

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

**DİABETİK RATLARDA LEVETİRASETAM VE GABAPENTİN
AĞRI YANITLARININ HOT PLATE YÖNTEMİYLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr.Zeynep ATACAN BİNGÖL**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Serpil BULUT**

ELAZIĞ-2008

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

.....**Anabilim Dalı Başkanı**

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

.....

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında göreve başladığım ilk günümünden itibaren bana sonsuz emekleri geçen, tüm bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tez danışmanı hocam Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Doç. Dr. Serpil BULUT' a teşekkür ve minnetlerimi sunarım.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Bülent MÜNGEN hocama her zamanki fedakarlığı, emeği ve eğitimimdeki özverisine daima minnettar kalacağım.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın hocam Doç. Dr. M.Said BERİLGİN'e de daima minnettar kalacağım.

Tez çalışmalarında destek ve yardımını gördüğüm Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Giyasettin BAYDAŞ hocama da şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmalarında destek ve yardımını gördüğüm Fırat Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Öğretim üyesi Prof. Dr. Dursun ŞEN'e teşekkür ederim.

Tez çalışmalarında anlayış ve yardımını gördüğüm sayın Öğretim görevlisi Özden ÖZ ve eşi Bülent ÖZ'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Aileme, onlarla tüm güzelliklere...

ÖZET

DİABETİK RATLARDA LEVETİRASETAM VE GABAPENTİN AĞRI YANITLARININ HOT PLATE YÖNTEMİYLE KARŞILAŞTIRILMASI

Bu çalışmada streptozosin (STZ) ile indüklenmiş diabetik ratlarda, gabapentin (50-100 mg/kg) ve levetirasetamın (LEV, 54 mg/kg ve 170 mg/kg) farklı dozlarının hot plate ağrı eşiği düzeylerine etkileri araştırıldı.

Kırk adet 3 haftalık beyaz wistar rat kullanıldı. Birinci grup 50 mg/kg gabapentin (n=7), ikinci grup 100 mg/kg gabapentin (n=7), üçüncü grup 54 mg/kg levetirasetam (n=7) ve dördüncü grup 170 mg/kg levetirasetam (n=7) uygulanan ratlardan oluşturuldu. Sadece STZ uygulanan beşinci grup (n=7) ve herhangi bir ilaç verilmeyen, içme suyu ve yemle beslenen altıncı grup (n=5) ise kontrol grupları olarak kabul edildi.

Çalışma sonucunda, 100 mg/kg gabapentin kullanılan ikinci grupta ağrı eşiğinin, kontrol ve çalışma gruplarına göre anlamlı düzeyde arttığı gözlemlendi. 50 mg/kg gabapentin, 54 mg/kg ve 170 mg/kg levetirasetam uygulanan gruplarda da ağrı eşiği değerlerinde artış olmakla birlikte, kontrol grubu ile aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeylerine ulaşmadı.

Anahtar Kelimeler: diabetik nöropati, hot plate, gabapentin, levetirasetam

ABSTRACT

COMPARISON OF PAIN RESPONSES TO LEVETIRACETAM AND GABAPENTINE ON DIABETIC RATS BY HOT PLATE METHOD

In this study, we have studied the effects of gabapentin (50 and 100 mg/kg) and levetiracetam (LEV, 54 mg/kg and 170 mg/kg) in two different doses, on the pain threshold levels of diabetic rats induced with streptozosin.

40 white wistar rats which are 3 weeks old were used in the study. In the first group there were rats on which 50 mg/kg gabapentin was administered (n=7); in the second group there were rats on which 100 mg/kg gabapentin was administered (n=7); in the third group there were rats on which 54 mg/kg levetiracetam was administered (n=7); in the fourth group there were rats on which 170mg/kg levetiracetam was administered (n=7); in the fifth there were rats on which only STZ was administered (n=7) and in the sixth group (n=5) there were rats on which no drugs were administered but fed only with water and feed. The fifth and sixth groups are admitted as control groups.

At the end of the experiment, it is obtained that the pain threshold in the second group on which 100 mg/kg gabapentin was administered is found meaningful increased comparison to the controls. Although the groups on which 50 mg/kg gabapentin, 54 mg/kg ve 170 mg/kg levetiracetam administered are found increased pain threshold, but also any meaningful statistical difference is not found comparison to the control group.

Key words: diabetic neuropathy, hot plate, gabapentin, levetiracetam

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1.GİRİŞ	1
1.1. DİABETİK NÖROPATİ	1
1.1.1. Diabetik Nöropatinin Tanımı	1
1.1.2. Diabetik Nöropatinin Prevalansı	1
1.1.3. Diabetik Nöropatinin Patofizyolojisi.....	1
1.1.3.1. Hipergliseminin Diabetik Polinöropati Patogenezindeki Rolü.....	3
1.1.3.2. Diabetik Polinöropati Patogenezinde Polyol Yolu Aktivasyonu	3
1.1.3.3. Diabetik Nöropatide Nörotrofik Faktörler	4
1.1.3.4. Diabetik Nöropatide Vasküler Hipotezler	4
1.1.3.5. Diabetik Nöropatide Otoimmünite	5
1.1.3.6. Proteinlerin Nonenzimatik Glikozilasyonu ve AGE oluşumu	5
1.1.3.7. Diabetik Polinöropatide Glukoz Otoksidasyonu	5
1.1.4. Diabetik Nöropatinin Sınıflandırılması	5
1.1.5. Diabetik Nöropati Kliniği	7
1.1.5.1 Distal simetrik polinöropatiler	7
1.1.5.3. Trunkal nöropati (radikülopati).....	7
1.1.5.4. Kranial nöropatiler.....	7
1.1.5.5. Tuzak nöropatiler.....	8
1.1.5.6. Otonom nöropati.....	8
1.1.6. Diabetik Nöropatide Tanı	8
1.1.6.1. Diabetik nöropati tanısında kullanılan testler	8
1.1.7. Diabetik Nöropatide Tedavi.....	9
1.2. NÖROPATİK AĞRI	9

1.2.1. Nöropatik Ağrının Tanımı	9
1.2.2. Nöropatik Ağrı Nedenleri	10
1.2.3. Nöropatik Ağrı Kliniği	10
1.2.4. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları	12
1.2.4.1. Periferik Mekanizmalar.....	12
1.2.4.2. Santral Mekanizmalar	13
1.2.5. Nöropatik Ağrı Tanısı.....	14
1.3. NÖROPATİK AĞRIDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ	16
1.4. LEVETİRASETAM.....	17
1.5. GABAPENTİN	17
1.6. DİABETİK RATLARDA AĞRILI NÖROPATİ	18
1.7. HOT PLATE TESTİ	20
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
2.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	23
3. BULGULAR.....	24
3.1. Kan şekeri ölçümleri	24
3.2. Hot plate ile ağrı eşiği değerleri.....	25
4. TARTIŞMA.....	33
5. KAYNAKLAR	39
6. ÖZGEÇMİŞ	51

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Diabetik nöropatide olası sorumlu mekanizmalar.....	2
Tablo 2. Diabetik nöropatinin sınıflandırılması.....	6
Tablo 3. Periferik ve santral nöropatik ağrı nedenleri.....	11
Tablo 4. Olası analjezik ilaçlar ve etki mekanizmaları	19
Tablo 5. Diabetik AR'ların haftalık ortalama kan şekeri değerleri (mg/dl).....	24
Tablo 6. I. gruptaki AR'ların hot plate ağrı eşiği değeri (sn)	26
Tablo 7. II. gruptaki AR'ların hot plate ağrı eşiği değeri (sn).....	26
Tablo 8. III. gruptaki AR'ların hot plate ağrı eşiği değeri (sn).....	27
Tablo 9. IV. gruptaki AR'ların hot plate ağrı eşiği değeri (sn)	27
Tablo 10. V. gruptaki AR'ların hot plate ağrı eşiği değeri (sn).....	28
Tablo 11. VI. gruptaki AR'ların hot plate ağrı eşiği değeri (sn)	28
Tablo 12. AR'larda grupların ortalama ağrı eşiği değerleri (sn).....	29

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Polyol yolunun şeması	3
Şekil 2. Harvard hot plate analjezimetresi	20
Şekil 3. Gabapentin alan grupların kendi arasında ve kontrol gruplar ile karşılaştırması	29
Şekil 4. LEV alan grupların kendi arasında ve kontrol grupları ile karşılaştırması	30
Şekil 5. Gabapentin ve LEV alan grupların karşılaştırması.....	31
Şekil 6. Çalışma ve kontrol gruplarının haftalık ortalama vücut ağırlıklarının (g) karşılaştırılması	31

KISALTMALAR LİSTESİ

AGE	: Advanced Glikosylation End Product
AR	: Albino Rat
BDNF	: Beyin-derived nörotrofik faktör
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
Glu	: Glutamat
LANSS	: Leeds Assesment of Neuropathic Symphoms and Signs
LEV	: Levetirasetam
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat indirgenmiş hali
NGF	: Sinir büyüme faktörü
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
PGE2	: Prostaglandin E2
PNP	: Periferik Nöropati
PS	: Periferal sensitivasyon
SP	: Substans P
STT	: Spinotalamik trakt
STZ	: Streptozosin
TRPV1	: Transiyen reseptör potansiyel vaniloid 1
VAS	: Visual analog scala
TRPM8	: Transiyen potansiyel reseptör melastatin aile üyesi 8
TRPA1	: Transiyen reseptör potansiyel üyesi 1

1.GİRİŞ

1.1. DİABETİK NÖROPATİ

1.1.1. Diabetik Nöropatinin Tanımı

Diabetik nöropati, diabetes mellitus varlığında oluşan, periferik sinir sisteminin somatik veya otonom bölümlerinin klinik veya subklinik olarak tespit edilebilir bir bozukluğudur (1-3). Nöropati, diabetli hastaların yaklaşık % 23-28'inde görülür (4). Nöropati gelişme riski tip 2 diabet, yaş, diabet süresi ve diabete bağlı oluşan medikal komplikasyonlar (renal ve kardiyovasküler hastalık) ile artar. Periferik nöropati, kan şekeri kontrolü iyi olan yaşlı diabetli hastalarda bile yaygın görülür. 60 yaşından büyük tip 2 diabetli hastaların % 50'den fazlasında periferik nöropati görülür (2).

1.1.2. Diabetik Nöropatinin Prevalansı

Diabetik nöropatide prevalans, tanıyı desteklemek için kullanılan diagnostik kriterlere bağlıdır. Prevalansın %10 ile %100 arasında değiştiğini bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte tüm dünyada kabul edilen değer %50'dir. Yapılan birçok prospektif çalışma nöropati prevalansının hastalığın süresiyle arttığını göstermiştir (5).

1.1.3. Diabetik Nöropatinin Patofizyolojisi

Diabetik nöropati patogenezinde birçok mekanizma öne sürülmüştür. Bunlar: direkt sinir hasarı yapan metabolik süreçler, endonöral mikrovasküler hasar, otoimmün inflamasyon ve azalmış nörotrofik destek (6). Tablo 1' de diabetik nöropati patogenezinde sorumlu mekanizmalar özetlenmiştir (3,7).

Tablo 1. Diabetik nöropatide olası sorumlu mekanizmalar

A. Metabolik etyolojiyi düşündüren bozukluklar

Sorbitol birikimi

- Serbest radikallerin artışı

İntraaksonal proteinlerin sentez ve taşınma hızında düşme

- Sinir Na-K ATPaz' ında azalma

Protein kinaz C aktivasyonu

Arka kök ganglionuna azalmış aminoasit girişi

Myelin glikolipid ve aminoasit girişinin azalması

Periferik sinirde non-enzimatik protein glikozilasyonun artması

Aşırı glikojen birikimi

Sinir hipoksisi

İnozitol-lipid mekanizmasında bozukluk

B. Vasküler etyolojiyi düşündüren bozukluklar

Bazal membran kalınlaşması

Endotelial hücre şişmesi ve proliferasyonu

Tıkayıcı trombüsler

Kapillerlerin kapanması

Epinöral damar ateroskleroza

Azalmış eritrosit yapısı eksikliği

C. Diğerleri

Artmış sinir ödemi

Artmış kan sinir permeabilitesi

Azalmış endojen sinir büyüme faktörü

İnsülin yetmezliği

1.1.3.1. Hipergliseminin Diabetik Polinöropati Patogenezindeki Rolü

Diabetes Control and Complications Trial isimli klinik çalışma kan şekerinin sıkı kontrol altına alan yoğun insülin tedavisinin diabetik nöropati gelişme riskini 5 yılda % 64 oranında azalttığını göstermiştir (8). Bu bulgu kontrolsüz hipergliseminin nöropatiye yol açtığına kuvvetli kanıttır. Progresif sinir harabiyeti hiperglisemi süresi ve şiddeti ile ilişkilidir. Streptozosin (STZ) ile diabet oluşturulan farelerde kötü metabolik kontrol ile 2-3 haftada diffüz distal sinir kaybı ve multipl proksimal sinir infarktları geliştiği gösterilmiştir (9).

