olarak elde edilir.

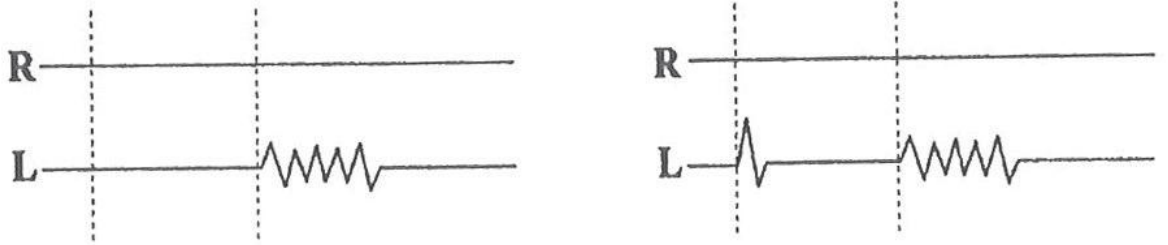
Etkilenmemiş tarafın supraorbital sinirinin uyarılması ile İR1 ve İR2 yanıtları normal olarak elde edilir. KR2 yanıtı gecikmiş olarak elde edilir (Şekil - 9) (57, 58).



Şekil - 9 İnkomplet Sağ Fasiyal Lezyon (57, 58).

#### 2.11.2.5. Komplet sağ fasiyal lezyon

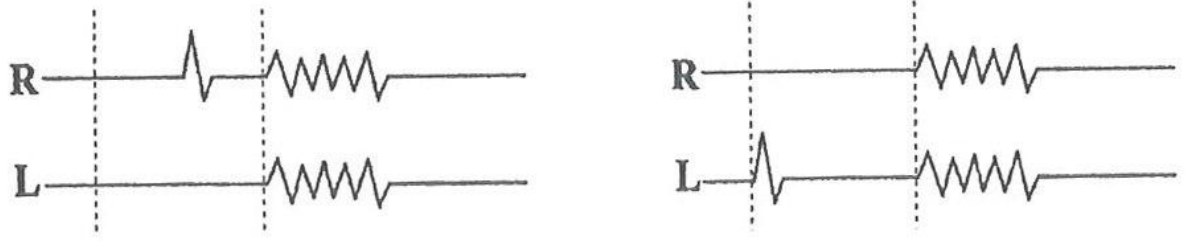
Etkilenmiş tarafın supraorbital sinirinin uyarılması ile elde edilen İR1 ve İR2 yanıtlarının kaybına rağmen KR2 yanıtı normal olarak elde edilir. Etkilenmemiş tarafın supraorbital sinirinin uyarılması ile İR1 ve İR2 yanıtları normal olarak elde edilmesine rağmen KR2 yanıtı elde edilemez (Şekil - 10) (57, 58).



Şekil - 10 Komplet sağ fasiyal lezyon (57, 58).

#### 2.11.2.6. Sağ Orta Pons Lezyonu

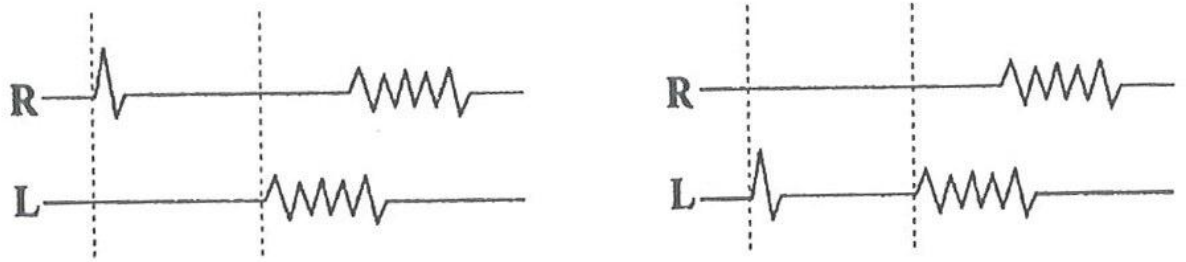
V. Sinirin ana duyusal nükleus ya da ipsilateral fasiyal sinir nükleusunun pontin internöronlarının lezyonlarını içerir. Etkilenmiş tarafın supraorbital sinirinin uyarılması ile R1 yanıtları gecikmiş olarak alınır ya da elde edilemeyebilir. İR2 ve KR2 yanıtları normal olarak elde edilir. Etkilenmemiş tarafın supraorbital sinirinin uyarılması ile tüm yanıtlar normal olarak elde edilir (Şekil - 11) (57, 58).



Şekil - 11 Sağ orta pons lezyonu (57, 58).

### 2.11.2.7. Sağ Medüller Lezyon

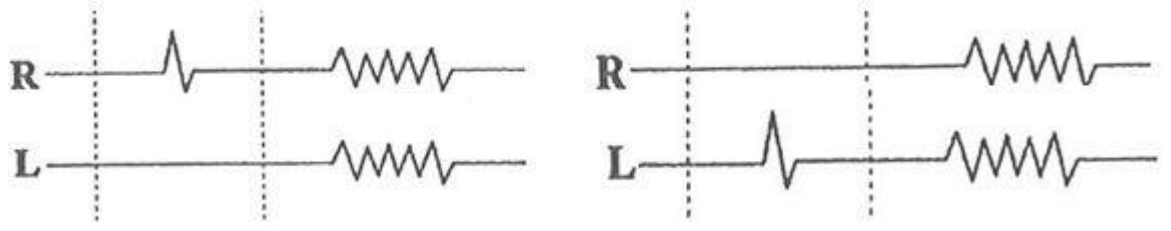
Spinal trakt ve V. Sinir nükleusu ve/veya ipsilateral fasiyal sinir nükleusunun medüller internöronlarının lezyonularını içerir. Etkilenmiş tarafın supraorbital sinirinin uyarılması ile R1 ve kontralateral R2 yanıtları normal olarak elde edilir. Buna rağmen İR2 yanıtları elde edilemez ya da gecikmiş olarak elde edilir. Etkilenmemiş tarafın supraorbital sinirinin uyarılması ile İR1 ve İR2 potansiyelleri normal olarak elde edilir. Buna rağmen KR2 yanıtları elde edilemez ya da gecikmiş olarak elde edilir (Şekil - 12) (57, 58).



Şekil - 12 Sağ medüller lezyon (57).

### 2.11.2.8. Demiyelinizan Periferik Polinöropati

Blink yanıtının bütün potansiyelleri belirgin gecikmiştir ya da elde edilemez. Motor ve duyuusal yollardaki yavaşlamayı yansıtır (Şekil - 13) (57).



