

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**NÖROTROFİK FAKTÖRLERİN ARIYALTI YABEKLİ
NÖROPATİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Faruk KILINÇ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ramis ÇOLAK**

**ELAZI
2009**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER

Ç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Ramis ÇOLAK

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

..... _____

TE EKKÜR

Uzmanlık e titimim sürecinde benden yardım ve desteklerini esirgemeyen ç Hastalıkları Anabilim Dalı Bölüm Başkanı Prof. Dr. Emir DÖNDER, tezimin hazırlanması esnasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Endokrinoloji Bilim Dalı öretim üyeleri Doç. Dr. Ramis ÇOLAK, Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı öretim üyesi Prof. Dr. Ahmet AYAR, Fırat Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öretim Görevlisi Dr. Mete ÖZCAN, Fırat Üniversitesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan Uzman Dr Tuncay KULO LU, ç Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapan tüm değerli hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, desteğini gördüğüm e ime, bana sonsuz emekleri geçen çok kıymetli anneme ve babama te ekkürlerimi sunarım.

Bu tez Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) yönetim birimi başkanlığı tarafından 1667 numaralı proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

Diabetes mellitus, insülin etkisinin ya da insülin salgılanmasının veya her ikisinin bozukluğunun meydana getirdiği karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara neden olan kronik hiperglisemi olarak tanımlanır.

Bu çalışmada streptozosin (STZ) ile indüklenmiş diyabetik farelerde, nörotrofin-4 farklı dozlarının hot plate ağrısı eşiği düzeylerine etkileri araştırıldı.

Ottuz beş adet 3 haftalık erkek fareler kullanıldı. STZ ile diyabet indüklenmiş farelerde indüksiyonu takiben (yaklaşık 4. hafta); diyabetik hayvanlar alt gruplara bölündü. Birinci grup sağlıklı kontrol grubu (n=15), ikinci grup diyabetik kontrol grubu (n=10), üçüncü grup düşük doz (0.3 mg/kg) recombinant human NT-4 uygulanacak grup (n=4) ve dördüncü grup yüksek doz (3mg/kg) recombinant human NT-4 uygulanacak grup (n=6) farelerden oluştu.

Sonuç olarak bu çalışmada STZ ile diyabet oluşturulan farelerde nörotrofik faktörlerin ağrılı DN üzerine etkilerini incelemek amacıyla hot plate testi uygulanmış olup çalışmanın önemli sonuçları şunlardır:

STZ uygulanan gruplarda DN yapabilecek ölçüde hiperglisemi gelişmiştir. Nöropati için gerekli süre tamamlanmıştır.

Düşük doz (0,3mg/kg) NT-4 uygulanan grupta ağrısı eşiği değerleri diyabetik kontrol ve sağlıklı kontrol grupları ile farklılık göstermemiştir.

Yüksek doz (3mg/kg) NT-4 uygulanan grupta hot plate ağrısı eşiği değerlerinde sağlıklı kontrol grubu, diyabetik kontrol grubu ve düşük doz uygulanan gruplara göre artış gözlenmiştir olup, bu artış yüksek doz NT-4 uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlılık düzeylerine ulaşmıştır (p<0,05).

Anahtar Kelimeler: Diyabetik nöropati, hot plate, nörotrofin-4

ABSTRACT

Investigation of Effects of Neurotrophic Factors on Painful Neuropathic Pain

Diabetes mellitus is characterized by chronic hyperglycemia with disturbances of carbohydrate, fat, and protein metabolism resulting from defect in insulin secretion, insulin action or both.

In this study, we have studied the effects of neurotrophin -4 different doses, on the pain threshold levels of diabetic mice induced with streptozosin.

Thirty five number three-week old male rats were used. Following the induction in the rats which were induced diabetes with STZ (nearly 4 weeks) ; diabetic animals were divided into sub-groups. The first group healthy control group (n=15), the second group diabetic control group (n=10), the third group the group to which low dose (0.3 mg/ kg) recombinant human NT -4 will be applied group and the fourth group the group to which high dose recombinant human NT-4 will be applied (n =6) were constituted from rats.

As a result in this study, in the rats which were made diabetes with STZ hot plate test was applied with the purpose of analysing the effects of neurotrophic factors on painful diabetic neuropathy and the important results of the study are :

In the groups which were applied STZ hyperglycemia formed at a rate which can cause diabetic neuropathy. The required time for neuropathy was completed.

In the low dose (0.3/kg) NT-4 applied group, the values of pain threshold differed from diabetic control group and healthy control group

In the high dose (0.3/kg) NT-4 applied group , a rise was observed in the pain threshold values of hot plate in comparison with the healthy control group ,diabetic control group and low dose applied group and this rise reached at the level of significance statistically in the group which was applied high dose NT -4.

Key words: Diabetic neuropathy, hot plate, neurotrophin-4

Ç NDEK LER

TE EKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
Ç NDEK LER	vi
TABLO L STES	ix
EK L L STES	x
KISALTMALAR L STES	xi
1. G R	1
1.1. Diabetes Mellitus	1
1.1.1. Tanım	1
1.1.2. Epidemiyoloji	1
1.1.3. Tanı	2
1.1.4. Diabetes Mellitus Sınıflaması	4
1.1.5. Tip 1 Diabetes Mellitus	6
1.1.5.1. Tip 1 Diabetes Mellitus Patogenezi	6
1.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus	7
1.1.6.1. Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi	7
1.1.7. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	8
1.1.8. Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonların Mekanizmaları	10
1.1.8.1. Vasküler Morfoloji ve Fonksiyon De i iklikleri	10
1.1.8.1.1. Genel Vasküler De i iklikler	10
1.1.8.1.1.1. Vasküler Hücrelerin Apoptozisi ve Büyümesi	10
1.1.8.1.1.2. Bazal Membran ve Ekstrasellüler Matriks	10
1.1.8.1.1.3. Endotel Fonksiyonu	11
1.1.8.1.2. Doku Spesifik Vasküler De i iklikler	11
1.1.8.1.2.1. Retinadaki Vasküler De i iklikler	11
1.1.8.1.2.2. Diyabette Renal Vasküler Yapılar	12
1.1.8.1.2.3. Kalpteki Mikrovasküler De i iklikler	12
1.1.8.2. Diyabette Mikrovasküler Patolojinin Mekanizmaları	13
1.1.8.2.1. Sistemik Faktörlerin Neden Oldu u Lokal De i iklikler	13
1.1.8.2.1.1. Hipertansiyon	13

1.2. Diyabetik Nöropati	13
1.2.1.Diyabetik Nöropatinin (DN) Tanımı	13
1.2.2.Diyabetik Nöropati Epidemiyolojisi	14
1.2.3. Diyabetik Nöropatinin Etiyopatogenezi	14
1.2.3.1. Hipergliseminin Diyabetik Polinöropati Patogenezindeki Rolü	15
1.2.3.2. Diyabetik Polinöropati Patogenezinde Polyol Yolu Aktivasyonu	16
1.2.3.3. Diyabetik Nöropatide Nörotrofik Faktörler	17
1.2.3.4. Diyabetik Nöropatide Vasküler Hipotezler	19
1.2.3.5. Diyabetik Nöropatide Otoimmünite	20
1.2.3.6. Proteinlerin Nonenzimatik Glikozilasyonu ve AGE oluşumu	20
1.2.3.7. Diyabetik Polinöropatide Glukoz Otoksidasyonu	20
1.2.4. Diyabetik Nöropatinin Sınıflandırılması	20
1.2.5. Diyabetik Nöropati Klinikleri	21
1.2.5.1. Distal simetrik polinöropatiler	22
1.2.5.2. Proksimal diyabetik nöropati (diyabetik amyotrofi, femoral nöropati)	23
1.2.5.3. Trunkal monöropati (radikülopati)	23
1.2.5.4. Kranial nöropatiler	23
1.2.5.5. Tuzak nöropatileri	24
1.2.5.6. İzole Periferik Sinir Nöropatileri	24
1.2.5.7. Otonom nöropati	24
1.2.6. Diyabetik Nöropatide Tanı ve Ayırıcı Tanı	25
1.2.6.1. Klinik Ölçümler	26
1.2.6.2. Elektrodiagnostik Ölçümler	27
1.2.6.3.Morfolojik ve Biyokimyasal Ölçümler	28
1.2.6.4. Kantitatif Duyusal Test	28
1.2.7. Diyabetik Nöropatide Tedavi	28
1.2.7.1. Kan şekeri (K _g) Regülasyonu	28
1.2.7.2.Beslenme Tedavisi	29
1.2.7.3.Nörotrofik Tedavi	29
1.2.7.4. Aldoz Redüktaz inhibitörleri (AR _g 'ler)	32
1.2.7.5.Alfa-Lipoik Asit	32

1.2.7.6. Myo- nozitol	32
1.2.7.7. Gamma-Linoleik asit (GLA)	32
1.2.7.8. AGE nhibitörleri (Aminoguanidin)	33
1.2.7.9. Protein Kinaz C (PKC) nhibitörleri	33
1.2.7.10. İnsan intravenöz immünoglobulini	33
1.2.7.11. Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF)	33
1.2.7.12. Antikonvülzanlar	33
1.2.7.12.1. Gabapentin	33
1.2.7.12.2. Pregabalin	34
1.2.7.13. Trisiklik Antidepresanlar	34
1.2.7.14. Pankreas Transplantasyonu	35
1.2.7.15. Diğer Tedaviler	35
1.3. Ağrı	35
1.3.1. Ağrı Tipleri ve Özellikleri	36
1.3.1.1. Nöroseptif Ağrı	37
1.3.1.2. Nöropatik Ağrı	37
1.4. Diyabetik Ratlarda Ağrılı Nöropati	37
1.5. Deneysel Ağrı Modelleri	38
2. GEREÇ VE YÖNTEM	39
2.1. Deney Hayvanları	39
2.2. Deneysel Uygulamalar	40
2.3. Diyabet indüksiyonu	40
2.4. Gruplar	40
2.5. Hot Plate Testi	41
2.6. Diyabetik Farelerde Hot Plate Testi	42
2.7. İstatistiksel Metod	43
3. BULGULAR	44
3.1. Kan şekeri Ölçümleri	44
4. TARTI MA VE SONUÇ	50
5. KAYNAKLAR	58
6. ÖZGEÇM	77

TABLO L STES

Tablo 1. Diabetes Mellitus'un tanı kriterleri	3
Tablo 2. Glikoz Toleransının Sınıflaması	3
Tablo 3. Diyabetik nöropati de olası sorumlu mekanizmalar	15
Tablo 4. Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması	21
Tablo 5. Nöropati Semptom skorlaması	27
Tablo 6. Nöropati Sekel ve Bozukluk Skoru	27
Tablo 7. Deney hayvanlarına verilen yemin bile imi	39
Tablo 8. Diyabetik farelerin haftalık ortalama kan şekeri de erleri	44
Tablo 9: Hot-plate testi uygulanan kontrol grubu ve diyabetik farelerin a rı e i i de erleri. Diyabetik farelerde serum fizyolojik ve nörotrofin-4 (NT-4) uygulamasının a rı e i i üzerine etkisi.	46

EK L L STES

ekil 1. Glisemik bozuklukların etyolojik tipleri ve evreleri	2
ekil 2. Polyol yolunun eması	16
ekil 3. Duyusal nöron tipleri	36
ekil 4. Bu çalı mada kullanılan Harvard hot plate analjezimetresi (Edenbridge ngiltere) gösterilmektedir	42
ekil5. Sa lıklı kontrol grubu ile diyabetik kontrol grubu farelerin e i i de erlerinin ortalamasının kar ıla tırılması.	47
ekil 6. DM, DM+DD, DM+YD gruplarının a rı e i i de erlerinin kar ıla tırılması	48

KISALTMALAR LİSTESİ

ADA	: Amerikan Diyabet Cemiyeti
AGE	: Advanced Glikosylation End Product
AIDS	: Edinsel İmmün Yetmezlik Sendromu
AK	: Açlık Kan Şekerleri
Akt	: Protein Kinaz B
ALADIN	: Alfa Lipoic Asit İndirgen Diabetik Neuropathy
AR	: Aldoz Redüktaz İnhibitörleri
BDNF	: Beyin-derived Nörotrofik Faktör
CAM P-Selektin	: Cell Adhesion Molekül P-Selektin
CGrP	: Kalsitonin Geni İlişkili Peptid
COX	: Siklooksijenaz X
CTGF	: Connective Tissue Growth Factor
DAG	: Diacylglycerol
DM	: Diabetes Mellitus
DN	: Diyabetik Nöropati
DRG	: Dorsal Root Ganglion
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTR	: Derin Tendon Refleksi
EMG	: Elektromiyelografi
EPO	: Evening Primrose Oil- Çuha Yağı
FGF	: Fibroblast Growth Faktör
FÜDAM	: Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
GCNF	: Glial Cell Neurotrophic Factor
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GH	: Growth Hormon
GIP	: Gastrik İnhibitör Peptid
GLA	: Gamma Linoleik Asit
GLP	: Glukagon Benzeri Peptid
Glu	: Glutamat

GLUT	:Glikoz Taşıyıcı Protein
GNTF	:Ganglionic Neuronotrophic Factor
HbA1c	:Hemoglobin A1c
HLA	:Human Leukocyt Antigen
IA₂	:Tirozin Fosfataz
IAPS	:Uluslararası A rı Ara tırmaları Derne i
ICA	:Adacık Hücre Antijeni
IDDM	: nsüline Ba ımlı Diabetes Mellitus
IFG	:Bozulmu Açlık Glisemisi
Ig	: mmünoglobülin
IGF-1	: nsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IGT	:Bozulmu Glukoz Toleransı
IL	: nterlökin
P	: ntraperitoneal
V	: ntravenöz
K DP	:Kronik Demiyelinizan Polinöropati
LANSS	:Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs
MMP	:Metalloproteinazlar
MODY	:Maturity Onset Diabetes of The Young
NADH	: ndirgenmi Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	: ndirgenmi Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NDS	:Nöropati Bozukluk Skoru
Na-K ATP az	:Sodyum- Potasyum Adenozidin Trifosfataz
NGF	:Sinir Büyüme Faktörü
NIDDM	: nsüline Ba ımlı Olmayan Diabetes Mellitus
NK	:Natural Killer
NMDA	:N-Metil-D-Aspartat
NO	:Nitrik Oksit
NSS	:Nöropati Semptom Skoru
NT	:Nörotrofin
OGTT	:Oral Glikoz Tolerans Testi

PDGF	:Platelet-Derived Growth Faktör
PGE₂	:Prostaglandin E2
PKC	:Protein Kinaz-C
PNP	:Periferik Nöropati
STZ	:Streptozosin
TGF	:Transforming Growth Faktör Beta
TNF-Alfa	:Tümör Nekroz Faktör Alfa
Trk	:Tirozin Kinaz
TRPV	:Transient Receptor Potential Vanilloid
TÜRDEP	:Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
VEGF	:Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
VAS	:Visual Analog Scala

1. G R

1.1. Diabetes Mellitus

1.1.1. Tamm

Diabetes mellitus (DM), insülin sekresyonu, insülinin etkisi veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan, özellikle hiperglisemi ile karakterize karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması bozuklukları ve hızlanmış aterosklerozla birlikte mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarla seyreden kronik, metabolik bir hastalıktır (1).

Diabetes mellitus klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji ve kilo kaybı gibi klinik belirtiler ile ortaya çıkar. A ır form larında tedavi edilmedi inde stupor, koma, hatta ölüme neden olan ketoasidosis ya da nonketotik hiperosmolar hiperglisemi gibi semptomlarla gösterir. Ço unlukla semptomlar a ır de ildir, bazen hiçbir semptom da görülmeyebilir. Patolojik fonksiyon de i ikli klerine neden olan hiperglisemi, DM tanısı konulmadan uzun süre önce mevcut olabilir. Kimi zaman da retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonları ile kar ımıza gelir (1 -3). Bazı durumlarda diyabet, gestasyonel diabetes mellitus (GDM) veya gebelikte görülen glukoz intoleransı gibi örneklerde oldu u gibi kolaylıkla fark edilebilir. Bazı ki ilerde diyabet geli me olasılı ı glukoz tolerans anomalilerinden önce de tanımlanabilir (4). Günümüzde DM, hem klinik evreye hem de etyolojik tiplerine göre sınıflandırılıyor. Bu klinik evre, diyabetin do al seyri esnasındaki farklı evrelerde olu abilecek progresyonu yansıtmaktadır (ekil 1).

1.1.2. Epidemiyoloji

Diabetes mellitusun tanınması, tedavi programlarının belirlenmesi, erken dönemde tanı konulabilmesi ve bu konuda toplumsal sa lık politikalarının olu turulabilmesi için hastalı ın epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi arttır (1).

Hastalık ilk yıllarda genellikle asemptomatik seyretti inden, geli mi ülkelerde bile diyabetiklerin bilinmeyen diyabetlilere oranı 2/1'dir. Dünya Sa lık Örgütü (DSÖ)'nün yaptığı çalı malara göre 100 milyon civarındaki diyabetli sayısının önümüzdeki on yılın sonunda 200 milyona ve 21. yüzyılın ba larında da 300 milyona ulaşması beklenmektedir (5, 6). Amerika'da 20-74 ya grubunda toplumda diyabet prevalansı % 6,6 bulunmu ve bilinmeyen diyabet olgularının

Tablo 1. Diabetes Mellitus'un tanı kriterleri (11)

-
1. Diyabete özgü semptomlara ek olarak günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma glikoz de erinin 200mg/dl olması
Diyabet semptomların varlığı: poliüri, polidipsi, açıklanamayan kilo kaybı
 2. Açlık plazma glikoz de erinin 126mg/dl olması: En az 8 saatlik açlık sonrası
 3. Oral glikoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glikoz düzeyinin 200mg/dl olması
-

Bozulmuş Açlık Glisemisinin kategorileri 1997'de ADA tarafından tanımlandı, bununla e zamanlı olarak, diyabetin tanısı için açlık plazma glukoz konsantrasyonu 126 mg/dL (7,0 mmol/L)'ye dü üürüldü. IFG için, açlık plazma glukoz konsantrasyonu 110-125 mg/dL (6,1-7 mmol/L) olarak belirlendi, fakat 2003'de 100-125 mg/dL (5,6-7 mmol/L) olarak de i tirildi (Tablo 2).

Tablo 2. Glikoz Toleransının Sınıflaması (ADA 2003) (11).

Açlık Plazma Glikozu

Normal <100 mg/dl

Bozulmuş açlık glikozu 100 mg/dl ve <126 mg/dl

Diyabet 126 mg/dl

OGTT sırasında 2. saat plazma glikozu

Normal <140 mg/dl

Bozulmuş glikoz toleransı (IGT) 140 ve <200 mg/dl

Diyabet 200 mg/dl

E er bir hastada susuzluk, poliüri, açıklanamayan kilo kaybı, uykuya meyil veya koma ve glukozüri varsa diyabet te hisi, açlık hiperglisemisinin g österilmesiyle konabilir. E er açlık glukoz konsantrasyonu diyabet için tanısal birimler içinde ise OGTT te his için gerekli de ildir. Güvenilir bir test yapılmalıdır, çünkü bir diyabet tanısı, hastalar için ömür boyu süren ve hatırı sayılır sonuçlar ta ır. Bireyler arası farklılık veya tam olmayan bir açlık yanlı tanı ile sonuçlanabilir. E er hasta asemptomatik veya minimal semptom varsa ve açlık kan veya plazma glukoz

konsantrasyonları tanısıl de ilse, diyabet tanısının konması veya dı lanması için OGTT gerekli olur (11).

1.1.4. Diabetes Mellitus Sınıflaması

Dünya Sa lık Örgütü, 1985 yılında diyabet hastalı mını insüline ba ımlı diyabet (IDDM) ve insüline ba ımlı olmayan diyabet (NIDDM) olarak ayırımı ve klinik bir sınıflama yapmı tır. Ancak bu sınıflamanı n sınırlayıcı yönleri söz konusuydu. Çünkü diyabet heterojen bir hastalıktır; iki sınıf arasında ve kendi içlerinde etiyolojik ve fenotipik farklılıklar söz konusudur.

1998 yılında ADA etiyolojik bir sınıflama yaparak tip 1 ve Tip 2 diyabet sınıflamasını önermi tir (12).

Etiyolojik Sınıflama

Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (ADA 1997)

I-Tip 1 Diyabet: (Beta hücre yıkımı, ço unlukla mutlak insülin eksikli i)

A: immünolojik

B: idiyopatik

II- Tip 2 Diyabet: nsülin direnci veya insülin salgı bozuklu u neden olabilir.

III- Di er Spesifik Tipler

A: Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt

1- Kromozom 12, HNF-1 alfa (MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young, Gençlerde görülen eri kin tipi diyabet) 3)

2- Kromozom 7, glikokinaz, (MODY 2)

3- Kromozom 20, HNF-4 alfa (MODY1)

4- Mitokondriyal DNA

5- Di erleri

B: nsülin etkisinde genetik defekt

1-Tip A insülin rezistansı

2- Leprechaunizm

3- Rabson-Mendelhall sendromu

4- Lipoatrofik diyabet

5- Di erleri

C: Ekzokrin pankreas hastalıkları

- 1- Pankreatit
- 2- Travma /pankreatektomi
- 3- Neoplazm
- 4- Kistik fibrozis
- 5- Hemakromatozis
- 6- Fibrokalküloz pankreas
- 7- Di erleri

D: Endokrinopati

- 1- Akromegali
- 2- Cushing sendromu
- 3- Glukagonoma
- 4- Feokromasitoma
- 5- Hipertiroidizm
- 6- Somatostatinoma
- 7- Aldosteronoma
- 8- Di erleri

E: Enfeksiyonlar

- 1- Konjenital rubella
- 2- Sitomegalovirus
- 3- Di erleri

F: mmün diyabetin bilinmeyen formları

- 1- Stiff-man sendromu
- 2- Anti- insülin antikoru
- 3- Di erleri

G: laç ya da kimyasallara ba lı

- 1- Pentamidin
- 2- Nikotik asit
- 3- Glikokortikoidler
- 4- Tiroid hormonu
- 5- Diazoksit
- 6- Beta adrenerjik agonistler

- 7- Tiazidler
- 8- Dilantin
- 9- Alfa- interferon
- 10- Di erleri

H: Diyabetle bazen birlikteli i olan genetik sen dromlar

- 1- Down sendromu
- 2- Klinefelter sendromu
- 3- Turner sendromu
- 4- Wolfram sendromu
- 5- Friedreich ataksisi
- 6- Huntington koreası
- 7- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- 8- Miyotonik distrofi
- 9- Porfiria
- 10- Prader-Willi sendromu
- 11- Di erleri

I: Gestasyonel diyabet (1-3).

1.1.5. Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diyabet genetik zeminde ilerleyici beta hücre yıkımı sonucu insülin yetersizli i ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (13). Genellikle otuz ya ın altında ortaya çıkar. Tip 1 diyabet, tüm diyabetlilerin yaklaşık % 7-10 oranı kadar bölümü kapsar (14).

