

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**NÖROPATİK AĞRI TEDAVİSİNDE FİZİK TEDAVİ
AJANLARININ ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ARAFE YILDIRIM**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. AYHAN KAMANLI**

ELAZIĞ-2007

TEŞEKKÜR

Mesleki gelişimim, tezimin seçim ve hazırlanmasındaki önemli katkılarından dolayı sayın hocam Doç. Dr. Ayhan KAMANLI'ya, hasta takibinde titiz yaklaşımlarından ve eğitime katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Özge ARDIÇOĞLU'na, Doç. Dr. Salih ÖZGÖÇMEN'e ve Yrd. Doç Dr. Arzu KAYA'ya, kliniğimizden daha önce mezun olan arkadaşlarım Uzm. Dr. Süleyman TATLI, Uzm. Dr. İrfan PEKKUTUCU, Uzm. Dr. Fatma ÖZKURT ZENGİN, Uzm. Dr. Hülya YILDIZHAN BULUT, Uzm Dr. Özlem SULUHAN, Uzm. Dr. Murat AKGÜN, Uzm. Dr. Arif GÜLKESEN, Uzm. Dr. Hüseyin GÜDÜL, Uzm. Dr. Hüseyin KAYA, Uzm. Dr. Mahmut SAİTOĞLU'na, çalışma arkadaşlarım Dr. Mehmet BEZGİNCAN, Dr. Rabia AYDOĞAN, Dr Mehtap KALÇIK, Dr. Bahar ÇELİKBAĞ, Dr. Günseli KARACA ACET, Dr. Meral KURNAZ ORHAN, Dr.Emel SABAZ, Dr.Nevsun PIHTILI TAŞ, Dr. Derya ÇETİNTAŞ, Dr. Gürkan AKGÖL, Dr. Sibel ERTÜRKLER, Dr. Ayşe Ülkü ASLAN, Dr. Tülin KAYA'ya, kliniğin tüm çalışanlarına ve desteklerinden dolayı aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ	4
3.1. Ağrı	4
3.1.1. Ağrının Sınıflaması	4
3.1.1.1. Fizyolojik-Klinik Ağrı Sınıflaması	4
3.1.1.2. Süresine Göre Ağrı Sınıflaması	4
3.1.1.2.1. Akut Ağrı	4
3.1.1.2.2. Kronik Ağrı	4
3.1.1.3. Kaynaklandığı Bölgelere Göre Ağrı Sınıflaması	5
3.1.1.3.1. Somatik Ağrı	5
3.1.1.3.2. Visseral Ağrı	5
3.1.1.3.3. Sempatik Ağrı	5
3.1.1.4. Mekanizmalarına Göre Ağrı Sınıflaması	5
3.1.1.4.1. Nosisseptif Ağrı	5
3.1.1.4.2. Nöropatik Ağrı	5
3.1.1.4.3. Reaktif Ağrı	5
3.1.1.4.4. Psikojenik Ağrı	6
3.1.1.4.5. Deafferantasyon Ağrısı	6
3.1. 2. Nosisseptif Sistem	6
3.1.2.1. Ağrı Reseptörleri ve Periferik Afferent Yollar	6
3.1.2.2. Spinal Kord	8
3.1.2.3. Spinal Korddan Beyine İletim	8
3.1.2.4. Talamokortikal Projeksiyon ve Korteks	9
3.1.2.5. İnhibisyon Sistemi	10
3.1.2.6. Spinal (Segmental) İnhibisyon	10
3.1.2.7. Supra Spinal İnhibisyon	10
3.1.2.8. Periferik İnhibisyon	11
3.2. Nöropatik Ağrı	12
3.2.1. Tanım	12
3.2.2. Nöropatik Ağrı Mekanizmaları	14

3.2.2.1. Periferik Mekanizmalar	15
3.2.2.1.1. Ektopik Deşarjlar	15
3.2.2.1.2. Nosisseptörlerde Sensitizasyon	15
3.2.2.1.3. Sempatik Aktivite, Sempatik-Afferent Coupling	15
3.2.2.1.4. Lifler (Duysal Afferentler) Arası Anormal İletişim	15
3.2.2.1.5. Periferik Sinir Trunkusunda İnflamasyon	16
3.2.2.2. Santral Mekanizmalar	16
3.2.2.2.1. Santral Sensitizasyon	16
3.2.2.2.2. Nosisseptif Mesajların Modülasyonunda Değişiklikler	17
3.2.2.2.3. Anatomik Reorganizasyon	17
3.2.3.2.4. Disinhibisyon	17
3.2.3. Nöropatik Ağrıda Klinik	18
3.2.3.1. Stimulus Bağımsız Ağrı	18
3.2.3.2. Stimulus Bağımlı Ağrı	18
3.2.4. Nöropatik Ağrıda Tanı	19
3.2.4.1. Öykü	19
3.2.4.2. Klinik Muayene	20
3.2.4.3. Klinik Nörofizyoloji	21
3.2.4.4. Kantitatif Duyusal Test	22
3.2.4.5. Otonom Sinir Sistemine Yönelik Testler	22
3.2.4.6. Sinir ve Deri Biyopsileri	23
3.2.5. Nöropatik Ağrı Tedavisi	23
3.2.5.1. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	23
3.2.5.2. Bilişsel-Davranışsal Tedavi	24
3.2.5.3. Girişimsel Tedavi	24
3.2.5.4. Farmakolojik Tedavi	24
3.3. Diyabetik Nöropatiler	25
3.3.1. Demografik Özellikler	25
3.3.2. Sınıflama	26
3.3.3. Patoloji ve Patogenez	28
3.3.4. Klinik Özellikler	29
3.3.4.1. Distal Simetrik Polinöropati	29
3.3.4.2. Diyabetik Otonom Nöropati	30