Şekil - 13 Demyelinizan Periferik PNP (57).

### 2.11.3. Göz Kırpma Reflekslerinin Elektrotanısıl Özellikleri

#### 2.11.3.1. Polinöropatiler

GKR çalışmaları polinöropatilerde yararlı bilgiler vermektedir. Özellikle demyelinizan PNP'ler de ileti hızının çok etkilenmesinden dolayı oldukça yararlıdır. Trigeminal ve fasiyal sinir etkilendiği birçok durumda GKR değişiklikleri saptanabilir.

Guillain Barre sendromunda (GBS), KİDP, Herediter Sensorimotor Nöropati tip I'de GKR yanıtları hastaların çoğunda gecikmiş olarak bulunur ya da görülmeyebilir. Akut GBS'in ilk haftası içinde GKR yanıtları hastaların yaklaşık yarısında anormallik gösterdiği hatta klinik fasiyal felci olmayanlarda bile görüldüğü bildirilmiştir. Burada R1 ve R2 refleks anormallikleri daha belirgin olabilir. Çünkü bu yöntemle trigeminal ve fasiyal sinirlerin proksimal bölgelerindeki iletim kontrol edilmektedir. Ayrıca Miller-Fisher sendromunda da en sık olarak fasiyal sinir ve göz kırpma refleks anormallikleri görülebilir. KİDP'de motor ve duysal simetrik tutulum vardır ve genellikle R1 latansında demyelinizasyona bağlı olarak gecikme saptanır. Diyabetik PNP'de GKR anormalliği daha az oranda bulunmuştur. Diyabetik hastalarda fasiyal sinir tutuluşu özel bir yer tutar. Hatta klinik olarak fasiyal sinirin tutulmamış olduğu simetrik diyabetik polinöropatisi olan hastalarda fasiyal motor iletim zamanının uzadığı ve GKR'lerinde R1 komponentinin latansında uzama saptandığı bildirilmiştir. Fisher sendromu bulunan hastalarda yapılan çalışmada direkt sinir iletimi ve R1 cevabı normal olmayan bir hastada periferik fasiyal paralizi saptanmışken diğer tüm hastalar normal bulunmuştur (3, 60-62).

### **2.11.3.2. GKR'nin diğer klinik kullanımları**

GKR polinöropatiler dışında ve özellikle beyin sapında geniş bir nöral ađ organizasyonuna sahip olduğundan beyin sapı hastalıklarından sıklıkla etkilenir. Bundan dolayı GKR incelemeleri beyin sapı hastalık ve lezyonlarında tanısal önem taşımaktadır. Bu hastalık ve lezyonlar:

- 1 - Periferik trigeminal sinir lezyonları
- 2 - Periferik fasiyal nöropatiler
- 3 - Hemifasiyal spazm
- 4 - Beyin sapı intra-aksiyal ve multifokal lezyonları
- 5 - Ekstrapiramidal hastalıklarda göz kırpma
- 6 - Kortikal ve kortikobulber lezyonlar (3, 62-67).

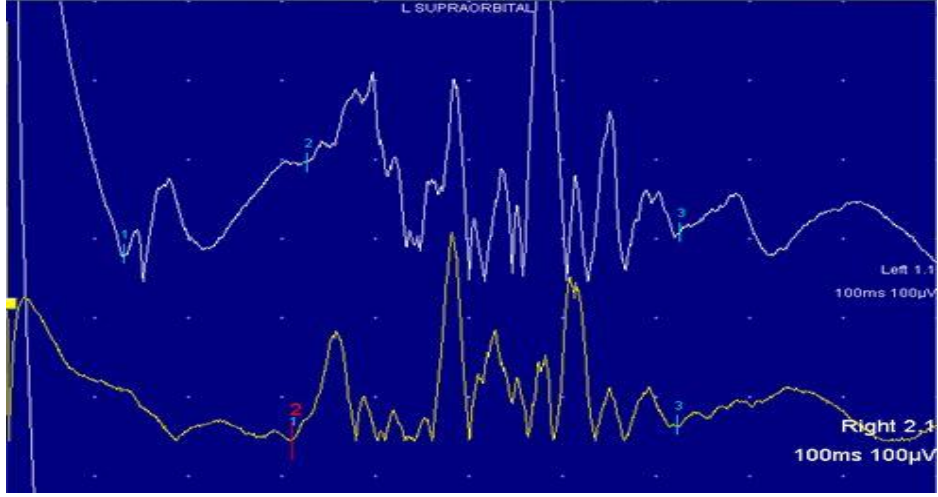
### 3. MATERYAL METOD

Bu çalışmaya endokrinoloji polikliniğinde tanı konup tedavisi düzenlenmiş olan 50 diyabetik hasta ile sağlıklı 30 birey alındı. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi elektrofizyoloji laboratuvarında diyabetli hasta ve sağlıklı kontrol grubunun PNP varlığı PNP protokolüyle ve GKR değişikliği, bu refleks yanıtın R1 ve R2 latans ve alan ölçümleri aynı hekim (Dr. Ayhan Mansuroğlu) tarafından yapılarak kaydedildi. PNP protokolünde iki alt ve bir üst ekstremitede sinir ileti çalışması yapıldı. Alt ekstremitede posterior tibial ve ana peroneal sinirlerin motor iletileri ile sural duyuşal sinir iletileri incelenmiştir. Üst ekstremitede ise median ve ulnar sinirlerde motor ve duyuşal iletiler incelenmiştir. Hasta grubunda ki bireyler bu işlem sonucunda polinöropati olan ve olmayan 25'er hastalık iki gruba ayrılmıştır. Elektrofizyolojik incelemeler elektrofizyoloji laboratuvarında uygun oda ısısında Medelec Synergy elektronormiyografi cihazı kullanılarak yapıldı. GKR çalışmak için filtreler 20 Hz - 3 kHz, sensitivite 100 µV/divizyon, stimulus süresi 0.2 ms olarak ayarlandı.