1.1.5.1. Tip 1 Diabetes Mellitus Patogenezi

a) Genetik Faktörler: Tip 1 diyabette genetik faktörlerin öneminin bilinmesine kar ın spesifik bir genetik ge ç i ekli tespit edilememi tir. Diyabetlilerin karde lerinde tip 1 diyabet genel populasyona göre yaklaşık 15 kat daha sık görülür. Tip 1 diyabetli vakaların % 90-95'i DR3 ve/veya DR4 Class II HLA molekülü ile eksprese ederler (15-19).

b) Beta Hücre mmüntoleransının Bozulmasına Neden Ç e vresel Faktörler: Beta hücrelerinde immün toleransın bozulmasına ve otoimmüitenin

aktivasyonuna neden olan etkenlerin ba nda virüsler, toksinler ve bazı gıda maddeleri gelir (15-19).

c) Beta Hücrelerine Yönelik Hücre Aktivasyonu: Virüs ya da toksinlerle do al yapısı bozulan beta hücreleri, salgıladı kları sitokinlerle (IFN-a, IFN-g, TNF-a, nitrik oksit (NO), IL-1 vb.) ya da antijenik peptidlerle immün sistem elemanlarını uyarır. Bunun sonucunda destrüktif insülitis ba latılır (15 -19).

d) nsülitis ve Beta Hücre Ölümü: Geç faz immün aktif dönemde, inflamasyon ve mononükleer hücre infiltrasyonu süreci insülitis olarak nitelendirilir. Adacıkları önce makrofajlar CD8 sitotoksik T lenfositleri daha sonra CD4 lenfositleri TH1, NK (Natural Killer) hücreleri ve B len fositleri infiltre eder ve hasara u ratır. Hasar, hastalı ın ba langıç ya ı küçük olanlarda, püberte döneminde , sekonder infeksiyonlarda ve kız çocuklarında daha hızlıdır (15- 19).

e) Beta Hücre Otoantijen ve Oto antikorları: Günümüzde prelinik dönem tip 1 diyabet tanısında sensitivite ve spesifitesi yüksek altın standart olarak al ınan üç otoantikor; ICA (Adacık hücre antijeni), anti GAD (Glutamik asit dekarboksilaz) IA 2 (Tirozin fosfataz) otoantikorlarıdır (15 -19).

1.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabetliler, tüm diyabetiklerin ortalama % 85'ini olu turmaktadır (19). Uzun sürebilen asemptomatik bir dönem ço unlukla mevcuttur . Yakınmalar genellikle 45 ya civarında ba lar. İlk tanı konuldu unda kronik komplikasyonlar ço u zaman vardır (1, 3).

1.1.6.1. Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi

Tip 2 diyabet patogenezinde beta hücre fonksiyon bozuklu u, insülin direnci ve hepatik glikoz üretimi artı ı gibi üç ana metabolik bozukluk rol oynar (1 -4). Primer defekt olarak insülin direnci ve /veya insülin eksikli i ön plandadır (1, 2).

Tip 2 diyabette primer patolojinin beta hücre fonksiyon bozuklu u veya insülin direnci olmasında ya , etnik farklılıklar, obezite ve diyabetin heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici oldu u ileri sürülmektedir (20). Tip 2 diyabetin ço u formları genetik yüklülük ile ili kilidir. Son yıllarda bunlara eklenen dördüncü bir görü , primer defektin hiperinsülinemi oldu u ve insülin direncinin hiperinsülinemiye ba lı olarak olu tu u hip otezidir. Hiperinsülineminin nono ksidatif

glikoz kullanımını veya glikojen sentezini bozarak tip 2 diyabette olduğu gibi insülin direncine yol açabileceği ileri sürülmektedir (21, 22).

1.1.7. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

Diabetes mellitusun komplikasyonları aşağıda akut ve kronik olarak sınıflandırılmıştır (23).

A) Akut (Metabolik) Komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolar non-ketotik koma
- Laktik asidoz koması
- Hipoglisemi koması

B) Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar:

1) Makrovasküler komplikasyonlar:

- Kardiyovasküler hastalıklar (Hipertansiyon, Koroner kalp hastalığı)
- Serebrovasküler hastalıklar
- Periferik damar hastalıkları

2) Mikrovasküler Komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

3) Diğer Kronik Komplikasyonlar:

- Diyabetik ayak
- Erektile disfonksiyon ve diğer seksüel fonksiyon bozuklukları
- Gastrointestinal problemler
- Kemik ve mineral metabolizma bozuklukları
- Psikolojik problemler ve psikiyatrik bozukluklar

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasının sonuçları ve deneysel çalışmalar, iyi bir glukoz kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir. Uzun süreli olarak HbA1C düzeylerinin < % 7.1 olması sonucu mikrovasküler komplikasyonlar retinopati, nöropati ve nefropati % 50-70 oranında azalmıştır. Bu düzey makrovasküler komplikasyonlar yönünden de yararlı olmaktadır (24).

Kronik hiperglisemi sonucunda oluşan değişiklikler:

A. Biyokimyasal de ğ i iklikler

1. Polyol yolunun ğ i letilmesi
2. Glikasyon/oksidasyon
3. Protein kinaz C aktivasyonu
4. Gen ekspresyonunun de ğ i mesi

B. Fonksiyonel de ğ i iklikler

1. Sinir iletiminin bozulması
2. Glomerüler filtrasyonun de ğ i mesi
3. Kapiller sızma
4. Büyüme faktörlerinin artması
5. Lipoprotein metabolizmasında de ğ i iklik

C. Organ de ğ i iklikleri

1. Akson yapısında bozulma
2. Glomerüler yapıda bozulma
3. Matriks de ğ i imi
4. ntimal proliferasyon
5. Endotelde de ğ i iklikler

D. Kliniksel yansıma

1. Anjiyopati, retinopati, nefropati, nöropati
2. Deri de ğ i iklikleri ve enfeksiyona e ğ ilim
3. Aterosklerozis

Kronik hipergliseminin bu sonuçlara yol açmasında ilk basamak glukozillenmi son ürünlerin (advanced glycation end products -AGEs) artı ğ ı önemli rol almaktadır. Oksidasyon ve glikasyon reaksiyonu sürdükçe yüksek derecede reaktif karbonil gruplarının oluşması irreversibl hale gelir. Yani inaktif metabolitler oluşmaz (deoksidifikasyon kaybı). Glukoz alımı insüline ba ğ ımlı olan dokularda (lens, nöron, endotel) ise ancak glukoz sorbitole dönü türülerek enerji için kullanılabilirdi inden polyol yolunun aktivitesi artar. Protein kinaz C, glukoz fosforilasyonunun anahtar enzimlerinden biridir. Yüksek glukoz konsantrasyonunda retina endotel hücrelerinde ve renal glomerulusta artımı , nöronda azalmı olarak bulunur. Protein kinaz C aktivitesi doku proliferasyonu ve anjiyogeneze yol açar. Kronik hiperglisemi sonucu oluşan AGE proteinleri arter duvarındaki kalınlı madan

sorumludur. Bu AGE'ler ve lipoproteinler arter yel duvardan immobilize olur ve köpük hücrelere ta nır. Interlökin-1, TNF, PDGF, IGF-1 birlikte intimal kalınlı ma, kollagen sentezinde artma aterosklerozun erken de i ikliklerini ba latı rlar (25, 26).

1.1.8. Diyabetik Mikrovasküler Komplasyonların Meka nizmaları

1.1.8.1. Vasküler Morfoloji ve Fonksiyon De i iklikleri

1.1.8.1.1. Genel Vasküler De i iklikler

1.1.8.1.1.1. Vasküler Hücrelerin Apoptozisi ve Büyümesi

Proliferatif retinopatide endotelial hücrelerin büyümesi açıktır, fakat diyabetik nefropati veya diyabetik kalbin mikro damarlarında endotelial hücrelerin kaybı gözlenmi tir. Retinal mikrovasküler yapıların konsantrik hücreleri, retinal kapiller perisitler, diyabetik retinopatide kaybedilir, fakat vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu aterosklerotik lezyonlarda artar. Diyabetik hastaların retinal kapillerlerinde apoptotik yollar, endotel hücrelerinden ziy ade perisitlerde aktive olurlar (27, 28). Perisitlerdeki apoptozise galaktoz, yüksek glukoz konsantrasyonu ve ilerlemi glikozilasyon son ürünleri (AGEs: advanced glycation end-products) ile beslenme neden olabilir (29, 30). Diyabetik hastaların kalp biyopsi örneklerinde endotel hücrelerinin ve kardiyomyositlerin apo ptozisi birkaç kat artmı tır (31).

1.1.8.1.1.2. Bazal Membran ve Ekstrasellüler Matriks

Diyabetik mikroanjiopati içindeki bir klasik marfolojik bulgu, baz al membranın kalınlı masıdır (32). Bazal membran, doku bütünlü ünü korur, proliferasyon gibi hücrese fonksiyonları de i tirir ve filtrasyon bariyeri olu turur. Bazal membran böbrekteki glomerullerde, bowman kapsülünün epitelyal hücreleri ve kappillerlerin endotel hücreleri arasına yerle ir. Bazal membran retinada, kapiller endotel hücreleri ve perisitleri ayırır. Bazal membranın kimyasal bile enleri, kollojenler öncelikle tip-IV, kandroitin, heparin sülfat, proteoglikanlar ve laminin gibi çe itli glikoproteinlerdir (33-35). Retinadaki kapiller bazal membran, ya la birlikte kalınlı ır (36), fakat diyabetik hastalarda ve diyabetik hayvan modellerind e hızlanan oranda kalınlı ır (37). Böbreklerde ekstrasellüler matriks artı ı, glomeruler bazal membran kalınlı ması, mezangium geni lemesi ve tubulointer stisyel fibrozis

gibi a ikardır (35). Diyabetlilerde a ır ı tespit edilmi birçok ekstrasellüler proteinler, normal mezangium ve bazal mebranın parçalarıdır. Kollojen tip IV ve fibronektin diyabetlilerde a ır ı salınmaktadır (35).

Glomerullerde üretimi artan di er önemli mediatörler anjiotensin (AT) -II, transforming growth faktör- (TGF) ve ba doku büyüme faktörü (Connective Tissue Growth Factor, CTGF)' dür (35). Ek olarak ekstrasellüler matriks protein degradasyonu ve metalloproteinazlar (MMP) tarafından katalizlenmesi azalır. MMP' ların mRNA salınımı diyabetiklerde ve diyabetik ha yvan modellerinde azalmı tır (35). MMP plazmin tarafından veya MMP2 varlı ında membran tip MMP1 tarafından aktive edilir. Diyabetiklerde plazminin ve membran tip MMP1 aktivitesi azalmı tır (38). Ayrıca MMP1'in doku inhibitörü diyabetiklerde artmı tır (39).

1.1.8.1.1.3. Endotel Fonksiyonu

Diyabetin her iki tipinde de endotel ba ımlı vazodilatasyon azalır. Artmı glukoz kontrastrasyonu ile ili kili kısa periyotlardan sonra endotel disfonksiyonu görülebilir. Yüksek glukoz konsantrasyonundan altı saat sonra, ex vivo tav an aortasında (40) ve sa lıklı insanlarda endotel ba ımlı vazorelaksasyon azalır (41).

Nitrik oksid (NO), endotel ba ımlı vazodilatasyonun önemli bir mediatörüdür. Diyabetiklerde, NO ba ımlı kan akı ının azalması sonucunda, retinal kan akımında da dü ü olabildi i gözlemlenmi tir. Erken STZ ba ımlı diyabette, vasküler sızıntı, artan NO üretimine ba lı olarak ortaya çıkar (42-44).

1.1.8.1.2. Doku Spesifik Vasküler De i iklikler

1.1.8.1.2.1. Retinadaki Vasküler De i iklikler

Endüstrile mi toplumlarda, diyabetik retinopati, körlü ün ba ta gelen nedenlerindendir (45). Retinal mikrodamarların yapısındaki ve fonksiyonundaki patolojik de i imler, diyabetik retinopatinin en büyü k nedeni olarak kabul edilir (46, 47). Kapiller bazal membranın kalınlı masını içeren yapısal de i iklikler, damar geçirgenli ini, retinal perisitlerin kaybını ve kapiller mikroanevrizmaların olu umunu arttırır. Bu yapısal de i ikliklere retinal kan akı ındaki azalma, kapiller oklüzyon, anjiogenezis, hemoraji, fibrotik doku olu umu, retinal ayrılma e lik eder. Bu olaylar tam veya kısmi görme kaybına neden olabilirler (46).

Fizyolojik artlarda retinal kapillerler, 1:1 oranındaki endotel hücreleri ve kontraktıl perisitlerden oluşur (48, 49). Bu oran, nonproliferatif retinopatinin ilımlı iddeteki evrelerinde, 1:10 oranına kadar düşer (50, 51). Perisitler ve kapiller endotel hücreleri arasında yaygın bir etkileşim vardır ve endotel hücreleri ve vasküler yapının bütünlüğünün devamı için perisitlerin varlığı gereklidir. (52-54). Perisitlerin kaybı, mikroanevrizma, asellüler kapillerler, retinal kan akımı azalmasına permeabilite artışına ve lökostazise neden olur (52-54).

1.1.8.1.2.2. Diyabette Renal Vasküler Yapılar

Bazal membran yapısındaki değişiklikler, permeabilite değişikliğine, glomeruler matriks birikimine ve sonuçta glomeruler oklüzyon, fibrozis ve filtrasyon kapasitesinde azalmaya yol açar (55, 56).

Erken diyabetik renal hastalıkta, bazal membran kalınlaşması ve mezangium geni lemesi dominant morfolojik özelliklerdir. Glomeruler bazal membran kalınlaşması ilk olarak Kimmelstiel ve Wilson tarafından tanımlanmıştır (57). Diyabetik nefropati patolojisindeki hemodinamik faktörler, sistemik ve glomeruler basınç artıdır. Sonuç olarak diyabette albumin atılımı erkenden artar ve glomeruler filtrasyon hızı yükselir, bu durum insülin tedavisi ile veya adacık hücre transplantasyonu ile normale döndürülebilir (58-60).

1.1.8.1.2.3. Kalpteki Mikrovasküler Değişiklikler

Çok yaygın koroner aterosklerozis ve hipertansiyon yüksek prevalansı veya çok büyük infarktlar bu populasyonda diyabet olmaksızın açıklanamaz. Sebepler büyük ihtimalle diastolik disfonksiyon ve miyokardial iskemi esnasındaki yetersiz neovaskülarizasyondur (61-64).

Myokard infarktüsülü diyabetik olmayan hastalardaki kapiller yoğunluğu, normal kalplerden daha yüksektir, fakat myokard infarktüsü geçirmi diyabetik hastaların kapiller yoğunluğu normal kalpten daha düşüktür (65). Aynı gözlemler diyabetin hayvan modellerinde de yapılmıştır (66, 67) ve artmış kapiller permeabilite rapor edilmiştir (68). Kardiyak anjiogenesis ve kollateral oluşumu; vasküler endotelial growth faktör (VEGF), fibroblast growth faktör (FGF), platelet-derived growth faktör (PDGF) ve anjiopietinleri içeren geni spektrumlu proanjiogenik ve antianjiogenik faktörler tarafından idare edilir (69).

Diyabette diffüz kardiyak fibrozis gözlenir (70) ve bu fibrozis diastolik disfonksiyona katkıda bulunabilir. Diyabetik kalpte de, diyabetik böbrek patolojisinde olduğu gibi ekstrasellüler matriks artışı görülür (71, 72).

1.1.8.2. Diyabette Mikrovasküler Patolojinin Mekanizmaları

insülin etkilerinin parsiyel kaybı (hücre yıkımı, disfonksiyonu veya periferik insülin rezistansına bağlı), hiperglisemi izlenmesi ve metabolizmanın diğer rahatsızlıkları, hücre fonksiyonlarında, ekstrasellüler matrikste, organ fonksiyonlarında, vücut fizyolojisinde çok derin sonuçlara neden olur (73).

1.1.8.2.1. Sistemik Faktörlerin Neden Olduğu Lokal Değişiklikler

1.1.8.2.1.1. Hipertansiyon

Mikrovasküler disfonksiyon ve patoloji hipertansiyonu başatabilir. Diyabetlilerde gözlenen glomeruler hiperfiltrasyon sistemik hipertansiyona neden olabilir. Hipertansiyon mikrovasküler komplikasyonların nedeni olabilir (73).

1.2. Diyabetik Nöropati

1.2.1. Diyabetik Nöropatinin (DN) Tanımı

Diyabetik Nöropati, DM varlığında oluşan, periferik sinir sisteminin somatik veya otonom bölümlerinin klinik veya subklinik olarak tespit edilebilir bir bozukluğudur. Nöropati gelişme riski tip 2 diyabet, yaş, diyabet süresi ve diyabete bağlı oluşan medikal komplikasyonlar ile artar. DN sinir sisteminin her bölgesini etkiler, en az tutulan bölge beyindir (74-76).

Uzun sürede (kan şekeri düzenlenme düzeyine de bağlı olarak) hastaların yaklaşık yarısında nöropati gelişmektedir. Nöropati nadiren ölüme yol açar, ancak morbiditenin en önemli nedenidir. Akut DN gelişimi ülkelerdeki en sık nöropati nedenidir ve nontravmatik amputasyonların % 50-75'inden sorumludur. Diyabetik ayak sorunlarının etyolojisinde en önemli nedendir (76).

Periferik nöropati periferik sinirlerin bozukluklarını ifade eden genel bir terimdir. Periferik nöropatinin nedenleri arasında sinirlerin fakir beslenmesi, basınç veya travmaya maruz kalma ile çeşitli hastalıklar sayılabilir. Periferik nöropati motor, duysal ve otonom sinirleri etkileyebilmektedir (75, 77).

1.2.2.Diyabedik Nöropati Epidemiyolojisi

Gerçek prevelansı de i ken bildirilmi tir (% 10-90). Tip1 diyabette % 1.4, Tip2 diyabette % 14.1, 20 yıl sonra prevelans % 40 dolaylarındadır. Yapılan birçok prospektif çalı ma nöropati prevelansının hastalı n süresiyle arttı nı göstermi tir. Her iki cinsi e it olarak etkiler. Tip1 ve Tip2 diyabetiklerde simetrik nöropatinin prevelansı benzer iken, fokal sendromlar daha ya lı tip2 grupta daha sık görülür (78).

1.2.3. Diyabetik Nöropatinin Etiyopatogenezi

Diyabetik nöropatinin klinik olarak tanımlanması 19.yüzyılın i kinci yarısına dayanmasına ra men, hastalı n patogenezi ile ilgili bilgilerimiz fokal diyabetik nöropatide beklenmedik bir biçimde inflamatuar lezyonların saptanması ile ancak çok kısa süre önce birikmeye ba lamı tır (79). DN patogenezinde birçok mekani zma öne sürülmü tür. Bunlar: Direkt sinir hasarı yapan metabolik süreçler, endonöral mikrovasküler hasar, otoimmün inflamasyon ve azalmı nörotrofik destektir (80).

Erken evrelerde küçük sinir lifleri etkilenirken ilerleyen dönemlerde büyük sinir liflerininde tutulumu gözlenir ve histopatolojik verilere ek olarak ileti hızlarında yava lama ve vibrasyon e i inde azalma görülür. Distal lif kaybı bozulmu glukoz toleransı olan olguların baldırlarından alınan cilt biopsilerinde de saptanmı tır. Bu evrede uyluk bölgesinin korunmu olması da sinir uzunlu unun patogenezdaki rolünü desteklemektedir. Erken evrede belirgin lif kaybı ba lamadan önce sinir vasküler yapılarında mikroanjiopatik de i iklik ler ortaya çıkmaktadır (82).

Tablo 3'de Diyabetik Nöropati patogenezinde sorumlu mekanizmalar özetlenmi tir (75, 81).

Tablo 3. Diyabetik nöropatide olası sorumlu mekanizmalar

A. Metabolik etyolojiyi dü üdüren bozukluklar

Sorbitol birikimi

- Serbest radikallerin artı ı

ntraaksonal proteinlerin sentez ve ta ınma hızında d ü me

- Sinir Na-K ATPaz' ında azalma

Protein kinaz C aktivasyonu

Arka kök ganglionuna azalmı aminoasit giri i

Myelin glikolipid ve aminoasit giri inin azalması

Periferik sinirde non-enzimatik protein glikozilasyonun artması

A ır ı glikojen birikimi

Sinir hipoksisi

nozitol-lipid mekanizmasında bozukluk

B. Vasküler etyolojiyi dü üdüren bozukluklar

Bazal membran kalınlı ması

Endotelyal hücre i mesi ve proliferasyonu

Tıkayıcı trombüsler

Kapillerlerin kapanması

Epinöral damar ateroskleroza

Azalmı eritrosit yapı eksikli i

C. Di erleri

Artmı sinir ödemi

Artmı kan sinir permeabilitesi

Azalmı endojen sinir büyüme faktörü

nsülin yetmezli i

1.2.3.1. Hipergliseminin Diyabetik Polinöropati Patogenezindeki Rolü

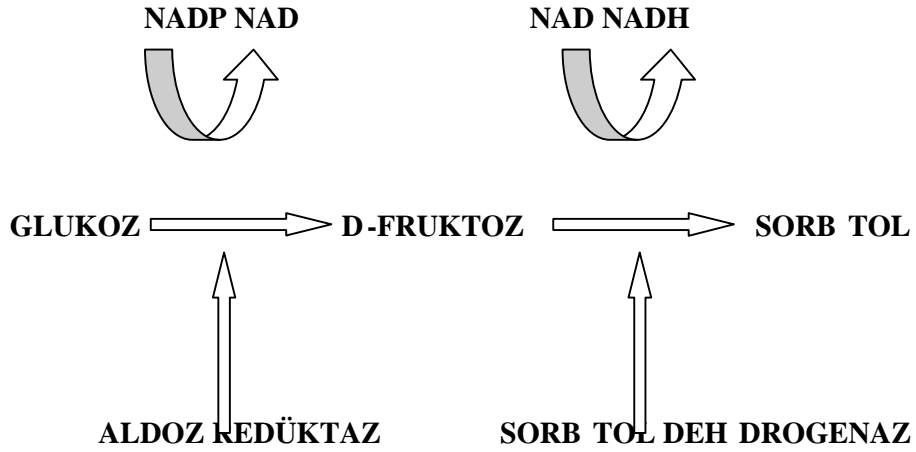
Diyabetes Control and Complications Trial (DCCT) klinik çalı masında kan ekerinin sıkı kontrol altına alan yo un insülin tedavisinin DN geli me riskini 5 yılda % 64 oranında azalttı ını göstermi tir (83). Bu bulgu kontrolsüz hipergliseminin nöropatiye yol açtı ının kuvvetli kanıtıdır. Progresif sini r harabiyeti hiperglisemi süresi ve iddeti ile ili kilidir. Streptozosin ile diyabet olu turulan farelerde kötü

metabolik kontrol ile 2-3 haftada diffüz distal sinir kaybı ve multipl proksimal sinir infarktları geli ti i gösterilmi tir (84).