1.1.3.2. Diabetik Polinöropati Patogenezinde Polyol Yolu Aktivasyonu

Hiperglisemi nedeniyle bu yolun aşırı aktivasyonu sonucu glukoz aldoz redüktaz enzimi tarafından sorbitol ve fruktoza dönüşür. Hücre içinde sorbitol birikimi myoinozitol ve taurinin azalmasına, bu da Na-K ATP'az aktivitesi azalmasına ve sinir ileti hızının düşmesine neden olur (10). Şekil 1'de polyol yolu şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1. Polyol yolunun şeması.

Aldoz redüktaz enzim aktivitesindeki artışı ile nikotinamid difosfataz (NADPH) deposu azalır. NADPH bağımlı diğer enzim aktiviteleri, özellikle glutatyon azalması sonucu endotelial hücrelerin oksidatif hasara özellikle hidrojen peroksit duyarlılığı artar. Aldoz redüktaz inhibitörleri uygulayarak diabetik nöropatiyi tedavi etmeyi amaçlayan çalışmalar yüz güldürücü olmamıştır.

1.1.3.3. Diabetik Nöropatide Nörotrofik Faktörler

Sinir büyüme faktörü (NGF) ilgili sinirde oluşan hasara cevap olarak sentezlenir ve retrograd aksonal transportla sinir hücre gövdesine ilerler. Hayvan deneylerinde ve diyabetik hastalar üzerindeki çalışmalarda NGF salınımının azaldığı ve aksonal transportun bozulduğu gösterilmiştir. NGF ekspresyonunun azalması ve ince lif nöropatisi arasında ilişki bulunmuştur (9).

Nörotrofik faktörlerle nöropatinin önlenmesini amaçlayan prelinik çalışmalar olumlu olsa da birbiri ile uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir (8).

1.1.3.4. Diabetik 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 demyelinizasyona da neden olur.

1.1.3.5. Diabetik Nöropatide Otoimmünite

Tip 1 diyabette adacık hücre antijenine karşı oluşan otoantikolar hastalığın başından itibaren azalmasına rağmen, nöropatisi olan hastalarda yüksek titrede belirlenmiştir. Bu nedenle diabetik nöropati etyopatogenezinde otoimmünitenin rolü olduğu düşünülmektedir (11).

1.1.3.6. Proteinlerin Nonenzimatik Glikozilasyonu ve AGE oluşumu

Hiperglisemi; kovalent, nonenzimatik glikozilasyon sonucunda proteinlerden ilerlemiş glikasyon son ürünleri (Advanced Glikosylation End Product, AGE) oluşmasına neden olur. AGE birikimi ile nitrik oksit aktivitesinde azalma, sitokin ve büyüme faktöründe artış, endotelyal disfonksiyon, azalmış sinir kan akımı ve iskemiyle ilişkilidir.

1.1.3.7. Diabetik Polinöropatide Glukoz Otooksidasyonu

Glukoz otooksidasyonu oksidatif stresi artırır. Eser miktardaki serbest demir ve bakır gibi metallerle katalize edilerek reaktif oksijen radikal oluşumuna neden olur (5). Serbest radikaller mikrovasküler hasarla sinir iletiminde yavaşlamaya neden olur (9).

1.1.4. Diabetik Nöropatinin Sınıflandırılması

Diabetik nöropatinin sınıflandırılması 1988 yılında San Antonio'da düzenlenen diabet konferansında gerçekleştirilmiş ve Tablo 2'de görüldüğü gibi sınıflandırılmıştır.

Tablo 2. Diabetik nöropatinin sınıflandırılması

A. Subklinik nöropati	B. Klinik nöropati
1. Anormal diagnostik testler a. Sinir ileti hızında azalma b. Uyarılmış kas veya sinir aksiyon potansiyelinin azalması	1. Yaygın nöropati a) Distal simetrik sensorimotor polinöropati (İnce lif nöropatisi, Kalın lif nöropatisi,Karışık tip) b)Otonom nöropati (Anormal pupil fonksiyonu, Sudomotor fonksiyon bozukluğu, Genitoüriner otonomik nöropati [Mesane fonksiyon bozukluğu, Seksüel fonksiyon bozukluğu]) c)Gastrointestinal otonomik nöropati (Mide atonisi, Safra kesesi atonisi, Diabetik ishal, Hipogliseminin varlığından habersizlik, Kardiyovasküler otonomik nöropati, Hipoglisemik habersizlik)
2. Anormal kantitatif duyu testi a)Vibrasyon-dokunma b)Sıcak-soğuk testi	2. Fokal nöropati a)Mononöropati b)Mononöropati multipleks c)Radikülopati (L2, L3, L4 kökleri; diabetik amyotrofi, T4-T12 kökleri; diabetik 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	

1.1.5. Diabetik Nöropati Kliniği

1.1.5.1. Distal simetrik polinöropatiler:

Diabetik nöropatinin en sık raslanan klinik tipidir. Sıklıkla alt ekstremitelerde simetrik duyu kaybı ile karakterizedir (9). İnce lif tutulumunda daha ziyade alt ekstremitelerde hakim ağrı ve paresteziler vardır. Kalın lif tutulumunda vibrasyon-pozisyon duyu bozukluğu, duyuusal ataksi ve ağrılı veya ağrısız ayak ülserleri ortaya çıkar. Mikst ve otonom tutulumda ağrı-ısı duyusu kaybı, Charcot eklemi, ağrısız mesane retansiyonu ve Argyll-Robertson pupili oluşur (diabetik psödotabes). Diabetik periferik otonomik nöropati ile birlikte periferik vasküler hastalık, travmatik ayak ülserine yol açar (13).

1.1.5.2. Proksimal diabetik nöropati (diabetik amyotrofi):

Akut veya subakut, gürültülü, sıklıkla asimetric başlangıçla dikkati çeker. Genellikle bir alt ekstremitede, örneğin kalça ya da uylukta şiddetli ağrı ile başlar ve günler içerisinde kuvvetsizlik ve atrofi görülür. Akut ağrıyı izleyen proksimal ve distal zaaf ile giden klinik tablo birçok kere kompresif santral radikülopati ile karışır (9).

1.1.5.3. Trunkal nöropati (radikülopati):

Tek taraflı, asimetric olarak sinir kökünün etkilendiği bir sensoriyel nöropatidir. Bazen gövde üzerinde bant tarzında ağrı ve nadir olarak karın kaslarında segmenter atoni ile seyreder. İç organ kökenli ağrılar ve herpes zoster enfeksiyonu ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

1.1.5.4. Kraniyal nöropatiler:

Akut başlangıçlı 3 ve 6.sinir felçleri genellikle ileri yaşlarda glisemi kontrolü kötü olan hastalarda ortaya çıkar. Göz çevresinde şiddetli ağrı ile başlar. Aylar

içerisinde spontan ve tam düzelme gösterir. Diabetik 3. sinir felcine genellikle pupilla katılmaz.

1.1.5.5. Tuzak nöropatileri:

Median, radial, ulnar, lateral kütanöz ve ana peroneal sinirlerde kompresyon riski yüksektir.

1.1.5.6. Otonom nöropati:

Postural hipotansiyon en sık bulgudur. Sistolik ve diastolik kan basıncındaki düşmeyi ayakta ani gelişen kompensatuar taşikardi izlemez. Kardiak sempatik sisteme ait ağrı lifleri tutulabileceğinden sessiz myokard enfarktüsü oluşabilir. Genitoüriner tutulumla atonik mesane, taşma inkontinansı, impotans, ejakülasyon yetersizliği, azalmış vajinal salgılama olur. Gastrointestinal tutulumda özofagus peristaltizm bozukluğu, gastrik hipomotilite, pilorospazm, kabızlık, diyare olur. Pupillerde otonomik tutulum sonucu miyozis ve ışığa duyarsızlık ile sonuçlanan Argyll-Robertson pupili gelişir.

1.1.6. Diabetik Nöropatide Tanı:

Nöropati tanısında dikkatli nörolojik muayene ve tam bir medikal anamnez oldukça önemlidir. Klinik bulgularda olası subjektif yanıtların dışlanması için elektrodiagnostik testler, nicel duyu, otonomik fonksiyon ve morfometrik testlerle desteklenir (9,12)

1.1.6.1. Diabetik nöropati tanısında kullanılan testler:

Nicel testler: Vibratuar, proprioseptif, dokunma, ağrı ve pozisyon duyuları duysal değer olarak değerlendirilir. Motor sistem nörolojik muayene yoluyla incelenir. Bu testlerin duyarlılığı düşük ve değişkendir.

Cilt duyarlılığının belirlenmesi, sensoriyel eşiğin belirlenip sonraki değerlerle mukayesesini sağlar. Sensoriyel muayenede uygulanan vibrasyon 120-200 Hertz

olarak hissedilir. Sensitivitesi % 73'tür. Subklinik vakaların belirlenmesinde tercih edilir. Bu muayenelerle ısı ve dokunma duyuları değerlendirilir (14).

Elektrofizyolojik testler: Diabetik nöropatide en sık iki elektrodiagnostik yöntem kullanılır. Bunlar sinir ileti hızı ve konvansiyonel iğne elektromyografisidir. Diabetik nöropatinin erken döneminde olguların yaklaşık % 30'unda denervasyon potansiyelleri pozitif olabilir. Hastalığın daha kronik gidişinde ise hafif ya da orta derecede motor ünite potansiyelleri sürelerinde artış gözlenebilir. Duysal sinir hasarını da elektrofizyolojik olarak değerlendirmek mümkündür (15).

Rutin olarak kullanılmayan ancak yapılan tüm konvansiyonel yöntemlere rağmen tanı konamayan hastalarda sural sinir biyopsisi yapılabilir

1.1.7. Diabetik Nöropatide Tedavi:

Diabetik nöropati tedavisinde en etkin yöntem glisemi kontrolüdür. Aldoz redüktaz inhibitörleri, myoinozitol, aminoguanidin türevleri ve pentoksifilin spesifik tedavilerdir (14). Diabetik nöropatinin ağrı, otonom bozukluklar ve duyu kaybı gibi semptomlara yönelik tedavileri özel bir önem taşır. Nöropatik ağrıda ağrı tedavisinde en çok farmakoterapiden faydalanılır. İlaçlar titre edilerek verilmelidir. Nöropatik ağrı farmakoterapisinde ilk seçilecek ilaç trisiklik antidepresanlardır. İkinci sırada karbamazepin, gabapentin, tramadol ve sonra meksiletin, fenitoin denenebilir. Topikal tedavide ise kapsaisin, lidokain, prilokain, transkütanöz sinir stimülasyonu da kullanılabilir.

1.2. NÖROPATİK AĞRI

1.2.1. Nöropatik Ağrının Tanımı

Nöropatik ağrı, sinir hasarı sonrasında santral sinir sistemi veya periferik sinir sisteminde oluşan multipl patofizyolojik değişikliklerin sonucunda meydana gelir (16). Prevalansı populasyonda % 2-4 arasındadır (17). Hasarlanmış periferik sinir lifleri santral sinir sistemine yoğun ve uzamış ektopik input gönderir. Bazı vakalarda

dorsal boynuz nöron eksitabilitesinde sekonder değişiklikler de görülebilir (18). Travmatik sinir hasarından kaynaklanabileceği gibi, sinir sistemini tutan zona, polinöropati, inme, multiple skleroz veya siringomyeli gibi pek çok hastalığa eşlik edebilir.