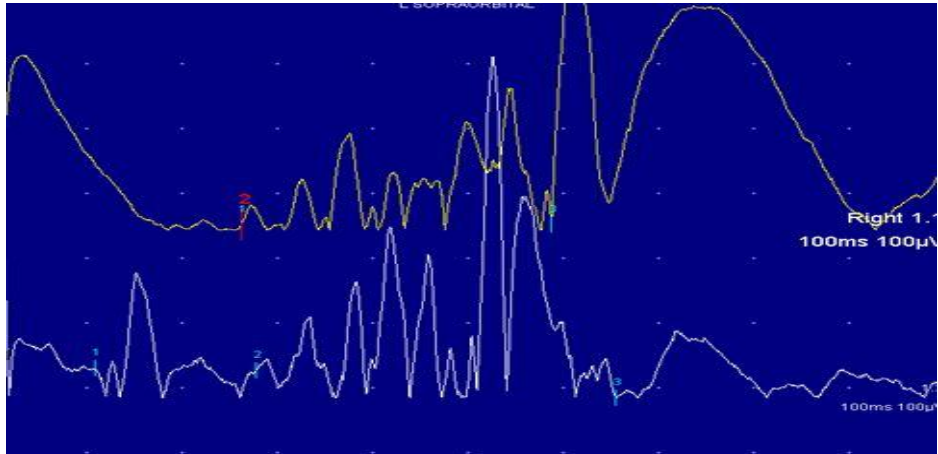
GKR incelemesi için hastalar elektronormiyografi (ENMG) laboratuvarında supin pozisyonda yatırıldı. Gözler hafif kapalı durumda aktif yüzeyel elektrot orbikularis oküli kasının pupil hizasında alt kısmına, referans elektrot ise dış kantusa yerleştirdi. Toprak elektrodu alın bölgesine yerleştirildi. Uyarı bipolar elektrot yardımı ile bilateral supraorbital çukurlar üzerinden supraorbital sinirin supramaksimal uyarılması ile GKR yanıtları elde edildi ve kayıtlandı. En iyi yanıtın elde edilmesi için 10 sn aralarla 3-4 kez uyarı verildi. Oluşan en kısa latanslı yanıtlar alındı. R1 ve R2 dalgaları için uyarı artefaktından dalgaların izoelektrik hattan ilk sapmasına kadar olan mesafe latans olarak ölçüldü. Alan ölçümü öncesinde



rektifikasyon işlemi yapıldı. Şekil - 14 ve Şekil - 15 sağdan ve soldan uyarımlarla elde ettiğimiz GKR yanıt traselerini göstermektedir.



Şekil - 14 Soldan uyarımla elde ettiğimiz GKR yanıtları.



Şekil - 15 Sağdan uyarımla elde ettiğimiz GKR yanıtları.

Bu çalışma için Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Hasta ve kontrol gruplarındaki bireyler çalışma hakkında bilgilendirildi. Hastalara onam formları okutulup onayları alındı. Hasta grubumuzda 30'u kadın ve 20'si erkek 35-55 yaş arası toplam 50 diyabetik birey bulunmaktadır. Çalışmaya diyabet dışında polinöropati yapabilecek ek bir hastalığı, kronik ağrısı, malign hastalığı, geçirilmiş fasiyal paralizi veya serebrovasküler hastalığı olmayan ve sigara içmeyen hastalar alınmıştır.

Kontrol grubunda ise 17'si erkek ve 13'ü kadın toplam 30 sağlıklı birey bulunmaktadır.

Kontrol grubu fizik muayeneleri normal, PNP yapabilecek bir hastalığı, herhangi bir kronik ağrısı, herhangi bir malign hastalığı, geçirilmiş fasiyal paralizisi ve serebrovasküler hastalığı olmayan ve sigara kullanmayan bireylerden oluşturulmuştur.

Bütün katılımcıların nörولوjik muayeneleri yapıldı. Hastalara Nöropatik ağrı değerlendirmesi için LANSS nöropatik ağrı anketi uygulandı.

### **3.1. İstatistiksel analiz**

Veriler Windows için Statistical Package for the Social Sciences ( SPSS) 13.0 paket programı kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel analiz isimsel değerşkenler için ki-kare testi; grupları karşılaştırmak için ise ANOVA ve Student t-testi kullanıldı. Tukey yapıldı. 0.05'ten küçük p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Diabetli hastalarda elektrofizyolojik olarak 25'inde (%50) PNP bulgusu saptanırken, 25'inde (%50) PNP bulgusu gözlenmedi. PNP bulgusu saptanan hastaların 16'ında aksonal, 9'unda ise demiyelinizasyonun eşlik ettiği aksonal PNP saptandı. 23 hastada mikst tip, 2'sinde ise motor nöropati saptandı. Diabetli hastalar PNP olup olmamasına göre PNP (+) DM ve PNP (-) DM olmak üzere iki gruba ayrıldı.

LANSS ağrı ölçeğine göre diyabetli hastaların 30'unda (%60) nöropatik ağrı saptandı. PNP (+) DM'li grupta 18 (% 72), PNP (-) DM'li grupta ise 12 (% 48) nöropatik ağrılı hasta saptandı.

PNP saptanan hastaların beşinde (%20) sol median sinir duyuşal aksiyon potansiyelinde (DAP) azalma, beşinde (%20) median sinir duyuşal ileti hızında yavaşlama saptandı. 8 (%32)'sinde sol median sinirin DAP elde edilemedi. Beşinde (%20) ulnar sinir DAP amplitüdünde azalma, ikisinde (%8) ulnar sinir duyuşal ileti hızında yavaşlama saptandı. Sekizinde (%32) ulnar sinir DAP elde edilemedi. İkisinde (%8) sol sural sinir DAP amplitüdünde azalma, ikisinde (%8) sol sural sinir duyuşal ileti hızında yavaşlama saptandı. 20'sinde (%80) sol sural sinir DAP elde edilemedi. İkisinde (%8) sağ sural sinir duyuşal ileti hızında yavaşlama saptandı. 20'sinde (%80) sağ sural sinir DAP elde edilemedi. 12'sinde (%48) median sinir distal motor latansında gecikme, üçünde (%12) median sinir birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdünde azalma, ikisinde (%8) median sinir motor ileti hızında yavaşlama saptandı. Birinde (%4) ulnar sinir distal motor latansında gecikme, ikisinde (%8) ulnar sinir BKAP amplitüdünde azalma ve birinde (%4) ulnar sinir motor ileti hızında yavaşlama saptandı. Dördünde (%16) sol ana peroneal sinir distal motor latansında gecikme, 10'unda (%40) sol ana peroneal sinir BKAP

amplitüdünde azalma, sekizinde (%32) sol ana peroneal sinir motor ileti hızında yavaşlama ve yedisinde (%28) sol ana ana peroneal sinir uyarılamamıştır. Dördünde (%16) sağ ana peroneal sinir distal motor latansında gecikme, 11'inde (%44) sol ana peroneal sinir BKAP amplitüdünde azalma, 10'unda (%40) sol ana peroneal sinir motor ileti hızında yavaşlama ve dördünde (%16) sol ana peroneal sinir uyarılamamıştır. 10'unda (%40) sol posterior tibial sinir distal motor latansında gecikme, 10'unda (%40) sol posterior tibial sinir BKAP amplitüdünde azalma, 15'inde (%60) sol posterior tibial sinir motor ileti hızında yavaşlama ve ikisinde (%8) sol posterior tibial sinir uyarılamamıştır. 11'inde (%44) sağ posterior tibial sinir distal motor latansında gecikme, yedisinde (%28) sağ posterior tibial sinir BKAP amplitüdünde azalma, 12'sinde (%48) sağ posterior tibial sinir motor ileti hızında yavaşlama ve üçünde (%12) sağ postrior tibial sinir uyarılamamıştır.