Hiperglisemi sonucu sinir hücresi içine giren glikozun artı ve sinir içinde sodyuma ba lı myoinozitol tutulmasının azalı , sinir içinde myoinozitol miktarını dü ürür. Bunun sonucu diaçil gliserol düzeyi, protein kinaz C (PKC) aktivasyonu ve sodyum-potasyum ATPaz aktivitesi azalır. Bu ekilde hücre içinde sodyum birikmeye ba lar, sinir hücresinde ödem, myelinde i me geli ir, aksoglial aralık açılır, sinirde dejenerasyon meydana gelir. Nöronal kan akımının azalmı , vasküler rezistansın artımı , pO₂ düzeyinin azalmı ve vasküler permeabilitenin artımı olması, hipoksinin nöropatinin geli iminde etkili oldu un u destekleyen göstergelerdir (85).

1.2.3.2. Diyabetik Polinöropati Patogenezinde Polyol Yolu Aktivasyonu

ekil 2'de polyol yolu ematik olarak gösterilmi tir.



ekil 2. Polyol yolunun eması (79).

Hiperglisemi nedeniyle bu yolun a ırı aktivasyonu sonucu glukoz aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitol ve fruktoza dönü ür. Hücre içinde sorbitol birikimi myoinozitol ve taurinin azalmasına, bu da Na -K ATP'az aktivitesi azalımına ve sinir ileti hızının dü mesine neden olur (85).

Aldoz redüktaz enzim aktivitesindeki artı ile nikotinamid difosfataz (NADPH) deposu azalır. NADPH ba ımlı di er enzim aktiviteleri, özellikle glutasyon azalması sonucu endotelial hücrelerin oksidatif hasara özellikle hidrojen peroksit duyarlılı ı artar. Glukoz transportu için insülin gerektirmeyen bazı dokularda (sinirler, lensler, böbrekler ve kan damarları) hiperglisemi intrasellüler dokuda glukoz artı ma neden olabilir. Bu fazla glukoz aldoz redüktaz enzimi ile bir

poliol olan sorbitole ve daha sonra fruktoza metabolize olur. Bu de i iklik iki istenmeyen etkiye sebep olur. Birincisi biriken sorbitol ve fruktoz intrasellüler osmolariteyi artırarak su akımına ve sonunda osmotik hücre hasarına neden olur. Lensten osmotik olarak çekilen su i me ve opaziteye neden olur. kinci olarak sorbitol birikimi myoinozitol içeri inde azalma ve Na/K adenozin trifosfataz (ATPaz) da bozulmaya neden olur. Bu mekanizma Schwann hücrelerindeki ve retinal kapillerlerin perisitlerindeki hasardan sorumlu olabilir; periferik nöropati ve mikroanevrizmalara neden olur. Aldoz redüktaz inhibitörleri uygulayarak DN'yi tedavi etmeyi amaçlayan çalı malar yüz güldürücü olmamı tır (86, 87).

1.2.3.3. Diyabetik Nöropatide Nörotrofik Faktörler

lk nörotrofik faktör olan büyüme faktörü (NGF) Levi-Montalcini, Hamburger ve Cohen tarafından nöronların morfolojik yapılarını korumaları ve büyümelerini ara tıran çalı malarının sonucunda bulunmu tur (88). NGF, hedef organ (nöron) tarafından salgılanmakta ve akson terminallerindeki reseptörlerine ba landıktan sonra retrograd ta ıma ile geriye do ru ta ınmaktadır (89). Bu sistem di er endokrinolojik sistemlerden hedef organın aynı zamanda salgılayıcı organ olması nedeniyle farklılık gösterirken daha çok vücut savunma sisteminde g örev alan hücreler ile benzerlik göstermektedir. Bir ba ka deyi le, nöron ya amak, farklıla mak ve nöroplastisite için kendi salgıladı ı nörotrofik faktö rlere gereksinim duymaktadır (90).

Beyinden köken alan nörotrofik faktör (BDNF), NT -3, NT-4/5 ve NT-6 bilinen di er nörotrofik faktörlerdir. Bu faktörler, periferik duyuşal nöronlar ba ta olmak üzere, kortikal, hipokampal, bazal ön beyin kolinerjik nöronları gibi pek çok sinir hücresi üzerinde etkilidir. NGF iki formda izole edilebilir. 7 S veya 2.5 S 7 S formu yüksek moleköl a ırlıklı komplekstir ve her üç polipeptit zincirinin (, ,) 2 kopyası vardır. NGF 2.5 S bunun tam tersi sadece alt üniti içerir ve fare submandibular glandında bolca bulunur. Tüm nörotrofinler 30 kDa formunda sentezlenir ve 13 kDa olgun formuna dönü türülür. Bu nörotrofinlerin olgun formunun tümü aynı yapıya ve sıraya sahiptir. Bu proformların gizli ve özgür biyolojik etkileri ihtimali söz konusudur (90).

Nörotrofik faktörler iki de i ik reseptör üzerinden etki gösterirler; yüksek ba lanma gösterdikleri tirozin kinaz (Trk) reseptörleri ve daha dü ük ba lanma

gösterdikleri pan-nörotrofik reseptör p75'tir. NGF, Trk A reseptörüne ba lanırken; BDNF ve NT-4/5, Trk B reseptörüne NT-3, Trk C reseptörüne ba lanmaktadır. Trk reseptörleri tirozin kinaz reseptörleridir, dimerlerinde p75 NTR vardır veya yoktur. Trk'ların ligand aracılı ıyla aktivasyonu reseptörün dimerizasyonuna ve farklı rezidülerin fosforilasyonuna neden olur, bu da çe itli sinyalizasyon yollarının aktivasyonunu sa lar. Bu yolların ba lıcaları rasraf-MARK, p13-akt-GS KIN, PLC - DAG-PKC ve SG kinaz dır. Bu yolların geli im sırasında aktivasyonu apoptozisi bloke eder ve hücre ya amını ve farklılaşmasını sa lar. Yeti kin nöronlarında bu yolların aktivasyonu nöronal yan ıt vermeyi ve sinaptik fonksiyonu düzenliyor ve a rı iletim sisteminde önemli sonuçlara yol açıyor. P75 reseptörü trk'nın yoklu unda sentezlenirse ya da p75 /trkA oranı yüksekse, nörotrofinler yolları p75 yönüne kaydırır (dNK, NF kB) ve apoptozise neden olur. Sensör nöronların terminallerinde eksprese edilen trk'ları aktive ederek canlıda nörotrofinler hedef dokuda üretilir. Bu terminallerde aktive olan bir tak reseptörü nosiseptörlerin sensivitesini etkileyen bir grup kaskadı aktive eder. Ek olarak terminallerdeki trk aktivasyonu nöronal transkripsiyon kontrolünü sa layan geriye dönük bir sinyale de sebep olur (internöralize nörotrofin – trk kompleksi). Bu ikinci olay gecikir, birkaç saat ya da günler sürer, özellikle bazı insan sensöriyal nöronları uzun aksonlara sahiptir Santral ve periferik sinir sisteminde nörotrofin reseptörleri farklı oldu u için nörotrofin ailesinin çe itli üyeleri, farklı ve her zaman birbiriyle örtü meyen nöroprotektif i levlere sahiptir. P75 ise Trk reseptörleri ile kompleks bir y apı olu tururlar ve sinyal iletimi module ederler (91).

Nörotrofik faktörler reseptörlerine ba landıktan sonra reseptörleriyle beraber hücre içine alınmaktadır. Sinir büyüme faktörü (NGF) ilgili sinirde olu an hasara cevap olarak sentezlenir ve retrograd aksonal transportla sinir hücre gövdesine ilerler. Hayvan deneylerinde ve diyabetik hastalar üzerindeki çalı malarda NGF salınımının azaldı ı ve aksonal transportun bozuldu u gösterilmi tir. NGF ekspresyonunun azalması ve ince lif nöropatisi arasında ili ki bulunmu tur. NGF'nin önemi mevcut tüm çalı malarda a rıya konjenital insensivite olarak gözlemlendi, bu NGF reseptör tropomiyozin reseptör kinaz A (trk A)'nın extraselüler NGF ba lanma alanında veya intraselüler NGF sinyal iletim alanında; kayma, duyarsızlık, yanlış varyasyonlara neden oldu u gösterilmi tir. Bu mutasyonların bazıları trk A

reseptörlerinin NGF'ye duyarlı hale getirdiği görülmüştür. Ayrıca sensitivitesinin kaybı NGF-trkA mutasyonu olanlarda periferel nosiseptif sistemin gelişmesi sırasında NGF'ye ihtiyaç duyduğunu ve bu bireylerin ağrıyı algılayamadıklarının nedeni olarak gösterilmiştir. NGF'de biyolojik etkilerini hem insanlarda hem de hayvanlarda sürdürür. İmdi anlaşılmıştır ki NGF kronik ağrı durumlarında kısmen doku inflamasyonunda periferel ağrı mediyatörü olarak etki gösteriyor. Buna ek olarak NGF-nötralize edici antikolar klinik olarak potansiyel analjezik olarak ta kullanılmaktadır (92-94).

Nörotrofik faktörler, sinir hücrelerinde sağ kalımı destekleyen ve besleyici etkiler gösteren küçük proteinlerdir. Gelişme esnasında bu faktörlerin hedef hücreler (örneğin iskelet kası hücreleri) ile ilgili nöronlara (medulla spinalis nöronları) zarar vermesini önlemede kritik roller oynarlar (95). Bu faktörlerin sinir hücrelerinin “yaşam kalitesini” belirlemede de önemli rollerinin olduğu bilinmektedir. Nörotrofik faktörler, nöronların gelişimini, protein sentezi gibi nöronların gelişim ve fonksiyonları ile alakalı metabolik olayları gerçekleştirmelerini, nörotransmitter sentezleyerek salıverme kapasitelerini kontrol eder. Böylece nörotrofik faktörler kişinin bütün yaşam evresi boyunca nöronal fonksiyonlarını sağlıklı olarak devam ettirmesinde önemli roller oynarlar (94, 95). Bu fizyolojik rollerine ilave olarak nörotrofik faktörler ekzojen (farmakolojik) olarak da verilebilirler. Farmakolojik olarak uygulanan nörotrofik faktörler, sinir hasarı, beyin travması ve toksik maddelere maruziyet gibi durumlarda bile sinirlerin ölümünü önleyici yönde etkiler meydana getirirler. Sinir hücrelerinde metabolizmayı artırabilir, gelişmeyi destekleyerek nöron fonksiyonlarını destekleyici etki gösterirler (94, 95).

1.2.3.4. Diyabetik Nöropatide Vasküler Hipotezler

Multifokal seyirli nöropatilerin en önemli nedenlerinden birisi sinirleri besleyen küçük damarların hastalığıdır. Histopatolojik olarak damar duvarlarında kalınlaşma ve endonöral küçük damar duvarında daralma görülür. Diyabetik lumbosakral pleksopatisi olan hastaların sinir biyopsilerinde mikroanjiopatiye sekonder iskemik değişikliklerin varlığı gösterilmiştir (aksonal dejenerasyon, multifokal sinir lifi kaybı, fokal perinöral fibroz ve kalınlaşma, hasar nöromaları, neovaskülarizasyon). Mikrovasküler hasar aksonal hasarın yanı sıra akson distrofisine bağlı sekonder segmental demiyelinizasyona da neden olur (96, 97).

Sonuç olarak azalmı nöronal kan akımı, artmı damar direnci, bozulmu vasküler permeabilite ile giden mikrovasküler yetmezlik nöropatide rol alabilir (54).

1.2.3.5. Diyabetik Nöropatide Otoimmünite

Tip 1 diyabette adacık hücre antijenine kar ı olu an otoantikörler hastalı ın ba ından itibaren azalmasına ra men, nöropatisi olan hastalarda yüksek titrede belirlenmi tir. Bu nedenle DN etyopatogenezinde otoimmünitenin ro lu oldu ü ünülmektedir (98). DN'li hastalarda IL-6 daha yüksek bulunmu tur. CAM p-selektin yükseklikleri DN' nin geli me ve prognozu hakkında yol gö sterebilir. DN' de nöronal rejenerasyonda rol alan laminin beta2 eks presyonu azalmı bulunmu tur (96, 98).

1.2.3.6. Proteinlerin Nonenzimatik Glikozilasyonu ve AGE olu umu

Hiperglisemi; kovalent, nonenzimatik glikozilasyon sonucunda proteinlerden ilerlemi glikasyon son ürünüleri (Advanced Glikosylation and Product, AGE) olu masına neden olur. AGE birikimi ile nitrik oksit aktivitesinde azalma, sitokin ve büyüme faktöründe artı , endotelyal disfonksiyon, azalmı sinir kan akımı ve iskemiyle ili kilidir (96, 97).

1.2.3.7. Diyabetik Polinöropatide Glukoz Otooksidasyonu

Glukoz otooksidasyonu oksidatif stresi artırır. Eser miktardaki serbest demir ve bakır gibi metallerle katalize edilerek reaktif oksijen radikal olu umuna yol açar (26). Serbest radikaller mikrovasküler hasarla sinir il etiminde yava lama yapar (77).

1.2.4. Diyabetik Nöropatinin Sınıflandırılması

Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması 1988 yılında San Antonio'da düzenlenen diyabet konferansında gerçekleştirilmi ve Tablo 4'de görüldü ü gibi sınıflandırılmı tir.

Tablo 4. Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması

A. Subklinik nöropati	B. Klinik nöropati
1. Anormal diagnostik testler	1. Yaygın nöropati
a. Sinir ileti hızında azalma	a) Distal simetrik sensorimotor polinöropati (ince lif nöropatisi, Kalın lif nöropatisi, Karı ık tip)
b. Uyarılmı kas veya sinir aksiyon potansiyelinin azalması	b) Otonom nöropati (Anormal pupil fonksiyonu[myozis ve dila tasyon bozuklukları], Lakrimal gland disfonksiyonlar, Kardiyovasküler bozukluklar [Ortostatik hipotansiyon, istirahat ta ikardisi, a rısız miyokard infarktüsü, uzamı QT düzeyine ba lı ani ölüm] Sudomotor fonksiyon bozuklu u, Genitoüriner otonomik nöropati [Mesane fonksiyon bozuklu u, Seksüel fonksiyon bozuklu u], termoregülatör bozukluklar[Azalmı , artımı veya gustator terleme, nöropatik ödem], solunum kontrol bozuklukları)
	c)Gastrointestinal otonomik nöropati (Mide atonisi, Safra kesesi atonisi, Diyabetik ishal, Hipogliseminin varlı mdan habersizlik, Hipoglisemiye duyarsızlık)
2. Anormal kantitatif duyu testi	2. Fokal nöropati
a) Vibrasyon-dokunma	a) Mononöropati
b) Sıcak-so uk testi	b) Mononöropati multipleks
	c) Radikülopati (L2, L3, L4 kökleri; diyabetik amyotrofi, T4-T12 kökleri; diyabetik torasik radikülopati, S1 (S2) kökleri, C5-C6 (C7,T1) kökleri)
	d) Kranial nöropati
	e) Pleksopati
3. Anormal otonomik fonksiyon testleri	
a) Sinüs aritmisi	
b) Sudomotor fonksiyonunda azalma	
c) Pupiller latans artması	

1.2.5. Diyabetik Nöropati Klini i

Tutulan doku veya organda geli en disfonksiyon klini e yansıyacaktır. En sık görülen yakınma el ve ayaklarda çorap-eldiven tarzında yanma- uyu ma ile kendini gösteren kronik sinsi seyirli nöropatidir.

Nöropatik a rıya e lik eden ba lıca semptomlar unlardır:

Hiperalezi: Normalde a rılı olan uyarana kar ı verilen yanıtın artmasıdır.

Allodini: Normalde a rılı olmayan bir uyaranın a rıya neden olmasıdır.

Hiperestezi: Özel duyular haricinde herhangi bir uyarana kar ı duyarlılı ın artmasıdır.

Hipoestezi: Özel duyular haricinde herhangi bir uyarana kar ı duyarlılı ın azalmasıdır.

Dizestezi: Kendili inden veya uyarı ile ortaya çıkan anormal bir duyudur.

Parestezi: Kendili inden veya uyarı ile ortaya çıkan ho olmayan bir duyudur.

Hiperpati: Tekrarlanan uyarılara kar ı e i in dü erek cevabın artması (99).

1.2.5.1. Distal simetrik polinöropatiler

Diyabetik nöropatinin en sık raslanan klinik tipidir. Genellikle sin si ba lar ama ani ortaya çıkabilir. Sensoryal veya motor, her iki lif tipini de tutan özelliğe olmakla birlikte a rılıklı tutulum sensoryaldır. Sıklıkla alt ekstremitelerde simetrik duyu kaybı ile karakterizedir. Üst ekstremitte tutulumu ve motor defisit genelde pek görülmez, çünkü uzun sinirler daha erken etkilenir (77).

Küçük Lif Nöropatisi (C-Fiber): Küçük lif tutulumunda daha ziyade alt ekstremitelerde a rı ve pareteziler vardır. Semptomlar geceleri artar ve daha ziyade ayaklarda olur. A rı iddeti ve karakteri farklıdır. A rı yanıcı ve kesici olarak tanımlanır. A rılar o kadar dayanılmaz olabilir ki hastalarda intihar giri imi yaratabilir. Zedelenen bu sinirlerin tahribatı tam oldu unda bu parasteziler kaybolur. DTR ve motor muayeneler normaldir. Etiyolojide nörovasküler dola ımın bozulmasının yanı sıra belli nöral antijene sahip cilt sinir liflerinde azalma sözkonusudur. Hastalarda termal e ikte ve otonom testlerde gerileme, ayak ülseri riskinde artı , normal EMG, giderek hissizlik, otonom etkilenmeye ba lı terlemede azalma, kuru cilt ve vozomotor bozukluklar nedeniyle so uk ayak vardır. Ayak ül seri ve gangren en önemli risktir (99,100).

Büyük Lif Nöropatisi (A Delta Fiber): Hem duyu hem de motor sinirleri tutar. Küçük liflerin aksine bunlar miyelinli olup ba parmaktan ba lar ve ilk sinapsisleri medulla oblangatadadır. En önce atake olan liflerdir. Çünkü en uzun olanlardır. Miyelinli lifler oldukları için elektromiyogramda sublinik anormallikler saptanır. Kan akımında bozukluk yoktur ve ayaklar sıcaktır. Ayak kemiklerinde

osteopeni vardır. Ataksi; düme e ilimini ve fraktür riskini artırır. Mikst ve otonom tutulumda a rı-ısı duyusu kaybı, Charcot eklemi, a rısız mesane retansiyonu ve Argyll-Robertson pupili olur (diyabetik psödotabes). DTR azalır. Myelinlidirler ve EMG ile de i iklik fark edilebilir. Diyabetik periferik otonomik nöropati ile birlikte periferik vasküler hastalık, travmatik ayak ülserine yol açar (96).

Ço u hastada ince ve kalın lif nöropatileri karışık vardır. Kalın lif tutulumunda daha yüksek, ince lif tutulumunda daha alçak düzeyde çorap tarzı bir nöropati söz konusudur. Elve ayak küçük kaslarında atrofi tipiktir (101).

1.2.5.2. Proksimal diyabetik nöropati (diyabetik amyotrofi, femoral nöropati)

Akut veya subakut, gürültülü, sıklıkla asimmetrik ba langıçla dikkati çeker. Genellikle bir alt ekstremitede, örne in kalça ya da uylukta iddetli a rı ile ba lar ve günler içerisinde kuvvetsizlik ve atrofi görülür. liopsoas, obturator ve adduktor kaslar tutulurken gluteus maksimus ve minimus korunur. Nadiren beraberinde üst ekstremitede de tutulum olur. Akut a rıyı izleyen proksimal ve distal zaaf ile giden klinik tablo birçok kere kompresif sant ral radikülopati ile karışır (77).

1.2.5.3. Trunkal monöropati (radikülopati)

Tek taraflı, asimmetrik olarak sinir kökünün etkilendi i bir sensoriyel nöropatidir. Daha ziyade ya lı ve uzun süreli diyabetiklerde görülür. Her iki cinste e it görülür. Genellikle periferik nöropatiyle ili kilidir ve diyabetik ka eksiye benzeyebilir. Tutulan kök bölgesindeki hiperestezi nedeniyle akut abdominal veya torasik a rı ile karışabilir. Zonadaki erken a rı veya neoplazi a rılarına benzer. ç organ kökenli a rılar ve herpes zoster enfeksiyonu ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Gece a rı artabilir. Ortalama üç ayda düzelir (75).

1.2.5.4. Kraniyal nöropatiler

Akut ba langıçlı 3 ve 6. sinir felçleri genellikle ileri ya larda glisemi kontrolü kötü olan hastalarda ortaya çıkar. Genellikle hastaların yarısında a rı yoktur. En sık 3. Kafa çifti tutulur. Göz çevresinde iddetli a rı ile ba lar. Ptoz vardır. Diyabetik 3. sinir felcine genellikle pupilla katılmaz ve böylece kranial anevrizmadan ayrılır. 6. sinir daha az, 4. Kafa çifti nadir etkilenir. 7. Kafa çifti tutulumuna ba lı izole yüz felci

olabilir. Nadiren diğer kraniyal sinirlerde tutulabilir. Aylar içerisinde spontan ve tam düzelme gösterirler (99).

1.2.5.5. Tuzak nöropatileri

Yavaş seyirli, ilerleyicidirler ve cerrahi müdahale gerektirebilirler. En çok rastlanan tuzak nöropatileri median, radial, ulnar, lateral kütanöz ve ana peronea l sinirlerde tutulumdur. Median etkilenmede ilk 3 parmakta, unlar tutulu ta küçük ve yüzük parmaklarda his kaybı olur. Karpal tünel sendromuna diyabetiklerde 2 misli sık rastlanır. Hastalarda yakınmalar giderek kola yayılabilir (100).

1.2.5.6. zole Periferik Sinir Nöropatileri

Özellikle unlar, mediyen, radyal, femoral ve bacanın lateral kütan dallarını tutar. Genellikle motor ve sensoryal tutulu beraberdir. Özellikle risk altındaki sinirler fibula başında peroneal sinir, dirsekte unlar sinir, bilekte mediyen sinir, bacakta lateral kütan sinir ve peroneal sinirdir. Kraniyal sinir tutulu undan daha yavaş iyileşirler ama genellikle 6-8 haftada düzelebilirler (99).

1.2.5.7. Otonom nöropati

Tüm organları etkileyebilir, sinsiyaba layabilir. Görülme sıklığı hastanın yaşı ve diyabet yılı ile artar. Başlıca pupil ter bezleri, genitoüriner sistem, gastrointestinal sistem, adrenal medullar sistem ve kardiyovasküler sistem etkilenir. Tanıdan sonraki ilk yılda bile ortaya çıkabilir. Genellikle uzun vagal sinir lifi hasarı kısa sempatik hasardan önce ortaya çıkar. Defekt genelde vazal hareketlerdeki amplitüd düştüğü ile ilgilidir ve erken yaşlanmanın belirtisidir (102).