1.2.2. Nöropatik Ağrı Nedenleri

Nöropatik ağrıda fizyopatolojik mekanizmalar; periferik ve santral mekanizmalar olmak üzere iki gruba ayrılır. Periferik mekanizmalar; ektopik değarj, nosiseptör sensitizasyonu, lifler arası anormal etkileşim, katekolaminlere artmış duyarlılık olarak tanımlanmaktadır ve tüm mekanizmalar primer afferentlerde değişikliklere bağlıdır. Santral mekanizmalar ise; duyuşal yolların irritasyonu, sempatik sistem irritasyonu, hipotalamik bozukluk, inisi inhibitör mekanizmaların kaybı ve alternatif sekonder çıkıcı yolların aktivasyonu olarak tanımlanabilir (19,20).

Nöropatik ağrı etyopatogenezinde rol oynayan santral ve periferik nedenler Tablo 3' de özetlenmiştir.

1.2.3. Nöropatik Ağrı Kliniği

Nöropatik ağrıda duyulan ağrı, spontan veya uyarılan ağrı şeklinde olabilir. Herhangi bir uyaran olmaksızın spontan ortaya çıkan ağrı, allodini olarak ifade edilir. Allodini oluşumunda A-beta liflerinin santral sensitizasyonu, reorganizasyonu, inhibitör kontrollerin kaybı ve nosiseptörlerin periferik sensitizasyonu rol oynayan mekanizmalardan bazılarıdır (19,21). Keskin ağrı, vurucu ağrı, elektrik çarpması şeklinde ağrı, sürekli ağrı, yanıcı ağrı, künt ağrı veya zonklayıcı ağrı şeklinde kendini gösterebileceği gibi karıncalanma ve uyuşma (parestezi), hiperaljezi gibi rahatsız edici bir duyum olarak da ortaya çıkabilir. Dizestezi cilt veya cilt altına yayılım gösterir. Özellikle diabetik polinöropatide küçük lif tutuluşuyla ilişkilidir. Sinir kılıfı innervasyonundan sorumlu liflerin fizyolojik uyarımına bağlı artmış ateşlenme söz konusudur. Bunların dışında arka kök ganglionunda hasarlı afferent hücre gövdelerinin spontan aktivitesi-artmış mekanosensitivitesi, kalın myelinli liflerin ve küçük myelinsiz C liflerinin segmental inhibisyon kaybı (kapı kontrol hipotezi),

myelinli aksonların demyelinize kısımlarından doğan ektojik deşarjlar gibi mekanizmalar söz konusudur.

Tablo 3. Periferik ve santral nöropatik ağrı nedenleri

Periferik nöropatik ağrı nedenleri	Santral nöropatik ağrı nedenleri
Akut demiyelinizan PNP	Spinal stenoza bağlı kompresif myelopati
Beslenme yetersizliğine bağlı nöropatiler	Postradyasyon miyelopati
Kronik inflamatuvar demiyelinizan PNP	HIV myelopatisi
Ağrılı diabetik nöropatiler	Poststroke ağrı
Fantom ekstremite ağrıları	Multiple skleroz ile ilintili ağrı
Kemoterapiye bağlı PNP	Posttravmatik omirilik hasarı ağrısı
Postherpetik nevralji	Parkinson hastalığı ile ilintili ağrı
Kompleks bölgesel ağrı sendromu	Siringomyeli
Postradyasyon pleksopatisi	Post- iskemik miyelopati
Tuzak nöropatileri	
Radikülopati	
HIV duysal nöropati	
Toksik nedenli nöropatiler	
İatrojenik nöraljiler	
Trigeminal nevralji	
Tümörün sinire bası veya infiltrasyonu	
Posttravmatik nevraljiler	

1.2.4. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları

1.2.4.1. Periferel Mekanizmalar

Periferel sinir hasarından sonra proksimal sinir gövdesinde nöroma gelişir ve bunlar aksonlardan oluşan myelinsiz C-liflerini içerir (19,20). Elektrofizyolojik çalışmalarda hasarlanan aksonlardan oluşan C-liflerinin spontan aktivite, anormal eksitabilite ve kimyasal, termal, mekanik stimüslara artmış sensitivite gösterdiği tespit edilmiştir. Bu fenomen literatürde periferel sensitivasyon (PS) olarak adlandırılır (21,22). PS nosiseptif primer afferentlerdeki spesifik voltaj kapılı Na kanallarının upregülasyonu ile ilişkilidir (20). Yapılan çalışmalarda tip 3 embriyonik Na kanalını kodlayan m-RNA düzeylerinin artarak regüle olduğu gösterilmiştir (23). Na kanallarındaki anormal ekspresyon hiperekstabiliteye neden olur. Na kanallarının kümeleşmesi sadece sinirin hasarlandığı bölgede olmaz, uzaktaki sağlam arka kök ganglionunda da oluşur (24).

Hasarlanan sinir liflerinde, sitokinler (örneğin tümör nekroze edici faktör-alfa TNF- α), prostoglandinler, bradikinin ve sempatik sinir sistemi transmitterleri gibi endojen maddelere anormal yanıt mevcuttur. Sempatik kökenli ağrının, C-nosiseptörlerin adrenerjik sensitizasyonunun bir sonucu olması muhtemeldir. Normal sinir terminalleri arka kök ganglionuna aksonal transportla iletilen madde aracılı sinyal alır ve gen transkripsiyonu ile protein sentezini modifiye eder. Sinir hasarından sonra oluşan dallar bu molekülleri alamaz ve kompleks sinyal mekanizmaları cAMP bağımlı protein kinaz, Ca⁺²/fosfolipid bağımlı kinaz gen transkripsiyonunu indükler (20). Kodlanan bir protein olan c-jun gen transkripsiyonunda rol oynar. Hayvan çalışmalarında sinir hasarından 1 gün sonra c-jun indüksiyonu gösterilmiştir. C-jun birçok genin transkripsiyonunda rol oynar (22). Fantom ağrılarında, kesilen sinirlerden elde edilen mikroelektrod kayıtlarında hayvanlardaki bulgularla uyumlu olarak, nöroma formasyonu ve spontan afferent deşarj artışı olduğu gözlenmiştir (18,25). Fantom ekstremite ağrısı olan ampute hastaların yanıcı ağrı ve elektrik şoku benzeri hislerden yakınmalarının sebebi, primer aferent C-liflerindeki ektopik ateşlenmedir.

Voltaja bağılı sodyum kanalları klinik çalışmalarda etkinliği gösterilmiş olan lidokain, lamotrijin ve karbamazepin ile bloke edilebilir(24).

Vaniloid reseptörler (TRPV1) nosiseptif aferent liflerde yoğundur ve fizyolojik olarak ısıya duyarlıdır (26). Kırmızı biberde bulunan kapsaisin ile aktive olur. STZ ile diyabet oluşturulan farelerde hasarlı aferentlerde TRPV1 ekspresyonunda azalma, hasarlanmamış C ve A liflerinde ise artma gözlenmiştir. Spontan yanıcı ağrı ve sıcak hiperaljesisinde, kısmi olarak TRPV1 agonistlerine ve histamine karşı primer aferent C-liflerinde sensitizasyon olduğu gösterilmiştir (27-30).

Soğuca duyarlı bir iyon kanalı olan TRPM8 kanalı 8-28 derece arasında aktive olur (31) ve mentole hassastır. Alt gruplardan TRPA1 ise daha düşük ısıda aktive olur. Eksojen ligandı tarçın yağı, hardal yağı ve karaturpun bir bileşeni olan sinamaldehyttir. Periferik sinir hasarında soğuk allodinisi gelişen farelerin arka kök ganglionunda bu iyon kanallarının ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (32). Bir kemoterapi ilacı olan oksaliplatin enjeksiyonundan sonra soğuk hiperaljisi gelişmesi periferik sensitizasyona bağlıdır (33).

1.2.4.2. Santral Mekanizmalar

Spinotalamik trakt (STT) çıkan ana nosiseptif yoldur. Sinir hasarı sonrası primer nosiseptörlerden (periferik sensitizasyon) çıkan spontan aktivite sonucu olarak, STT nöronları reseptör alanını genişleterek taktil stimulusun da dahil olduğu tüm afferent impulslara yanıt verir (20,22). Bu durumda A- beta düşük eşikli mekanoreseptörler STT nöronlarını uyarmak için aktifleşir. Bu fenomen santral sensitizasyon olarak adlandırılır (20,22,34,35). Primer nosiseptör afferent terminallerinden glutamat (Glu), p maddesi veya substans P (SP) ve beyin-derived nörotrofik faktör (BDNF) salınır. Glu, AMPA ve NMDA reseptörlerine, SP-BDNF ise nörokinin-1 (NK1) ve tirozin-kinaz reseptörüne bağlanır. Reseptörler ve nörotransmitterler arasındaki etkileşim hücre içi Ca ve cAMP konsantrasyonunu arttırarak protein kinazları aktive eder (34,35). Protein kinazlar gen transkripsiyonunu (c-fos, c-jun) sağlayan bu sinyal kaskadında rol oynar. Periferik sensitizasyon gibi santral sensitizasyonda da Na kanal ekspresyonu demonstre

edilmiştir. Santral sensitizasyon NMDA reseptörlerini, voltaja bağlı N-kalsiyum kanallarını ve Na kanallarını kapsamaktadır. NMDA reseptör antagonistlerinin, kalsiyum kanalı modüle eden antikonvülzanların (gabapentin ve pregabalin) ve sodyum kanal blokerlerinin nöropatik ağrıyı gidermeleri de santral sensitizasyon görüşünü destekler. Santral sensitizasyonun altında yatan mekanizmaya sitokin ve prostaglandinlerin de dorsal boynuz düzeyinde katıldığını gösteren kanıtlar vardır (20,22,34,35).

Dorsal boynuz nöron eksitabilitesinde affarent sinyal kaybına bağlı önemli değişiklikler ortaya çıkar. Soğuk ağrısı, soğuğa duyarlı nosiseptif C lifleri ile taşınırken, soğuk uyarı genellikle soğuğa duyarlı A-delta lifleri ile santral olarak iletilir. Soğuğa duyarlı A-beta liflerinin selektif bloğu, normalde bu liflerin aktivasyonuna eşlik eden C-nosiseptörlerindeki iletimde inhibisyonun kalkmasına yol açar (disinhibisyon). Polinöropatili hastalarda A-delta akson kaybı ve korunmuş C lifleri tariflenmiştir (36). Bu hastalarda üçlü soğuk sendromu mevcuttur: soğuk hipoestezisi, soğuk deri ve soğuk hiperaljezisi. Dorsolateral talamus infarktları medial talamustan geçen nosiseptif sistemi santral olarak engeller. Duyarlılaşmış arka boynuz nöronlarıyla iletişim içinde olan düşük eşikli A-beta mekanoreseptörlerinin aktivasyonu mekanik allodiniden sorumludur. STT nöronlarındaki postsinaptik reseptör kaybıyla presinaptik masif deafferansiasyon bir süpersensitiviteye yol açar ve bu durum santral spinal segmental duyarlılaşma olarak kabul edilir (28,36).

1.2.5. Nöropatik Ağrı Tanısı

Fizik Muayene ve Anamnez: Fizik muayene ve anamnezle ağrının lokalizasyonu, dağılımı ve tipi ile eşlik eden diğer patoloji bulguları ayrıntılı değerlendirilir. Nöropatik ağrıyla ilgili semptomlar sorgulanabilir. Elde edilen verilerle santral veya periferik ayrımı yapılabilir.