3.3.4.3. Diyabetik Lumbosakral Radiküloplekso Nöropati	30
3.3.4.4. Ekstremitte Nöropatileri	31
3.3.4.5. Kranial Nöropatiler	31
3.3.5. Diyabetik Polinöropatide Ağrı	31
3.3.6. Tanı	32
3.3.6.1. Diyabetik Nöropati İçin Geliştirilmiş Diagnostik Testler	32
3.3.6.2. Sinir İletim Çalışmaları	33
3.3.6.3. Kantitatif Duyusal Test	33
3.3.6.4. İntra Epidermal Sinir Lifi Dansitesi	33
3.3.6.5. Cilt Kan Akım Ölçümü	34
3.3.7. Ayırıcı Tanı	34
3.3.8. Tedavi	35
3.3.8.1. Altta Yatan Spesifik Patogenetik Mekanizmanın Tedavisi	37
3.3.8.1.1. Glisemik Kontrol	37
3.3.8.1.2. Oksidatif Stres	37
3.3.8.1.3. Büyüme Faktörleri	38
3.3.8.1.4. İmmun Tedavi	38
3.3.8.2. Yaşam Kalitesinin İyileştirilmesi ve Semptomların Tedavisi	38
3.3.8.3. Nöropatide Antidepresanlar	39
3.3.8.3.1. Trisiklik Antidepresanlar	39
3.3.8.3.2. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri	39
3.3.8.4. Antiepileptikler	40
3.3.8.4.1. Gabapentin	40
3.3.8.4.2. Karbamazepin	40
3.3.8.4.3. Lamotrijin	40
3.3.8.4.4. Fenitoin	40
3.3.8.4.5. Topiramet	40
3.3.8.4.6. Pregabalin	41
3.3.8.5. Antiaritmik Ajanlar	41
3.3.8.5.1. Lignokain	41
3.3.8.5.2. Meksiletin	41
3.3.8.7. Topikal tedaviler	41
3.3.8.6.1. Kapsaisin	41

3.3.8.6. 2.Lidokain	41
3.3.8.7. NMDA Antagonistleri	42
3.3.8.8. Nörokinin Reseptör Antagonistleri	42
3.3.8.9. Analjezikler	42
3.3.8.10. Nonfarmakojik Tedaviler	42
3.3.8.11. Adjuvan Tedavi ve Komplikasyonların Tedavisi	43
3.4. Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromları	44
3.4.1. Klinik Özellikler	44
3.4.1.1.Duyusal Bulgu ve Semptomlar	44
3.4.1.2.Otonomik Bulgu ve Semptomlar	45
3.4.1.3.Miyofasial Disfonksiyon	45
3.4.1.1.4. Motor, Distrofik Bulgu ve Semptomlar	45
3.4.1.1.5.Psikolojik Sorunlar	45
3.4.2.Tanı	45
3.4.3.Tedavi	45
3.4.3.1. Farmakolojik Tedavi	46
3.4.3.1.1.Nonsteroid-antiinflamatuvar İlaçlar	46
3.4.3.1.2.Opioidler	46
3.4.3.1.3.Trisiklik ve Heterosiklik Antidepresanlar	46
3.4.3.1.4.Membran Stabilizatörleri	46
3.4.3.1.5.Kortikosteroidler	46
3.4.3.1.6.Kalsitonin ve Bifosfanatlar	46
3.4.3.1.7.Kapsaisin	47
3.4.3.1.8.Adrenerjik İlaçlar	47
3.4.3.2.Bölgesel Anestezik Teknikler	47
3.4.3.3.Fizik Tedavi	48
3.5.Doğru Akım	48
3.5.1. Tanım	48
3.5.2. Doğru Akımın Fiziksel ve Kimyasal Etkileri	48
3.5.2.1. Polarite	48
3.5.2.2. Elektroliz	49
3.5.2.3. İyontoforez	49
3.5.2.4. Elektroforez	49

3.5.2.5. Elektro-osmoz	49
3.5. 3. Doğru Akımın Fizyolojik Etkileri	49
3.5.3.1. Duyusal Sinirleri Uyarıcı Etkisi	50
3.5.3.2. Motor Sinirleri Uyarıcı Etkisi	50
3.5.3.3. Sempatik Sinirleri Uyarıcı Etkisi	50
3.5.3.4. Hiperemi	50
3.5.3.5. Analjezi	50
3.5.3.6. Yara İyileşmesinin Hızlanması	51
3.5.3.7. Doku Zedelenmesi	51
3.5.3.8. Merkezi Sinir Sistemine Etkisi	51
3.5.4. Klinik Uygulama	51
3.5.4.1. Sabit Galvanizasyon	51
3.5.4.2. İyontoforez	52
3.5.4.2.1. İyon Özellikleri	53
3.5.4.2.2. Akım Şiddeti ve Süresi	54
3.5.4.2.3. Elektrotlar	54
3.5.4.2.4. Penetrasyon	54
3.5.4.2.5. Kullanılan Alet ve Elektrotların Özellikleri	55
3.5.4.2.6. Dikkat Edilecek Hususlar	55
3.5.4.2.7. Avantaj ve Dezavantajları	55
3.5.4.2.8. Komplikasyonları	56
3.5.4.2.9. Kontrendikasyonları	56
3.6. Ultrason	56
3.6.1. Tanım	56
3.6.2. Ultrasonun Biyolojik Etkileri	56
3.6.2.1. Isıya (Termik) Bağlı Etkiler	56
3.6.2.2. Isıya Bağlı Olmayan Etkiler	57
3.6.2.3. Kimyasal Etkiler	57
3.6.3. US Uygulama Tekniği	57
3.6.4. US Endikasyonları	58
3.6.5. US Kontrendikasyonları	58
3.6.6. US Tedavisi Sırasında Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar	58
3.6.6.1. Yanık	58

3.6.6.2. Kavitasyon	58
3.6.6. 3. Aşırı Doz	58
3.6.6. 4. Cihazın Korunması	58
3.7. Kalsiyum Metabolizması	59
3.7.1. Nöronal Fonksiyonlarda Kalsiyum Kanallarının Rolü	59
4. GEREÇ VE YÖNTEM	61
4.1. Çalışma Grubu	61
4.2. İyontoforez Grubu	61
4.2.2. Klinik Değerlendirme	61
4.2.3. Fizik Tedavi	63
4.3. Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Grubu	63
4.4. İstatistik	64
5. BULGULAR	65
5.1. Diyabetik Nöropati Grubu	65
5.2.1. Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Grubu	82
6. TARTIŞMA	85
7. KAYNAKLAR	95
8. EKLER	101
9. ÖZGEÇMİŞ	106