Otonom sinir sisteminin değerlendirilmesinde klinik testler (postural kan basıncı ve nabız de i iklikleri, elektrokardiyografideki R-R interval ölçümleri, valsalva manevrası, isometrik egzersizle kan basıncı de i iklikleri, terleme testi, soğuk immersiyon testi, apneik fasial immersiyon testi, pupil innervasyonunun değerlendirilmesi) ile elektrofizyolojik testler (Sempatik deri yanıtları, eksternal üretral sfinkter EMG'si, bulbokavernöz refleksi, serebral uyarılmış potansiyeller, üroflowmetri) yardımcıdır (102).

Postural hipotansiyon en sık bulgudur. Posture başlı olarak ortaya çıkan baş dönmesi ve senkopla karakterlidir. Hipovolemi ve sempatoadrenal yetersizlik ortostatik hipotansiyon nedenidir. Ortostatik hipotansiyon aya kalkmakla sistolik

KB'nin 30 mmHg, diastolik kan basıncı 15 mmHg'dür. Sistolik ve diastolik kan basıncındaki düşmeyi ayakta ani gelişen kompensatuar taşikardi izlemez. Kardiyak sempatik sisteme ait arteriyel lifleri tutulabileceğinden sessiz miyokard enfarktüsü olabilir. Otonom nöropatinin en ağır komplikasyonu kardiyak sempatik innervasyondaki bozukluklara bağlı olarak gelişen Q-T mesafesi uzaması sonucu gelişen aritmi ve ani ölümlerdir (103).

Genitoüriner tutulumla atonik mesane, tam inkontinans, impotans, ejakülasyon yetersizliği, azalmış vajinal salgılamaya olur. DN'si olan hastaların % 8,2'inde asemptomatik nörojenik mesane vardır. İmpotans kronik diyabeti olan erkeklerin % 75'inde gelişir. Ergen sinirlerin parasempatik liflerindeki harabiyet, bu sinirlerin penis arterlerini dilate ederek penisin korpora kavernoza ve korpus spongiosumunun kanla angorjmanını sağlar, komplet ve irreversibl impotansa neden olur. Libido genelde normaldir (103).

Gastrointestinal tutulumda özofagus peristaltizm bozukluğu, gastrik hipomotilite, pilorospazm, kabızlık, diyare olur. Vagus nöropatisi mide boşalmasını geciktirir. Midenin asit salgılamasını bozar. Mide boşalmasındaki gecikme kan şekeri ayarlamasını zorlaştırır. Nöropatisi olan hastaların % 90'nı konstipasyondan yakınır. Genelde intermitant olup diare ile alternatif olarak ortaya çıkar. Günlük gaita miktarı 200 gr üzerindedir. Motilite bozukluğu mide ve ince barsak stazına neden olur. Bu staz bakterilerin üremesini kolaylaştırır. İnce barsağın üst kısmındaki bakteriler safra tuzlarının konjugasyonunu ve miçel formasyonunu önleyerek steatore ve diyareye neden olur. Sıkı glisemik kontrol diyabetin gastrointestinal sistem bulgularını azaltabilir (100, 103).

Pupillerde otonomik tutulum sonucu miyozis ve ışığa duyarsızlık ile sonuçlanan Argyll-Robertson pupili gelişir. Metabolik olarak hipoglisemiye hissedememe ve hipoglisemiye yanıtızlık sözkonusudur (99, 100).

1.2.6. Diyabetik Nöropatide Tanı ve Ayırıcı Tanı

Diyabetik nöropati tanısı nonspesifik, başka durumlarda da rastlanan özellikleri nedeniyle zordur. Genellikle önce sensoriyel, daha sonra motor tutulumu görülür. Nöropati tanısında dikkatli nörolojik muayene ve tam bir medikal anamnez oldukça önemlidir. DN'de standardize kriterler geliştirmek için Konsensus

Olu turma Konferansı diyabetik nöropatinin te hisinde kullanılmak amacıyla a a ıdaki be ölçümü önermi tir:

- . Klinik ölçümler
- . Elektrodiagnostik de erlendirme
- . Morfolojik ve biyokimyasal analizler
- . Kantitatif duysal testler
- . Otonom sinir sistemi testleri (104).

1.2.6.1. Klinik Ölçümler

Diyabette nörolojik bozuklu un varlı ı ya da yoklu unu saptarlar. Nörolojik bozuklu un nöropatik olmayan nedenlerini ekarte ederler. DN'nin farklı tiplerini ayırt ederler ve sınıflarlar. Progresyonu izler ve ara tırma sonuçlarıyla klin ik arasında ili ki kurarlar (105).

Klinik kriterler a a ıdakileri içermektedir:

- Genel tıbbi özgeçmi ve nörolojik özgeçmi
- Nörolojik muayene: Duysal (a rı, ince duyu, vibrasyon, pozisyon), motor (normal=0, zayıf=1-4), refleks (var ya da yok)
- Otonom fonksiyonların muayenesi (derin nefeste kalp hızı de i iklikleri, postürel kan basıncı yanıtı)
- Semptomların varlı ı ya da yoklu unda orta dereceli bulgular
- Orta derecede semptomların varlı ında hafif bulgular

Hem semptomların iddeti hem de nöropatik kayıplar Nöropati Semptom Skoru (NSS) ve Nöropati Sekel ve Bozukluk Skoru (NDS, NIS) gibi geçerli olan puanlarla de erlendirilmelidir (106).

Tablo 5. Nöropati Semptom skorlaması (NSS)

Yanma, uyuşukluk ya da karıncalanma	2
Bitkinlik, kramp ya da ağrı	1
Dağılım	
Ayaklar	2
Baldırlar	1
Dişer	0
Gece alevlenme	2
Gündüz ve gece	1
Uykudan uyandırma	1
Azalma	
Yürümeyle	2
Ayakta durmayla	1
Oturma ya da yatmayla	0

NSS skoru: 3-4= Hafif semptomlar, 5-6= Orta dereceli semptomlar, 7-9= iddetli semptomlar. *MJ Young ve arkadaşları (107).*

Tablo 6. Nöropati Sekel ve Bozukluk Skoru (NDS, NIS)

Ayak bileği refleksleri
Vibrasyon algılama eşiği
ne batma duyumu
Sıcaklık duyumu
Refleksler: Normal=0, Azalmı =1, Yok=2 (her bir taraf için)
Duysal: Var=0, Azalmı ya da yok=1 (her bir taraf için)

NDS skoru: 3-4=

Hafif bulgular, 5-6=Orta dereceli bulgular, 7-9= iddetli bulgular. *MJ Young ve arkadaşları (107).*

1.2.6.2. Elektrodiagnostik Ölçümler

Diyabetik nöropatide en sık iki elektrodiagnostik yöntem kullanılır. Bunlar sinir ileti hızı ve konvansiyonel iğne elektromyografisidir.

Elektromiyografi ile üst ve alt ekstremitelerde motor ve sensoryel sinir ileti hızları ölçülebilir. DN'nin erken döneminde olguların yaklaşık % 30'unda

denervasyon potansiyelleri pozitif olabilir. Hastalının daha kronik gidişinde ise hafif ya da orta derecede motor ünite potansiyelleri sürelerinde artışı gözlemlenebilir. Duysal sinir hasarını da elektrofizyolojik olarak de erlendirmek mümkündür. Elektrofizyolojik testler DN için spesifik sonuç vermez ama nöropatinin varlığı, derecesi ve takipte ilerleyiş yararlar. Tedaviye yanıtta çok duyarlı değildirler. Diyabetik poliradikülopatide, proksimal motor nöropatide ve pleksopatide önemli bilgi verir (108).

1.2.6.3. Morfolojik ve Biyokimyasal Ölçümler

Deri ve Sinir Biyopsisi: Rutin olarak kullanılmayan ancak yapılan tüm konvansiyonel yöntemlere rağmen tanı konamayan hastalarda sural sinir biyopsisi yapılabilir. Sural sinir biyopsisi tecrübeli patologlar tarafından de erlendirildiğinde, baskın tip bir nöropatiyi ayırmada da yardımcı olabilir.

Klinik çalışmalarda deri biyopsisi küçük lif patolojilerini ayırtetmede yararlı olur. PGP 9.5 boyama ile cilt liflerindeki kayıp gösterilebilir. Deri biyopsisi 3 mm punch-biopsilerin alt ekstremitede çeşitli yerlerden (bacak, baldır) ve ön koldan minimal invaziv olarak alınması eklindedir. Böylece proksimal/distal epidermal sinir lifleri de erlendirilir (109).

1.2.6.4. Kantitatif Duysal Test

Kantitatif duysal test (QST-quantitative sensory testing) belirli bir modalite için güvenilir olarak saptanan minimal enerji olarak tanımlanan tam duysal eşiğin saptanmasıdır. Periferik Sinir Derinliği, dokunma basıncı, vibrasyon, soğuk-ısıca duysusu, ısı algısı, soğuk algısı ve mekanik algıyı saptama eşiklerinin deri duyarlılığını nitelendirmek için kullanılmasını önermektedir (109).

1.2.7. Diyabetik Nöropatide Tedavi

Tedavide amaç semptomların azaltılması veya ortadan kaldırılması, nöropatinin önlenmesi veya ilerlemesinin geciktirilmesidir (109).

1.2.7.1. Kan Şekerini (K) Regülasyonu

Diyabetik nöropati tedavisinde en etkin yöntem glisemi kontrolüdür. DCCT'de de gösterilmiştir ki intensif insülin tedavisi ile iyi bir kan şekeri regülasyonu nöropati riskini % 56 azaltmaktadır. Tip2 DM'lilerle ilgili en büyük ve

en uzun çalı ma olan UKPDS’de K regülasyonun vibrasyon algılanması nı düzeltti i gösterilmi tir (23).

1.2.7.2.Beslenme Tedavisi

Hastanın dengeli beslenmesi esas alınır. B vitamininin ekstra verilmesi yarar sa lamaz hatta sakıncası olabilir (102).

1.2.7.3.Nörotrofik Tedavi

Sinir büyüme faktörleri (nörotrofinler); sinir büyüme faktörü (NGF), nörotrofin 3 (NT-3), beyin nörotrofik faktör (BDNF) ve nörotrofin -4/5 (NT-4/5)’den olu an proteinlerin nörotrofin grubunu te kil eder. Bu mol eküller sinir sisteminin geli imini, farklı lasını ve devamlılı ını sa larlar. Son yıllarda yapılan çalı malarda DM’de nörotrofin deste in bozuldu u ve bu durumun DN patogenezin e katkıda bulunabilece i görü ünün ortaya çıkmasına neden olmu tur. Nörotrofin faktörlerin nöronal büyüme ve ya amı üzerine etkileri iyi bilinmektedir. Geçti imiz dekatta insan ve hayvanlarda inflamatuvar a rılarda Nöron Growth Faktör (NGF)’ün periferal a rı mediatörleri oldu u kanaati önemli ölçüde arttı. NGF geni inflamatuvar durumlarda upregüle olur ve NGF nötralize edici moleküller persistan a rıda analjezik ajan olarak etki eder. NGF ikinci nötotrofinin olu umunu hızlandırır. Brain-derived nörotrofik faktör (BDNF) bu nosiseptörlerde olur. Nosiseptörler aktive oldu unda BDNF salınır ve santral a rı modülatörü olarak etki eder (110).

Nörotrofik faktörlerin duysal nöronlarda hasara kar ı nöroprotektif rollerinin oldu u ortaya konmu olması bu ajanların nöropatik a rı durumunun tedavisinde etkin olma ihtimallerinin test edilmesi gere ini ortaya koymu tur. Hatta bu ajanlardan glial hücre kökenli nörotrofik faktörün deneysel nöropati tedavisinde afferent ektopik aktiviteyi baskılayarak analjezik etkili oldu u gösterilmi tir . Bu bilgilerin ı ında 15 merkezde yapılan plasebo kontro llü bir çalı mada; semptomatik küçük lif nöropatisi olan 250 hasta rhNGF ile tedavi edilmi ve sonuçta DN semptomlarında düzelme görülmü tür. Bu sonuçlar NGF’nin küçük lif nöronları üzerindeki trkA reseptörlerine etkili oldu u gö rü ünü ortaya çıkarmı tur (110, 111).

Nöron Growth Faktör’ün bir di er önemli fonksiyonu da nosiseptör yanıtını transkripsiyonel kontrollerden daha ziyadesiyle post translasyonel olarak kontrol etmesidir. NGF stimülasyonunu takiben ani ısı artı ıyla, üretilmi költür nosiseptif

nöronlarında ısı cevabının geni çe çalı ıldı nı söylemek mümkündür. Mekanizması ise TRPV1 reseptörlerinin artımı cevap verebilirli i olarak görünse de TRPV1 sensitizasyonuna yol açan intrasellüler kaskadlar net de il. Bu çeli kilerin sebebi bu çalı malarda farklı protokollerin benim senmi olması olabilir (112-118).

Canlıda NGF'nin birkaç belli ek fonksiyonu vardır. Örne in sempatik postgangliyonik nöronlar trkA expresse ederler ve NGF bu fiberlerin filizlenmesini indükler ve böylece fiberler DKG'deki primer sensör nöronları sepetvari tarzda sararlar. NGF aynı zamanda trkA expresse eden nöronlardaki filizlenmeyi arttırdı ı görülüyor ve bu da epidermisin ve di er NGF uygulanan alanların hiperinnervasyon buna neden olur. Periferal hedef bölgenin siniri denerve edildi i zaman bölgeden salınan NGF kom u aferentlerin kollateral filizlenmesini uyararak denerve olan bölgenin yeniden innervasyonunu sa lar (119).

Nöron Growth Faktör'ün invivo nöroprotektif etkileri de yine iyi tanımlanmı tır: Periferal sinir injürisi hasar görmü sinirlerde birçok genin disregülasyonuna neden olur ve NGF birkaç gün veya haftada tipik olarak salgılanır, bu de i ikliklerin birço unu önleyebilir veya geri döndürebilir, özellikle de trkA expresse eden nöronlarda bu etkisini gösterir. Böylece substans P CGRP nöropeptidlerinin down regülasyonu ve galanin, vazoaktif inhibitör peptit ve aktie edici transkripsiyon faktör 3 tamamen ya da parsiyel olarak, siyatik sinirin kesilen ucuna ya da intratekal alana yerle tirilen ve kronik olarak NGF salıv eren osmotik bir pompa ile önlenabilir (120). Dikkat edilmesi gereken nokta ise tüm injüri ba lantılı transkripsiyonel de i ikliklerin NGF tarafından geri d öndürülemezdir (121).

Nöron Growth Faktör nosiseptör serbest uçlarının sensitizasyon ve aktivasyonunu transkripsiyon ba ımlı bir mekanizmayla uyarıyor. DRG nöronlarının kültür ortamında NGF tarafından sensitizasyonu; deri, kas, eklem, visserler ve di leri içeren geni yelpazedeki dokulara NGF indüklü sinir terminali sensitizasyonu olarak yansıyor. yi tanımlanmı fakat tam olarak anla ılamamı sensitizasyon türü de ısı stimülasyonu ya da kapasaisin uygulaması. Burada temel efektörün TRPV1 kanalları fosforilasyonu gibi görünse de hücre içi kaskad tartı malıdır, fakat P13K ve MEK/ERK yolaklarını kapsadı ı söylenebilir (113, 114, 115, 118). ç organ ve kasları innerve eden nosiseptörler NGF tedavisinden sonra özellikle mekanik stimuluslara kar ı artımı bir hassasiyet gösterirler ve b azen spontan aktive olurlar

(122). Bu artımı hassasiyetin mekanizması bilinmese de endojen mekanoseptif proteinlerin başka iletim özellikleri olduğunu tutuyor. Voltaj kapılı iyon kanallarının post translasyonel modifikasyonu (özellikle Nav1.8) genel bir terminal nosiseptif uyarılabilirlik artımının altında yatan neden olabilir. Nav 1.8'i etkisizleştirilmiş farede NGF tarafından uyarılan ağırı sinyali duyarlılığı artımının zayıfladığı görüldü (123).

Nöron Growth Faktör'ün biyolojik etkileri yukarıda sıralandı üzere, insanda ağrı duyusu ve hayvanda ağrı ile ilgili davranışlarda NGF tedavisiyle birlikte ciddi bir etkilenme sürpriz olmaz (124). Çoğu çalışmada NGF'nin hayvanlarda artımı bir davranışsal hiperaljezi verdi ini rapor etmiş, yine bu etki doza ve uygulanım yerine bağlı olarak günler veya saatler sürebiliyormuş (125). Bu etkilerin bir kısmı NGF'nin trkA ekspresyon eden nosiseptörler üzerindeki direkt etkisi gibi gözükse de bazıları indirekt etki olarak görülüyor; örneğin mast hücreleri sempatik gangliyonik nöronlar veya nötrofillerin periferal NGF uygulanım bölgesine toplamması. Nosiseptörler üzerindeki direkt etkileri; nosiseptörlerin periferal sensitizasyonu (ve nosiseptör spesifik NAV1.8 sodyum kanalı yokluğunda farelerde bu görülmez) ve artımı santral ağrı olu umudur (125).

Elimizde NGF'nin algojenik bir inflamatuvar mediatör gibi davrandığını kanıtlayan veriler mevcuttur. Deride, majör kaynak bazal keratinositler ve içi bo organların epitelyum hücrelerinde üretilir. Experimental veya patolojik birçok inflamasyon tipinde inflamasyon bölgesinde NGF seviyeleri yükselir (125).

Nörotrofik growth faktörün iç organların duyu fonksiyonlarını ayarlaması da sürpriz olmaz, çünkü spinal korda projekte olan visseral afferentlerin büyük bir bölümü trkA ekspresyon ediyor. NGF'nin mesane duvarında deneysel olarak ağrı üretimi mesane hiperrefleksisine sebep olur, bu NGF'nin mesane sensör nöronlarının uyarımına etkisinin sonucudur (126). NGF eksikliğinin ağrı iletim sistemlerine etkisi de alı ılımtır. Sılam hayvanlarda kronik NGF yoksunluğu nosiseptör özelliklerini de iştirir ve fonksiyonel olarak hayvanların termal ve algojenik stimülöslere karşı daha ılımlı bir hiperaljezik duruma gelmelerine neden olur (127).

Ağrılı DN konusunda, deneysel modeller geliştirilmiş ve patofizyolojik mekanizmanın anlaşılması ve potansiyel tedavi uygulamaları için faydalı modeller

oldu u ortaya konmu tur. Streptozosin ile DN olu turulması fare ve sıçanlarda yaygın olarak gerçekte tirilmektedir (128,129).

Glial hücre kaynaklı nörotrofik faktörün fare modelinde deneysel DN tedavisinde etkin oldu u gösterilmi ancak yeni ke fedilen ajanların etkinli i test edilmemi tir (130, 131).

Bütün bu bulgular yeni ke fedilen bu nörotrofik faktörlerin DN tedavisinde etkili olabilece ini dü ündürmektedir.

1.2.7.4. Aldoz Redüktaz nhibitörleri (AR 'ler)

Poliol yolakta etkili olan aldoz redüktaz enzimini inhibe ederek sorbitol ve fruktoz birikimini önlerler. AR 'ler olarak kullanılan ilaçlar; spirohydantoin'ler(sorbinil), karboksilikasit deriveleri (tolrestat, ponalrestat ve epalrestat) ve flavonoidlerdir. Simetrik polinöropatisi olan 218 DM'li hastada 1 yıl süre ile tolrestat kullanıldı ve sonuçta vibrasyon hissi ile otonomik fonksiyon testlerinde düzelme oldu u bildirilmi tir. AR 'lerin birço u toksisite veya etkisizlik nedeniyle kullanımdan çekilmi tir (sorbi nil, tolrestat, ponalrestat vs) (132).

1.2.7.5. Alfa-Lipoik Asit

Provat dehidrogenaz enzim sisteminde kofaktör olarak etkinlik gösterir, tioktakitikasit olarak da bilinir ve tiol eksikli ini tamamlayarak antioksidan etki gösterir. Hem somatik hem de otonom DN'd e etkili oldu u gösterilmi tir (132).

1.2.7.6. Myo- nozitol

nozitol tedavisi en az 6 ay kullanıldı nda bazen yarar sa lar (103).

1.2.7.7. Gamma-Linoleik asit (GLA)

Esansiyel ya asidi olan linoleik asit, linolenik aside metabolize olur. GLA nöron membran fosfolipitlerinin önemli bir komponenti olup, sinir kan akımının korunmasında rol oynar. DM'de linoleik asidin, linolenik asit ve di er komponentlere dönü üümü bozulmu tur. GLA'nın önemli kayna ı olan EPO (Evening Primrose Oil-Çuha ya ı) ile yapılan bir çalı mada 8-10 haftalık bir tedavi sonucunda etkinlik gösterdi i ve DN'de semptomatik düzelme sa ladı ı bildirilmi tir. Bir yıl süren çok merkezli bir çalı mada GLA kullanan hastalarda klinik ve elektrofizyolojik tes tlerde düzelme gözlenmi tir (133).

1.2.7.8. AGE nhibitörleri (Aminoguanidin)

lerlemi glikolizasyon son ürünlerini (GLA) inhibe eder. Dola ımdaki AGE peptidleri, kollajenle kuvvetli bir ekilde çaprazlaşma olu turarak diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarda rol oynayabilir. Ayrıca AGE endotel ve di er birçok hücrede bulunan reseptörlerine ba lanarak vasküler permeabiliteyi, prokoagülant aktiviteyi ve monosit giri ini artırarak vasküler yaralanmaya katkıda bulunabilir. Aminoguanidin ile yapılan çalı malarda aminoguanidine benzer peptidler veya AGE çaprazlaşmasını yeni moleküllerle AGE inhibisyonu yolu ile DM'de komplikasyonların önlenmesinde alternatif tedavi modeli olarak ara tırılmak üzere durmaktadır (133).

1.2.7.9. Protein Kinaz C (PKC) nhibitörleri

Streptozosin ile diyabet yapılmı sıçanlarda PKC -beta inhibisyonu ile aorta ve korpus kavernozumda bozulmu NO'ya ba ımlı endotel disfonksiyonu üzerine faydalı etki gözlenmiştir. PKC inhibitörleri ile tedavide ortaya çıkan faydalı sonuçlar sadece PKC inhibisyonu ile ilgili olmayıp, DM'de artmış oksidatif stresde azaltarak da etkili olmaktadır. Kesin bir sonuca varabilmek için insanda yapılacak çalı malara gereksinim vardır (133).

1.2.7.10. İnsan intravenöz immünoglobulini

Antinöral otoimmünite ile birlikte olan periferik DN'li bazı hastalarda V. immünoglobulin tedavisinin yararlı olduğu, iyi tolere edildi i ve genellikle güvenli olduğu bildirilmektedir. Nüksler nedeniyle tekrarlanması gerekebilir (132, 133).

1.2.7.11. Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF)

DeneySEL çalı malarda VEG'nin sinir iletim hızını, sinir kan akımını düzeltti i gösterilmiştir ve VEGF'nin proliferatif retinopati ile periferik ödem gibi yan etkileri nedeniyle dikkat edilmesi gerekti i vurgulanmaktadır (132, 133).