Semptomlar

Nöropatik ağrının semptomları periferik nöropatinin “pozitif” semptomları biçiminde değerlendirilir. Nöropatide “negatif” semptomlar uyuşma, fizik muayenede duyu kaybı ile ilişkilidir. Nöropatik ağrı, değişik şekillerde kendini

gösterebilir. Keskin ağrı, vurucu ağrı, elektrik çarpması şeklinde ağrı, sürekli ağrı, yanıcı ağrı, künt ağrı veya zonklayıcı ağrı şeklinde olabileceği gibi, karıncalanma ve uyuşma (parestezi) gibi rahatsız edici duyum olarak da ortaya çıkabilir. Ağrının şiddeti hafiften dayanılmaz şiddetliye dek değişken olabileceği gibi aynı kişide gün içinde de büyük değişkenlik gösterebilir (37). Ağrının zamansal seyri sabit ve sürekli olabileceği gibi saplanıcı şekilde de olabilir veya her ikisi birlikte bulunabilir.

Nöropatik ağrıya eşlik eden başlıca semptomlar şunlardır:

Hiperaleji: Normalde ağrılı olan uyarana karşı verilen yanıtın artmasıdır.

Allodini: Normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrıya neden olmasıdır.

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

Hipoestezi: Özel duyular haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın azalmasıdır

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

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

Hiperpati: Tekrarlanan uyarılara karşı eşğin düşerek cevabın artmasıdır (38-39).

Elektronöromyografi: Motor ve duysal ileti hızları ile kalın myelinli motor aksonların fonksiyonlarının değerlendirilmesinde birleşik kas aksiyon potansiyel ölçümleri yapılabilir (39,40).

Otonomik testler: Otonom sinir sisteminin değerlendirilmesinde klinik testler (postural kan basıncı ve nabız değişiklikleri, elektrokardiyografideki R-R interval ölçümleri, valsalva manevrası, isometrik egzersizle kan basıncı değişiklikleri, 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.

Histopatolojik yöntemler: Özellikle sural sinir biyopsisi ve cilt biyopsisi tanısal açıdan başvurulacak yöntemlerdendir.

Radyolojik inceleme: Periferik ve santral nedenlerin ayırımında manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir.

Ağrı ölçekleri: Hastayı poliklinik şartlarında takip etmek, nöropatiye bağlı ağrı ve duyuşsal değişiklikler ile bunun kognitif ve davranışsal yansımaları ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesini incelemek amacıyla değişik ağrı ölçekleri kullanılabilir (41).

Bu ölçekler tek boyutlu (visual analog scala, VAS) veya çok boyutlu (McGill ağrı anketi, Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs-LANSS) olabilir. Tek boyutlu ölçekler ağrı şiddeti ve tedaviye yanıtı ölçmede kullanılan ölçeklerdir. 4 puanlı Likert ağrı ölçeği (yok, hafif, orta, şiddetli), 5 puanlı Likert ağrı ölçeği (yok, hafif, orta, şiddetli, çok şiddetli) veya 0-100 mm arası değişen VAS ağrı ölçeği veya 0-10 puan arasında değişen Sayısal Değerlendirme Ölçeği (numeric rating scale, NRS) örnek olarak verilebilir. Bu ölçekler kısa zamanda kolay uygulanabilir subjektif ölçeklerdir.

McGill ağrı anketi (McGill Pain Questionnaire, MPQ), nöropatik ağrı ölçeği (Neuropathic Pain Scala, NPS), yaşam kalitesi ölçümü (Quality of life, QOL-Measures) gibi çok boyutlu ölçekler ise bilişsel, kognitif ve davranışsal açıdan sorgular. LANSS ağrı ölçeği nöropatik-nosiseptif ağrı ayırımında kullanılan geçerli, kolay uygulanabilir bir testtir.

Ağrı ile ilgili 5 değerlendirme sorusu, 23 numara enjektör iğnesiyle uygulanan duyu ölçümü, pamuk ile yapılan allodini araştırması şekline iki klinik test olup 24 puanlık bu testte 12 ve üzeri puanlar nöropatik ağrıyı destekler.

1.3. NÖROPATİK AĞRIDA TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Nöropatik ağrı tedavisinde nonfarmakolojik tedavi etkinliği sınırlıdır. Egzersiz, transkütanöz elektrik sinir stimülasyonu, perkütanöz elektrik sinir stimülasyonu, kademeli motor tanımlama, bilişsel-davranışsal terapi veya

destekleyici psikoterapi gibi konservatif yaklaşımların faydaları bazı yayınlarda bildirilmiştir (42).

Farmakolojik tedavide antidepresanlar, antikonvülzanlar, opioid analjezikler, MMDA antagonistleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, topikal ajanlar (lidokain), meksiletin, karbamazepin, kapsaisin, levodopa, pregabalin, kalsiyum kanal blokerleri, P maddesi, nörokinin antagonistleri, bradikinin reseptör antagonistleri veya bunların kombinasyonları kullanılabilir (43-48).

1.4. LEVETİRASETAM

Pirolidin asetamidin rasemik S-enantiomer yeni bir antiepileptik ajandır. Klasik antikonvülzanlara zıt olarak, levetirasetam (LEV) maksimal elektroşok ve pentilentetrazol gibi hayvan akut nöbet modellerinde antikonvülzan aktiviteyi azaltmak için en yaygın kullanılan ajandır. Bunun yanında kronik epilepsi modellerinde antiepileptojenik aktiviteye ve nöbet koruyucu özelliğe sahiptir (49,50). Plazma eliminasyon yarı ömrü 8-9 saattir ve yaklaşık % 66'sı böbreklerden değişmeden atılır, % 25'i inaktif metabolitlerine hidrolize olur. P450 mikrozomal enzim sisteminin biyotransformasyonunda rol oynamamaktadır (49).

Nöropatik ağrı yapılan hayvan modellerinde LEV'in etkili olduğunu gösteren sonuçlar bulunmuştur (49). Levetirasetamın epilepsi ve nöropatik ağrıdaki etki mekanizmaları hakkındaki bilgiler halen netleşmemiştir. LEV'in santral sinir sistemindeki membranlarda bağlanma bölgeleri vardır ve valproat, karbamezapin ve fenitoin gibi antiepileptik ajanların LEV'in bağlanmasını etkilemediği bildirilmiştir (51,52).

LEV'in yan etkileri nadir gözlenmekle beraber halsizlik, yorgunluk, koordinasyon sorunları, baş ağrısı, unutkanlık, huzursuzluk, ajitasyon, el ve ayaklarda uyuşma-hissizlik ve gastrointestinal yan etkiler şeklindedir (53,54).

1.5. GABAPENTİN

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

gösterir. Beyinde GABA'yı artırır ve plazma serotonin düzeyini yükseltir (55-57). Ancak GABA'nın geri alımını inhibe etmez ve yıkımını engelleyici etki göstermez. Ağrıyı azaltan etkisinin hangi mekanizma ile oluştuğu yeterince açığa çıkarılmamıştır. Ancak esas etkinliği N tipi kalsiyum kanallarının blokajıdır (55). Gabapentin, dallı zincirli aminoasit transferazı inhibe eder. Glutamat nörotoksisitesinden koruyucudur. Spinal kord yoluyla GABA'nın salınmasını kolaylaştırarak ağrıyı hafiflettiği öne sürülmüştür (56). GABA'ya göre daha kolay kan-beyin bariyerini geçer (57-60). Yüksek tolerabilitesi ve etkinliği vardır. Sık yan etkileri somnolans, sersemlik hissi, gastrointestinal sistem yakınmaları, hafif periferik ödem, yürüyüş ve denge bozukluklarıdır. Bu etkiler kısa süreli olup 2-3 hafta sonra geçer. Gabapentin, kabul edilebilir yan etki profili, organ toksisitesinin olmaması ve ilaç-ilaç etkileşiminin olmaması gibi önemli avantajlara sahiptir. Monoterapide seçileceği gibi politerapi için de uygundur. Günlük ortalama dozu 3600 mg dozuna kadar çıkabilir. (58-60).

Tablo 4'de nöropatik ağrıda kullanılan ilaçlar ve etki mekanizmaları özetlenmiştir.

1.6. DİABETİK RATLARDA AĞRILI NÖROPATİ

Hem genetik hem de ilaçla indüklenen nöropati olgularında hipergliseminin yol açtığı hasar söz konusudur. Ağrılı nöropati modeli olarak kemirgenlerin kullanımı hem sinir sisteminin elektriksel ve nörokimyasal aktivitelerinin hem de duysal uyarana davranış cevaplarının değerlendirilebilmelerine olanak tanır. Diabetik rat ve farelerde erken dönemde sinir iletim yavaşlamaları olur. Kemirgenlerin ağrılı nöropatisinde, fizyolojik, nörokimyasal ve davranışsal değişikliklerin ana nedeni hiperglisemidir (61,62).

Diabetik ratlarda davranış çalışmaları hiperaljezi ve allodini testleri ile yapılır. Kuyruk ya da pençenin sığağa maruz bırakılmasıyla hayvanın ekstremitelerini çekme süresi, hiperaljezi veya hipoaljeziyi belirleme yöntemi olarak değerlendirilir (61-63).

Tablo 4. Olası analjezik ilaçlar ve etki mekanizmaları

İlaç grubu	İlaç adı	Etki Mekanizmaları
Trisiklik antidepresanlar (sekonder aminler)	Nortriptilin, Desipramin, Maprotilin	NE gerilim inhibisyonu
Trisiklik antidepresanlar (tersiyer aminler)	Amitriptilin, İmipramin, Klomipramin	NE ve 5-HT gerilim inhibisyonu
Antiepileptikler	Gabapentin, Lamotrijin, Karbamazepin, Valproat	Na ve Ca kanal blokajı, GABA artışı
Antiaritmikler	Meksiletin, Lidokain	Na ve Ca kanal blokajı
Santral kas gevşetici	Baklofen	GABA artışı
NMDA reseptör antagonistleri	Dekstrometorfan, Ketamin	NMDA reseptör blokajı
Topikal ajan	Kapsaisin	P maddesi tüketimi

1.7. HOT PLATE TESTİ

Hot plate testi akut termal hiperaljezinin dolaylı bir göstergesidir. Termal ağrı modeli sıcak bir tabla ya da zemin üzerinde yerleştirilen hayvanın sıcaklık uyarısına verdiği yanıt süresi ölçülerek ağrı eşiğinin tespitine göre yapılır.

Şekil 2’de bu çalışmada kullanılan Harvard hot plate analjezimetresi (Edenbridge, İngiltere) gösterilmektedir. Bu sistemde deney sırasında ortamdan çıkmayı önleyen saydam bariyerli kapalı bir çember kafes kullanılmaktadır.

Ratlarda termal allodini *hot plate* düzeneğinde tablanın sıcaklığının 38 °C’ye, termal hiperaljezi ise 52°C’ye ayarlanması ile elde edilir (62).



Şekil 2. Harvard hot plate analjezimetresi

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilimdalı ile birlikte yapıldı ve çalışmanın etik onayı, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan alındı.

Çalışmada 200-300 gram arasında ağırlığı olan 40 adet 3 haftalık erkek wistar albino rat (AR; sıçan) kullanıldı. Gruplar, ilk 4 grup çalışma, 5. ve 6. gruplar kontrol grubu olacak şekilde aşağıdaki gibi oluşturuldu.

Gruplar :

1. grup (n=7): STZ ile diabet oluşturulan ve gabapentin 50 mg/kg uygulanan albino ratlar

2. grup (n=7): STZ ile diabet oluşturulan ve gabapentin 100 mg/kg uygulanan AR

3. grup (n=7): STZ ile diabet oluşturulan ve levetirasetam 54 mg/kg uygulanan AR

4. grup (n=7): STZ ile diabet oluşturulan ve levetirasetam 170 mg/kg uygulanan AR

5. grup (n=7): STZ ile diabet oluşturulan ilaç uygulanmayan kontrol grubu

6. grup (n=6): Sadece rat yemi ve çeşme suyu verilen kontrol grubu

Hayvanlar Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Birimi (FÜDAM) Hayvan Laboratuvarı'nda 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda oda sıcaklığında (22-25 °C) tutuldu. Gruplardaki ratlar çalışma süresince aynı kafeste korundu ve beslendi. Hayvanların beslenmesi belirlenen standart yemler kullanılarak yapıldı ve içme suları normal musluk suyundan sağlandı.