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Duyusal periferik lif tiplerinin sınıflaması	7
Tablo 2. İnen ağrı modülasyon yolları	12
Tablo 3. IASP ağrı terimleri	13
Tablo 4. Santral ve periferik ağrı tipleri	14
Tablo 5. NA tanısı için köşe taşları	21
Tablo 6. Diyabetik nöropatinin sınıflamasında klinik temelli model	26
Tablo 7. Diyabetik polinöropati sınıflamasında patofizyoloji temeli	27
Tablo 8. Diyabetik periferik nöropatik ağrıya benzerlik gösteren yaygın ağrı sendromları	36
Tablo 9. İyontoforez de kullanılan bazı ilaçlar ve özellikleri	54
Tablo 10. CaCl ₂ ve galvanik akım grubunun demografik özellikleri	65
Tablo 11. CaCl ₂ ve galvanik akım grubunun VKİ, yağ yüzdesi, yağ kitlesi, bazal metabolizma hızları karşılaştırılması	66
Tablo 12. Çalışmaya alınan CaCl ₂ ve galvanik akım grubu hastaların laboratuvar değerleri	66
Tablo 13. Galvanik akım ve iyontoforez grubunun uyku VAS ve 50m YS karşılaştırılması	68
Tablo 14. CaCl ₂ iyontoforez ve galvanik akım gruplarının algometrik değerleri	69
Tablo 15. CaCl ₂ grubunun ve galvanik akım grubunun üst ekstremité sinir iletim çalışması değerleri	71
Tablo 16. CaCl ₂ ve galvanik akım grubunun alt ekstremité sinir iletim çalışması değerleri	72
Tablo 17. CaCl ₂ grubunun ve galvanik akım grubunun NAS karşılaştırılması	73
Tablo 18. Ağır nöropatili hasta grubunun demografik özellikleri	74
Tablo 19. Ağır nöropatili hasta grubunun bazı laboratuvar özellikleri ve VKİ, bazal metabolizma hızı	74
Tablo 20. Ağır ve hafif nöropatili galvanik akım grubun uyku VAS, 50 m YS, LANSS ağrı skalası ve HAQ değerlerinin karşılaştırılması	75
Tablo 21. Hafif ve ağır nöropatili galvanik akım NAS parametreleri	76

Tablo 22. Ağır ve hafif nöropatili CaCl ₂ iyontoforez grubun uyku VAS, 50m YS değerlerinin karşılaştırılması	77
Tablo 23. Ağır ve hafif nöropatili CaCl ₂ iyontoforez grubunun NAS karşılaştırılması	79
Tablo 24. Ağır nöropatili CaCl ₂ iyontoforez ve galvanik akım grubunun uyku VAS, 50m YS, LANSS ve HAQ karşılaştırılması	80
Tablo 25. Ağır nöropatili CaCl ₂ iyontoforez ve galvanik akım grubun NAS karşılaştırılması	81
Tablo 26. KBAS tip1 hasta grubunun demografik özellikleri	82
Tablo 27. KBAS tip1 hasta grubunun laboratuvar değerleri	82
Tablo 28. KBAS tip1 hasta grubunun TÖ ve TS cilt ısısı değerleri	83
Tablo 29. KBAS tip1 hasta grubunun TÖ ve TS EHA ölçümleri ve uyku VAS değerleri	84

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1. Galvanik akım ve İyontoforez grubunun LANSS ağrı skalası ve HAQ değerleri 70
- Şekil 2. Ağır ve hafif nöropatili CaCl₂ iyontoforez grubunun TÖ ve TS LANSS ağrı skalası ve HAQ değerleri 78

KISALTMALAR LİSTESİ

IASP	: Uluslar arası ağrı çalışma birliği
NA	: Nöropatik ağrı
NSA	: Nosiseptif ağrı
DRG	: Dorsal kök gangliyonu
WDR	: Wide dynamic range
SST	: Spinotalamik yol
SRT	: Spinoretiküler yol
SMT	: Spinomezenterik yol
PSDCT	: Postspinal dorsal kolumn yol
PMAS	: Propriospinal multisinaptik assendan sistem
AFL	: Anterolateral fasikül
FR	: Formasyo retikularis
PAG	: Periakuaduktal gri madde
LS	: Limbik sistem
ASK	: Anterior singulat korteks
fMRI	: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
PET	: Pozitron emisyon tomografi
GABA	: Gama amino butirik asit
LC	: Lokus seruleus
NRM	: Nukleus rafe magnus
NRGS	: Nukleus retikularis giganto selularis
5HT	: Serotonin
NE	: Norepinefrin
PIC	: Proinflamatuvar sitokinler
AIC	: Antiinflamatuvar sitokinler
IL	: İnterlökin
COX	: Siklooksijenaz
CRH	: Kortikotropin salan hormon
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADN	: Ağrılı diyabetik nöropati
PHN	: Post herpetik nevralsi
TNF	: Tümör nekrozitan faktör

NGF	: Sinir büyüme faktörü
SP	: Substant P
NMDA	: N-metil D-aspartat
KBAS	: Kompleks bölgesel ağrı sendromu
DM	: Diabetes mellitus
EMG	: Elektromiyografi
MİH	: Motor iletim hızı
BKAP	: Birleşik kas aksiyon potansiyeli
DSAP	: Duyusal sinir aksiyon potansiyeli
KDT	: Kantitatif duyusal test
SSS	: Santral sinir sistemi
QSART	: Kantitatif sudomotor akson refleks test
TENS	: Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu
FDA	: Gıda ilaç dairesi
TSA	: Trisiklik antidepresan
AEİ	: Anti epileptik ilaç
WHO	: Dünya sağlık örgütü
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
DN	: Diyabetik nöropati
DPN	: Diyabetik polinöropati
PNP	: Polinöropati
DPNA	: Diyabetik periferik nöropatik ağrı
DON	: Diyabetik Otonomik nöropati
DLRPN	: Diyabetik lumbosakral radikülopleksus nöropati
KTS	: Karpal tünel sendromu
UTS	: Ulnar tünel sendromu
KİDN	: Kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropati
DSPN	: Distal simetrik polinöropati
BLN	: Büyük lif nöropatisi
KLN	: Küçük lif nöropatisi
DTR	: Derin tendon refleksi
KLDN	: Küçük lif diyabetik nöropati
BLDN	: Büyük lif diyabetik nöropati
İEDSL	: İnter epidermal sinir lifi dansitesi

EHA	: Eklem hareket açıklığı
ARI	: Aldoz redüktaz inhibitörleri
PKC	: Protein kinaz C
VEGF	: Vasküler endotelial büyüme faktör
CGRp	: Kalsitonin gene-related peptid
NK-1	: Nörokinin-1
PENS	: Perkutan elektriksel sinir stimülasyon
NAS	: Nöropatik ağrı skalası
LANSS	: Leeds nöropatik semptom ve bulgu değerlendirilmesi
HAQ	: Stanford Health Assessment Questionnaire
TÖ	: Tedavi öncesi
TS	: Tedavi sonrası
mA	: Miliamper
CaCl₂	: Kalsiyum klorür
VKİ	: Vücut kitle indeksi
ALP	: Alkalin fosfataz
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
Hb	: Hemoglobin
BK	: Beyaz küre
MTF	: Metatarsoflangeal

1. ÖZET

Uluslararası ağrı çalışma birliği nöropatik ağrıyı (NA) sinir sisteminde primer bir lezyon veya disfonksiyonun neden olduğu veya başlattığı ağrı olarak tanımlamaktadır. Tedavisi güç ağrı sendromları arasında bulunan NA'da bazı durumlarda yeterli tedavi sağlanamamaktadır. Bu çalışmadaki amacımız NA tedavisinde fizik tedavi ajanlarının etkilerini araştırmaktır.