1.2.7.12. Antikonvülzanlar

1.2.7.12.1. Gabapentin

Yapısal olarak -amino bütirik asit (GABA) ile benzer olması nedeniyle a rı, iletim ve modülasyonunda rol oynar. GABA ile kompetitif inhibisyona girerek etki

gösterir. Beyinde GABA'yı arttırır ve plazma serotonin düzeyini yükseltir. A rıyı azaltan etkisinin hangi mekanizma ile olu tu u yeterince aç ı a çıkarılamam ı tır. Ancak esas etkinli i N tipi kalsiyum kanallarının blokajıdır (134). Spinal kord yoluyla GABA'nın salınmasını kolayla tırarak a rıyı h affletti i öne sürülmü tür (135). GABA'ya göre daha kolay kan-beyin bariyerini geçer. Yüksek tolerabilitesi ve etkinli i vardır (136-139). Yan etkileri somnolans, sersemlik hissi, gastrointestinal sistem yakınmaları, hafif periferik ödem, yürüyü ve denge bozukluklarıdır. Monoterapide seçilece i gibi politerapi için de uygundur . Günlük ortalama dozu 3600 mg dozuna kadar çıkabilir (137-139).

1.2.7.12.2.Pregabalin

Hiperaleji ve allodini de dahil olmak üzere nöropatik ve cerrahi sonrası a rı bulunan hayvan modellerinde a rıyla ilgili davran ı ları önler. Pregabalin sistemik dola ımdan esas olarak renal yolla de i memi ilaç ekinde atılır. Pregabalin tedavisinin önerilen ba langıç dozu, aç ya da tok karnına günde iki kez 75 mg'dır (150 mg/gün). Klinik çalı malarda 150 ila 600 mg/gün dozunda pregabalin alan hastalarda etkinlik kanıtlanm ı tır. Hastaların ço unlu u için en uygun doz günde iki kez 150 mg'dır. Pregabalinin etkinli i ilk hafta içinde görülür. Ancak, her bir hastanın yanıtına ve tolere edilebilirli ine göre doz, 3 ila 7 günlük bir aralıktan sonra günde iki kez 150 mg'a ve gerekirse, ek bir haftadan sonra günde iki kez 300mg'lık maksimum doza çıkartılabilir (140).

1.2.7.13.Trisiklik Antidepresanlar

Sinapslarda norepinefrin ve serotonin geri alımını inhibe ederler. Hiperalejiye neden olan N-metil-D-aspartat reseptörünü antagonize ederler. Bu ilaçlar a rının santral algılanmasını de i tirerek etkili olurlar. Ciddi yan etki sorunları olabilir. Antikolinerjik etki, kardiyak aritmi (uzun QT sendromu veya ciddi iletim bozukluklarında-bifasiküler ve trifasiküler bloklarda kontr endikedir), ortostatik hipotansiyon ba lıca yan etkileridir. Amitriptilin, imipramin, desipramin, clopramine ba lıca prototipleridir. Amitriptilin gece yatmadan 1 saat önce 25 mg ile ba lanıp yan etki çıkıncaya veya a rı azalıncaya kadar haftada bir 25 mg artırılır. Maksimum doz genelde 150 mg/gün'dür (140).

1.2.7.14.Pankreas Transplantasyonu

Nöropatinin ilerlemesini durdurur ama mevcut nöropatiyi geri döndürmeyebilir (124).

1.2.7.15.Diğer Tedaviler

Vitamin E, prostasiklin analogları, ET-A reseptör antagonistleri, antianjiyogenik ajanlar (GH reseptör antagonisti, oc reotid, Cox-2 inhibitörleri vs), thiazolidinedionlar, statinler, vazodilatatörler, sildenafil, non-steroid antiinflamatuvarlar, topikal kapsaisin, lokal anestezipler (meksiletin), opioidler, nörokinin reseptör antagonistleri (lanepitant), tramadol, insülin, klonidin, kalsitonin, dekstrometorfan, c-peptid, karbamezapin, fenitoin, perkütan elektrikle sinir uyarılması ve sinir blokajı sayılabilir (102,132,133).

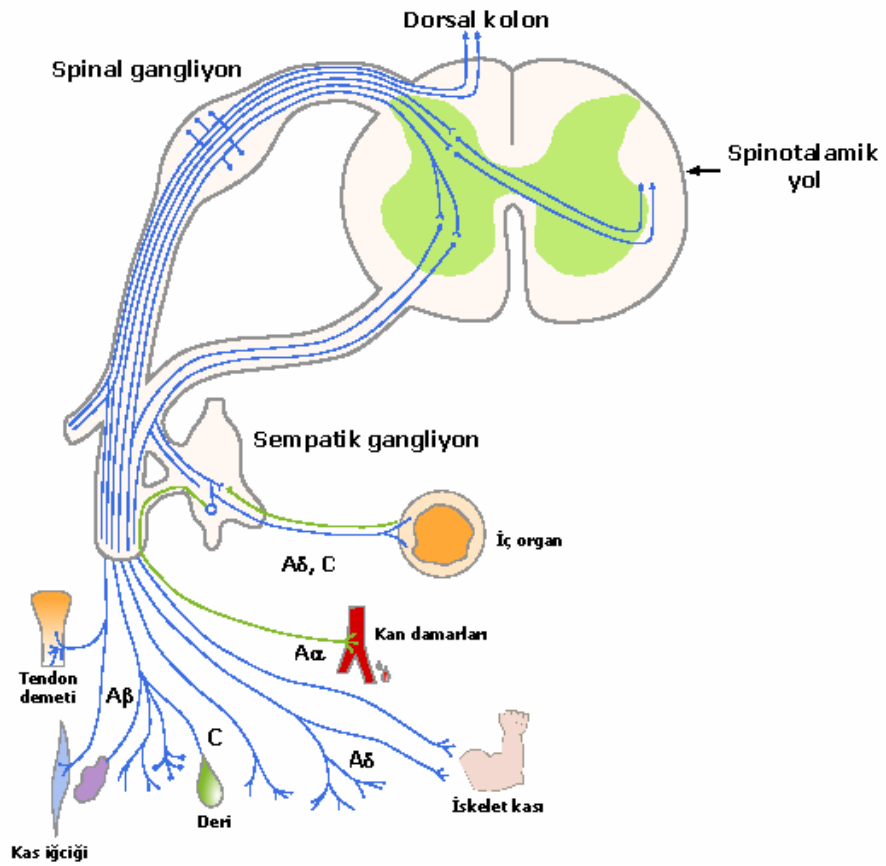
1.3. Ağrı

Ağrı (pain) latince “poena”(ceza, intikam, ikençe) sözcüğünden gelmekte olup, tanımı oldukça güçtür. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IAPS) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan, bir doku hasarına bağlı olan veya olmayan, insanın geçmişi tecrübeleriyle de ilgili hoş olmayan duygusal ve duyuşsal bir duydur (141). Ağrı, vücut için bir duyuşun yolunda gitmediğini sinyallerini veren koruyucu bir mekanizma olarak da tanımlanmaktadır (142). Ağrının algılanması, tecrübeleri, ruhsal olarak içinde bulunduğumuz durum, eğitim, çevresel faktörler gibi birçok faktörden etkilenir. Bu yüzden ağrılı bir uyarana karşı yanıtta kişiden kişiye farklılıklar görülür. Hasta, doku hasarına ve fizyopatolojik değişiklikler olmadan da ağrı duydüğünü belirtir. Bu duyduyu doku hasarına ile ortaya çıkan duydudan ayırt etmek mümkün değildir. Bu tip ağrıları hemen psikojenik kökenli ağrılar olarak tanımlamak doğru değildir. Ağrının önemli bir özelliği duyuşsal, yani sinir lifleri ile taşıyan objektif bir olgu olması, diğer bir özelliği ise duygusal olmasıdır. Tüm bu özellikleri, ağrıyı diğer semptomlardan farklı olarak, kişiye özgü hale getirir (143, 144).

1.3.1. A rı Tipleri ve Özellikleri

A rı duyusunun duyu organları, vücudun hemen her noktasında bulunan çıplak sinir uçlardır. A rı dürtüleri, merkezi sinir sistemine (MSS) dorsal kök gangliyon (DKG) nöronları ile ta mırlar. DKG nöronları üç subsellüler bölüme ayrılır:

- 1.A rı duyusuna neden olan stimulusu algılayan nosiseptör periferal terminal.
- 2.Nosiseptif sinyali ileten akson.
- 3.A rı sinyalinin bir sonraki nörona ve beyine ulaşmasını sağlayan presinaptik terminal (142).



ekil 3: Duyusal nöron tipleri (Gohar O (2005). Contribution of ion channels in pain sensation. Modulator 19: 9-13'den de i tirilerek alınmıştır).

Primer duysal nöronların morfolojik ve fonksiyonel olarak; A α/β , A δ ve C tipi lifleri bulunmaktadır (ekil 3).

A rı sinyalleri iletim hızlarına göre farklı tip liflerle ta maktadır. Hız lı a rı sinyalleri miyelinli A δ lifleri (1.5-6.5 m/sn) ile, kronik a rı sinyalleri ise yava

miyelinsiz C tipi lifler (≤ 0.8 m/sn) ile medulla spinalise iletilirler (145, 146). Kronik a rılı hastalarda C tipi liflerin iletim hızının daha da dü ük oldu u gös terilmi tir. C tipi lifler, arka köklerin lateral bölümünde yer alır ve ço unlukla arka kök C lifleri olarak adlandırılır (147).

A rı temel olarak iki tipte incelenmi tir. 1 - Nosiseptif a rı ve 2- Nöropatik a rı

1.3.1.1. Nosiseptif A rı

Somatik ve visseral a rı olarak iki tipi vardır. Bu ikisi arasındaki temel farklılık somatik a rının duyuşal lifler ile visseral a rının ise sempatik lifler ile ta nınmasıdır. Somatik a rı, sızlama ekinde, bıçak batır gibi, zonklama, basınç hissi gibi tarif edilir. ç organlardan kaynaklanan a rı, obstrüksiyona ba lı ise kemirici ve kramp ekinde, organ kapsülü ve mezenteri etkilemi se sız lama ve zonklama ekinde (141).

1.3.1.2. Nöropatik A rı

Nöropatik a rı yakla ık olarak populasyonun % 1'ini etkilemektedir. Nöropatik a rı lezyon veya disfonksiyonun meydana geldi i yere ba lı olarak periferal veya santral olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Periferal nöropatik a rıya; metabolik hastalıklar neden olurken, santral nöropatik a rıya spinal kord veya beyin hasarı neden olur. Nöropatik a rı birçok nöropati tipiyle birliktelik gösterir. En sık sebebi DN'dir. Fakat enfeksiyonlar (örne in: herpetik nevralsi, HIV nöropatisi), ilaç tedavisi (sisplatin ve taksol indüklü nöropati) ve periferal sinir veya spinal kortta olu an travmatik injürde de nöropatik a rı görülür (141).

1.4. Diyabetik Ratlarda A rılı Nöropati

A rılı nöropati modeli olarak kemirgenlerin kullanımı hem sinir sisteminin elektriksel ve nörokimyasal aktivitelerinin hem de duyuşal uyarana davranı cevaplarının de erlendirilebilmelerine olanak tanır. Diyabetik rat ve farelerde erken dönemde sinir iletim yava lamaları olur. Kemirgenlerin a rılı nöropatisinde, fizyolojik, nörokimyasal ve davranı sal de i ikliklerin ana nedeni hiperglisemidir. Diyabetik ratlarda davranı çalı maları hiperaljezi ve allodini testleri ile yapılır.

Kuyruk veya pençenin sıcaklığa maruz bırakılmasıyla hayvanın ekstremitelerinin çekme süresi, hiperaljezi ve hipoaljeziyi belirleme yöntemi olarak değerlendirilir (148-149).

1.5. Deneysel Ağrı Modelleri

Elektriksel stimulusla oluşturulan ağrı (150), ısıyla oluşturulan ağrı (151), kimyasal ajan uygulayarak oluşturulan ağrı (152), bu metodların bazılarıdır. Bunların büyük bir kısmı, klinik ağrı sendromlarının deneysel modelleri olarak kabul edilmekte ve bu özel alt tiplerin patofizyolojisini gün ışığına çıkarmak amacıyla kullanılmaktadırlar. Farklı veya benzer metodlarla oluşturulan deneysel ağrı modelleri şunlardır (153).

1. Hot plate testi (Sıcak plaka modeli)
2. Termal uyarana karşı kuyruk veya ayak çekme modeli
3. Mekaniksel duyarlılığı belirleme modeli (Von-Frey filament stimülasyonu)
4. Diş eti stimülasyonu modeli
5. Formalin, antijen, maya vb. ile ayak veya intra artikular enjeksiyon modeli
6. Tahriş edici bir maddenin intramusküler enjeksiyonu
7. Tahriş edici solüsyonun intraperitoneal enjeksiyonu
8. Kemik içine osteolitik sarkoma hücrelerinin intramedullar enjeksiyonu
9. Çiçuk organ distansiyonu
10. Deri kesilmesi
11. Periferik veya spinal sinir veya köklerinin ezilmesi veya sıkıştırılması
12. Periferik veya spinal sinir veya köklerinin kısmen veya tamamen transeksiyonu

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ile birlikte yapıldı ve çalışmanın etik onayı, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan alındı (Proje no: 1667)

2.1. Deney Hayvanları

Deneylerde kullanılan BALB-C cinsi erkek fareler, Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezin'den temin edildi. Fareler havalandırma sistemi bulunan bir ortamda özel olarak hazırlanmış ve her gün altları temizlenen kafelerde beslendi. Yemler özel çelik kaplarda, su da paslanmaz çelik bilyeli biberonlarda normal içme suyu olarak verildi. Deney hayvanları Elazığ Yem Fabrikası'nda özel olarak hazırlanan pelletler halindeki fare yemleriyle beslendi. Farelere verilen yemin bileşiminde bulunan katkı maddeleri Tablo 7.'de belirtilmiştir. Farelerin deneysel uygulama yapılacak safhaya kadar bakımlarına bu şekilde devam edildi.

Tablo 7. Deney hayvanlarına verilen yemin bileşimi

Yem maddeleri	Yüzdesi (%)
Buğday	10
Mısır	21
Arpa	14
Kepek	8
Soya Küspesi	25
Balık Unu	8
E-Kemik unu	4
Melas	4
Tuz	4
*Vitamin Karması	1
**Mineral Karması	1

*Vitamin karması: Deney hayvanlarına verilen yemlerin vitamin karmasında A, D3, E, K, B1, B2, B6, B12 vitaminleri ile nikotinamid, folik asit, D-biotin ve kolin klorit bulunmaktadır.

**Mineral karması: Mangan, demir, çinko, bakır, iyot, kobalt, selenyum ve kalsiyumdan oluşur.

2.2. Deneysel Uygulamalar

Deneysel çalışmalara başlamadan önce, çıkabilecek aksaklıkların asgariye indirilmesi amacıyla ön çalışma yapıldı. Deneysel çalışmalarda ortalama ağırlıkları 30 gram (30 ± 5 g) olan en az 8 haftalık BALB-C cinsi erkek fareler kullanıldı. Hayvanlar Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimi (FÜDAM) Hayvan Laboratuvarı'nda buldukları ortamın sıcaklığı $22-25$ °C arasında sabit tutuldu ve hayvanlar 12 saat ışık altında ve 12 saat karanlıkta takip edildi.

2.3. Diyabet indüksiyonu

Çalışmanın bu kısmında kullanılacak 35 adet farede diyabet oluşturmak için 26 gauge'lık insülin enjektörüyle 180 mg/kg dozunda STZ (Streptozosin, Zanosar, Pharmacia, France) intraperitoneal olarak 0,4 ml (0,1 M) sodyum -sitrat tamponunda (pH:4,5) çözülürülerek intraperitoneal enjeksiyonla tek doz olarak uygulandı (154). Bir hafta sonra kuyruk veninden kan alınarak, glukometre cihazındaki ölçümü sonucu tokluk kan glikozu > 400 mg/dl'yi geçen fareler, diyabetik olarak kabul edildi (155). Kan şekeri ölçümü Glucostix (Myles, Eckhart, IN) ile yapıldı. Farelerin açlık kan glikoz düzeylerini saptamak için kan örnekleri, 8-10 saatlik açlık sonrasında sabah 9-10 arasında alındı. Deney hayvanının kuyruğundan alınan bir damla taze kan, ölçüm cihazının stripine emdirildi. Cihazın türüne göre 15 veya 20 saniye sonra kan şekeri düzeyi cihazın ekranından okundu. Bu cihazların kan glikoz seviyesini ölçmesi "glikoz-oksidad peroksidaz" metodu ile ölçüldü (156).

Streptozosin N- (Methylnitrosocarbamoyl)-D-glucosamine yapısında olduğundan ışıktan korundu. Nötral pH'da hızla dekompoze olduğundan optimum stabilitesi için ortamın pH'sı 4-4.5 tutuldu. Bu nedenle STZ çözülürülürken sitrat tamponu kullanıldı (157). Pankreas hücrelerini hasarlayarak hem insüline bağımlı hem de insülin bağımsız diyabet oluşturuldu (158).

2.4. Gruplar

Çalışmada toplam 35 adet fare kullanıldı. Çalışma mamız toplam 4 gruptan oluşturuldu. Gruplar, 1. grup kontrol, 2. 3. ve 4. gruplar çalışma grubu olacak şekilde aşağıdaki gibi oluşturuldu.

1. grup (n=15): Salkılı kontrol grubu

STZ ile diyabet indüklenmiş farelerde indüksiyonu takiben (yaklaşık 4. hafta); diyabetik hayvanlar alt gruplara bölündü.

2. grup (n=10): Diyabetik kontrol grubu (NT-4 çözücüsü grup).

3. grup (n=4): Düşük doz recombinant human NT-4 uygulanacak grup = (NT-4 % 0,9 serum fizyolojik içerisinde çözündürüldü) 0.3 mg/kg fare canlı ağırlığı.

4. grup (n=6): Yüksek doz recombinant human NT-4 uygulanacak grup = (NT-4 % 0,9 serum fizyolojik içerisinde çözündürüldü) 3mg/kg fare canlı ağırlığı.

Çalışmamızda recombinant human NT-4 kullandık. Kullanılan ajan ithal olup Amerika Birleşik Devletleri orijinliydi. Sistein içeren proteinden oluşan bu madde growth faktör ailesinden ve stabil dimerik yapıdaydı. NT-4 prostat, timus, plesanta ve iskelet kasından elde edilmişti. Recombinant human NT-4 nonkovalent homodimer, iki adet 14 kDa polipeptid monomerinden oluştu (260 total aminoasit rezidüsü). Endotoksin seviyesi 0,1 ng dan daha düşüktü. % 0,9 serum fizyolojik içerisinde konsantre edildi (çözündürüldü). Yeterli dilüe edilen solüsyon kullanılmak üzere -20 derecede bekletildi.

2.5. Hot Plate Testi

Hot plate testi akut termal hiperaljezinin dolaylı bir göstergesidir. Sıcak bir zemin üzerine yerleştirilen hayvanın ısı uyarısına verdiği cevap süresi ölçülerek ağrı eşiğinin tespitine yönelik bir termal akut ağrı modelidir.

Çalışmada fareler için uygun büyüklükteki hot plate analjezimetre (Harvard, Edenbridge, İngiltere) kullanıldı. $50\pm 0,5$ °C'ye ayarlanmış ve yanları plastik saydam bir bariyerle hayvanların dışarı çıkmasını engelleyecek şekilde kapatılmış tabla bölümüne fareler bırakılarak test uygulandı. Farelerin sıcak bir zemin üzerine bırakılıp ısı uyarısına davranışsal cevap oluşturmaya kadar geçen süre ölçüldü. Bu ısı uyarısına karşı oluşan davranışsal cevap, hayvanın ön ayaklarını yalaması, ayaklarını hızla karnına doğru çekmesi veya zıplaması bu tezde, ağrı eşiği olarak ifade edildi. Bu noktadan sonra ifade edilen ağrı eşiği ölçüm değerleri bu davranışsal cevabı nitelendirmektedir.

Farelerin tablaya bırakıldıkları andan itibaren, ekstremitelerini hızla çekmeleri veya yalamalarına kadar geçen süre saniye cinsinden kronometre kullanılarak belirlendi. Bu testin uygulanması esnasında ortamın sessizliğine özen

gösterildi ve hayvan 60 sn içerisinde cevap vermediği takdirde doku hasarını önlemek amacıyla bu sıcak tabla üzerinden alınıp ve çalı maya dahil edilmedi. Deneylerden önce hem normal hem de diyabetik farelere 1 hafta süreyle Hot plate testi uygulanarak, bütün hayvanların deney artlarına alı maları sa landı.



ekil 4. Bu çalı mada kullanılan Harvard hot plate analjezimetresi (Edenbridge İngiltere) gösterilmektedir (150).

2.6. Diyabetik Farelerde Hot Plate Testi

Diyabet olu umundan iki hafta sonra hot plate testiyle çalı ma ve kontrol hayvanlarının a rı e i i de erleri incelendi. Termal hiperaljezi olu turmak için hot plate analjezimetresinin zemin ısısı $50\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ 'ye ayarlandı. Hayvan bu kapalı sistemde tutularak kronometre çalı tırıldı. Denek gözlenerek pençelerini çekme, pençelerini a rıdan dolayı yalama veya sıçrama hareketi olu unca kronometre durdurulup saniye cinsinden çekilme latensi de eri elde edildi. Çalı manın güvenilirli ini arttırmak amacıyla sessiz bir ortamda, olası stres minimal düzeyde tutularak çalı ıldı. Alı ma peryodu boyunca bütün gruplardaki hayvanlar bir hafta süre ile hot plate teste tabi tutuldu.

Kontrol ve diyabet indüklenmi farelerin vücut a ırlı ı ölçümleri de yapıldı. A rı e i i çalı malarına ba lamadan önce tüm guruplardaki hayvanların kuyrukların i aretleme suretiyle hayvanlar numaralandırıldı. Enjeksiyon yapılmadan 30 dakika

önce tüm gurupların kontrol kayıtları alındı ve enjeksiyonun yapıldı ı zaman 0. dakika olarak kabul edildi ve enjeksiyonu takiben 1, 3, 6. ve 24. saate a rı e i i de erleri ölçülerek ve takip eden günlerde bu i lem 24 saate bir olmak üzere bir hafta süre ile tekrarlandı. Her gün kan glikoz düzeyi ölçümleri de gerçekleştirildi. Antinosiseptif davranı sal deneyleri gerçekleştirilen ki i(ler) farelerin kan glikoz düzeyi hakkında bilgi sahibi olmamalarına dikkat edildi.