Kontrol grubunu oluşturan 5 adet AR, karışmaması için kuyruklarından kalıcı kalemlemlerle işaretlenerek numaralandırıldı.

Diabet indüksiyonu

Çalışma gruplarındaki hayvanlarda diabet oluşturmak için 60 mg/kg dozunda intraperitoneal STZ (Streptozosin, Zanosar, Pharmacia, France) kullanıldı.

STZ uygulamasından bir gün sonra 8-10 saatlik açlığı takiben ilk beş gruptaki AR'ların kuyruk veninden saat 09.00'da enjektör ile kan alınıp kan şekeri düzeyi ölçüldü. Kan şekeri ölçümü Glucostix (Myles, Ekhart, IN) ile yapıldı. STZ uygulanan AR'larda literatürle uyumlu olarak 15 mM kan şekeri düzeyinin üzeri diabet olarak kabul edildi (63).

Gabapentin (Nörontin, Pfizer-Türkiye, 600 mg tablet) ve levetirasetam (Keppra-UCB Pharma Türkiye, 500 mg tablet) hayvanlara oral yoldan verildi. Gabapentin dozu 50 mg/kg ve 100 mg/kg, LEV dozu ise 54 mg/kg ve 170 mg/kg olarak belirlendi.

Deney süresince AR'ların bir hafta boyunca günlük tükettiği yem miktarı saptandı. 4 haftalık AR'ların ortalama günlük kuru standart rat yemi miktarı 30 gramdı. Toz haline getirilen günlük yem miktarı içine 50 mg/kg ve 100 mg/kg gabapentin, 54 mg/kg ve 170 mg/kg LEV olacak şekilde tabletler havanda ezilerek toz formu haline getirilerek standart rat yemiyle bir mikser yardımıyla karıştırıldı. Hazırlanan ilaçlı yem ıslatılarak pellet haline getirildikten sonra kurutuldu. Her AR ortalama günlük 30 gram yem tüketti. İki hafta boyunca günlük 30 gram yeme ilaç eklendi ve hayvanların ilaçlı yemi tükettikleri gözlemlendi. Daha sonraki 5 hafta boyunca rat başına ortalama günlük yem tüketimi 40 grama artınca tüketilecek ilaç miktarı yeni yem miktarına adapte edilerek yeniden düzenlendi.

Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan hayvanların her hafta ağırlık ölçümleri yapıldı ve kaydedildi.

Çalışma ve kontrol gruplarındaki AR'lar 7. haftanın bitiminde 1 hafta süreyle günlük hot plate testine alındı. Termal hiperaljezi oluşturmak için hot plate analjezimetresinin zemin ısısı $52\pm 0,1^{\circ}\text{C}$ 'ye ayarlandı. Hayvan bu kapalı sistemde tutularak kronometre çalıştırıldı. Denek gözlenerek pençelerini çekme, pençelerini ağrıdan dolayı yalama veya sıçrama hareketi oluşunca kronometre durdurulup saniye cinsinden *çekilme latensi* değeri elde edildi. Çalışmanın güvenilirliğini arttırmak

amacıyla sessiz bir ortamda, olası stres minimal düzeyde tutularak çalışıldı. Alışma periyodu boyunca hayvanlar birkaç kez teste tabi tutuldu.

Bu testin uygulanması esnasında ortamın sessizliğine dikkat edildi ve AR 60 saniye içinde teste yanıt vermediği takdirde testteki standartları bozacağı için test negatif kabul edildi.

Diabetik nöropati oluşturulan gruplardaki hayvanlar yaklaşık iki aylık dönemin sonunda bir hafta süreyle hot plate testine alındı. 5. ve 6. gruplardaki hayvanların aynı dönemdeki hot plate test değerleri kontrol değeri olarak kullanıldı.

2.1. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Çalışmanın istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 12.00 paket programında One-Way Anova Testi (Duncan, Dunnett's T3) kullanıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi.

3. BULGULAR

Çalışma ve kontrol gruplarını oluşturan hayvanların tümü çalışmayı tamamladı.

3.1.Kan şekeri ölçümleri

Çalışma ve kontrol gruplarının kuyruk venlerinden bakılan haftalık kan şekeri düzeyleri tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5. Diabetik AR’ların haftalık ortalama kan şekeri değerleri (mg/dl)

Parametre	Ortalama kan şekeri (mg/dl)				
	I. Grup	II. Grup	III. Grup	IV. Grup	V. Grup
I. Hafta	213,57	221,86	198,14	210,43	200,29
II. Hafta	220,14	227,14	204,43	216,29	203,00
III. Hafta	215,00	224,14	208,00	217,43	208,86
IV. Hafta	213,14	215,43	205,00	215,86	206,57
V. Hafta	208,86	211,71	207,29	218,14	207,29
VI. Hafta	211,86	215,29	201,14	217,71	216,57
VII. Hafta	213,14	212,00	201,43	214,57	205,71

Deney süresince ilk 5 gruptaki STZ uygulanan AR’ların haftalık ölçümlerde kan şekeri 190 mg/dl seviyesinden daha düşük bulunmadı. Kan şekeri serumda 500 mg/dl’yi geçen 2 rata 4-6 ünite kristalize insülin intrperitoneal (i.p.) yapılarak kontrol altına alındı.

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

3.2. Hot plate ile ağrı eşiği değerleri

Çalışma ve kontrol gruplarının hot plate ağrı eşiği ölçümleri çalışmanın 8. haftasında günlük olarak toplam 7 kez yapılmış olup, bu değerler Tablo 6-11'de verilmiştir. Grupların istatistiksel olarak karşılaştırılmasında günlük değerlerin ortalaması kullanılmıştır.

Tablo 6. I. gruptaki AR'ların hot plate ağrı eşiği değeri (sn)

	I.Rat	II. Rat	III. Rat	IV. Rat	V. Rat	VI. Rat	VII. Rat
I. Gün	29,00	29,30	30,00	25,00	32,00	35,80	28,00
II. Gün	27,40	27,10	32,00	24,00	34,00	29,20	28,40
III. Gün	34,20	25,40	29,00	27,00	32,70	33,50	31,80
IV. Gün	27,10	28,40	27,80	32,00	35,50	30,50	25,10
V. Gün	32,00	24,50	28,20	31,00	34,00	32,00	35,20
VI. Gün	26,90	28,50	29,70	23,00	33,60	32,00	27,00
VII. Gün	28,00	30,20	29,40	25,80	32,00	35,90	25,00
Ortalama	29,22±1,06	27,62±0,78	29,44±0,52	26,83±1,30	33,40±0,48	32,70±0,96	28,64±1,40

Tablo 7. II. gruptaki AR'ların hot plate ağrı eşiği değeri (sn)

	I.Rat	II. Rat	III. Rat	IV. Rat	V. Rat	VI. Rat	VII. Rat
I. Gün	35,00	50,00	39,00	42,00	45,00	31,00	35,00
II. Gün	36,70	48,00	34,00	29,00	43,00	38,00	42,00
III. Gün	40,00	38,00	34,70	32,00	43,90	34,00	40,90
IV. Gün	30,00	35,90	35,10	35,00	39,00	29,00	37,30
V. Gün	34,00	39,00	37,10	38,90	40,50	28,10	38,00
VI. Gün	29,00	37,00	36,80	36,80	41,00	27,00	35,50
VII. Gün	27,00	35,00	29,00	30,00	47,00	36,11	36,80
Ortalama	33,10±1,75	40,41±2,28	35,10±1,20	34,81±1,81	42,77±1,05	31,89±1,60	37,93±0,99

Tablo 8. III. gruptaki AR'ların hot plate ağrı eşiği değeri (sn)

	I.Rat	II. Rat	III. Rat	IV. Rat	V. Rat	VI. Rat	VII. Rat
I. Gün	30,80	23,00	31,80	33,50	38,50	32,00	22,70
II. Gün	33,20	24,20	30,20	34,20	38,00	35,50	25,90
III. Gün	32,00	23,00	28,90	32,20	37,00	33,90	26,70
IV. Gün	33,00	24,00	27,00	35,00	42,00	31,80	23,80
V. Gün	34,00	24,10	31,10	35,80	36,00	34,00	24,00
VI. Gün	28,70	23,00	32,00	33,90	35,90	35,00	22,30
VII. Gün	33,00	26,00	30,50	35,00	39,00	32,00	25,70
Ortalama	32,10±0,68	23,90±0,40	30,21±0,66	34,22±0,44	38,05±0,79	33,46±0,58	24,44±0,64

Tablo 9. IV. gruptaki AR'ların hot plate ağrı eşiği değeri (sn)

	I.Rat	II. Rat	III. Rat	IV. Rat	V. Rat	VI. Rat	VII. Rat
I. Gün	28,00	28,00	33,50	30,00	21,80	32,00	34,00
II. Gün	27,20	26,90	32,20	25,00	24,00	28,00	29,00
III. Gün	25,80	24,00	33,00	29,60	20,00	27,90	31,90
IV. Gün	24,00	21,00	28,00	27,00	20,90	25,00	30,90
V. Gün	24,80	21,20	35,00	23,20	21,00	26,90	29,90
VI. Gün	26,10	25,00	33,40	25,00	22,30	29,00	33,80
VII. Gün	27,00	27,00	31,10	32,00	19,90	27,60	35,00
Ortalama	26,13±0,53	24,73±0,6	32,31±0,85	27,40±1,22	21,41±0,54	28,06±0,81	32,07±0,86

Tablo 10. V. gruptaki AR'ların hot plate ağrı eşiği değeri (sn)

	I.Rat	II. Rat	III. Rat	IV. Rat	V. Rat	VI. Rat	VII. Rat
I. Gün	29,80	24,00	25,00	29,80	40,60	26,80	27,80
II. Gün	25,30	22,00	27,80	28,30	28,00	25,50	28,20
III. Gün	26,70	25,00	29,00	33,40	34,00	23,70	24,80
IV. Gün	28,80	23,60	31,50	30,10	37,00	22,80	25,60
V. Gün	31,40	20,90	33,20	28,80	36,90	27,20	30,10
VI. Gün	29,10	21,90	25,80	27,90	37,00	25,40	26,20
VII. Gün	24,70	24,00	30,10	30,10	33,00	23,10	25,80
Ortalama	27,97±0,93	23,06±0,55	28,91±1,12	29,77±0,69	35,21±1,52	24,93±0,66	26,93±0,71

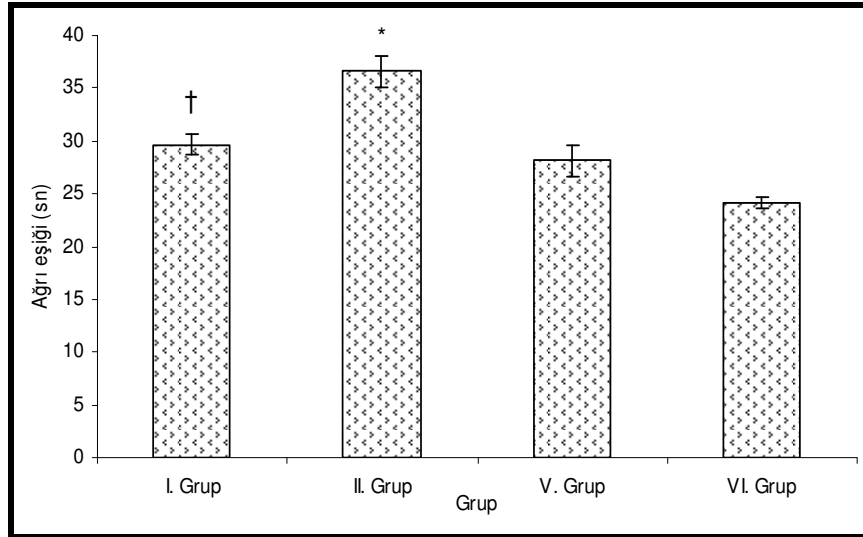
Tablo 11. VI. gruptaki AR'ların hot plate ağrı eşiği değeri (sn)