LANSS nöropatik ağrı ölçeği kullanılarak yapılan değerlendirmede kontrol grubunda nöropatik ağrı saptanmadı. PNP (-) DM'li grupta toplam 12 (% 48) nöropatik ağrılı hasta bulunurken PNP (+) DM'li grupta toplam olarak 18 (% 72) nöropatik ağrılı hasta saptandı.

LANSS'a göre nöropatik ağrı tanısı alanlarda almayanlara göre R1 latansında anlamlı bir gecikme saptandı ( $p=0.021$ ). Buna karşın İR2ve KR2 latanslarında, İR2 ve KR2 alanlarında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0.247$ ,  $p=0.723$ ,  $p=0.408$ ,  $p=0.215$ ) (Tablo - 3).

GKR yanıtları arasındaki karşılaştırmalar PNP (+) DM, PNP (-) DM ve sağlıklı kontrol olmak üzere 3 grup arasında yapıldı. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $42.83\pm 5.57$ , PNP DM'li grubun yaş ortalaması  $49.52\pm 5.25$  PNP (-) DM'li grubun yaş ortalaması  $48.48\pm 5.05$  olup gruplar arasında yaş açısından fark yoktu ( $P>0.05$ ).

GKR Dumitru'nun (59) yayınladığı GKR normal değerleri dikkate alınarak değerlendirildiğinde toplam olarak 28 (%56) hastada GKR anormalliği saptandı. Gruplara bakıldığında PNP (+) DM'li grupta 18 (%72) ve PNP (-) DM grubunda ise 10 (%40) hastada GKR anormalliği saptandı.

Sol SOS'den uyarımla PNP (+) DM'li grupta 15 (% 60) hastada, PNP (-) DM grubunda 4 (%16) R1 yanıtı anorallliği; PNP (+) DM'li grupta 2 (% 8) hastada, PNP

(-) DM grubunda 1 (%4) hastada İR2 anormalliği; PNP (+) DM'li grupta 1 (%4) hastada, KR2 anormalliği saptandı.

Tablo - 3 GKR yanıtlarının LANSS'a göre Nöropatik Ağrı ile karşılaştırılması.

	LANSS'a göre NA+	LANSS'a göre NA-	p değeri
Sol R1 latansı	12,90±1,33	12,17±1,36	0.021
Sol İR2 latansı	33,85±3,61	32,83±3,82	0.247
Sol KR2 latansı	34,17±3,93	33,79±5,00	0.723
Sol İR2 alanı	9.25±4.07	8.77±4.02	.408
Sol KR2 alanı	2.98±1.65	2.89±1.29	0.215

Sağ SOS'den uyarımla PNP (+) DM'li grupta 8 (% 32) hastada, PNP (-) DM grubunda 4 (%16); R1 anormalliği; PNP (+) DM'li grupta 1(% 4) PNP (-) DM'li grupta 1(% 4) hastada İR2 anormalliği ve 2 (%8) KR2 anormalliği saptandı.

PNP (+) DM'li grupta 4 (%16) hastada 1, 9 (%36) hastada 2, 3 (%12) hastada 3, 1 (%4) hastada 5 ve 1 (%4) hastada 6 anormallik saptandı. PNP (-) DM'li grupta 7 (%28) hastada 1, 3 (%12) hastada ise 2 anormallik saptandı.

PNP (+) DM'li grupta 8 (% 32) hastada, PNP (-) DM'li grupta 3 (%12) R1 latans farkı anormalliği; PNP (+) DM'li grupta 5 (% 20), PNP (-) DM'li grupta ise 1 (%4) hastada, İR2 latans farkı anormalliği saptandı.

PNP (+) DM, PNP (-) DM ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında sol R1 latansı, sol İR2 latansı, sol KR2 latansı, sağ R1 latansı, sağ

KR2 latansının PNP (+) DM'li hastalarda sağlıklı kontrollerden ve PNP (-) DM grubundan anlamlı olarak daha uzun olduğu saptandı (sırasıyla p=0.001,

p=0.003, p=0.002, p=0.001, p=0.001). İR2 latans, sol İR2 alanı, KR2 alanı, sağ İR2 alanı ve KR2 alanı ortalama değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0.408, p=0.273, p=0.085, p=0.064, p=0.595). Elektriksel uyarıyı hissedebilme eşiği de PNP (+) DM'li hastalarda sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak daha yüksekti. (p=0.026) (Tablo - 4).

Tablo - 4 PNP (+) DM, PNP (-) DM ve sağlıklı kontrol gruplarının GKR yanıtlarının karşılaştırılması.

	PNP (+) DM Ortalama±SD	PNP (-) DM Ortalama±SD	Kontrol Ortalama±SD	P
Sol R1 latansı	13.59±1.47	12.24±0.89	11.66±1.0	.001
Sol İR2 latansı	35.24±4.14	32.67±3.67	31.98±2.77	.003
Sol KR2 latansı	36.48±5.12	32.42±4.56	33.06±3.24	.002
Sağ R1 latansı	14.00±4.26	11.83±1.01	11.32±1.03	.001
Sağ İR2 latansı	33.62±5.62	32.11±3.51	32.85±2.23	0.408
Sağ KR2 latansı	36.12±4.42	32.39±3.46	33.15±2.99	.001
Sol İR2 alanı	8.71±4.12	9.21±3.96	7.49±4.07	.273
Sol KR2 alanı	2.66±1.39	3.18±1.45	3.71±2.10	.085
Sağ İR2 alanı	7.33±4.72	9.68±4.65	7.18±3.33	.064
Sağ KR2 alanı	3.30±2.32	3.18±1.71	3.80±2.93	.595
Eşik	9.95±4.99	9.62±5.10	6.44±5.57	.026

PNP (-) DM'li hastaların GKR yanıtlarının latans ortalamaları sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo - 5).