Çalışmaya 2 hasta grubu alındı. Diyabetik periferik nöropatik ağrılı (DPNA) 45 hasta ve kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS) tip1'li 5 hasta alındı.

DPNA'lı çalışma grubunda 2 alt gruba ayrıldı. 23'ünün ayak tabanlarına %0.5 CaCl₂ iyontoforezi ve 22'sine galvanik akım verildi. Hastaların hepsinin tedavi öncesi (TÖ) ve sonrası NA skalası (NAS), Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ), LANSS ağrı skalası, 50 m yürüme süresi, vizüel analog skala kullanılarak uyku kalitesi (VAS-UK) değerleri karşılaştırıldı.

KBAS tip1'li 5 hastanın etkilenen taraf stellat gangliyonuna ultrason (US) uygulandı. Cilt ısısı, mobilite kaybı, VAS-UK, NAS, ve LANSS ağrı skalası TÖ ve sonrası değerlendirildi.

DPNA alt gruplarında TS VAS-UK, LANSS ağrı skalasında anlamlı düzelme görüldü. %0.5 CaCl₂ iyontoforez grubunda HAQ'da düzelme oldu. Yürüme süresinde düzelme 2 alt grupta da izlenmedi. %0.5 CaCl₂ iyontoforez grubunda NAS' da 8 maddede, galvanik akım grubunda 6 maddede düzelme oldu. Alt gruplar ağır ve hafif olarak ayrıldığında hafif gruplarda daha belirgin düzelmeler görüldü.

KBAS tip1 hastalarda TÖ ve sonrasında cilt ısılarında ve LANSS ağrı skalasında düzelme olmadı. Mobilite kaybında, VAS-UK, HAQ ve NAS 'ın 2 maddesinde düzelme oldu.

Bu çalışmadaki sonuçlarımız DPNA tedavisinde %0.5 CaCl₂ iyontoforezinin galvanik akıma göre üstün olduğunu, fakat hafif nöropatili grupta etkinliğinin daha fazla olduğunu gösterdi. Yine KBAS tip1 tedavisinde stellat gangliyonuna US tedavisinin yararlı olabileceğini gösterdi.

Anahtar kelimeler: Nöropatik ağrı, periferik diyabetik nöropatik ağrı, CaCl₂ iyontoforezi, kompleks bölgesel ağrı sendromu, stellat gangliyon blokaj

1. ABSTRACT

EFFICACY OF PHYSICAL THERAPY MODALITIES IN NEUROPATHIC PAIN MENAGEMENT

Neuropathic pain has been defined by the International Association for the Study of Pain as pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the nervous system. In neuropathic pain, often considered as a difficult pain syndrome, enough pain reduction could not be achieved. The aim of this study was to assess the efficacy of physical therapy in the management of neuropathic pain.

Two groups of patients, first group consisting 45 patients with diabetic peripheral neuropathic pain and second group consisting 5 patients with complex regional pain syndrome (CRPS), were included into the study.

Diabetic peripheral neuropathic pain group were divided into 2 subgroups. 0.5% CaCl₂ iontophoresis therapy to the sole was given to 23 patients and galvanic current was given to 22 patients. All of the patients were assessed at baseline and after treatment for neuropathic pain scale (NPS), Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ), Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale (LANSS pain scala), 50 m walking time, and sleep quality using visual analogue scale.

Second group consisted of five patients with CRPS. Patients were treated with ultrasound to the effected stellate ganglion. Cutaneous temperature were measured pre- and post-treatment. Also loss of mobility, NPS, LANSS pain scale and sleep quality using VAS were assessed at baseline and after treatment.

In the subgroups of diabetic peripheral neuropathic pain significant improvements were achieved both in sleep quality and in LANSS pain scale with the treatment. HAQ improved significantly only in 0.5% CaCl₂ iontophoresis group, however 50 m walking time did not change in both of the subgroups of diabetic peripheral neuropathic pain. In 0.5% CaCl₂ group 8 item of NPS and in galvanic current group 6 item of NPS significantly improved. However when the subgroups were divided as mild and severe, significant improvements were seen in mild groups.

Pre and post-treatment changes in cutaneous temperature and LANSS pain scale were not significant in CRPS group. In CRPS group significant improvement was achieved in sleep quality, HAQ, mobility loss, and 2 items of NPS.

Our results revealed that 0.5% CaCl₂ iontophoresis is superior to galvanic current in diabetic peripheral neuropathic pain however much more effective in mild neuropathic groups. Also our results revealed that stellat ganglion US treatment may have beneficial effects.

Key Words: Neuropathic pain, diabetic peripheral neuropathic pain, CaCl₂ iontophoresis, complex regional pain syndrome, stellat ganglion block.

3.GİRİŞ

3.1. AĞRI

Uluslar arası ağrı çalışma birliği (IASP) ağrıyı gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili olarak ortaya çıkan hoş olmayan duyusal ve emosyonel deneyim olarak tanımlar. Bu tanım ile ağrının ne kadar kompleks bir olaylar zinciri olduğu ifade edilmektedir. Ağrı yalnızca bir duyu değil aynı zamanda bir duyguya karşı oluşan emosyonel reaksiyondur. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnik, kültürel, dinsel, bilişsel ve çevresel boyutları olan karmaşık bir duyumdur (1).

3.1.1. AĞRININ SINIFLAMASI

Ağrıyı değişik parametrelere göre sınıflamak mümkündür.

- a) Fizyolojik- klinik,
- b) Süresine göre,
- c) Kaynaklandığı bölgeye göre,
- d) Mekanizmalarına göre (2) .

3.1.1.1. Fizyolojik-Klinik Ağrı Sınıflaması

Fizyolojik ağrı, yoğun ağrılı uyarana karşı koruyucu bir yanıttır. Örneğin ateşten veya vücuda zarar verecek, tahribata yol açacak uyarılardan kaçmak için nosiseptörlerin uyarılması ile birlikte kaçma kurtulma reaksiyonu başlar. Bu nedenle fizyolojik ağrı vücut için hem bir korunma, hem de uyarı sistemidir. Klinik ağrıda ise olaya birçok fizyopatolojik süreç katılır (2).

3.1.1.2. Süresine Göre Ağrı Sınıflaması

3.1.1.2.1. Akut Ağrı

Ani olarak doku hasarı ile başlayan, neden olduğu lezyon ile arasında yer, zaman ve şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu, yara iyileşmesi süresince giderek azalan ve kaybolan bir ağrı şeklidir. Daima nosiseptif nitelikte olup vücuda zarar veren bir olayın varlığını gösterir. Akut ağrı; bir sendrom, bir hastalık değil, bir semptomdur (2).