	I.Rat	II. Rat	III. Rat	IV. Rat	V. Rat
I. Gün	21,80	30,00	22,50	32,00	19,00
II. Gün	27,40	25,60	23,90	30,00	28,00
III. Gün	25,60	27,80	19,50	26,00	27,00
IV. Gün	22,80	20,01	26,50	20,00	22,90
V. Gün	19,00	23,50	26,40	27,90	21,00
VI. Gün	20,00	19,00	20,50	22,07	19,70
VII. Gün	25,00	31,00	22,00	22,06	24,00
Ortalama	23,08±1,16	25,27±1,77	23,04±1,02	25,72±1,70	23,90±1,32

Tablo 12. AR'larda grupların ortalama ağrı eşiği değerleri (sn)

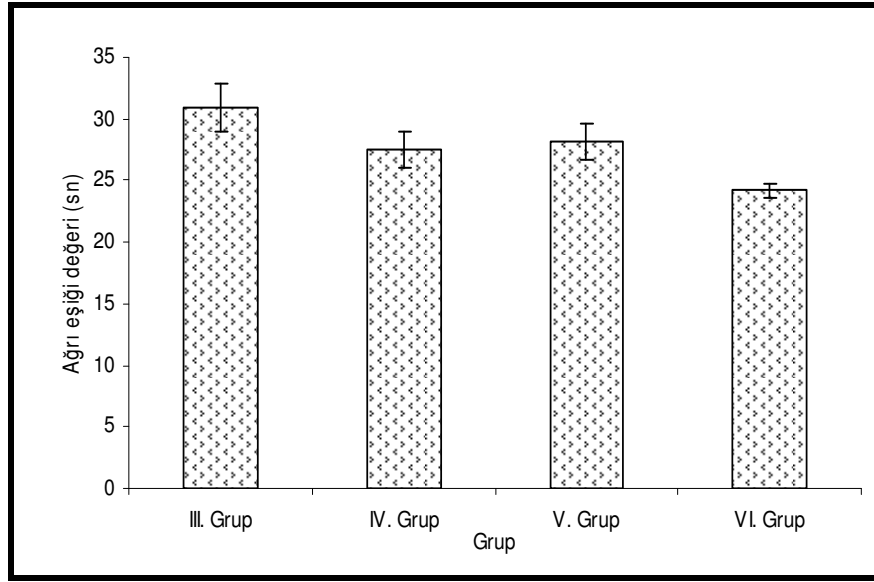
Gruplar	Ağrı Eşiği Değeri
I. Grup	29,69±0,93
II. Grup	36,57±1,50
III. Grup	30,91±1,96
IV. Grup	27,44±1,47
V. Grup	28,11±1,47
VI. Grup	24,20±0,55

Gabapentin 100 mg/kg alan II. gruptaki AR'ların ortalama ağrı eşiği değeri ile gabapentin 50 mg/kg alan I. grup karşılaştırıldığında yüksek doz alan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğu gözlemlendi ($p<0,05$, şekil 3). Yine yüksek doz gabapentin alan grupta diabetli ve sağlıklı kontrol gruplarına göre ağrı eşiklerinde anlamlı düzeyde artış saptandı ($p<0,05$, şekil 3).



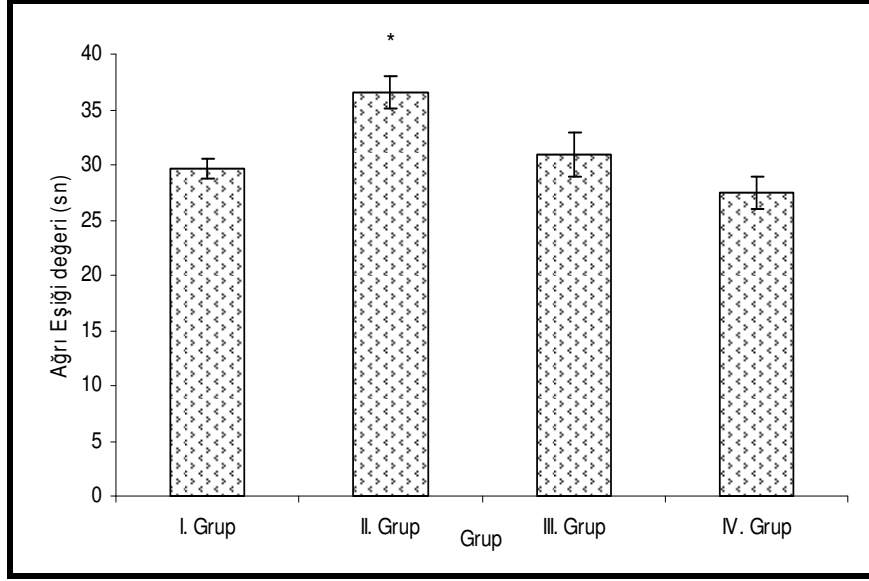
Şekil 3. Gabapentin alan grupların kendi arasında ve kontrol grupları ile karşılaştırması [*: $p<0,05$ (II. grup – I. grup, II. grup-III. grup ve II. grup-VI. grup), †: $p<0,05$ (I. grup – VI. grup)]

LEV uygulanan çalışma gruplarının ortalama hot plate ağrı eşiği değerleri kendi aralarında, diabetik ve sağlıklı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında, 54 mg/kg alan III. grup ile 170 mg/kg alan IV. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Düşük ve yüksek doz LEV kullanan grupların ortalama ağrı eşiği değerleri diabetik ve sağlıklı kontrol gruplarından daha yüksek olmakla birlikte aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmadığı gözlemlendi (Şekil 4).

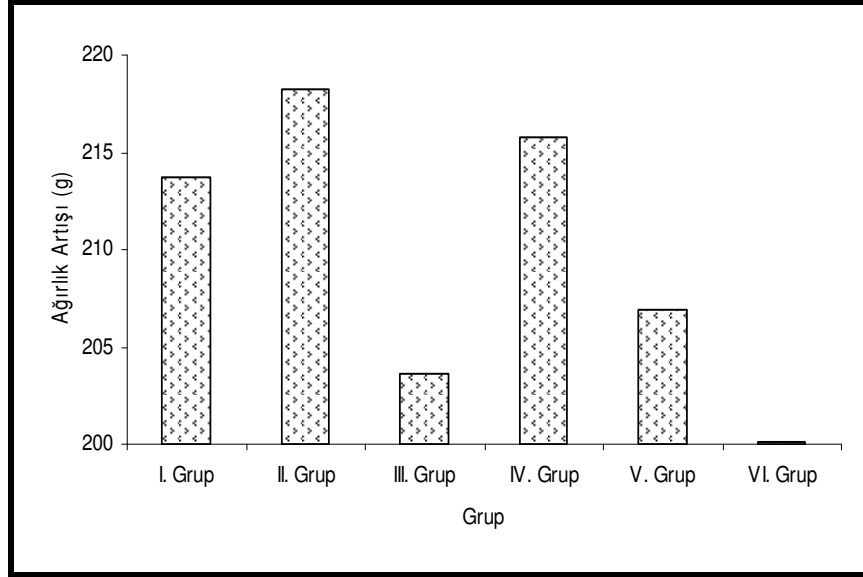


Şekil 4. LEV alan grupların kendi aralarında ve kontrol grupları ile karşılaştırması

Gabapentin ve LEV'in nöropatik ağrı üzerine etkilerini karşılaştırmak amacıyla gruplar birbiriyle karşılaştırıldığında; yüksek doz (100 mg/kg) gabapentin uygulanan grupta ağrı eşiğinin, yüksek (170 mg/kg) ve düşük doz (54 mg/kg) LEV uygulanan grupların ikisinden de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösterdiği görüldü. 50 mg/kg alan grupla LEV uygulanan gruplar arasında fark gözlenmedi (Şekil 5).



Şekil 5. Gabapentin ve LEV alan grupların karşılaştırması (*: $p < 0,05$, II. grup ile I, III ve IV. gruplar)



Şekil 6. Çalışma ve kontrol gruplarının haftalık ortalama vücut ağırlıklarının (g) karşılaştırılması

Çalışma süresince gruptaki AR'ların kilo artışları açısından uygulanan ilacın etkilerini değerlendirmek amacıyla gruplar arası karşılaştırma yapılmış ve bu değerlendirmede hayvanların 7. haftadaki ortalama ağırlıkları esas olarak kullanılmıştır. Çalışma sonunda ilaç uygulanan ilk 4 grup ve diabetik kontrol grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre kilo artışı olduğu gözlenmiştir. En fazla kilo artışı yüksek doz gabapentin kullanan grupta (II. grup) gözlenirken, düşük doz LEV alan grupta diabetik kontrol grubuna göre kilo kaybı olduğu dikkati çekmiştir (Şekil 6).

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada STZ ile diabet oluşturulan ratlarda gabapentin ve LEV'in ağrı eşiği üzerine etkilerini incelemek amacıyla hot plate testi uygulanmış olup çalışmanın önemli sonuçları şunlardır:

- STZ uygulanan gruplarda diabetik nöropati yapabilecek ölçüde hiperglisemi gelişmiştir. Nöropati için gerekli süre tamamlanmıştır.
- Gabapentin uygulanan gruplarda hot plate ağrı eşiği değerlerinde kontrol gruplarına göre artış gözlenmiş olup, bu artış yüksek doz gabapentin uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlılık düzeylerine ulaşmıştır ($p<0,05$).
- LEV uygulanan gruplarda ağrı eşiği değerleri diabetli ve sağlıklı kontrol grupları ile farklılık göstermemiştir.
- Gabapentin ve LEV'in nöropatik ağrı üzerine etkileri karşılaştırıldığında; yüksek doz (100 mg/kg) gabapentin uygulanan grupta ağrı eşiğinin, yüksek (170 mg/kg) ve düşük doz (54 mg/kg) LEV uygulanan grupların ikisinden de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösterdiği, düşük doz gabapentinde ise fark oluşmadığı gözlenmiştir.
- Çalışma sonucunda en fazla kilo artışı yüksek doz gabapentin (100 mg/kg) alan grupta gözlenirken, düşük doz LEV alan grupta ise anlamlı kilo kaybı oluşmuştur.

STZ ile diabet oluşturulan AR'larda hiperaljezi gelişimi STZ enjeksiyonundan sonraki 8. günde başlar ve en az 4 hafta devam eder (63,64). STZ, diabetik ratlarda C liflerinin aksiyon potansiyelinde artış sağlayarak ağrı eşiği yanıtlarında bozulma oluşturur (65). Nöropatik ağrı eşiği değerlendirilmesinde *hot plate* testi indirekt in vivo bir yöntem olup değerlendirme kantitatif olarak yapılır. Ağrı eşiği yanıtlarının diabetik nöropatik ağrı hakkında dolaylı bilgi elde edilmesine katkı sağladığı bildirilmiştir (66).

Diabetik ratlarda ağrı eşiği ile ilgili yapılan çalışmalarda tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Mekanik hiperaljezi çalışmalarında geniş bir seride nosiseptif eşiğin % 30-40'ının azaldığı gösterilmiştir (64-69). Formalin enjeksiyonu ile oluşturulan deneysel modellerde artmış aşırı duyarlılık yanıtları olduğu bildirilmiştir

(67,70,71). Hiperalejide gözlenen termal nosiseptif eşikteki değişmeler çalışılan modellere göre büyük ölçüde değişkenlik göstermiştir (70-74).

Deneysel hayvan modellerinde, nosiseptif test modellerinden termal akut ağrı testleri olarak *hot plate* ve *tail flick* testleri kullanılır. *Tail flick* testi 16.5 V'luk ısı kaynağının rat kuyruğuna temas ettirilmesi ile değerlendirilir. Hot plate testinde, baz değeri 20 sn iken tail flick testinde 12 sn'dir. Mekanik ağrı testi diğer bir nosiseptif test olup rat arka pençelerine basıncı uygulanması yoluyla yapılır (50).