2.7. istatistiksel Metod

Verilerin istatistiksel de erlendirmelerinde Students T Testi, Fisher'in PLSD post hoc testi ile birlikte tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Bütün de erler; ortalama, standard hata (AO \pm SH) olarak belirlendi. istatistiksel analizler ve grafikler SPSS 12.0 ve microsoft office 2003 excel programları kullanılarak yapıldı. DM ile DM+DD ve DM+YD grupları arasındaki de erlendirmelerde tek yönlü varyans analizini takip en Bonferroni testi uygulandı. Kontrol grubu ile DM grubu arasında independent -student T test uygulandı. Aynı gruplarda farklı zaman noktalarında farklılıklar ise e le tirimi gruplar için student t testi ile de erlendirildi. Tüm analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (Tablo 9).

3. BULGULAR

Çalı ma ve kontrol gruplarını olu turan farelerin yakla ık % 90'ı çalı mayı tamamladı. Çalı manın ba nda 1 kontrol, 3 diyabet olu turulacak ekilde BALB-C cinsi erkek fareler seçildi.

3.1.Kan ekeri Ölçümleri

Çalı ma ve kontrol gruplarının kuyruk venlerinden bakılan haftalık kan ekeri düzeyleri Tablo 8'de gösterilmi tir.

Tablo 8. Diyabetik farelerin haftalık ortalama kan ekeri de erleri (mg/dl)

Parametre	Ortalama kan ekeri (mg/dl)		
	Diabetik Kontrol Grubu	Dü ük Doz Nörotrofin Grubu	Yüksek Doz Nörotrofin Grubu
I. Hafta	414,57	417,25	363,2
II. Hafta	389,44	401,45	415,52
III. Hafta	412,36	394,24	386,52
IV. Hafta	371,27	425,54	415,32
V. Hafta	428,56	412,68	406,55
VI. Hafta	438,74	429,27	411,54
VII. Hafta	446,27	432,36	438,71

Deney süresince 3 gruptaki STZ uygulanan farelerin haftalık ölçümlerde kan ekeri 300 mg/dl seviyesinden daha dü ük bulunmadı. Kan ekeri serumda 500 mg/dl'yi geöen 3 fare çalı madan çıkarıldı.

Streptozosin uygulanan tüm hayvanlarda çok su içme, çok idrara çıkma ve yem tüketiminde artı gibi hiperglisemi belirtileri gözlemlendi.

DeneySEL çalı malara ba lamadan önce, çıkabilecek aksaklıkların asgariye indirilmesi amacıyla bütün gruplara 1 hafta boyunca ortama ve hot-plate testine alı tırma peryotları uygulandı. Ba langıçta farelere herhangi bir enjeksiyon yapılmadan önceki a rı e i i de erleri belirlendi. Bu i lemleri takiben kontrol grubundaki hayvanlara intraperitoneal (ip) serum fizyolojik (n=15) s ırasıyla; dü ük doz recombinant human NT-4 (0,3mg/kg), yüksek doz recombinant human NT-4 (3mg/kg) uygulandı. Enjeksiyonun yapıldı ı an 0. dakika olarak kabul edildi ve 1

saat aralıkla tüm gurupların a rı e i i de erleri ölçüldü. Bu i lem tüm guruplara 24 saat boyunca uygulandı. Diyabetik kontrol grubu, dü ük doz recombinant human NT-4 uygulan grup ve yüksek doz recombinant human NT-4 uygulan gruptaki farelerde kronik nöropatik a rının olu umu ve nörotrofik faktörl erin kronik DN'de cevabını izlemek amacıyla 6 gün daha 24 saatte bir a rı e i i de erleri alındı ve ölçümler bir haftaya tamamlandı. Fakat 1. ve 7. günlerarası a rı e i i cevaplarında anlamlı bir faklılık saptanmadı. Yüksek doz 24.saat a rı e i i de eri: 24.78 ± 1.19 , 7. gün: 25.52 ± 1.35 ; dü ük doz 24. saat a rı e i i de eri: 20.35 ± 1.23 , 7. gün: 20.45 ± 0.49 ($p= 0,001$) (Tablo 9).

Önce sa lıklı kontrol ve diyabetik kontrol (ekil 5), daha sonra diyabetik kontrol grubu, dü ük doz recombinant human NT-4 uygulan grup (0,3 mg/kg) ve yüksek doz recombinant human NT-4 uygulan (3mg/kg) grup fareler arasındaki sıcaklı a kar ı zaman ba ımlı verdi i yanıtın (a rı e i i de erlerinin) ortalamasının kar ıla tırılması (ekil 6) yapıldı.

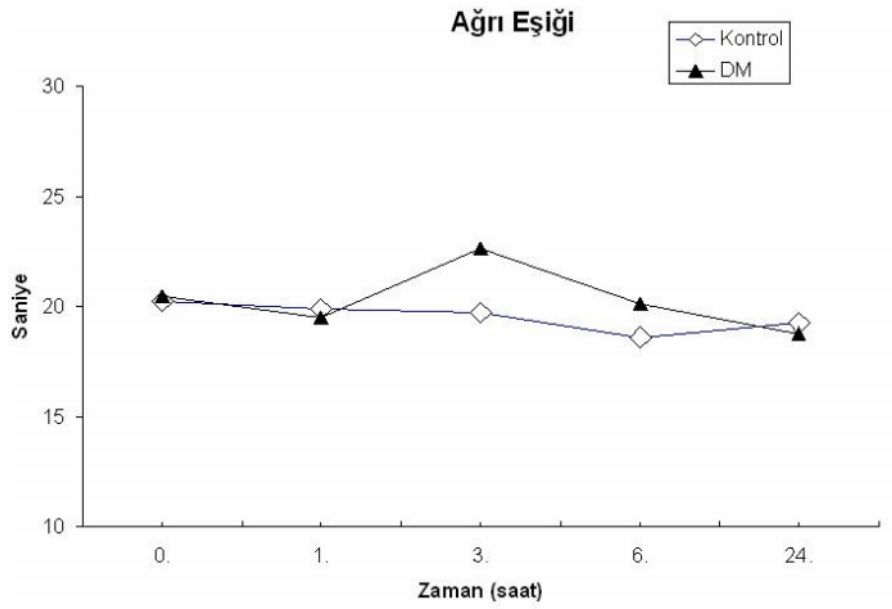
Tablo 9: Hot-plate testi uygulanan kontrol grubu ve diyabetik farelerin a r ı e i i de erleri. Diyabetik farelerde serum fizyolojik ve nörotrofin-4 (NT-4) (0.3 ve 3 mg/kg, i.p.) uygulamasının a r ı e i i üzerine etkisi.

A r ı E i i De erleri (sn)											
	0. saat	1. saat	3. saat	6. saat	24.saat	2. Gün	3. Gün	4. Gün	5. Gün	6. Gün	7. Gün
Sa lıklı Kontrol	20,23±0,7 2	19,87±0,4 3	19,68±0, 39	18,57±0, 58	19,22±0, 32						
Diyabet Kontrol	20,46±1,6 3	19,45±1,3 3	22,65±2, 13	20,12±1, 28	18,79±1, 49	18,62±1, 62	18,24±1,24	18,46±1,2 7	18,07±1,4 6	19,47±1,1 1	18,89±0,99
DM+YD	23,15±2,1 6	29,98±2,4 9 a(0,002) b(0,009)	23,92±2, 59	26,60±3, 18	24,78±1, 19 a(0,026)	25,02±1, 14 a(0,021)	22,83±1,19 a(0,045)	23,65±0,6 5 a(0,02)	26,23±2,2 5 a(0,008)	25,57±1,0 5 a(0,005) b(0,041)	25,52±1,35 a(0,001) b(0,049)
DM+DD	18,65±1,4 5	19,30±1,8 6	19,98±0, 53	19,63±0, 44	20,35±1, 23	19,98±0, 61	19,45±0,50	20,68±1,6 4	20,55±0,3 8	19,90±1,5 7	20,45±0,49

^aDM grubuna göre anlamlılık vardır(p<0.05)

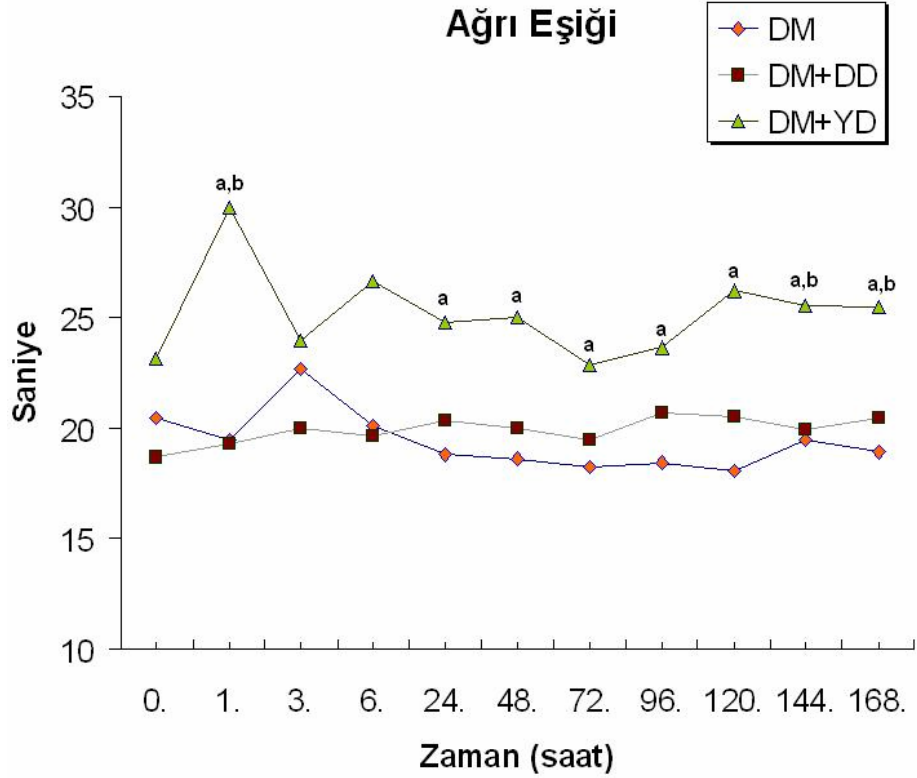
^bDM+DD grubuna göre anlamlılık vardır (p<0.05)

Not: Tablodaki a ve b de erleri p skorlarını yansıtmaktadırlar.



ekil 5: Sa lıklı kontrol grubu ile diyabetik kontrol grubu farelerin e i i de erlerinin ortalamasının kar ıla tırılması ($p<0,05$)

Sa lıklı kontrol grubundaki a rı e i i de erleri sırasıyla; 20.23 ± 0.72 sn, 19.87 ± 0.43 sn, 19.68 ± 0.39 sn, 18.57 ± 0.58 sn, 19.22 ± 0.32 sn ölçülürken; diyabetik kontrol grubundaki a rı e i i de erleri sırasıyla; 20.46 ± 1.63 sn, 19.45 ± 1.33 sn, 22.65 ± 2.13 sn, 20.12 ± 1.28 sn, 18.79 ± 1.49 sn ölçüldü (Tablo 9). Sa lıklı kontrol grubunun ortalama hot plate a rı e i i de erleri, diyabetik kontrol grupları ile kar ıla tırıldı nda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi inden bundan sonraki kar ıla tırmalı a rı e i i de erlendirmesine (ekil 5) sa lıklı kontrol grubu dahil edilmedi.



ekil 6: DM, DM+DD, DM+YD gruplarının a rı e i i de erlerinin kar ıla tırılması ($p<0,05$).

DM: Diabetes mellitus grubu

DM+DD: Diabetes mellitus + dü ük doz nörotrofin-4 alan grup

DM+YD: Diabetes mellitus+yüksek doz nörotrofin-4 alan grup

Dü ük doz (0,3mg/kg) nörotrofin-4 (NT-4) uygulanan grupta a rı e i i de erleri diyabetik kontrol ve sa lıklı kontrol grupları ile farklılık göstermemi tir.

^aDM grubuna göre anlamlılık vardır($p<0,05$)

^bDM+DD grubuna göre anlamlılık vardır ($p<0,05$)

Dü ük doz nörotrofin-4 (0,3mg/kg) uygulandıktan sonra a rı e i i de erleri sırasıyla; $18.65\pm1.45sn$, $19.30\pm1.86sn$, $19.98\pm0.53sn$, $19.63\pm0.44sn$, $20.35\pm1.23sn$, $19.98\pm0.61sn$, $19.45\pm0.50sn$, $20.68\pm1.64sn$, $20.55\pm0.38sn$, $19.90\pm1.57sn$, $20.45\pm0.49sn$ olarak ölçüürken; yüksek doz nöotrfin-4 (3mg/kg) uygulandıktan sonra a rı e i i de erleri sırasıyla; $23.15\pm2.16sn$, $29.98\pm2.49sn$ ($p=0,002$), $23.92\pm2.59sn$, $26.60\pm3.18sn$, $24.78\pm1.19sn$ ($p=0,026$), $25.02\pm1.14sn$ ($p=0,021$), $22.83\pm1.19sn$ ($p=0,045$), $23.65\pm0.65sn$ ($p=0,02$), $26.23\pm2.25sn$ ($p=0,008$), $25.57\pm1.05sn$ ($p=0,005$), $25.52\pm1.35sn$ ($p=0,001$) ölçüldü (Tablo 9). Yüksek doz

uygulanan grupta 1. saatte maksimum cevap izlenmi (a rı e i i: 29.98 ± 2.49), takip eden di er saatlerde a rı e i i de erlerinde dü me gözlemlense de ortalama de erler aynı düzeyde seyrederek dü ük doza göre anlamlı bir fark elde edilmi tir (7. gün: $25.52 \pm 1.35, p=0,001$) ($p < 0,05$, Tablo 9, ekil 6).

Yüksek doz (3mg/kg) NT-4 uygulanan grupta hot plate a rı e i i de erlerinde sa lıklı kontrol grubu, diyabetik kontrol grubu ve dü ük doz uygulanan gruplara göre artı gözlenmi olup, bu artı yüksek doz NT-4 uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlılık düzeylerine ula mı tır ($p < 0,05$, Tablo 9).

4. TARTI MA VE SONUÇ

Streptozosin ile diyabet olu turulan farelerde hiperaljezi geli imi STZ enjeksiyonundan sonraki 8. günde ba lar ve en az 4 hafta devam eder (159,160). STZ, diyabetik farelerde C liflerinin aksiyon potansiyelinde artı sa layarak a rı e i i yanıtlarında bozulma olu turur (161).

Nöropatik a rı e i i de erlendirilmesinde hot plate testi indirekt in vivo bir yöntem olup de erlendirme kantitatif olarak yapılır. A rı e i i yanıtlarının diyabetik nöropatik a rı hakkında dolaylı bilgi elde edilmesine katkı sa ladı ı bildirilmi tir (162).

Diyabetik nöropatinin sebepleri tam olarak anla ılmı de ildir ve etkin ideal bir tedavisi halen yoktur. Tedavisi ba lıca kan ekerinin düzenlenmesidir, hastalara ayrıca B vitamin komplekslerinin verilmesi, parasetamol verilmesi, amitriptilin türevi antidepresanlar hastalardaki nöropatik a rıları azaltmakta fayda sa lar. Son zamanlarda yeni çıkan bazı antiepileptik ajanların da nöropatik a rılara iyi geldi i bildirilmektedir. Ancak henüz ide al düzeyde etkin bir tedavi geli tirilememi tir. Diyabetik farelerde a rı e i i ile ilgili yapılan çalı malarda tartı malı sonuçlar elde edilmi tir. Mekanik hiperaljezi çalı malarında geni bir seride nosiseptif e i in % 30 - 40'ının azaldı ı gösterilmi tir (160-163). Formalin enjeksiyonu ile olu turulan deneysel modellerde artımı a rı duyarlılık yanıtı olu tu u bildirilmi tir (163,165,167). Hiperaljezide gözlenen termal nosiseptif e ikteki de i meler çalı lan modellere göre büyük ölçüde de i kenlik göstermi tir (166-170).

Deneysel hayvan modellerinde, nosiseptif test modellerinden termal akut a rı testleri olarak hot plate ve tail flick testleri kullanılır. Tail flick testi 16,5 V'luk ısı kayna mın rat kuyru una temas ettirilmesi ile de erlendirilir. Hot plate testinde, baz de eri 20 sn iken tail flick testinde 12 sn'dir. Mekanik a rı testi di er bir nosiseptif test olup rat arka pençelerine basınç uygulanması yoluyla yapılır (171).

Nöropatik a rı birçok nöropati tipiyle birliktelik gösterir tabii ki en sık sebebi DN'dir, fakat enfeksiyonlar (örne in: herpetik ne vralji, HIV nöropatisi), ilaç tedavisi (sisplatin ve taksol indüklü nöropati) ve periferel sinir veya spinal kortta olu an travmatik injüride de nöropatik a rı görülür. Bu nöropatik a rı sıklıkla iddetli, persistan ve tedaviye dirençli oluyor. Bazı hastal ar nöropatili olmalarına ra men a rı

çekmezler ve aksine deri sensitivitesinde azalmaları vardır. Bu ise kendi başına bir klinik problemdir, mesela deri ülserasyonlarına neden olur. Buna rağmen çoğu nöropati tipinde de iki prelinik modeller vardır ve deneysel çalışmalarda travmatik injüriler daha sık kullanılır. Birkaç travmatik injüri modeli vardır ; fakat bunların çoğu majör bir periferel sinirin aksonlarının bir kısmını içine alan bir injüri oluyor ki o sinirde neredeyse her zaman kemirgen siyatik siniri oluyor (172). Bu modellerde duyuşal liflerin önemli bir kısmında walleriyen dejenerasyon gelişir ve hedef dokuda inervasyon kaybolur. Bununla birlikte sağlam kalan sinir lifleri hasarlı olan sinir bölgesine doğru yönelir. Birçok sebepten dolayı bu nöropatik durumda rol oynayan nörotrofik faktörlere yoğun ilgi vardır. Normal inerve ettiği dokudan nöroprotektif desteği kesilen hasarlı aksonlara, kaybolan endojen nörotrofik faktörlerin yerine verilebilecek nöroprotektif faktörler üzerine geniş bir literatür vardır. Bu da nöropatilerin tedavisinde NGF'lerin kullanımına yönelik birkaç deneysel klinik çalışmaya ön ayak olmuştur. Prelinik çalışmalarda küçük çaplı nosiseptif sensör nöronlarındaki nöroprotektif etki izlenmiş ve NGF sensöriyal hiperaljeziyi geri döndürebilmiştir (örneğin nosiseptif fonksiyonu azaltmıştır). Bununla birlikte NGF'nin ağrı üreten etkileri önemli bir problemdir. NGF'nin DM nöropatide kullanımına yönelik geniş bir klinik çalışmada nöroprotektif etkiler izlenmemiş ve belki de NGF dozları ağrıyı azaltmak için yeterli verilmemiştir (125).

Nörotrofik faktörlerin duyuşal nöronlarda hasara karşı nöroprotektif rollerinin olduğu ortaya konmuş olması bu ajanların nöropatik ağrı durumunun tedavisinde etkin olma ihtimallerinin test edilmesi gereğini ortaya koymuştur. Hatta bu ajanlardan glial hücre kökenli nörotrofik faktörün deneysel nöropati tedavisinde afferent ektopik aktiviteyi baskılayarak analjezik etkili olduğu gösterilmiştir. (110, 111).

Nörotrofik faktörlerin nöronal büyüme ve yaşamı üzerine etkileri iyi bilinmektedir. Geçtiğimiz dekatta insan ve hayvanlarda inflamatuvar ağrılarda nörotrofin, Nöron Growth Faktör ve nörotrofin-4'ün periferel ağrı mediatörleri olduğu kanaati önemli ölçüde arttı. NGF/NT-4 geni inflamatuvar durumlarda upregüle olur ve NGF/NT-4 nötralize edici moleküller persistan ağrıda analjezik ajan olarak etki eder. NGF/NT-4 ikinci nötotrofinin oluşumunu hızlandırır lar. Brain-derived nörotrofik faktör (BDNF) bu nosiseptörlerde olur. Nosiseptörler aktive

oldu unda BDNF salınır, ve santral a rı modülatörü olarak etki eder (92). Çünkü nöroprotektif etkiler ancak diğer nörotrofik faktörlerce desteklenmelidir ki etkili olabilsin, tek başına algojenik etki gösterir, mesela GDNF ile NGF /NT-4 kombinasyonu nöropatik a rıya karşı etkin olabilmistir (172, 173).

Nörotrofik faktörler hayati ve farklı spesifik popülasyondaki nöronların gelişimini sağlayan proteinlerdir. Başarılı klonlama ve genişlemlerle birçok farklı nörotrofik faktörler üretilmiştir. Nörolojik hastalıkların tedavisinde pratik olarak uygulamaya çalışılıyor. Nörotrofik faktörlerin birkaç grubu özellikle gelecek zamanda periferik sinir sistemi hastalıklarının tedavisine ilk tutmaktadır. Bunlar CNTF ve IGF ailesi gibi stokinler ve nörotrofin gen ailesini (NT-4, NT-3, NGF, BDNF) içermektedir (174).

Nörotrofik faktörlerin bir çoğunu periferik sinir sistemi içerisindeki spesifik nöronal popülasyonlar üzerine etkileri olduğundan kefedilmiştir. Bu faktörlerin bazıları diyabetik periferik nöropati tedavisi için faydalı oldukları kanıtlanmıştır. Nörotrofik gen ailesinin çoğunu (neurotrophin growth factor [NGF], brain-derived nörotrofik faktör [BDNF], nörotrofin [NT]-3 ve NT-4/5, insulin-like growth factor [IGF]-1 ve IGF-II ve glial cell nörotrofik faktör [GDNF]) DN'nin hayvan modellerinde çok geni olarak test edilmiştir, sonuçlar cesaret verici bulunmuştur. Recombinant insan sinir growth factor (rhGDNF) diyabetli hastaların tedavisi için faz II klinik deneylerde test edilmiştir (175).

Nörotrofin-4 paravertebral ve prevertebral sempatik ganglionlardan (örneğin: superior servikal, stellat ve çöliak ganglionlar), yine dorsal kök ganglionlardaki çoğunu nöronlardan ve geni bir spinal arka ve ön boynuz nöronundan sentez edildiği bilinir. NT-4, periferik duyu nöronları başta olmak üzere, kortikal, hipokampal, bazal ön beyin kolinerjik nöronları gibi pek çok sinir hücresi üzerinde etkilidir. NT-4'ün a rı iletim sinyali sistemlerindeki fonksiyonunu araştıran az sayıda çalışmaya vardır. Perfore olmuştuk ve sonradan yamalanmış dorsal kök ganglion nöronlarının ayrılma vakalarında yapılan kayıtlar gösterdi ki NGF'de olduğu gibi NT-4'te içe akımı kapsaisin sayesinde artırıyor. Bu da TRPV1 üzerindeki bir aksiyonu gösteriyor. Bunu NGF'deki mekanizmanın benzeriyle gerçekleştiriyor. NT-4 TrkB reseptörüne bağlanarak etki gösterir (176).