3.1.1.2.2. Kronik Ağrı

Kronik ağrı, akut hastalık olayının beklenenden uzun sürmesidir ve sıklıkla 6 aydan uzun süreli ağrı olarak tanımlanır (3). Kronik ağrıda fizyolojik değişiklikler ile ağrı arasındaki ilişki azalarak psikolojik, sosyal ve çevresel faktörler ön plana çıkar. Kronik ağrıda tabloya depresyon, anksiyete, sosyal ve ekonomik problemler de

eklenmekte ve hastanın değerlendirilmesi gleŒmektedir. Kronik ağrılı hastada çok eŒitli etiyolojik faktörler rol oynayabilir. Bunların arasında; dokuda tahribat oluŒturan hastalıklar, fonksiyonel somatik faktörler, sinir harabiyeti oluŒturan hastalıklar, psikiyatrik faktörler, kiŒilik ve davranıŒ faktörleri sayılabilir (2,4).

3.1.1.3. Kaynaklandığı Bölgelere Göre Ağrı Sınıflaması

3.1.1.3.1. Somatik Ağrı

Somatik sinir lifleriyle taŒınan ağrıdır. Somatik ağrı, sinir uçlarının mekanik veya kimyasal uyarı ile stimule olması, konnektif dokuda kronik gerilme oluŒturan patolojik olay veya innerve yapıların inflamasyonu ile oluŒur. Ani baŒlayan, keskin ve iyi lokalize edilen ağrıdır (2,4).

3.1.1.3.2. Visseral Ağrı

İ organlardan veya onların örtülerinin yaralanmalarının sinyallerinden baŒlayan ağrıdır. Yavaş baŒlayan, künt, lokalizasyonu güç olan, kolik veya kramp tarzındaki ağrılardır. Yansıyan ağrı tarzında ortaya çıkabilir (3) .

3.1.1.3.3. Sempatik Ağrı

Sempatik sinir sisteminin rol aldığı / tutulduğu ağrılardır. Damarsal kökenli ağrılar, refleks sempatik distrofi örnek verilebilir (1-4).

3.1.1.4. Mekanizmalarına Göre Ağrı Sınıflaması

3.1.1.4.1. Nosisseptif Ağrı

Nosisseptif ağrı (NSA) deri, kas, bağ dokusu ve iç organlarda yaygın olarak bulunan nosisseptrlerin uyarılması ile ortaya çıkan doku hasarına bağlı ağrılara denir. Spor yaralanmaları ile iliŒkili ağrılar, mekanik bel ağrısı, artrit ağrısı veya cerrahi sonrası ağrı NSA rnektir (1-4).

3.1.1.4.2. Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı (NA) somatosensoriyal sistemin anormal uyarılmasına bağlı ağrılar için kullanılır. Kronik bir ağrıdır ve baŒlangıcında sinir sistemi lezyonu veya disfonksiyonu vardır. Çok farklı mekanizmalarla oluŒabilir. Periferik nöropatiler, refleks sempatik distrofi ve santral ağrı NA eŒitleridir (1-5).

3.1.1.4.3. Reaktif Ağrı

Motor ya da sempatik efferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosisseptrlerin uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Myofasial ağrılar reaktif ağrılar arasında sayılabilir (2,3).

3.1.1.4.4. Psikojenik Ağrı

Ağrıya neden olabilecek yapısal veya fonksiyonel bir neden olmaksızın ortaya çıkan veya ağrı kaynağının oluşturabileceği ağrının çok ötesinde bir şiddette hissedilebilen bir ağrıdır. Genellikle hastanın farkında olmadığı bir emosyonel sorun veya stres vardır (1).

3.1.1.4.5. Deafferantasyon Ağrısı

Periferik ve santral sinir sistemi yaralanmaları sonucunda somatosensoriyal uyarın iletiminin merkezi sinir sistemine gidişinin kesilmesi ile ortaya çıkar. Talamik ağrılar, fantom ağrıları örnektir (6).

3.1.2. NOSİSEPTİF SİSTEM

Ağrının medikal tedavisi, ağrı olayının fizyolojisi ve nöroanatomisinin anlaşılması ile kolaylaşmıştır. Nosisseptör terimi ağrı sensitif nöron anlamında kullanılır (3). Nosisseptif sistem, ağrı bilgisini (zararlı uyarın) alan ve kortekse taşıyan sensoryal nöronlardan oluşur. Bu sistem periferden kortekse kadar uzanan, esas olarak birbirlerine zarar bilgisini sinaplarla ileten 3 ana sensoryal nöron grubunu kapsamaktadır. Primer afferent sensoryal nöron (I. nöron grubu), spinal nöron (II. nöron grubu) ve talomo-kortikal (III. nöron grubu) projeksiyon nöronu (7).

3.1.2.1. Ağrı Reseptörleri ve Periferik Afferent Yollar

Von Frey'e göre periferik ağrı mekanizmalarında yüksek derecede spesifite vardır. Sensoryal lifler kalınlıklarına ve fonksiyonlarına göre sınıflandırılırlar (Tablo 1). Primer duyuşal nöronların distal aksonlarındaki iki tip Afferent lif, ağırlı uyarınlara (olası doku hasarı) maksimal yanıt verir. Bir tip çok ince miyelinsiz yavaş ileten C lifleri (0,3-1,1µ çaplı), diğeri tip ise ince miyelin kılıfı bulunan, hızlı ileten Aδ (2-5µ çaplı) lifleridir. Her iki Primer ağrı afferentlerinin veya reseptörlerinin periferik uçlarında serbesttir. Sinir uçları deride ve diğeri son organlarda yaygın bir şekilde dallanmıştır. Bunlar schwann hücreleri ile kaplıdır fakat miyelin içermezler veya çok az miyelin içerirler. Serbest uçlar veya reseptörler üç ana kategoriye ayrılmaktadır: Mekanoreseptörler, termoreseptörler ve polimodal nosisseptörler. Her uç, sinir membranında bir aksiyon potansiyeli içinde uyarının enerjisini iletir. İlk iki tip sırayla zararsız mekanik, termal uyarınlarla aktive edilir. Mekanik uyarınlar hem Aδ hem de C liflerince taşınır, termal uyarınlar ise daha çok C liflerince taşınır. C liflerinin çoğu polimodaldir ve en fazla ağırlı veya doku hasarına neden olan uyarınlarla eksite olurlar. Fakat mekanik veya termal uyarınlarla ve inflamasyonla

ilgili kimyasal uyarılara yanıt verebilirler. Bundan başka belirli A δ lifleri dokunma, sıcaklık ve basınç uyarılarına da şiddetleriyle doğru orantılı olarak yanıt verebilirler (8,9).