Gabapentin, spinal kordun yüzeyel laminasında yüksek konsantrasyonda bulunan voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının $\alpha_2\delta$ alttipine bağlanarak etki gösteren bir antiepileptir. Yapılan çalışmalarda gabapentinin diabetik AR'da allodiniyi önlediği ve sağlıklı ratlarda % 5 formalin ile oluşturulan nosiseptif davranışı bloke ettiği gösterilmiştir (75). Ratlarda gabapentin ve karbamazepinin hem sistemik hem de intratekal uygulanmasından sonra Chung modelinde allodiniye karşı etkin olduğu bulunmuştur (74-76). Başka bir çalışmada, Hunter ve ark., gabapentinin diabetik ratlarda taktil ve soğuk allodinide de etkin olduğunu bildirmişlerdir (77). Gabapentinin % 5 formalin testinde mekanik, soğuk ve taktil allodiniyi önlediği gösterilmiştir (78). Yine bir çalışmada gabapentinin, kapsaisinle oluşturulan mekanik allodiniyi zayıf, mekanik hiperalejiyi ise güçlü olarak inhibe ettiği grlmştir (79).

Yapılan ift-kör, plasebo kontrollü randomize çalışmalarda, postherpetik nevralji, diyabetik nöropati, ekstremitte fantom ağrısı, Guillan-Barre sendromu ve medulla spinalis yaralanmasına bağlı akut ve kronik ağrı sorunu olan hastalarda, 3600 mg/gün dozlarına kadar gabapentin tedavisinin plaseboya göre üstün olduğu bulunmuştur (80-82). Gabapentinin uyku, duyu durumu ve yaşam kalitesinde de düzelmeler yaptığı saptanmıştır (80).

Biz de çalışmamızda literatür bulgularıyla uyumlu olarak gabapentinin, akut termal uyarıyla ağrı eşiğini ölçen hot plate testinde, 100 mg/kg dozunda ağrı eşiğini anlamlı düzeyde yükselttiğini ancak düşük dozda etkisinin ortaya çıkmadığını tespit ettik.

Rode ve ark. (83), rat siyatik sinirinin tibial ve peroneal dallarını ipek dikiş ile bağlayarak bir nöropatik ağrı modeli (SNI, *spared nerve injury*) oluşturmuşlardır. Kontrol grubunu, aynı strese maruz bırakmak için opere edilen ama siniri

bağlanmayan rat grubu (sham grubu) oluşturmuştur. Adaptasyon için ratlar davranış testlerine alınmış, mekanik allodini için von Frey monofilamentleri kullanılarak çalışılmış, mekanik hiperlajezi için cerrahi öncesi ve sonrası arka pençeye iğne uygulanarak kayıtlar alınmıştır. Sinir yaralanması yapılmayan normal ratlara ise formalin testi uygulanmıştır. Rat arka pençe allodinisini gabapentinin doz bağımlı biçimde geri döndürürken, venlafaxinin etkisiz olduğu bulunmuştur. Hem gabapentin hem de venlafaxin arka pençe mekanik hiperlajezisini azaltmışlardır. Rat formalin testinde gabapentin ile venlafaksin birlikte uygulanınca antinosiseptif negatif ilişki ortaya çıkmıştır.

Shannon ve ark. nın yaptığı bir çalışmada (84), formalin ile persistan ağrı modeli oluşturulan ratlarda, farklı antikonvülzan ilaçlar (karbamazepin, okskarbazepin, lamotrijin, gabapentin, etosüksimid, fenitoin, topiramet, zonisamid, fenobarbital, tiagabin, valproat ve levetirasetam) uygulanmış ve etkileri karşılaştırılmış. Ek olarak 6 hertz limbik nöbet testi ve elektroşok tonik nöbet testleri de uygulanmış ve nöbet eşiğine etkileri araştırılmıştır. Ratların pençelerine % 5 serum fizyolojik içinde 50 µl formalin ciltaltı uygulanarak formalin ile ağrı modeli oluşturulmuş ve bifazik elektrofizyolojik yanıt olduğu gözlenmiştir. Ratlar çelik silindirlere konulup hareketlerinin boyutları monitörize edilerek ilaç etkileri karşılaştırılmıştır. Formalin testi ile oluşan davranışlar yalama, ısırık ve kaçınma hareketleri şeklinde ortaya çıkmıştır. Buna göre etkileri değerlendirilen karbamazepin, okskarbazepin, lamotrijin, gabapentin ve etosüksimid istatistiksel olarak anlamlı analjezik etkilere sahip bulunurken, fenitoin, topiramet, zonisamid, fenobarbital, tiagabin, valproat ve levetirasetam etkisiz bulunmuştur. Ayrıca; morfin ve fenobarbital lokomotor aktiviteyi arttırırken uygulanan diğer tüm ilaçların lokomotor aktivitede azalma meydana getirdiği bildirilmiştir.

Levetirasetam, antiepileptik özelliğinin yanında kısmen trigeminal nevralsi, postherpetik nevralsi ve diabetik nöropatide etkin olduğu bildirilen bir ilaçtır. Geniş güvenlik aralığı nedeniyle nöropatik ağrı sendromlarında kullanılabileceği belirtilmiştir. LEV'in etki mekanizmasının diğer klasik antiepileptiklerden farklı olduğu, yapılan son çalışmalarda rat hipokampusunda özellikle N tipi Ca^{2+} kanallarını kullandığı, yüksek voltajla aktive edilen Ca^{2+} akımını azaltarak etki ettiği bildirilmiştir (85). N-tipi kalsiyum kanallarının bloke edilmesiyle deneysel hayvan

modellerinde hiperaljezinin azaldığı gösterilmiştir (86,87). İnsanlarda ameliyat sonrası nöropatik ağrıda kullanılan Ziconotide de bir kalsiyum kanal blokeridir (88).

Ardid ve ark. (50), LEV'in rat nöropatik ağrı modellerine etkisini incelemek için termal ve mekanik akut ağrı testlerini kullanmış, aynı zamanda farklı nöropatik ağrı modellerindeki etkisini karbamazepinle karşılaştırmışlardır. Sağlıklı rat, kronik konstrüktif hasar oluşturulan rat ve diabetik rat gruplarına 54 mg/kg, 170 mg/kg, 540 mg/kg ve 950 mg/kg dozlarında LEV; 10 mg/kg ve 30 mg/kg karbamazepin; 6 mg/kg ve 12 mg/kg morfin uygulanmış, LEV ve karbamazepinin hiçbir dozunda hot plate latensisinin değişmediği bildirilmiştir. Buna karşın 12 mg/kg morfin uygulanan grupta ağrı eşliğinde anlamlı artış gözlenmiştir. Tail flick testinde ise morfinle kıyaslandığında LEV ve karbamazepinin hiçbir dozunda anlamlı etkinlik bulunamamıştır. Mekanik akut ağrı testinde arka pençeye basınç ile elde edilen sesli yanıtlarda, LEV (17, 54, 92,5, 120, 170 ve 540 mg/kg) ve karbamazepin (10 mg/kg, 30 mg/kg) dozlarında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Aynı çalışmada farklı kronik ağrı modellerinde LEV ve karbamazepin etkileri karşılaştırılmış ve kronik konstrüktif hasar modeline mekanik ağrı testi uygulandığında LEV'in ağrı eşliğinde önemli artış sağladığı gösterilmiştir. Bu etki 540 mg/kg dozunda daha belirgin olarak bulunmuştur. Karbamazepin de etkin olarak ağrı eşliğini yükseltmiştir. Diabetik modelde ise LEV (17, 54, 92,5 ve 120 mg/kg) ve karbamazepin (10 ve 30 mg/kg) tüm dozlarda arka pençe bası testi ile ağrı eşliğini yükseltmişlerdir. Bu çalışmanın sonunda LEV'in diabetik ağrı modellerinde kronik konstrüktif hasar modellerine göre daha etkin bulunduğu, LEV'in mekanik ağrı testinde 540 mg/kg dozunda, diabetik nöropatik ağrı modelinde ise çok daha düşük dozda (17 mg/kg) etkin olduğu kanaatine varılmıştır.

Özcan ve ark. (89) LEV'in normal farelerde 60, 300 ve 900 mg/kg dozlarında *hot plate* ağrı eşliğini değiştirmemesine rağmen diabetik nöropati oluşturulan farelerde ağrı eşliğini 20, 100 ve 200 mg/kg dozlarında önlediğini bildirmişlerdir.

LEV ile yapılan klinik çalışmalarda 1000 mg/kg LEV'in nöropatik ağrıyı önlediği ve önemli düzeyde yan etki oluşturmadığı bildirilmiştir (53). Yine insan nöropatik ağrı modellerinde LEV'in periferik sinir uyarımına bağlı ağrıyı önlediği ama temporal lob uyarısına bağlı eşik düzeyini değiştirmediği gözlenmiştir (54).

STZ ile diabetik ağırlı nöropati oluşturulan ratlarda lakozamid, antidepresanlar ve antikonvülzanlar karşılaştırılmış, Lakozomid hem mekanik allodinide hem de 38 °C'de hot plate yöntemine göre yapılan sıcaklık allodinisinde etkin bulunmuştur. Aynı çalışmada LEV'in 180 mg/kg dozunda hem sıcak allodini hem de mekanik hiperaljezide etkin olduğu gösterilmiştir. Venlafaxin ve pregabalin de en az LEV kadar etkili bulunmuştur (90).

Biz çalışmamızda 54 ve 170 mg/kg dozlarında LEV uygulanan diabetik rat gruplarında diabetik ve sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında termal ağrı eşiği değerlerinde anlamlı bir farklılık tespit edemedik.

Deneysel diabetik nöropatik ağrı çalışmalarında antidepresan ve antiepileptikler dışında kullanılan terapötik ajanlardan birisi de magnezyum sülfattır. Bu çalışmalardan birinde 40 mg/kg STZ enjeksiyonu ile oluşturulan diabetik grubun 10 g/l içme suyuna 8 hafta süresince magnezyum sülfat konmuş ve termal ağrı eşiği yöntemi olan *tail flick* ile değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda hiperglisemik diabetik ratlarda oral magnezyum verilmesinin termal hiperaljeziyi düzelttiği bildirilmiştir (91).

Çalışmamız sonucunda 100 mg/kg gabapentin uygulanan ratlarda kontrol grubuna göre anlamlı kilo artışı, düşük doz LEV alan grupta ise belirgin kilo kaybı olduğu dikkatimizi çekti. Yapılan çalışmalarda STZ ile diabet oluşturulan rat modellerinde kontrol grubuna göre belirgin kilo değişikliği oluşmadığı bildirilmektedir (70). Ancak incelediğimiz kaynaklarda, LEV ve gabapentin uygulamasının diabetik rat modellerinde kilo üzerine etkisini bildiren bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamız sonucunda diabetik nöropatinin klinik tedavisinde gabapentin ve LEV'in kullanımında, kilo değişikliği oluşturma potansiyellerinin göz önünde bulundurulması gerektiği kanaatine vardık.

Sonuç olarak bu çalışmada diabetik rat modellerinde yüksek doz gabapentinin termal ağrı eşiğini yükselttiği, düşük doz gabapentinin etkili olmadığı, LEV'in ise uygulanan her iki dozda da ağrı eşiğinde anlamlı değişiklik oluşturmadığı gözlenmiştir. Bu bilgiler ışığında gabapentinin yüksek dozlarının diabetik nöropatik ağrı tedavisinde etkili olabileceği, LEV'in ise farklı ağrı modellerinde ve farklı

dozlarda yapılacak deneysel ve klinik çalışmalar ile etkinliğinin belirlenmesine ihtiyaç olduğu kanaatine vardık.

5. KAYNAKLAR

1. Dy PJ (editor). Periferik Nöropati. Harati Y (çeviren). İstanbul Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı 1992; 231-264.
2. Davon A.Marcus. Chronic pain. A primary Care Guide to Practical Management (2 nd edition). Humana Pres, Totawa, NJ, USA 2005; 114-115.
3. Michael J. Aminoff (editor). Neurology and General Medicine (3 rd edition). Churchill Livingstone, Philadelphia 2001; 342.
4. Walter G. Bradley (editor). Neurology in Clinical Practice (3 rd edition). Butterworth-Heinemann, Woburn, MA 2000; 2097-2098.
5. Simons DA. Pathogenesis of diabetic neuropathy. In: Joslin's Diabetes mellitus. Khan CR, Weir GC (editors). Tokyo: A warely company 1994; 665-683.
6. Ertaş M. Nöroloji. A.Emre Öge (editör), İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Yayınları Nobel kitabevi 2004; 617-618.
7. Güvener N. Diabetik nöropati. İliçin G, Biberoglu K, Ünal S, Akalın S, Süleymanlar G (editörler). Temel İç Hastalıkları. İstanbul: Güneş Kitabevi 1997; 2: 21-25.
8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment on the development and progression of longterm

complications in insülin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329: 977-986.