Tablo - 5 PNP (-) DM'li hastalarla sağlıklı kontrollerin GKR latans ortalamalarının karşılaştırılması.

	PNP (-) DM Ortalama±SD	Kontrol Ortalama±SD	p
Sol R1 latansı	12.24±0.89	11.66±1.0	0.153
Sol İR2 latansı	32.67±3.67	31.98±2.77	0.752
Sol KR2 latansı	32.42±4.56	33.06±3.24	0.846
Sağ R1 latansı	11.83±1.01	11.32±1.03	0.733
Sağ İR2 latansı	32.11±3.51	32.85±2.23	0.769
Sağ KR2 latansı	32.39±3.46	33.15±2.99	0.720

PNP (-) DM'li hastaların GKR yanıtlarının alan ortalamaları sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo - 6).

GKR yanıtlarının latans ortalamaları karşılaştırıldığında sol R1 latansı, sol İR2, sol KR2, sağ R1 ve sağ KR2 latans ortalamalarında PNP (+) DM'li grupta sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı gecikme olduğu saptandı (sırasıyla p=0.000, p=0.003, p=0.013, p=0.001, p=0.010). Sağ İR2 latansı, latans ortalamaları arasında bir fark saptanmadı (p=0.755), (Tablo - 7).

Elektrik stimulasyonunu hissedebilme eşiği PNP (+) DM'li grupta sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.041). PNP (+) DM'li grup ve sağlıklı kontrol grubu arasında, sol İR2 alanı, sol KR2 alanı, sağ İR2 alanı ve

Tablo - 6 PNP (-) DM'li hastalarla sağlıklı kontrollerin GKR R2 alan ortalamalarının karşılaştırılması.

	PNP (-) DM Ortalama±SD	Kontrol Ortalama±SD	p
Sol İL R2 alanı	9.21±3.96	7.49±4.07	0.268
Sol KL R2 alanı	3.18±1.45	3.71±2.10	0.502
Sağ İL R2 alanı	9.68±4.65	7.18±3.33	0.81
Sağ KL R2 alanı	3.18±1.71	3.80±2.93	0.609

Tablo - 7 PNP (+) DM'li hastala sağlıklı kontrollerin GKR yanıt latanslarının karşılaştırılması.

	PNP + DM Ortalama±SD	Kontrol Ortalama±SD	p
Sol R1 latansı	13.59±1.47	11.66±1.0	0.000
Sol İR2 latansı	35.24±4.14	31.98±2.77	0.003
Sol KR2 latansı	36.48±5.12	33.06±3.24	0.013
Sağ R1 latansı	14.00±4.26	11.32±1.03	0.001
Sağ İR2 latansı	33.62±5.62	32.85±2.23	0.755
Sağ KR2 latansı	36.12±4.42	33.15±2.99	0.010

KR2 alan ortalamaları açısından anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla, p=0.511, p=0.690, p=0.990, p=0.727) (Tablo - 8).



Tablo - 8 PNP (+) DM'li hastalarla sağlıklı kontrollerin GKR R2 alan ortalamalarının karşılaştırılması.

	PNP + DM Ortalama±SD	Kontrol Ortalama±SD	p
Sol İL R2 alanı	8.71±4.12	7.49±4.07	0.511
Sol KL R2 alanı	2.66±1.39	3.71±2.10	0.69
Sağ İL R2 alanı	7.33±4.72	7.18±3.33	0.990
Sağ KL R2 alanı	3.30±2.32	3.80±2.93	0.727

PNP (+) DM'li grup PNP (-) DM'li grup ile karşılaştırıldığında, sol R1, İR2, KR2, sağ R1 ve KR2 latansları polinöropatili diyabetik hasta grubunda polinöropatisi olmayan diyabetik hasta grubuna göre anlamlı olarak daha uzun saptandı (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p=0.031$ ,  $p=0.004$ ,  $p=0.009$ ,  $p=0.001$ ). Sağ İR2 latans ortalaması arasında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.374$ ) (Tablo - 9).

PNP (+) DM'li grup PNP (-) DM'li grup ile karşılaştırıldığında, sol İR2 alanı, sol KR2 alanı, sağ İR2 alanı, sağ KR2 alanı arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla  $p=0.902$ ,  $p=0.529$ ,  $p=0.129$ ,  $p=0.982$ ) (Tablo - 10). Elektriksel uyarıyı hissedebilme eşiği değerleri PNP (+) DM ve PNP (-) DM grupta benzerdi ( $p=0.973$ ).

Tablo - 9 PNP (+) DM'li ve PNP (-) DM'li grupların GKR latans ortalamalarının karşılaştırılması.

	PNP + DM Ortalama±SD	PNP - DM Ortalama±SD	P
Sol R1 latansı	13.59±1.47	12.24±0.89	0.001
Sol İR2 latansı	35.24±4.14	32.67±3.67	0,031
Sol KR2 latansı	36.48±5.12	32.42±4.56	0.004
Sağ R1 latansı	14.00±4.26	11.83±1.01	0.009
Sağ İR2 latansı	33.62±5.62	32.11±3.51	0.374
Sağ KR2 latansı	36.12±4.42	32.39±3.46	0.001

Tablo - 10 PNP (+) DM'li grup ile PNP (-) DM'li grup GKR R2 alan ortalamalarının karşılaştırılması.

	DM+PNP Ortalama±SD	PNP (-) DM Ortalama±SD	P
Sol İR2 alanı	8.71±4.12	9.21±3.96	0.902
Sol KR2 alanı	2.66±1.39	3.18±1.45	0.529
Sağ İR2 alanı	7.33±4.72	9.68±4.65	0.129
Sağ KR2 alanı	3.30±2.32	3.18±1.71	0.982

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada diyabetik nöropatik ağrının göz kırpma refleksi üzerine etkisi olup olmadığını araştırmayı amaçladık. PNP (+) DM'li grupta 18 (%72) ve PNP (-) DM grubunda ise 10 (%40) hastada GKR anormalliği olmak üzere toplam 28 (%56) hastada GKR anormalliği saptadık.

PNP (+) diyabetik grupta GKR'nin R1 yantında ortalama latansı PNP (-) DM'li ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha uzundu.

Çalışmamızda diyabetli hastalarda sol SOS'den uyarımla PNP (+) DM'li grupta 15 (% 60) hastada, PNP (-) DM grubunda 5 (%20) R1, PNP (+) DM'li grupta 2 (% 8) hastada, PNP (-) DM grubunda 1 (%4) hastada İR2, PNP (+) DM'li grupta 1 (%4) hastada, KR2 latanslarında uzama saptadık.