Periferik Afferent liflerinin her iki tipide dorsal kök ganglionunda (DRG) hücre gövdesine sahiptir; bu hücre gövdesinin santral uzantıları dorsal kök boyunca, spinal kordun dorsal boynuzuna uzanır. Ağrı afferentleri kök giriş bölgesinin başlıca lateral bölümünü kaplarlar. Spinal kord içinde çok sayıda en ince lifler Lissauer traktusu denen ayrı bir sarmal oluştururlar. Bu Lissauer traktusu ağırlıklı olarak bir ağrı yoludur. Fakat derin sensoriyal ve propriospinal lifleride içerir. Son yıllarda Primer nosiseptif C-afferent nöronlar hasar veya inflamasyondan sonra değişen nörokimyasal özelliklerine göre histokimyasal olarak sınıflandırılmaktadır. Bu yeni sınıflama peptid içeriklerine, oluşturdukları reseptörlere ve spinal kordda sonlanmalarına göre yapılmıştır (7-9).

Tablo 1: Duyusal periferik lif tiplerinin sınıflandırılması, fonksiyon ve disfonksiyonu ile ilişkili semptomlar

Lif Tipi	Alternatif İşaret	Lif Kalınlığı (μ)	İletim Hızı(m/sn)	Fonksiyon veya Disfonksiyonu ile ilişkili Semptom
A- α ve β	II	5-20	30-70	Dokunma basınç
büyük kalın miyelinli				
A- γ	Ia	3-6	15-30	İğcik afferentleri
A- δ küçük	III	2-5	12-30	Ağrı ve sıcaklık soma dokunması(keskin, delip geçici iğneleyici ağrı)
ince miyelinli				
B		1-3	3-15	
C küçük	IV	0,3-1,1	0,5-2	Yavaş ağrı ve sıcaklık (künt, yakıcı, iyi lokalize edilemeyen)
miyelinsiz, polimodal				

3.1.2.2. Spinal Kord

Medulla spinalisin (MS) dorsal boynuzu, primer afferent nöronların santral uçlarının sonlanıp, spinal nosiseptif nöronlar ile sinaps yaptıkları bölgedir. Afferent ağrı lifleri, Lissauer traktusunu geçtikten sonra arka boynuzun gri maddesinde ağırlıklı olarak da marjinal zonda sonlanırlar. Liflerin çoğu korda giriş segmentlerinde sonlanırken bazıları ipsilateral olarak bir veya iki rostral veya kaudal segmente uzanır. Bazıları ise anterior kommissur yoluyla kontralateral arka boynuza geçer. Rexed'in kedilerde yaptığı hücre yapısı çalışmaları, sekonder aksonların arka boynuzda afferent sensoriyal liflerin sinaps yerlerinin altı tabaka veya laminada düzenlendiğini göstermiştir. İnce miyelinli lifler (A δ) başlıca Rexed'in lamina I'inde (Waldeyer'in marjinal hücre katmanı) ve lamina II'nin dış bölümünde sonlanırlar. Bazı A δ ağrı lifleri dorsal gri maddeye penetre olurlar ve lamina V'in lateral bölümünde sonlanırlar. Miyelinsiz C lifleri lamina II'de (sustantia gelatinosa) sonlanırlar. Lamina I'de A δ ve C liflerinin sinaps yaptığı nosiseptif spesifik projeksiyon nöronları (NS), lamina V'de tüm afferent nöronların direkt veya internöronlar aracılığı ile sinaps yaptığı "wide dynamic range" projeksiyon nöronları (WDR) bulunmaktadır. Bu projeksiyon nöronlar nosiseptif aktivitede depolarize olarak impulsu, çıkan sistem ile üst merkezlere iletip supraspinal cevabı oluştururlar. Nosiseptif impuls aynı zamanda spinal kord eksitatuvar internöronlar ile ön boynuzdaki motor çekirdekleri ve preganglioner sempatik nöronları uyararak spinal refleks cevaba (sempatik refleks cevap-motor refleks cevap) yol açar (7,8).

3.1.2.3. Spinal Korddan Beyine İletim

Hücre gövdeleri dorsal boynuz laminalarında olan projeksiyon nöronları, nosiseptif impulsu beyine çıkan sistem ile ulaştırırlar. Çıkan sistem çoğunlukla WDR nöronlarından oluşur. Kapsadığı yollar başta spinotalamik yol (STT) olmak üzere spinoretiküler yol (SRT), spinomezenterik yol (SMT), postspinal dorsal kolumn yol (PSDCT) ve propriospinal multisinaptik assendan sistemdir (PMAS)(7) .

Projeksiyon nöronlarının çoğu STT içinde seyredir. STT nöronların aksonları spinal kordu çaprazlayarak karşı tarafa geçerler ve anterolateral fasikül (ALF) içinde talamusa kadar uzanırlar. STT'de nöronlar iki ana demet oluştururlar. Lateral seyreden neospinotalamik yol (NST-lateral sistem) ve medial seyreden paleospinotalamik yol (PST-medial sistem). STT'nin neospinotalamik kısmını oluşturan aksonların hücre gövdeleri yüzeyel dorsal boynuzda lokalizedir. Kalın liflerden oluşurlar ve hiç kesintisiz olarak lateral talamusa gelirler ve buradaki

nukleuslarda sonlanırlar. Paleospinotalamik aksonların hücre gövdeleri ise derin laminalardadır. İnce olan bu lifler başta formasyo retikularis (FR) olmak üzere periaquaduktal gri madde (PAG) ve hipotalamusa projekte olarak talamusa ilerler ve medial talamustaki nukleuslarda sonlanırlar. STT'nin medial nöronları, projekte oldukları bölgeler nedeni ile nosiseptif supraspinal refleks cevaplardan (kardiovasküler, solunum, gastrointestinal sistem cevapları, metabolik cevap, dikkat kaybı ve uykusuzluk, midriazis) sorumludur. Lateral ve medial talamusda sonlanan STT nöronları, talamusda ağrı bilgisini somatosensoryal kortekse taşıyan III. grup nöronlar ile sinaps yaparlar (8,10).

SRT ve SMT'lerinin inen inhibe edici sistemin aktivasyonunda rol oynadıkları ileri sürülmektedir. PSDCT ve PMAS visseral ağrıda önemlidir. Çıkan sistemin bu son iki yolu, diğerleri gibi anterior funikulus içinden yukarı çıkmazlar. Bu nedenle kordotomi sonrası kalan ağrının nedeni olarak gösterilirler (6-8).