Gelişim sırasında nörotrofinler (NT-4) uygun reseptörleri üreten nöron subpopülasyonlarının yaşam süresini uzatır. Santral ve periferik sinir sisteminde nörotrofin reseptörleri farklı olduğu için nörotrofin ailesinin çeşitli üyeleri, farklı ve her zaman birbiriyle örtüşmeyen nöroprotektif işlevlere sahiptir. Yüksek affiniteli bir transmembran reseptörü olan p75 NTR tüm nörotrofinleri bağlıyor ve buna ek olarak her nörotrofin transmembran reseptörlerinin bir trk familyasına yüksek afiniteyle bağlanıyor: NT-4 trkB'ye affinitesi var. Trk reseptörleri tirozin kinaz reseptörleridir, dimerlerinde p75 NTR vardır. Trk'ların ligand aracılığıyla aktivasyonu reseptörün dimerizasyonuna ve farklı rezidülerin fosforilasyonuna neden olur, bu da çeşitli sinyalizasyon yollarının aktivasyonunu sağlar. Bu yolların gelişim sırasında aktivasyonu apoptozisi bloke eder ve hücre yaşamını ve farklılaşmasını sağlar. Yetkin nöronlarında bu yolların aktivasyonu nöronal yanıt vermeyi ve sinaptik fonksiyonu düzenler ve akciğer iletim sisteminde önemli sonuçlara yol açar (177).

Nörotrofin-4, periferik duyu sinir nöronları başta olmak üzere, kortikal, hipokampal, bazal ön beyin kolinerjik nöronları gibi pek çok sinir hücresi üzerinde etkilidir. NT-4 30 kDa formunda sentezlenir ve 13 kDa olgun formuna dönüşür (89).

İnsan diyabetik ve diyabetik hayvan modellerinde yakın kanıtlar ileri sürmektedir ki diyabetik periferik nöropatinin patogenezi nörotrofik faktörler katkısında bulunurlardır. NT-4, NGF, NT-3, IGF-1 ve IGF-II ile yapılan hem in vivo hem de hayvan modeli nöropatilerde bu faktörlerin sinir dejenerasyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (177).

Glia hücre kaynaklı nörotrofik faktörün fare modelinde deneysel DN tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir, ancak yeni keşfedilen ajanların etkinliği test edilmemiştir (130, 131).

Nöropatik ağrıda NGF ve NT-4 tedavisinin yararını belirleyen bir miktar çalışılmıştır. Bu çalışmalarda temel inanç ortaya çıkan nöropatik ağrının sebebinin, sinir hücresine bağlı bir patoloji olduğu (ve belki de hedeften kaynaklanan nörotrofik desteğin azalmasına sekonder olduğu)dur. Yaralanmamış sinir liflerinin artması bir NGF ve NT-4 kullanımı oluyor, çünkü onlar hedef kaynaklı herhangi bir destek için diğerleriyle yarışıyorlar ve yine reaktif sç hwan hücreleri (intakt liflerin komşuları) bol miktarda NGF ve NT-4 sentezlemeye

ba lıyolar. Direkt ölçümlerle bu nöronlardaki NGF ve NT-4 içeri inin arttı ı onaylanmı ve yine bu hücrelerde NGF ve NT-4 ba ımlı de i imlere sebep olmu (178).

Nöroprotektif etkiler ancak di er nörotrofik faktörlerce desteklenmelidir ki etkili olabilsin, tek ba ına algojenik etki gösterir. Mesela GDNF ile NGF/NT-4 kombinasyonu nöropatik a rıya kar ı etkin olabilmistir (179).

Beyin-derived Nörotrofik Faktör pronosiseptif rolüne kar ın SSS'nin geni bir bölümünde (spinal kord ve orta beyin) yüksek farmakolojik dozlarda uygulanması sonucu BDNF antinosiseptif özellikler göstermektedir. Bu do u tan BDNF injeksiyonu yapılan farelerde (180), viral vektörle sa lanan BDNF ekspresyonlu farelerde ve spinal kordlarına BDNF ekspresyon eden nöronların transplante edildi i nöropatik hayvanlarda bu görülmü tür (181, 182). Bu tedaviler sadece a rı ile ili kili davranı ları dü ürmüyor, aynı zamanda bazı nöro peptidlerin spinal seviyelerini de düzenliyor (183, 184). Bu nedenle BDNF'nin farmakolojik antinosiseptif etkisine yönelik net bir kanıt var, zira GABA'nın spinal salgılanmasını uyarıcı bir mediatör olarak görülüyor (184).

Beyin-derived Nörotrofik Faktör dorsal kök ganglionlarda periferel inflamasyon durumlarında upregüle olur. Formalin ve corragienan inflamasyon modellerinde BDNF'nin ba lanarak etkisizleştirilmesi a rı ile ili kili durumları azaltmı tür (185,186). Bununla beraber BDNF ne non-inflame hayvanlarda ne de kapsaisinle indüklenen mekanik hiper sensitivitede a rı e i ini etkilemedi (187). BDNF'nin bloke edildi i farelerde BDNF'nin hot-plate ve formalin testlerindeki normal a rı duyası için gerekli oldu u bulundu (188).

Hayvan modellerinde periferel nöropatide sempatik lifler filizlenerek dorsal kök gangliyonundaki geni çaplı sensör nöronlara ula ıyor. BDNF bu olayı tetikliyor çünkü eksojen BDNF uygulanımı filizlenmeyi artırıyor ve BDNF blo u ise bunu azaltıyor. Rattardaki nöropatik modellerde hasarlı dorsal kök ganglion seviyesinde BDNF antikorlarının salınması a rı ile ili kili davranı ları azaltmı (188) ve farelerde de aynı ekilde etki elde edilmistir (189). BDNF'nin nosiseptif duyu nöronlarından silindi i fare modellerindeki çalı malar gösterdi ki inflamatuvar hiperaljezi regülasyonunda nosiseptör kaynaklı BDNF önemli rol oynuyor ve fakat yine

nosiseptörden salınan BDNF nöropatik ağrı gelişiminde rol oynamıyor, bu konudaki diğer çalışmalarındaki sonuçlarda aynı yöndedir (190).

Nöropatik ağrı durumlarında BDNF'nin ayrı bir fonksiyonu olduğu son dönem çalışmalarında görüldü. Nöropatik ağrı durumlarında ortaya çıkan mikroglyal hücre artışı ile BDNF ekspresyon ve salınım artışı birbirine paraleldir. BDNF'nin süperfisial dorsal boynuz hücrelerindeki aniyon revers potansiyelleri artırarak bu hücrelerin uyarılabilirliğini arttırdığı görülmüştür. Net sonuç ise bu nöronların disinhibisyonudur. Mikroglyal kökenli BDNF'nin nötralizasyonu ise postsinaptik nöronda eksitabilite kaynaklı defisitleri inhibe ediyor ve nöropatik ağrıyı geri döndürüyor (190).

Christianson ve ark. (130) yaptıkları bir çalışmada streptozosinle diyabet yaptırılan diyabetik farelerin tedavisinde farklı zararlı stimulusların davranış cevapları değerlendirildi. Nondiyabetik ve diyabetik farelerin arka pençelerine uygulanan zararlı ısı (radiant ısı), soğuk (aseton) veya zararlı mekanik stimulusların farklılıkları tespit edildi. Nörotrofin tedavisinin nöropatik defisitleri normalize edip edemediği değerlendirildi, NGF (NT-4 benzeri etkiye sahip) veya GDNF (Glial cell line derived nörotrofik faktör) 3 haftalık farelere intratekal olarak uygulandı. Nörotrofin tedavisi alan fareler aynı zamanda 3 haftadır insülin alan diyabetik farelerle karşılaştırıldı. Hem NGF hem de insülin tedavisi diyabetik farelerin mekanik ve kemojenik davranışlarını düzelttiği tespit edilmiştir. Böylece diyabet oluşturulan farelerde mekanik ve kimyasal stimulusların yaptığı hassasiyet azaltılmış, diyabetik farelerin dorsal kök ganglion sinirlerinin NGF veya GDNF tedavisi ile cevap alındığını göstermiştir (130).

Akkin ve ark. (131) streptozosinle diyabet yapılmış farelerde GDNF'nin nonpeptiderjik myelinize olmayan primer afferentleri kurtarma tedavisi uygulamalarıdır. Diyabet indüksiyonu takiben 4 haftalık zaman diliminde etiketlenen isolektin IB4 veya TMP (Tiamin monofosfat) enzim aktivitesi lomber dorsal horn'daki lamina II de, özellikle medial bölgedeki distal siyatik afferentlerde azalma saptanmıştır. Farklı olarak NGF'nin cGRP-immün reaktif akson cevabı gösterilememesi veya yalnızca spinal uçlarda hafif bir azalma gösterilmiştir. İnsülin alan diyabetik farelerde IB4/TMP santral afferentlerdeki defisitlerin iyileştirildiği saptanmıştır. 2 haftalık GDNF veya NT-4/NGF alan STZ ile diyabet yapılmış

farelerde hem GDNF hemde NGF/NT-4'ün nonpeptiderjik afferentlerde spinal defisitleri onarabildiği tespit edilmiştir. NGF/NT-4 verilmesi cGRP kalıntısını artırmıştır; fakat IB4/TMP iyileştirmeyi bastırır. GDNF tedavisi cGRP projeksiyonları üzerinde etkili olmamıştır; fakat lamina II nin TMP etkilerini onarır. Sonuçlar göstermiştir ki; nonpeptiderjik unmyelinize duysal nöronlara sahip hassas diyabetiklerde GDNF ve NGF/NT-4 alanlar IB4/TMP subpopulasyonundaki diyabet nedenli defisitleri seçici olarak düzeltmiştir (131).

Apfel ve ark. (174) periferel nöropatide nörotrofik faktörlerin etkileri üzerine yaptıkları çalışmada özellikle DN olmak üzere birçok nöropati tipinde bu faktörlerin patofizyolojiye ve tedaviye katkıda buldukları, fibril nöropati için NT-3, motor nöron hastalığı için NT-4/5, IGF-1, CNTF ve BDNF, küçük fibril duysal nöropati için NGF gibi faktörlerin olası etkili oldukları gösterilmiştir (174).

Welmer ve ark. (191) tarafından yapılan randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada 3 ay boyunca subkutan rekombinant BDNF uygulanımı sonucu hissi eziyi iyileştirmiş, bu da termal stimulusu algılayan nöronlarda BDNF bir kısım nöroprotektif etkileri olduğunu göstermiştir (191).

Siuciak ve ark. (183) NT-3'ün spinal internöronlarda naloksan sensitif bir mekanizmayla etki ettiğini tespit etmişler. Orta beyin seviyesine injekte edildiğinde NT-3 serotonerjik ve opioid mekanizmaları içeren yollarda uzun süreli analjez iyiletiklediğini bulunmuştur (183).

Nörotrofin-4'ün spinal ağrı gelişimindeki rolünü araştıran çok az sayıda çalışma yapıldığından dolayı bizde tartışmada NT-4 ile birlikte NT-4 benzeri etkiye yapıları sahip nörotrofin gen ailesinin diğer gruplarıyla (NGF, BDNF, CNTF, GDNF, NT-3, NT-5) yapılmış çalışmalardan istifade ettik. NGF yapı olarak NT-4'e çok benzediği için, BDNF ise NT-4 gibi tirozin kinaz B reseptörü üzerinden etki gösterdiği için çalışmamızda daha çok NT-4 ile birlikte BDNF ve NGF ile yapılmış literatürlerden örnekler sunduk. Çalışmaların çoğu ilk keşfedilen nörotrofik faktör sinir büyütme faktörü (NGF) üzerine yapılmış olup, yeni keşfedilen nörotrofik faktörler olan nörotrofin-3 (NT-3) ve nörotrofin -4/5 (NT 4/5) üzerindeki çalışmalar halen devam etmekte olup yeni keşfedilen bu nörotrofik faktörlerin, farklı ağrı modellerinde ve farklı dozlarda yapılacak deneysel ve klinik çalışmalar ile etkinliklerinin belirlenmesine ihtiyaç olduğu kanaatine vardık.

Biz de çalı mamızda literatür bulgularıyla uyumlu olarak, akut termal uyarıyla a rı e i ini ölçen hot plate testin de, recombinant human nörotrof in-4 (NT-4) 3mg/kg dozunda (yüksek dozda) a rı e i ini anlamlı düzeyde yükseltti ini ancak düşük dozda (0,3mg/kg) etkisinin ortaya çıkmadığını tespit ettik.

Sonuç olarak bu çalı mada STZ ile diyabet olu turulan farelerde nörotrofik faktörlerin a rılı DN üzerine etkilerini incelemek amacıyla hot plate testi uygulanmış olup çalı manın önemli sonuçları şunlardır:

Streptozosin uygulanan gruplarda DN yapabilecek ölçüde hiperglisemi gelişimi tir. Nöropati için gerekli süre tamamlanmıştır.

Düşük doz (0,3mg/kg) NT-4 uygulanan grupta a rı e i i de erleri diya betik kontrol ve sağlıklı kontrol grupları ile farklılık göstermemiştir (Tablo 9, ekil 5)

Yüksek doz (3mg/kg) NT-4 uygulanan grupta hot plate a rı e i i de erlerinde sağlıklı kontrol grubu, diyabetik kontrol grubu ve düşük doz uygulanan gruplara göre artışı gözlenmiş olup, bu artışı yüksek doz NT-4 uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlılık düzeylerine ulaşmıştır ($p<0.05$, Tablo 9, ekil 6).

Bütün bu bulgular ışığında yeni ke fedilen ve a rı iletim sinyal sistemlerindeki fonksiyonlarını ara tıran az sayıda çalı ma yapılan bu nörotrofik faktörlerin sıklıkla iddetli, persistan, nontravmatik amputasyonların yaklaşık % 50-75'inden sorumlu olan, diyabetik ayak sorunlarının etyolojisinde en önemli neden olan, diyabetik hastaların yaklaşık yarısını etkileyen, diyabetteki morbititenin en sık nedenlerinden olan, tedaviye dirençli ve en sık görülen nöropati tipi olan DN tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001; 237-243.
2. Foster DW. Diabetes Mellitus. In Wilson JD, Fauci A, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. (eds), Harrison's Principle of Internal Medicine. 14. edition. New York, McGraw Hill Companies +1998; Volume 2: 2060-2080.
3. Koloğlu S. Endokrinoloji Temel ve Klinik. Birinci Baskı. Ankara, Medical Network & Nobel 1996; 368-385.
4. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin's Diabetes Mellitus. Fourteenth edition. Lippincott Williams and Wilkins, Boston 2005; 331-338.
5. King H, Rewers M. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. Diabetes Care 1993; 16: 157-177.
6. King H, Aubert RF, Herman WH. Global burden of diabetes. Diabetes Care 1998; 21: 1414-1431.
7. Haris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS, Golstein DE, Little RR, et al. Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in U.S. Adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988-1994. Diabetes Care 1998; 21: 518-524.
8. Satman I, Yılmaz MT, Başar I, Engül A, Sargın M, Salman F, et al. Diabetes Epidemiology Study in Turkey. First step data result. Diabetes 1998; 47 (suppl 1) A: 384,1480.
9. Eastman RC, Cowie CC, Haris MI. Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular risk. Diabetes Care 1997; 20: 127-128.

10. Neufeld ND, Raffel LJ, Iandon C, Ida Chen Y-D, Vadhem CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. *Diabetes Care* 1998; 21: 80-86.
11. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20-11.
12. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1 diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional Report of WHO Consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 4-42.
14. American Diabetes Association. Insulin administration. *Diabetes Care* 2004; 22: 94-102.
15. Balasa B, Gunst K van, Jung N. Islet-specific expression of IL-10 promotes in nonobese diabetic mice independent of fas, perforin, TNF receptor-1, and TNF receptor-2 molecules, *J Immunol* 2000; 165: 2841-2849.
16. Bertry-Coussot L, Lucas B, Danel C. Long-term reversal of established autoimmunity upon transient blockade of the LFA-1/intercellular adhesion molecule-1 pathway. *J Immunol* 2002; 168: 3641-3648.
17. Binder C, Brange J. Insulin chemistry and pharmacokinetics. In Ellenberg & Rifkin's diabetes mellitus, Fifth edition. Eds Porte D, Sherwin RS. Appleton & Lange, Stamford, p 689-708, 1997.
18. Cebreira-Rode E, Sarmiento L, Tiberti C, Molina G, Barrios J, Hernandez D, et al. Type1 diabetes islet associated antibodies in subjects infected by echovirus *Diabetologia* 2003; 46: 1348-1353.
19. Chervonsky AV, Wang Y, Wong FS, Visintin I, Flavell RA, Janeway CA Jr, et al. The role of fas in autoimmune diabetes. *Cell* 1997; 89: 17-24.

20. Laakso M. Tip 2 diyabetin epidemiyolojisi ve tanısı. In Goldstein BJ, Mler-Wieland D. (eds), Textbook of Type 2 Diabetes. New York, Mart in Dunitz Group 2003. eviri Ed. Akman AC. 1.Baskı. AND Yayıncılık, Dzey Matbaası stanbul 2004; 1-12.
21. Groop LC, Widen E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in pathogenesis of type 2 diabetes: errors of metabolism or of methods. Diabetologia 1993; 36: 1326-1331.
22. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. In Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H (eds), International Textbook of Diabetes Mellitus. Second edition. Chichester, John Wiley & Sons Ltd. 1997; 81: 635-689.
23. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2003; 26: 33-50.
24. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. Diabetes. 1986 May; 35: 530-534.
25. Orhan Y. Diabetes Mellitus. In Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları, ed. Sencer E, Nobel, 2001, stanbul, sayfa 246 -286.
26. Cander Yılmaz, Temel Yılmaz, Azizi mamolu. Diabetes Mellitus'ta kronik komplikasyonların patogenezi. In Diabetes Mellitus 2000, Gri Tasarım, Mayıs 2000; 135- 138
27. Murata M, Ohta N, Fujisawa S, Tsai JY, Sato S, Akagi Y, et al. Selective pericyte degeneration in the retinal capillaries of galactose-fed dogs results from apoptosis linked to aldose reductase-catalyzed galactitol accumulation. J Diabetes Complications 2002; 16: 363-370.
28. Romeo G, Liu WH, Asnaghi V, Kern TS, Lorenzi M. Activation of nuclear factor-kappa B induced by diabetes and high glucose regulates a proapoptotic program in retinal pericytes. Diabetes 2002; 51: 2241 -3348.

29. Pomere F, Allione A, Beltramo E, Buttigli eri S, D'Alu F, Ponte E, et al. Effects of protein kinase C inhibition and activation on proliferation and apoptosis of bovine retinal pericytes. *Diabetologia* 2003; 46: 416 -419.
30. Yamagishi S, Amano S, Inagaki Y, Okamoto T, Koga K, Sasaki N, et al. Advanced glycation end products induced apoptosis and overexpression of vascular endothelial growth factor in bovine retinal pericytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 973-978.
31. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jakoniuk I, Leri A, Maseri A, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res* 2000; 87: 123-132.
32. Bergstrand A, Bucht H. The glomerular lesions of diabetes mellitus and their electron-microscope appearances. *J Pathol Bacteriol* 1959; 77: 231 -242.
33. Shimomura H, Spiro RG. Studies on macromolecular components of human glomerular basement membrane and alterations in diabetes. Decreased levels of heparan sulfate proteoglycan and laminin. *Diabetes* 1987; 36: 374 -381.
34. Beisswenger PJ, Spiro RG. Studies on the human glomerular basement membrane. Composition, nature of the carbohydrate units and chemical changes in diabetes mellitus. *Diabetes* 1973; 22: 180-193.
35. Mason RM, Wahab NA. Extracellular matrix metabolism in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1358-1373.
36. Nagata M, Katz ML, Robison WG Jr. Age -related thickening of retinal capillary basement membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27: 437 -440.
37. Robison WG Jr, Kador PF, Kinoshita H. Retinal capillaries basement membrane thickening by galactosemia prevented with aldose reductase inhibitor. *Science* 1983; 221: 1177-1179.
38. Abdel Wahab N, Mason RM. Modulation of neutral protease expression in human mesangial cells by hyperglycaemic culture. *Biochem J* 1996; 320: 777 -783.

39. Shankland SJ, Ly H, Thai K, Scholey JW. Glomerular expression of tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1) in normal and diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 97-105.
40. Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol* 1992; 263: 321-326.
41. Williams SB, Goldfine AB, Timimi PK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97: 1695-1701.
42. Nilsson SF. The significance of nitric oxide for parasympathetic vasodilation in the eye and other orbital tissues in the cat. *Exp Eye Res* 2000; 70: 61-72
43. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science* 1996; 272: 728-731.
44. El-Remessy AB, Behzadian MA, Abou-Mohamed G, Franklin T, Caldwell RW, Caldwell RB, et al. Experimental diabetes causes breakdown of the blood-retina barrier by a mechanism involving tyrosine nitration and increases in expression of vascular endothelial growth factor and urokinase plasminogen activator receptor. *Am J Pathol* 2003; 162: 1995-2004.
45. Thylefors B, Negrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY. Global data on blindness. *Bull World Health Organ* 1995; 73: 115-121.
46. Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy old concepts and new questions. *Eye* 2002; 16: 242-260.
47. Ferris FL 3rd, Davis MD, Aiello LM. Treatment of diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 1999; 341: 667-678.
48. Allt G, Lawrenson JG. Pericytes cell biology and pathology. *Cells Tissues Organs* 2001; 169: 1-11.
49. Hirschi KK, D'Amore PA. Pericytes in the microvasculature. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 687-698.

50. Midena E, Segato T, Radin S, Di Giorgio G, Meneghini F, Piermarocchi S. Studies on the retina of the diabetic db/db mouse. I. Endothelial cell -pericyte ratio. *Ophthalmic Res* 1989; 21: 106-111.
51. Agardh CD, Agardh E, Zhang H, Ostenson CG. Altered endothelial / pericyte ratio in Goto-Kakizaki rat retina. *J Diabetes Complications* 1997; 11: 158 -162.
52. Morisaki N, Watanabe S, Fukuda K, Saito Y. Angiogenic interaction between retinal endothelial cells and pericytes from normal and diabetic rabbits, and phenotypic changes of diabetic cells. *Cell Mol Biol (Noisy -le-grand)* 1999; 45: 67-77.
53. Benjamin LE, Hemo I, Keshet E. A plasticity window for blood vessel remodelling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF-B and VEGF. *Development* 1998; 125: 1591-1598.
54. Benjamin LE, Golijanin D, Itin A, Pode D, Keshet E. Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal. *J Clin Invest* 1999; 103: 159-161.
55. Osterby R, Gundersen HJ. Glomerular size and structure in diabetes mellitus. Early abnormalities. *Diabetologia* 1975; 11: 225 -229.
56. Osterby R, Gundersen HJ. Fast accumulation of basement membrane material and the rate of morphological changes in acute experimental diabetic glomerular hypertrophy. *Diabetologia* 1980; 18: 493 -500.
57. Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 1936; 12: 83-98.
58. Wiseman MJ, Saunders AJ, Keen H, Viberti G. Effect of blood glucose control on increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin -dependent diabetes. *N Engl J Med* 1985; 312: 617 -621.
59. Steffes MW, Brown DM, Basgen JM, Mauer SM. Amelioration of mesangial volume and surface alterations following islet transplantation in diabetic rats. *Diabetes* 1980; 29: 509-515.

60. Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2001; 44: 1957 -1972.
61. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29 -34.
62. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB. The MILIS Study Group. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 49 -57.
63. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 5 -10.
64. Abaci A, Ouzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arinç H, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99: 2239-2242.
65. Yarom R, Zirkin H, Stammer G, Rose AG. Human coronary microvessels in diabetes and ischaemia. Morphometric study of autopsy material. *J Pathol* 1992; 166: 265-270.
66. Thompson EW. Quantitative analysis of myocardial structure in insulin-dependent diabetes mellitus effects of immediate and delayed insulin replacement. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 205: 294-305.
67. Warley A, Powell JM, Skepper JN. Capillary surface area is reduced and tissue thickness from capillaries to myocytes is increased in the left ventricle of streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1995; 38: 413 -421.
68. Yamaji T, Fukuhara T, Kinoshita M. Increased capillary permeability to albumin in diabetic rat myocardium. *Circ Res* 1993; 72: 947 -957.
69. Freedman SB, Isner JM. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2002; 136: 54-71.

70. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, Levinson GE, Oldewurtel HA, Ahmad MR, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977; 60: 884-899.
71. Spiro MJ, Crowley TJ. Increased rat myocardial type VI collagen in diabetes mellitus and hypertension. *Diabetologia* 1993; 36: 93-98.
72. Chen S, Evans T, Mukherjee K, Karmazyn M, Chakrabarti S. Diabetes-induced myocardial structural changes role of endothelin-1 and its receptors. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 1621-1629.
73. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Fourteenth edition. Lippincott Williams and Wilkins, Boston 2005; 331-338.
74. Dy PJ (editor). *Periferik Nöropati*. Harati Y (çeviren). *istanbul Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı* 1992; 231 -264.
75. Davon A.Marcus. *Chronic pain. A primary Care Guide to Practical Management* (2 nd edition). Human Pres, Totawa, NJ, USA 2005; 114 -115.
76. International Diabetes Forum Website. Prevalence of diabetes. <http://www.idf.org/home/index.cfm>.
77. Michael J. Aminoff (editor). *Neurology and General Medicine* (3 rd edition). Churchill Livingstone, Philadelphia 2001; 342.
78. UK Prospektuse Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in t type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
79. Yagihashi, S, Wada R. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy correlation with clinical sings and symptoms. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 77Suppl 1: 184-189. Epub 2007 Apr 26.Review.
80. Erta M. *Nöroloji*. A.Emre Öge (editör), *istanbul Üniversitesi istanbul Tıp Fakültesi Yayınları Nobel kitabevi* 2004; 617 -618.
81. Güvener N. *Temel ç Hastalıkları*. *istanbul Güne Kitabevi* için G, Bibero lu K, Ünal S, Akalın S,Süleymanlar G (editörler) 1997; 2: 21 -25.

82. Malik RA, Tesfaye S, Newrick PG, Walker D, Rajbhandari SM, Siddique I, et al. Sural nevre pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia* 2005; 48: 578-585.
83. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment on the development and progression of longterm complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
84. Mc Nittip K, Newlon P, Vinik AI. Diabetic neuropathies. An overview of clinical aspects diabetes mellitus. Le Roith D, Taylor SI, Olefsky SM (editors). New York 1996; 737-750.
85. İçin G. Diabetes mellitus tipleri, sınıflandırılması ve tanısı. *Temel Hastalıkları. Güne kitabevi. stanbul* 1997; 2: 25.
86. Airey M, Bennett C, Nicolucci A, Williams R. Aldose reductase inhibitors for the prevention and treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD002182, 200.
87. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science*, 1987; 235: 1154-1162.
88. Korsching S, Thoenen H. Nerve growth factor in sympathetic ganglia and corresponding target organs of the rat. Correlation with density of sympathetic innervations. *Proc Natl Acad Sci U.S.A*, 1983; 80: 3513-3516.
89. Schuman EM. Neurotrophin regulation of synaptic transmission. *Curr Opin Neurobiol*, 1999; 9: 105-109.
90. Greene LA, Kaplan DR. Early events in neurotrophin signaling via Trk and p75 receptors. *Curr Opin Neurobiol*, 1995; 5: 579-587.
91. Barker PA, Shooter EM. Disruption of NGF binding to low affinity neurotrophin receptor p75LNTR reduces NGF binding TrkA on PC12 cells. *Neuron*, 1994; 12: 203-215.
92. Lewin GR, Barde YA. Physiology of the neurotrophins. *Annu Rev Neurosci*. 1996; 19: 289-317.

93. McMahon, SB, Bennett, DLH, Michael, GJ& Priestley, JV. In Neurotrophic Factors and Pain, eds. Jensen TS, Turner JA. & Wiesenfeld-Hallin, Z (IASP, Seattle), pp 1997; 353-379.
94. Schulte-Herbrüggen O, Braun A, Rochlitzer S, Jockers-Scherübl MC, Hellweg R. Neurotrophic factors--a tool for therapeutic strategies in neurological, neuropsychiatric and neuroimmunological diseases? *Curr Med Chem* 2007;14: 2318-2329.
95. Price RD, Milne SA, Sharkey J, Matsuoka N. Advances in small molecules promoting neurotrophic function. *Pharmacol Ther.* 2007; 115: 292-306.
96. Olney RK. Clinical trials for polyneuropathy the role of nerve conduction studies, quantitative sensory testing, and autonomic function testing. *J Clin neurophysiol* 1998; 15: 129-137.
97. Ertekin C. Polinöropatiler. Klinik elektromiyografi. zmir Ege üniversitesi Matbaası 1977; 292-307.
98. Boulton AJ. End-stage complications of diabetic neuropathy foot ulceration. *Can J Neurosci* 1994; 21(Suppl 4): 18.
99. Ziegler D, Sohr CG, Nourooz- Zadeh J. Oksidative stres and antioksidant defense in relation to the severity of diabetic polineuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2004; 27: 2178-2183.
100. Ziegler D. Kardiovasküler autonomic neuropathy. Clinical manifestations and measurement. *Diabetes Review* 1999; 7: 342-357.
101. Wuarin B, Zahnd GR, Kaufmann F, Burcklen L and Adler J. Hyperalgesia in spontaneous and experimental animal models of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1987; 30: 653-658.
102. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Pierce KK, Stansberry KB. Methods for evaluation of perirheral neurovaskular dysfunction. *Diabetes Technol Ther* 3: 29-50,2003.
103. Boulton AJ. Treatment of symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19 Suppl 1:S16-21.

104. Ye il S. Diabetik nöropati ve tedavisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 1(Suppl 9): 604- 606.
105. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15(Suppl 3): 1080-1087.
106. Dyck PJ. Detection, characterization and staging of polyneuropathy assessed in diabetics. *Muscle Nerve* 1988; 11: 21-32.
107. Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1998; 36: 150-154.
108. Chong MS, Brandner B. Neurogenic agents and pain , New strategies. *Biomed Pharmacother* 2006; 60: 318-322.
109. Devor M. Sodium channels and mechanisms of neuropathic pain. *J Pain* 2006; 7 (Suppl15): 3-12.
110. Bennett DL. Neurotrophic factors important regulators of nociceptive function. *Neuroscientist*. 2001; 7: 13-17.
111. Kerr BJ, Bradbury EJ, Bennett DL, Trivedi PM, Dassan P, French J, et al. Brain-derived neurotrophic factor modulates nociceptive sensory inputs and NMDA-evoked responses in the rat spinal cord. *J Neurosci*.1999; 19: 5138-5148.
112. Bonnington JK, McNaughton PA. Signalling pathways involved in the sensitisation of mouse nociceptive neurones by nerve growth factor. *J. Physiol* 2003; 551(Pt. 2): 433–446.
113. Chuang HH, Prescott ED, Kong H, Shields S, Jordt SE. Bradykinin and nerve growth factor release the capsaicin receptor from PtdIns (4,5) P₂-mediated inhibition. *Nature* 2001; 411: 957–962.
114. Ji RR, Befort K, Brenner GJ, Woolf CJ. ERK/MAP kinase activation in superficial spinal cord neurons induces prodynorphin and NK-1 upregulation and contributes to persistent inflammatory pain hypersensitivity. *J. Neurosci* 2002; 22: 478–485.

115. Khasar SG, Lin YH, Martin A, Dadgar J, McMahon T. A novel nociceptor signaling pathway revealed in protein kinase C epsilon mutant mice. *Neuron* 1999; 24: 253–260.
116. Nakamura A, Shiomi H. Recent advances in neuropharmacology of cutaneous nociceptors. *Jpn. J. Pharmacol* 1999; 79: 427–431.
117. Shu X, Mendell LM. Acute sensitization by NGF of the response of small-diameter sensory neurons to capsaicin. *J. Neurophysiol* 2001; 86: 2931–2938.
118. Zhuang ZY, Xu H, Clapham DE, Ji RR. Phosphatidylinositol 3-kinase activates ERK in primary sensory neurons and mediates inflammatory heat hyperalgesia through TRPV1 sensitization. *J. Neurosci* 2004; 24: 8300–8309.
119. Mendell LM, Albers KM, Davis BM. Neurotrophins, nociceptors and pain. *Microsc. Res. Tech* 1999; 45: 252–261.
120. Averill S, Michael GJ, Shortland PJ, Leavesley RC, King VR. NGF and GDNF ameliorate the increase in ATF3 expression which occurs in dorsal root ganglion cells in response to peripheral nerve injury. *Eur. J. Neurosci* 2004; 19: 1437–1445.
121. Fitzgerald M, Wall PD, Goedert M, Emson PC. Nerve growth factor counteracts the neurophysiological and neurochemical effects of chronic sciatic nerve section. *Brain Res* 1985; 332: 131–141.
122. Hoheisel U, Unger T, Mense S. Excitatory and modulatory effects of inflammatory cytokines and neurotrophins on mechanosensitive group IV muscle afferents in the rat. *Pain* 2005; 114: 168–176.
123. Kerr BJ, Souslova V, McMahon SB, Wood JN. A role for the TTX-resistant sodium channel Nav 1.8 in NGF-induced hyperalgesia, but not neuropathic pain. *Neuroreport* 2001; 12: 3077–3080.
124. Svensson P, Cairns BE, Wang K, Arendt-Nielsen L. Injection of nerve growth factor into human masseter muscle evokes long-lasting mechanical allodynia and hyperalgesia. *Pain* 2003; 104: 241–247.

125. McMahon SB, Bennett DL, Bevan S. Inflammatory mediators and modulators. In Textbook of Pain, ed. SB McMahon, M Koltzenburg, pp. London. Elsevier 2006; 49–72.
126. Lamb K, Gebhart GF, Bielefeldt K. Increased nerve growth factor expression triggers bladder overactivity. *J. Pain* 2004; 5: 150–156
127. Sasaki K, Chancellor MB, Goins WF, Phelan MW, Glorioso JC. Gene therapy using replication-defective herpes simplex virus vectors expressing nerve growth factor in a rat model of diabetic cystopathy. *Diabetes* 2004; 53: 2723–2730
128. Rees DA, Alcolado JC. Animal models of diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2005; 22: 359-370.
129. Malik RA. Current and future strategies for the management of diabetic neuropathy. *Treat Endocrinol* 2003; 2: 389-400.
130. Christianson JA, Ryals JM, McCarson KE, Wright DE. Beneficial actions of neurotrophin treatment on diabetes-induced hypoalgesia in mice. *J Pain* 2003; 4: 493-504.
131. Akkina SK, Patterson CL, Wright DE. GDNF Rescues Nonpeptidergic Unmyelinated Primary Afferents in Streptozotocin-Treated Diabetic Mice. *Exp Neurol* 2001; 167: 173-182.
132. Jarvis B, Coukel AJ. Review of its Therapeutic Use in Painful Diabetic Neuropathy. *Drugs* 1988; 56: 691-698.
133. Benbow SJ, Mac Farlane IA. Painful Diabetic Neuropathy. *Blaiilliere's Clin-Endoc Metab* 1999; 13: 295-308.
134. Erdinç OO. Diyabette A rılı Nöropati Tedavisi. I.Ulusal Diabetik Nörop ati Sempozyumu. (ed: Aynur Özge Mersin Üniversitesi Yayınlarından) 2002; 184-190.
135. Cui JG, Linderoth B, Meyerson BA. Effects of spinal cord stimulation on touch evoked allodynia involve GABAergic mechanisms. An experimental study in mononeuropathic rat. *Pain* 1996; 66: 287-295.

136. Kelly KM. Gabapentin antiepileptic mechanism of action. *Neuropsychobiology* 1998; 38: 139-144.
137. Volmer KO, Von Hodenburg A, Kolle EU. Pharmacokinetics and metabolism of gabapentine in rat, dog and man. *Arzneimittelforschung* 1986; 36: 830 -839.
138. Ojemann LM, Friel PN, Ojeman GA. Gabapentin concentrations in human brain. *Epilepsia* 1998; 9: 694.
139. Calcutt NA. Potential mechanism of neuropathic pain. *Int Rev Neurobiol* 2002; 50: 205-228.
140. Site www.ilacabak.com pregabalin 2008.
141. Anonim. International Association for the study of pain (<http://www.iasp-pain.org/terms>). Eri im tarihi: 1.9.2005.
142. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413: 203-210.
143. Zhang JM, Donnelly DF, Song XJ, Lamotte RH. Axotomy increases the excitability of dorsal root ganglion cells with unmyelinated axons. *J Neurophysiol* 1997; 78: 2790-2794.
144. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 23-37.
145. Fang X, McMullan S, Lawson SN, Djouhri L. Electrophysiological differences between nociceptive and non-nociceptive dorsal root ganglion neurones in the rat in vivo *J Physiol* 2005; 565: 927-943.
146. Harper AA, Lawson SN. Electrical properties of rat dorsal root ganglion neurones with different peripheral nerve conduction velocities *J Physiol* 1985; 359: 47-63.
147. Anonim. Basic Science of Chronic Pain (www.pmrehab.com/pain2.htm). Eri im tarihi 19.6.2005.
148. Fox A, Eastwood C, Gentry C, Manning D, Urban L. Critical evaluation of the streptozotocin model in the rat. *Pain* 1999; 81: 307 -316.

149. Ahlgren SC and Levine JD. Mechanical hyperalgesia in streptozocin diabetic rat is not sympathetically maintained. *Brain Res* 1993; 616: 171-175.
150. Handwerker HO, Kobal G. Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiol Rev* 1993; 73: 639-671.
151. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. *J Physiol* 1995; 483: 747-758.
152. Gilchrist HD, Allard BL, Simone DA. Enhanced withdrawal responses to heat and mechanical stimuli following intraplantar injection of capsaicin in rats. *Pain* 1996; 67: 179-188.
153. Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev* 2001, 53: 597-652.
154. Christianson JA, Ryals JM, Johnson MS, Dobrowsky RT, Wright DE. Neurotrophic modulation of myelinated cutaneous innervation and mechanical sensory loss in diabetic mice. *Neuroscience* 2007; 145: 303-313.
155. Wang Z, Dohle C, Friemann J, Green BS, Gleichmann H. Prevention of high- and low-dose STZ-induced diabetes with D-glucose and 5-thio-D-glucose. *Diabetes* 1993; 42: 420-428.
156. Vitros DT. II Operator's Manual Book. Johnson and Jonson Company, 2003 ; USA.
157. <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search/ProductDetail/SIAL/S0130> .
158. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res* 2001; 50: 536-546.
159. Ahlgren SC and Levine JD. Mechanical hyperalgesia in streptozocin diabetic rat is not sympathetically maintained. *Brain Res* 1993; 616: 171-175.
160. Wuarin B, Zahnd GR, Kaufmann F, Burcklen L and Adler J. Hyperalgesia in spontaneous and experimental animal models of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1987; 30: 653-658.

161. Ahlgren SC, White DM, Levine JD. Increased responsiveness of sensory neurons in the saphenous nerve of the streptozotocin-diabetic rat. *J Neurophysiol* 1992 Dec; 68 (Suppl 6): 2077-2085.
162. Piercy V, Banner SE, Bhattacharyya A, Parsons AA, Sanger GJ, Smith SA, Bingham S. Thermal but not mechanical, nociceptive behavior is altered in the Zucker Diabetic Fatty rat and is independent of glycemic status. *J Diabetes Complications* 1999 May-Jun; 13 (Suppl 3): 163-169.
163. Courteix C, Eschalier A, Lavarenne J. Streptozotocin-induced diabetic rats behavioural evidence for a model of chronic pain. *Pain* 1993; 53: 81-88.
164. Courteix C, Bardin M, Chantelauze C, Lavarenne J and Eschalier A. Study of the sensitivity of the diabetes-induced pain model in rats to a range of analgesics. *Pain* 1994; 57: 153-160.
165. Zhuang HX, Snyder CK, Pu SF, Ishii DN. Insulin like growth factors reverse or arrest diabetic neuropathy effects on hyperalgesia and impaired nerve regeneration in rats. *Exp Neurol* 1996; 140: 198-205.
166. Fox A, Eastwood C, Gentry C, Manning D, Urban L. Critical evaluation of the streptozotocin model in the rat. *Pain* 1999; 81: 307-316.
167. Calcutt NA, Jorge MC, Yaksh TL, Chaplan SR. Tactile allodynia and formalin hyperalgesia in streptozotocin-diabetic rats effects of insulin, aldose reductase inhibition and lidocaine, *Pain* 1996; 68: 293-299.
168. Calcutt NA, Malmberg, AB, Yamamoto T, Yaksh TL. Tolrestat treatment prevents modification of the formalin test model of prolonged pain in hyperglycemic rats, *Pain* 1994; 58: 413-420.
169. Raz I, Hasdai D, Seltzer Z, Melmed RN. Effect of hyperglycemia on pain perception and on efficacy of morphine analgesia in rats. *Diabetes* 1988; 37: 1253-1259.
170. Akunne, SC, Soliman KF. The role of opioid receptors in diabetes and hyperglycemia-induced changes in pain threshold in the rat, *Psychopharmacology* 1987; 93: 167-172.

171. Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wülfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol* 1998; 353: 191-206.
172. McMahon SB, Cafferty WB. Neurotrophic influences on neuropathic pain. Novartis. *Found. Symp* 2004; 261: 68–92.
173. Fukuoka T, Noguchi K. Contribution of the spared primary afferent neurons to the pathomechanisms of neuropathic pain. *Mol. Neurobiol* 2002; 26: 57–67.
174. Apfel SC, Kessler JA. Neurotrophic factors in the therapy of peripheral neuropathy. *Baillieres Clin Neurol* 1995 Nov; 4: 593-606.
175. Apfel SC. Neurotrophic factors in the therapy of diabetic neuropathy. *Am J Med* 2000, 30; 107: 34-42.
176. Heppenstall PA, Lewin GR. BDNF but not NT-4 is required for normal flexion reflex plasticity and function. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 2001; 98: 8107–112.
177. Apfel SC. Neurotrophic factors and diabetic peripheral neuropathy. *Eur Neurol* 1999; 41 Suppl 1: 27-34.
178. Fukuoka T, Kondo E, Dai Y, Hashimoto N, Noguchi K. Brain-derived neurotrophic factor increases in the uninjured dorsal root ganglion neurons in selective spinal nerve ligation model. *J. Neurosci* 2001; 21: 4891–4900.
179. Boucher TJ, Okuse K, Bennett DL, Munson JB, Wood JN, McMahon SB, et al. Potent analgesic effects of GDNF in neuropathic pain states. *Science* 2000; 290: 124–127.
180. Cirulli F, Berry A, Alleva E. Intracerebroventricular administration of brain-derived neurotrophic factor in adult rats affects analgesia and spontaneous behavior but not memory retention in a Morris Water Maze task. *Neurosci. Lett* 2000; 287: 207–210.
181. Cejas PJ, Martinez M, Karmally S, McKillop M, McKillop J. Lumbar transplant of neurons genetically modified to secrete brain-derived neurotrophic factor attenuates allodynia and hyperalgesia after sciatic nerve constriction. *Pain* 2000; 86: 195–210.

- 182.** Eaton MJ, Blits B, Ruitenbergh MJ, Verhaagen J, Oudega M. Amelioration of chronic neuropathic pain after partial nerve injury by adeno-associated viral (AAV) vector-mediated overexpression of BDNF in the rat spinal cord. *Gene Ther* 2002; 9: 1387–1395.
- 183.** Siuciak JA, Wong V, Pearsall D, Wiegand SJ, Lindsay RM. BDNF produces analgesia in the formalin test and modifies neuropeptide levels in rat brain and spinal cord areas associated with nociception. *Eur J Neurosci* 1995; 7: 663–670.
- 184.** Pezet S, Malcangio M, McMahon SB. BDNF a neuromodulator in nociceptive pathways? *Brain Res. Brain Res. Rev* 2002; 40: 240–49.
- 185.** Kerr BJ, Bradbury EJ, Bennett DL, Trivedi PM, Dassen P. Brain-derived neurotrophic factor modulates nociceptive sensory inputs and NMDA-evoked responses in the rat spinal cord. *J Neurosci* 1999; 19: 5138–5148.
- 186.** Thompson SW, Bennett DL, Kerr BJ, Bradbury EJ, McMahon SB. Brain-derived neurotrophic factor is an endogenous modulator of nociceptive responses in the spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 7714–7718.

- 187.** Mannion RJ, Costigan M, Decosterd I, Amaya F, Ma QP. Neurotrophins peripherally and centrally acting modulators of tactile stimulus -induced inflammatory pain hypersensitivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96: 9385–9390.
- 188.** Zhao J, Seereeram A, Nassar MA, Levato A, Pezet S. Nociceptor-derived brain-derived neurotrophic factor regulates acute and inflammatory but not neuropathic pain. *Mol. Cell Neurosci* 2006; In pres.
- 189.** Yajima Y, Narita M, Narita M, Matsumoto N, Suzuki T. Involvement of a spinal brain-derived neurotrophic factor/full-length trkB pathway in the development of nerve injury-induced thermal hyperalgesia in mice. *Brain Res* 2002; 958: 338–346.
- 190.** Coull JA, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M. BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 2005; 438: 1017–1021.
- 191.** Wellmer A, Misra VP, Sharief MK, Kopelman PG, Anand P. A double-blind placebo-controlled clinical trial of recombinant human brain -derived neurotrophic factor (rhBDNF) in diabetic polyneuropathy. *J. Peripher. Nerv* 2001; Syst. 6: 204–210.

6.ÖZGEÇM

1979 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlk ve orta eğitimi Arıcak İlkokul ve Ortaokulu'nda, lise eğitimi Elazığ Lisesi'nde tamamladım. 2003 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. Bir yıl süre ile Palu Devlet Hastanesi'nde çalıştım. 2004 yılında İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda başladığım uzmanlık eğitimi devam ettirmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım. Orta derecede İngilizce bilmekteyim.