Sağ SOS'den uyarımla PNP (+) DM'li grupta 13 (% 52) hastada, PNP (-) DM grubunda 5 (% 20); R1 PNP (+) DM'li grupta 1(% 4) hastada İR2 ve 2 (%8) KR2 anormalliği saptandı. PNP (+) DM'li grupta 6 (% 24) hastada, PNP (-) DM grubunda 2 (%8) R1 latans farkı anormalliği; PNP (+) DM'li grupta 3 (% 12) hastada, İR2 latans farkı saptadık.

Nazlıel B, Yetkin I ve arkadaşlarının (68) yaptığı çalışmada hastalarda % 15 unilateral ve/veya bilateral R1 uzaması, % 30 unilateral ve/veya bilateral İR2 uzaması, % 45 unilateral ve/veya bilateral KR2 uzaması, %35 R1 latans farkı, %30 KR2 latans farkı olmak üzere % 55 oranında GKR anormalliği; Kazem SS ve Behzat D (69) çalışmasında diyabetik periferik polinöropatili hastaların % 69.6 hastada R1 latans uzaması, % 43.5 hastada İR2 latans uzaması, % 34.8 hastada KR2 latans uzaması olmak üzere % 54.4'ünde GKR anormalliği; Sachin Pawar ve arkadaşları

(70) % 67 hastada GKR anormalliği bildirmektedir. Bu oranlar bizim çalışmamızda bulduğumuz refleks anormalliği oranlarına yakındır.

İki yanlı GKR yanıtları R1, R2 latans ve alan ölçümleri arasında arasında anlamlı fark saptamadık. Diyabetik nöropatili 46 hastalık bir çalışmada ve 33 diyabetik nöropatili hastanın incelendiği başka bir çalışmada bulgular bu açıdan benzerdi (69, 71). Bu bulgu olasılıkla diyabetin sistemik tutulumla seyretmesine bağlanabilir.

Bizim çalışmamızda sağ İR2 latansında anlamlı gecikme yokken diğer R1 ve R2 latanslarında anlamlı gecikme saptadık. Bu çelişkili bir durum gibi görünse de aslında sağ İR2 latansta da diğerleri gibi gecikme olduğunu fakat istatistiksel olarak yeterli anlamlılığa ulaşmadığını söyleyebiliriz.

Çalışmamızda hastaların tümünde GKR yanıtlarını elde ettik. Bazı çalışmalarda tüm hastaların GKR yanıtlarını tümüyle elde eden çalışmalar (68, 69) olduğu gibi yanıtların bir kısmının elde edilemediği çalışmalar da mevcuttur (71, 72). Biz çalışmamızda diğer nörolojik hastalıkları dışlamak için çok özen gösterdik. Genellikle GKR yanıtların elde edilmemesi beyin sapı ve trigeminal ve fasiyal sinirleri ve onların pons ve medulladaki nükleuslarını tutan periferik trigeminal sinir lezyonları, periferik fasiyal nöropatiler, hemifasiyal spazm, beyin sapı intra-aksiyal ve multifokal lezyonlar, ekstrapiramidal hastalıklar, kortikal ve kortikobulber lezyonlar gibi birçok nörolojik hastalığın bulgusudur(3, 62-65, 73).

Çalışmamızda LANSS'a göre nöropatik ağrı tanısı alanlarda almayanlara göre R1 latansında anlamlı bir gecikme saptadık. R1, aynı tarafta oluşur ve orta ponsdaki esas trigeminal duyusal nükleus ile pons tegmentumunda, ipsilateral fasiyal nükleusları arasındaki yolağı temsil eder. A-beta grubu, orta çaplı myelinli, trigeminal afferent sinir lifleri ile taşınır. Kutanöz kökenli 1-3 arasında sinapsın katıldığı oligosinaptik bir refleks olup tek taraflıdır. R1 latansında gecikme refleks arkındaki patolojileri akla getirir. GKR'nin özellikle trigeminal nevralji gibi ağrılı hastalıkların ayırıcı tanısında yeri çok çalışmada yer almıştır (74). Literatür incelememizde diyabetik PNP'li hastalarda yapılan 5 çalışma bulduk. Bu çalışmalar diyabetik hastalarda GKR'nin kranyal nöropatiyi klinik bulgu vermeden önce gösterebileceğini bildirmektedir (68-72, 75). Bu açıdan biz de özellikle LANSS'a

göre nöropatik ağrı tanısı alan diyabetik hastalarda GKR bakılmasının anlamlı olduğunu ileri sürebiliriz. Diğer taraftan periferik olarak uygulanan ağrılı uyaranların GKR üzerinde değişmeye yol açmadığından, ağrı yolağındaki WDR (Wide Dynamic Range) nöronların sadece segmental çalıştığı ve asendan nosiseptif sürece girmediği ileri sürülmektedir (76).

Çalışmamızda İR2 ve KR2 alanları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptamadık. Alan amplitüt ve sürenin çarpımından oluşur. Amplitüt ve süre zayıf parametreler olup kişiler arasında büyük değişkenlik gösterir. Kayıtlama metodu ve verilen stimulusun şiddetinden de fazla etkilenirler (67). Fasiyal motor nöronların eksitabilitesindeki değişiklikler R2 alanında doğru orantılı bir değişiklik yaratır (77). Çalışmamızda GKR yanıtlarının alanlarında değişme olmaması diyabetli hastalarda fasiyal motor nöronların etkilenmediğini düşündürür.

## 6. SONUÇ

GKR incelemesi diyabetik periferik nöropatili hastalarda beyin sapı lezyonlarını ve erken kranial sinir tutulumunu değerlendirmede kullanılabilir girişimsel olmayan hızlı ve kolay uygulanabilen elektrofizyolojik bir yöntemdir. Periferik nöropati ve nöropatik ağrının varlığı kranial sinir tutulum olasılığını arttırmaktadır. Diyabet gibi periferik nöropati ve nöropatik ağrıyla seyreden hastalıklarda GKR incelemesi klinik değerlendirmeye önemli bir katkı sağlayabilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Herman WH KL. Underdiagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2005;28:1480-1.
2. Shlomo Melmed KSP, P. Reed Larsen, Henry M. Kronenberg. *Williams Textbook of Endocrinology* 2011.
3. Ertekin C, editor. *Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik.* İzmir: Meta Basım Matbaacılık; 2006.
4. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jorum E, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies.* 2004 Mar;11(3):153-62.
5. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care.* 2005 Jan;28 Suppl 1:S37-42.
6. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care.* 2007 Jan;30 Suppl 1:S42-7.
7. Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW. Assessment and management of foot disease in patients with diabetes. *The New England journal of medicine.* 1994 Sep 29;331(13):854-60.
8. Holzer SE CA, Martens L, et al. Costs and duration of care for lower extremity ulcers in patients with diabetes. *Clin Ther.* 1998;20:169-81.
9. Richardson J. Factors Associated With Falls in Older Patients With Diffuse Polyneuropathy. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2002;25:45-50.