3.1.2.4. Talamokortikal Projeksiyon ve Korteks

Son on yıla kadar korteksin nosisepsiyon ile ilişkisi olduğu gösterilememiş olmasına rağmen, ağrı bilgisinin kortekste aktivasyona neden olduğu kabul edilmiştir. Bu görüş 1991 yılında pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) ile yapılan çalışmalarda korteksin nosisepsiyon ile ilişkisinin açıkça ortaya konmasıyla doğrulanmıştır. Kortekste pek çok bölgenin, nosiseptif uyarı ile aktive olduğu saptanmıştır. Hatta akut ve kronik ağrının görüntülerinin farklı olduğu ileri sürülmüştür. Nosiseptif uyarının aktive ettiği bölgeler primer-sekonder korteks (S1,S2) anterior singulat korteks ve prefrontal kortekstir (7).

Lateral talamusdan projekte olan nöronlar primer ve sekonder kortekste (S1 ve S2) (somatosensoryal korteks) sonlanırlar. NST nöronları ve sinaps yaptıkları S1 ve S2'de sonlanan III. nöron grubu beraberce lateral sistem olarak isimlendirilir. Bu sistem ağrının sensoriyal-diskriminatif komponentinin (ağrının şiddeti, lokalizasyonu ve niteliği) oluşumunda pay sahibidir. Medial talamusdan projekte olan nöronlar ise limbik sisteme (LS) uğrayarak (emosyonel cevap) anterior singulat korteks (ASK) ve prefrontal kortekste sonlanırlar. PST nöronları ve sinaps yaptıkları anterior singulat kortekste ve prefrontal kortekste sonlanan III. grup nöronlar beraber medial sistem olarak isimlendirilir ve ağrının affektif-motivasyonel komponentinden sorumludur (7).

3.1.2.5. İnhibisyon Sistemi

Nosiseptif impulsu işleyen bir sistem olduğu gibi, bu impulsu inhibe eden ayrı bir mekanizmanın varlığı çok uzun yıllardan beri bilinmektedir. Bugünkü bilgilerimize göre, inhibisyonu sağlayan özel bir sistem vardır (endojen analjezi sistemi) ve bu sistemi aktive eden nosiseptif uyarılardır. Nosiseptif sistem aktive olduğunda sürekli olarak inhibe edici sistemin kontrolündedir. Çünkü afferent impuls eksitasyona paralel olarak spinal ve supraspinal seviyede inhibisyonu başlatmaktadır. Bir başka deyişle spinal kord nöronlarının eksitasyon derecesini, afferent uyarı ile inhibisyon arasındaki etkileşim belirler. Ayrıca afferent impulsun inhibisyonu biraz gecikmeli de olsa periferde de olmaktadır. Kısaca, nosiseptif impuls endojen analjezi sistemi ile hem santralde (spinal ve supraspinal) hem de periferde inhibe edilmektedir. İnhibisyonda başta opioidler (endorfin, enkefalin, dinorfin, orfanin), inhibitör amino asitler (gamaaminobutirik asit (GABA), glisin) ve monoaminler (norepinefrin (NE), serotonin (5-HT)) olmak üzere purinler (adenosin) ve inhibitör nöropeptidler (galanin, nöropeptid Y) rol oynar (7).

3.1.2.6. Spinal (Segmental) İnhibisyon:

Spinal kord dorsal boynuzunda presinaptik yerleşim gösteren inhibitör internöronlar ile gerçekleştirilir. Segmental inhibitör internöronların aktivasyonu primer afferent nöronun aktivasyonu ile başlar. Spinal inhibisyonda rol oynayan nörotransmitterler GABA, opioid peptidler ve glisindir. Spinal inhibitör internöronlar, presinaptik olarak spinal kord dorsal boynuzunda primer afferent nöronun santral ucundan eksitatuvar nörotransmitterlerin sinaptik aralığa salınımlarını sınırlarlar (7).

3.1.2.7. Supra Spinal İnhibisyon

Bu sistemin orta beyinde iki ana kaynak bölgesi vardır: PAG ve lokus seruleus (LC). PAG hem rostral yapılardan inhibe edici impulsları alır, hem de spinal kord arka boynuzuna inen inhibe edici impulslar gönderir. PAG'ın rostral yapılardan aldığı impulslar limbik sistemden, talamustan, hipotalamustan, bilişin olduğu frontal ve insular korteksden kaynaklanmaktadır ve bu gelen impulslar β endorfinerjiktir (kortikal inhibisyon). PAG'dan spinal korda inen serotonerjik lifler medullada nukleus rafe magna (NRM) uğrayarak arka boynuza inerler ve lamina I, II ve V'de sonlanırlar. PAG'ın ventrolateral bölümünden kaynaklanan nöronlar opioid sistem ile dorsal bölümünden kaynaklananlar ise nonopioid sistem ile ilişkilidir. PAG maddenin uyarılması ile oluşan analjezi endojen opiyatlar aracılığı

ile olur ve dokunma, proprioseptif veya termal duyuyu etkilemez. Opiat reseptörlere endojen enkefalin, betaendorfin ve dinorfinin bağlanması veya eksojen opiatların bağlanması PAG maddeden spinal korda inen analjezik yolları aktive eder (tablo 2). Lokus seruleus kökenli nöronlar noradrenerjiktirler, medullada nukleus retikularis giganto sellularisden (NRGS) geçerek spinal korda iner. İnen inhibe edici sistemin nöronları (PAG ve LC) dorsolateral funikulus içinde arka boynuza inerler ve nörotransmitterleri noradrenalin, serotonin ve opioid peptidlerdir (8,11).

3.1.2.8. Periferik İnhibisyon

İmmun sistem-sensoryal nöron etkileşimi ile gerçekleşmektedir. İnflamasyonun erken döneminde proinflamatuvar sitokinleri (PIC) açığa çıkaran immün hücreler, geç dönemde analjezik mediatörler üreterek analjeziye katkıda bulunurlar. Periferik inhibisyonun mediatörleri; opioid peptidler, antiinflamatuvar sitokinler (AIC) ve somatostatindir. Somatostatin hakkında bilgiler henüz yeterli değildir. AIC'ler (IL-4, IL-10, IL-3), PIC'lerin üretimlerini ve salınımlarını inhibe ederek siklooksijenaz (COX) ürünlerinin, sempatik aminlerin, lökotrien B4'ün (LB4) azalmasını sağlayarak inflamasyonu sınırlarlar ve periferik analjezi oluşumuna katkıda bulunurlar. Opioid peptidler periferde inflamatuvar dokudaki immün hücrelerde sentez edilir ve Kortikotropin salınan hormon (CRH) ve interlökin-1'in (IL-1) tetiklemesi ile açığa çıkarılır (santral sinir sisteminde -hipofizde- olduğu gibi). Salınan opioid peptidler, primer sensoryal afferent nöronda mevcut olan veya sayısı artan veya aktifleşen opioid reseptörlere bağlanırlar ve intrasellüler bazı mekanizmaları aktive ederek periferik opioid analjeziyi sağlarlar. Spinal opioid analjezik mekanizmada olduğu gibi periferde de voltaja bağlı kalsiyum kanallarını inhibe ederler (7).