9. 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.

10. İlçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G. Diabetes mellitus: tipleri, sınıflandırılması ve tanısı. Temel iç hastalıkları. Güneş kitabevi. İstanbul 1997; 2: 2-5.

11. Boulton AJ: End-stage complications of diabetic neuropathy: foot ulceration. Can J Neurosci 1994; 21(Suppl 4): 18.

12. Yeşil S. Diabetik nöropati ve tedavisi. Aktüel Tıp Dergisi 1997; 1(Suppl 9): 604-606.

13. Ertekin C. Polinöropatiler. Klinik elektromiyografi. İzmir Ege üniversitesi Matbaası 1977; 292-307.

14. Devor M. Sodium channels and mechanisms of Neuropathic pain. J Pain 2006; 7(Suppl15): 3-12.

15. Chong MS, Brandner B. Neurogenic agents and pain. New strategies. Biomed Pharmacother 2006; 60:318-22.

16. Jensen TS, Baron R Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. Pain 2003; 10(Suppl 1): 8.

17. Teng J, Mekhail N. Neuropathic pain: mechanisms and treatment options. *Pain Practice* 2003; 3: 8-21.
18. Berker E. Nöropatik ağrı etyopatogenezi. *J Int Med Sci* 2005; 1: 37-40.
19. Wolff JC, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, mechanisms, and management. *Lancet* 1999; 353: 1959-1964.
20. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2001; 429: 397-421.
21. Sommer C. Painful neuropathies. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 623-628.
22. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol* 1992; 38: 397-421.
23. Klein T, Magerl W, Rolke R, Treede RD. Human surrogate models of neuropathic pain. *Pain* 2005; 115: 227-233.
24. Koltzenberg M, Scadding J. Neuropathic pain. *Curr Opin Neurol* 2001; 14: 641-647.
25. Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Dis* 1998; 5: 209-227.

26. Hong S, Wiley JW: Early painful diabetic neuropathy is associated with differential changes in the expression and function of vanilloid receptor 1. *J Biol Chem* 2005; 280: 618-627.
27. Ochoa JL, Campero M, Serra J, Bostock H. Hyperexcitable polymodal and insensitive nociceptors in painful human neuropathy. *Muscle Nerve*. 2005 Oct; 32(4): 459-72.
28. Palazzo E, Rossi F, Maione S. Role of TRPV1 receptors in descending modulation of pain. *Mol Cell Endocrinol*. 2008 Apr 16; 286 (1-2 Suppl 1): 79-83.
29. Catarina MJ, Leffler A, malmberg A, et al : impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicine receptor. *Science* 2000; 288: 306-313.
30. Patapoutian A, Peier AM, Story GM, Viswanath V: ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. *Nath Rev Neurosci* 2003; 4: 529-539.
31. Obata K, Katsura H, Mizushima T, et al.: TRPA1 induced insensory neurons contributes to cold hyperalgesia after inflammation and nevre injury. *J Clin Invest* 2005; 115: 2393-2401.
32. Hudson LJ, Bevan S, Wotherspoon G, et al.: VR1 protein expression increases in undamaged DRG neurons after partial nevre injury. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 2105-2114.

33. Lehty TJ, Leonard GD, Wilson RH, et al.: Oxaliplatin induced neurotoxicity: acute hyperexcitability and chronic neuropathy. *Muscle Nerve* 2004; 29: 387-392.
34. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: Do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 2003; 26: 696-705.
35. Willis WD. Long term potentiation in spinothalamic neurons. *Brain Res Rev* 2002; 40: 202-214.
36. Ochoa JL, Yarnitsky D: The triple cold syndrome: cold hyperalgesia, cold hypoaesthesia and cold skin in peripheral nerve disease. *Brain* 1994; 117: 185-197.
37. Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs and several mechanisms. *Clin J Pain* 2002; 18: 343-349.
38. Bebek N, Ertaş M. Nöropatik ağrı. *Ağrı* 2007; 19: 3.
39. Yücel A, Çimen A. Nöropatik ağrı: mekanizmalar, tanı ve tedavi *Ağrı* 2005; 17:1
40. 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.

41. Datson RM. Clinical neurophysiology laboratory tests to assess the nociceptive system in humans. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14: 32-45.
42. Farrar JT. What is clinically meaningful: outcome measures in pain clinical trials. *Clin J Pain* 2000; 16: 106-112.
43. Gilron I, Watson CPN, Cahil CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. *CMAJ* 2006; 175 (Suppl 3): 265-275.
44. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin. *JAMA* 2005; 293: 3043-3053.
45. Watson CP, Moulin D, Watt-watson JH, et al. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105: 71-78.
46. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 927-934.
47. Ertaş M. Nöropatik ağrı. *Türkiye Klinikleri. J Int Med Sci* 2006; 2: 13-17.
48. Ertas M, Sagduyu A, Arac N, Uludag B, Ertekin C. Use of levodopa to relieve painful symmetrical diabetic polyneuropathy. *Pain* 1998; 75: 257-259.

49. Ardid D, Lamberty Y, Alloui A, Coudore-Civiale MA, Klitgaard H, Eschalier A. Antihyperalgesic effect of levetiracetam in neuropathic pain models in rats. *Eur J Pharmacol.* 2003; 473: 27-33.
50. Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wulfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol.* 1998; 353: 191-206.
51. Enggaard TP, Klitgaard AN, Sindrup HS. Specific effect of levetiracetam in experimental human pain models. *European J Pain* 2006; 10: 193 -198.
52. Noyer M, Gillard M, Matagne A, Henichart JP, Wulfert E. The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) appears to act via a specific binding site in CNS membranes. *Eur J Pharmacol.* 1995; 286: 137-146.
53. Lukyanetz EA, Shrnly VM, Kostyuk PG. Selective blockade of N-type calcium channels by levetiracetam. *Epilepsia* 2002; 43: 9-18
54. Carreno M. Levetiracetam. *Drugs Today (Barc).* 2007 Nov; 43 (Suppl11): 769-794.
55. Ketter TA, Frye MA, Kimbrell TA, Post RM. Pharmacology and pharmacokinetics of new anticonvulsants. 123 Annual Meeting of American Psychiatric Association, Toronto, 1998.
56. Erdiñç OO. Diyabette Ağrılı Nöropati Tedavisi. I.Ulusal Diabetik Nöropati Sempozyumu (ed: Aynur Özge 2002 Mersin Üniversitesi Yayınlarından) 31 Mayıs-3 Haziran 2001 Mersin (sempozyum), 184-190.

57. 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.
58. Kelly KM. Gabapentin; antiepileptic mechanism of action. *Neuropsychobiology* 1998; 38: 139-144.
59. Volmer KO, Von Hodenburg A, Kolle EU. Pharmacokinetics and metabolism of gabapentine in rat, dog and man. *Arzneimittelforschung* 1986; 36: 830-839.
60. Ojemann LM, Friel PN, Ojeman GA. Gabapentin concentrations in human brain. *Epilepsia*. 1998; 9: 694.
61. Calcutt NA. Potential mechanism of neuropathic pain. *Int Rev Neurobiol* 2002; 50: 205-228.
62. Fox A, Eastwood C, Gentry C, Manning D, Urban L. Critical evaluation of the streptozotocin model in the rat. *Pain* 1999; 81: 307-316.
63. Ahlgren SC and Levine JD. Mechanical hyperalgesia in streptozocin diabetic rat is not sympathetically maintained. *Brain Res*. 1993; 616; 171-175.
64. 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.

65. 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.
66. 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.
67. Courteix C, Eschalier A, Lavarenne J. Streptozocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. *Pain* 1993; 53: 81-88.
68. 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.
69. Zhuang HX, Snyder CK, Pu SF, and 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.
70. Fox A, Eastwood C, Gentry C, Manning D, Urban L. Critical evaluation of the streptozotocin model in the rat. *Pain* 1999; 81: 307-316.
71. 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.
72. 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.

73. 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.
74. 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.
75. Chapman V, Suzuki R, Chamarette HL, Rygh LJ, Dickenson AH. Effects of systemic carbamazepine and gabapentin on spinal neuronal responses in spinal nerve ligated rats. *Pain* 1998; 75: 261– 272.
76. Abdi S, Lee DH, Chung JM. The anti-allodynic effects of amitryptiline, gabapentin, lidocaine in a rat model of neuropathic pain. 1997; 87: 1360-1366.
77. Hunter JC, Gogas KR, Hedley LR, et all. The effect of novel anti-epileptic drugs in rat experimental models of acute and chronic pain. *Eur J Pharmacol* 1997; 324: 153-160.
78. Cesena RM, Callcut NA. Gabapentin prevents hyperalgesia during the formalin test in diabetic rats. *Neuroscience Letters* 1999; 262; 101-104.
79. Morello CM, Leckband SG, Stoner CB. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999; 59: 1931-1937.
80. Tai Q, Kirshblum S, Chen B, Milis S, Johnston M. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *J Spinal Cord Med* 2002; 25: 100-105.

81. Backonja MM. Gabapentin monotherapy for the symptomatic treatment of painful neuropathy: a multicenter double-blind, placebo controlled trial in patients with Diabetes Mellitus. *Epilepsia* 1999; 40: 57-59.
82. Rowbotham M, Harden N, Stacey B et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-1842.
83. Rode F, Brolos T, Blackburn-Munro G, Bjerrum OJ. Venlafaxine compromises the antinociceptive actions of gabapentin in rat models of neuropathic and persistent pain. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Aug; 187(3) : 364-375.
84. Shannon HE, Eberle EL, Peters SC. Comparison of the effects of anticonvulsant drugs with diverse mechanism of action in the formalin test in rats. *Neuropharmacol* 2005; 48: 1012-1020.
85. Niespodziany I, Klitgaard H, Margineau DG. Levetiracetam inhibits the high-voltage-activated calcium current in pyramidal neurones of rat hippocampal slices. *Neurosci Lett* 2001; 306: 5-8.
86. Saegusa H, Kurihara T, Zong S, Kazuno A, Matsuda Y et al. Suppression of inflammatory and neuropathic pain symptoms in mice lacking the N-type Ca²⁺ channel. *EMBO J* 2001; 20: 2349-2356.
87. Malmberg AB, Yaksh TL. Voltage sensitive calcium channels in spinal nociceptive processing: blockade of N- and P-type channels inhibits formalin-induced nociception *J Neurosci* 1994; 14: 4882-4890

88. Brose WG, Gutlove DP, Luther RR et al. Use of intrathecal SNX-111, a novel, N-type, voltage-sensitive, calcium channel blocker in the management of intractable brachial plexus avulsion pain. *Clin J Pain* 1997; 13: 256-259.
89. Ozcan M, Ayar A, Canpolat S, Kutlu S. Efficacy of levetiracetam in a mice model for painful diabetic neuropathy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008 Aug; 52, 7: 926-930.
90. Beyreuther B, Callizot N, Stöhr T. Antinociceptive efficacy of lacosamide in a rat model for painful diabetic neuropathy. *Eur J Pharmacol* 2006; 539: 64-70.
91. Hasanein P, Parviz M, Keshavarz M, Javanmardi K, Mansoori M, Soltani N. Oral administration prevents thermal hyperalgesia induced by diabetes in rats. *Diabetes Res and Clin Practice* 2006; 73: 17-22.

6. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Samsun İl'inde doğdum. İlkokulu Samsun Ondokuz Mayıs İlkokulu'nda, ortaokul ve liseyi Samsun Anadolu Lisesi'nde okudum. 1995 tarihinde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim. 2003 yılında Fırat Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda TUS ile başladığım uzmanlık eğitimimi devam ettirmekteyim. Evli ve bir çocuk annesiyim. Orta derecede İngilizce bilmekteyim.