10. Maser RE MB, Vinik AI, et al. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care*. 2003;26:1895-1.
11. Vinik AI MR, Mitchell BD, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes care*. 2003;26:1553-79.
12. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001 Dec 13; 414(6865):782-7.
13. JE Shaw RS, PZ Zimmet. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 *Diabetes research and clinical practice*. 2010.
14. Gillett M. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes: *Diabetes Care*. *The Clinical Biochemist Reviews*. 2009;32(7):1327-34.
15. Krolewski AS LL, Krolewski M, et al. Glycosilated Hemoglobin and the Risk of Microalbuminuria in Patients With Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1995;332:1251-5.
16. England JD GG, Franklin G, et al. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Practice Parameter. Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2009;72:177-84.
17. Ropper AH BR, editor. *Diabetic Neuropathy, Adams and Victor's Principles Of Neurology USA2006*.
18. Cameron NE, Cotter MA. The relationship of vascular changes to metabolic factors in diabetes mellitus and their role in the development of peripheral nerve complications. *Diabetes/metabolism reviews*. 1994 Oct;10(3):189-224.
19. Uhani J AP, Niskanen L, Lehtinen J. The relationship of vascular changes to metabolic factors in diabetes mellitus and their role in the development of peripheral nerve complications. *Mass Medical Soc*. 1995;333.
20. Pittenger GL RM, Burcus NI, et al. Intraepidermal nerve fibers are indicators of small-fiber neuropathy in both diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes care*. 2004;27:1974-9.



21. Hlubocky A, Wellik K, Ross MA, Smith BE, Hoffman-Snyder C, Demaerschalk BM, et al. Skin biopsy for diagnosis of small fiber neuropathy: a critically appraised topic. *Neurologist*. 2010 Jan;16(1):61-3.
22. Watkins PJ. Progression of diabetic autonomic neuropathy. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1993;10 Suppl 2:77S-8S.
23. Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 1995 Jul 13;333(2):89-94.
24. Apfel SC, Kessler JA, Adornato BT, Litchy WJ, Sanders C, Rask CA. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. NGF Study Group. *Neurology*. 1998 Sep;51(3):695-702.
25. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Stansberry KB, Scanelli JA, Pittenger GL. Dermal neurovascular dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2001 Aug;24(8):1468-75.
26. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: prognosis, diagnosis and treatment. *Diabetes/metabolism reviews*. 2009;10.
27. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2005 Apr;28(4):956-62.
28. Dyck PJ KK, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology*. 1993;43:817-24.
29. Perkins BA, Olaleye D, Bril V. Carpal tunnel syndrome in patients with diabetic polyneuropathy. *Diabetes care*. 2002 Mar;25(3):565-9.
30. Vinik AI, Holland MT, Le Beau JM, Liuzzi FJ, Stansberry KB, Colen LB. Diabetic neuropathies. *Diabetes care*. 1992 Dec;15(12):1926-75.
31. Vinik A, Mehrabyan A, Colen L, Boulton A. Focal entrapment neuropathies in diabetes. *Diabetes care*. 2004 Jul;27(7):1783-8.
32. Sima AA, Sugimoto K. Experimental diabetic neuropathy: an update. *Diabetologia*. 1999 Jul;42(7):773-88.

33. Steck AJ, Kappos L. Gangliosides and autoimmune neuropathies: classification and clinical aspects of autoimmune neuropathies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1994 Nov;57 Suppl:26-8.
34. Krendel DA, Costigan DA, Hopkins LC. Successful treatment of neuropathies in patients with diabetes mellitus. *Archives of neurology*. 1995 Nov;52(11):1053-61.
35. Sander HW, Chokroverty S. Diabetic amyotrophy: current concepts. *Seminars in neurology*. 1996 Jun;16(2):173-8.
36. Sharma KR, Cross J, Ayyar DR, Martinez-Arizala A, Bradley WG. Diabetic demyelinating polyneuropathy responsive to intravenous immunoglobulin therapy. *Archives of neurology*. 2002 May;59(5):751-7.
37. McArthur JC, Stocks EA, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW. Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. *Archives of neurology*. 1998 Dec;55(12):1513-20.
38. Stansberry KB, Hill MA, Shapiro SA, McNitt PM, Bhatt BA, Vinik AI. Impairment of peripheral blood flow responses in diabetes resembles an enhanced aging effect. *Diabetes care*. 1997 Nov;20(11):1711-6.
39. Phillip A. Low M. Symptomatic Treatment of Painful Neuropathy. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1998;280.
40. Haffner SM. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) subgroup analysis of diabetic subjects: implications for the prevention of coronary heart disease. *Diabetes care*. 1997 Apr;20(4):469-71.
41. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. *The Medical clinics of North America*. 2004 Jul;88(4):947-99.
42. M. Beyazova KY, editor. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2011.
43. Watkins LR, Maier SF. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev*. 2002 Oct;82(4):981-1011.
44. Ender B. Nöropatik Ağrı ve Fiziopatolojik Mekanizmalar. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg*. 2005;51.
45. Bridges D, Thompson SW, Rice AS. Mechanisms of neuropathic pain. *British journal of anaesthesia*. 2001 Jul;87(1):12-26.

46. Dib-Hajj SD, Black JA, Waxman SG. Voltage-gated sodium channels: therapeutic targets for pain. *Pain medicine*. 2009 Oct;10(7):1260-9.
47. Amir R, Devor M. Chemically mediated cross-excitation in rat dorsal root ganglia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1996 Aug 1;16(15):4733-41.
48. Bennett GJ. Does a neuroimmune interaction contribute to the genesis of painful peripheral neuropathies? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1999 Jul 6;96(14):7737-8.
49. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006 Feb;2(2):95-106.
50. 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 Oct;5(8):427-32.
51. Benzon HT. The neuropathic pain scales. *Regional anesthesia and pain medicine*. 2005 Sep-Oct;30(5):417-21.
52. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, et al. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Archives of neurology*. 2003 Nov;60(11):1524-34.
53. Namaka, #160, Mike, Gramlich, R. C, Ruhlen, et al. A treatment algorithm for Neuropathic pain. Bridgewater, NJ, ETATS-UNIS: Elsevier; 2004.
54. İrdesel j. Nöropatik Ağrı Tedavisi. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005;51.
55. Rushworth G. Observations on blink reflexes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1962 May;25:93-108.
56. Lee HJ. MJAD, MD, MS, editor. *Manual of Nerve Conduction Study and Surface Anatomy for Needle Electromyography*. Fourth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
57. Preston DC, editor. *Electromyography and neuromuscular disorders*. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2005.

58. Ofluoğlu D AzG, editor. Practical guide on electrodiagnosis : electroneuromyography, evoked potentials and electroencephalography. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2010.
59. Dumitru D, editor. Electrodiagnostic Medicine. Philadelphia: Hanley & Belfus; 1995.
60. Cruccu G, Agostino R, Inghilleri M, Innocenti P, Romaniello A, Manfredi M. Mandibular nerve involvement in diabetic polyneuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle & nerve*. 1998 Dec;21(12):1673-9.
61. Glocker FX, Rosler KM, Linden D, Heinen F, Hess CW, Lucking CH. Facial nerve dysfunction in hereditary motor and sensory neuropathy type I and III. *Muscle & nerve*. 1999 Sep;22(9):1201-8.
62. Kimura J, editor. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscles, principles and practice. New York: Oxford University Press, Inc.; 2001.
63. Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, Koelman JH, Majoie CB, Holstege G. The late blink reflex response abnormality due to lesion of the lateral tegmental field. *Brain : a journal of neurology*. 1997 Sep;120 ( Pt 9):1685-92.
64. Gülbün Yüksel FV, Mehmet Gencer, İsmail Delipoyraz, Yılmaz Çetinkaya, Hülya Tireli. Clinical and Demographic Evaluation in Hemifacial Spasm and Blepharospasm Patients. *Journal of Neurological Sciences [Turkish]*. 2011;28(3):300-6.
65. Shahani B. The human blink reflex. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1970 Dec;33(6):792-800.
66. Ongerboer de Visser BW, Goor C. Electromyographic and reflex study in idiopathic and symptomatic trigeminal neuralgias: latency of the jaw and blink reflexes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1974 Nov;37(11):1225-30.
67. Esteban A. A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*. 1999 Feb;29(1):7-38.
68. Nazliel B, Yetkin I, Irkeç C, Kocer B. Blink reflex abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2001 Sep-Oct;17(5):396-400.
69. Kazem SS, Behzad D. Role of blink reflex in diagnosis of subclinical cranial neuropathy in diabetic mellitus type II. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2006 May;85(5):449-52.

70. Sachin Pawar DC, Vikas Udan, Ramji Singh. The usefulness of blink reflex in diabetic patients with or without polyneuropathy: A case-control study in central Indian subjects. *Current Neurobiology*. 2012;3(1).
71. Musa Onar TŞ, Taner özbenli, Mehmet Çelebisoy. Diyabetik Nöropatili Hastalarda N. Facialis İncelemesi. *OMÜ Tıp Dergisi*. 1996;13(3):193-5.
72. Guney F, Demir O, Gonen MS. Blink reflex alterations in diabetic patients with or without polyneuropathy. *The International journal of neuroscience*. 2008 Sep;118(9):1287-98.
73. Katırjı b, editor. *Electromyography in Clinical Practice: Mosby Elsevier*; 2007.
74. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2010 Aug;17(8):1010-8.
75. Trujillo-Hernandez B, Huerta M, Perez-Vargas D, Trujillo X, Vasquez C. Blink reflex alterations in recently diagnosed diabetic patients. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2003 May;10(3):306-9.
76. Yekta SS, Lamp S, Ellrich J. Heterosynaptic long-term depression of craniofacial nociception: divergent effects on pain perception and blink reflex in man. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale*. 2006 Apr;170(3):414-22.
77. Kiziltan ME, Uzun N, Kiziltan G, Savrun FK. The influence of age in peripheral facial palsy on brainstem reflex excitability. *Neurology India*. 2005 Sep;53(3):318-22.

## 8. EK

### LANSS Ağrı Skalası

(Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs)

#### A - Ağrı Sorgusu

Aşağıdaki soruları yanıtlarken:

- Geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızın nasıl olduğunu düşünün
  - Yapılan tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam olarak uyup uymadığını belirtin
1. Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan duygular oluşturuyor mu? Bu hisler batma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.
    - a. HAYIR - Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum.(0)
    - b. EVET - Bunları yoğun olarak hissediyorum. (5)
  2. Ağrılı bölgede cildinizin normalden farklı bir renk ve görünümü var mı? Bu görünüm benekli, lekeli veya daha kırmızı 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 - Ağrı nedeniyle, ilgili cilt bölgesinde anormal bir duyarlılık yok. (0)

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

c. 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.

d. HAYIR - Ağrı bu şekilde ortaya çıkmıyor. (0)

e. EVET - Sıklıkla böyle hissediyorum. (2)

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

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

EVET - Sıklıkla böyle hissediyorum.

B - Sensoriyel Test

1. ALLODİNİ

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

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

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

2. PIN-PRICK EŞİK DEĞERİNDE DEĞİŞİKLİK (PPT)

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

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

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, duysal tanımlamalar ve değerlendirmelerin parantez içindeki puanları toplanır.

TOPLAM PUAN (en çok 24): \_\_\_\_\_

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

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



## 9. ÖZGEÇMİŞ

Ayhan Mansuroğlu. 1970 yılında Antakya'da doğdu. 1981'de Tosunpınarı İlkokulu'nu, 1984'te Tosunpınarı Ortaokulu'nu ve 1987'de Anyakya Kurtuluş Lisesi'ni bitirdi. 1997 yılında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldu. 1997-1998 yılları arasında Ankara Sincan Devlet Hastanesi'nde, 1998-2000 tarihlerinde Ankara Ayaş Devlet Hastanesi'nde, 2000-2003 tarihlerinde Mersin Kuyuluk Merkez Sağlık Ocağı'nda, 2003-2008 tarihleri arasında Hatay Antakya Merkez 2 No'lu Sağlık Ocağı'nda, 2008 yılında MKÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda çalıştı. 2008 yılında MKÜ Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalında çalışmaya başladı. 2012 yılında uzmanlık eğitimini tamamladı.