Tablo 2: İnen ağrı modülasyon yolları

İnen ağrı modülasyon yolları	1.Sinaps	3 sıra sinaps	Ulaştığı yer
PAG	Dorsolateral funikulus	Nuc rafe magnus rostral ventromedial meddula beyin sapı opioid reseptörleri	Dorsal boynuz opioid reseptörleri NA, 5HT
Locus Ceruleus	Ventrolateral funikulus, pons yolu		Dorsal boynuz opioid reseptörleri NA, 5HT

3.2. NÖROPATİK AĞRI

3.2.1. Tanım

Ağrı araştırma tarihi uzun olmasına rağmen 1973’de oluşturulan ağrı araştırma birliğine (IASP) kadar, NA nedenleri ve tedavisi üzerine yoğunlaşılmamıştır. IASP ilk ağrı terimleri listesini 1979’da yayınladı (tablo 3). Nöropatik ağrı sinir sistemindeki primer bir lezyon veya disfonksiyonu tarafından başlatılan veya neden olunan ağrı şeklinde daha sonraları tanımlanırken 1994 yılına kadar listeye alınmadı. (12). Ağrının diğer tipleri gibi akut ve kronik olarak ayrılır ve üç aydan uzun veya iyileşme süresi normalin ötesinde uzun olanlar, kronik NA olarak tanımlanır (13). Kronik NA klinik pratikte siktir. Ancak prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Fakat çok yaygın olduğu düşünülmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 3.000.000 fazla ağrılı diyabetik nöropati (ADN), 1.000.000 kadar post herpetik nevralsi (PHN), olduğu tahmin edilmektedir. (12,14).

Tablo 3: IASP Ağrı Terimleri

Ağrı terimi	Tanım
Allodini	Ağrılı olmayan bir stimulusun neden olduğu ağrı
Kozalji	Travmatik bir sinir lezyonundan sonra devam eden yanıcı ağrı
Santral ağrı	Başlangıcında veya sebebinde SSS disfonksiyonu veya lezyonu olan ağrı
Disestezi	Spontan veya hoş olmayan anormal duyu
Hiperaljezi	Ağrılı stimulusa artmış cevap
Hiperpati	Uyarıya anormal ağrılı cevap ile karakterize ağrılı sendrom
Nöralji	Bir sinir veya sinirlerin bozukluğundaki ağrı
Nöropati	Bir sinirdeki patolojik veya fonksiyon bozukluğu
Nosiseptör	Ağrılı veya potansiyel olarak ağrılı stimulusa karşı aşırı duyarlı spesifik reseptör
Noksiyöz stimulus	Normal dokuda hasar oluşturacak stimulus
Parestezi	Spontan veya uyarılma ile oluşan anormal duyu
Anestezi	Ağrılı stimulus ile ağrının yokluğu

NA sınıflandırılmasında geleneksel yaklaşım altta yatan sebebe göredir (örneğin diyabetik polinöropati, trigeminal nöralji, post herpetik nöralji veya spinal kord yaralanması gibi). Ayrıca NA yaygın olarak sinir sisteminin lokalizasyonu temel alınarak santral ve periferik olarak iki temel gruba ayrılır (Tablo 4). Hem santral hem periferik kaynaklı NA'ların birçoğu kronikleşebilir (14).

Tablo 4: Santral ve periferik nöropatik ağrı tipleri

Periferal NA	Santral NA
Akut ve kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati	Spinal stenozun kompresif myelopatisi
Alkolik polinöropati	HIV myelopati
Kemoterapiye bağlı polinöropati	MS ile ilişkili ağrı
Kompleks bölgesel ağrı sendromu	Parkinson hastalığı ile ilişkili ağrı
Sıkışma nöropatileri (KTS gibi)	Postiskemik myelopati
HIV sensoriyal nöropati	Postradyasyon myelopati
İatrojenik nöropatiler(Postmastektomi ve post torakotomi ağrısı)	Post stroke ağrı
Tümör ile sinir infiltrasyonu ve kompresyonu	Posttravmatik spinal kord yaralanması
Beslenme eksikliği ile ilişkili nöropatiler	Sringomyeli
Diyabetik ağrılı nöropati	
Fantom ekstremitte ağrısı	
Post herpetik nöralji	
Postradyasyon peleksopati	
Radikülopati(servikal, torakal veya lumbosakral)	
Posttravmatik nöropatiler	
Toksik ajanlara maruziyetle ilişkili nöropatiler	
Trigeminal nöralji	

3.2.2. NÖROPATİK AĞRI MEKANİZMALARI

Hayvan modellerindeki deneysel çalışmalar, NA'nın orijini ile ilgili birçok geçerli fikir üretmiştir. Bu çalışmalar patofizyolojik mekanizmaların bir kısmını tanımlamıştır. NA ağrı mekanizmalarını temel olarak periferik ve santral olarak ayırmak mümkündür (15-17).

3.2.2.1. Periferik Mekanizmalar

3.2.2.1.1. Ektopik Deşarjlar

Afferent aksonun ana hücreden kesilme veya kopma gibi nedenlerle ayrılması, demiyelinizasyon sonucu fonksiyonel blok oluşması gibi nedenlerle görülür ve lezyon bölgesinde voltaj-duyarlı Na kanal proteinlerinin birikmesine bağlıdır. Na kanal proteinlerinin birikmesiyle aksiyon potansiyeli eşiği düşer ve akson membranının elektriksel özelliklerinde, yaralanma sonucu, yeniden yapılanma (remodelling) gelişir. Na kanal proteinleri DRG'de sentez edilir ve aksondan anterograd aksoplasmik akımla taşınır. Ektopik deşarj yaralanan akson bölgesinde, DRG'de ve tomurcuklanma alanlarında oluşur ve bu bölgelerde termal, mekanik, kimyasal uyarılara artan duyarlılık nedeniyle bu tür stimuluslarla deşarjlar başlar. Sinir yaralanması bölgesinde ilk olay sitokinlerin, IL ile tümör nekroz faktör α (TNF α)'ın artışıdır. IL ve TNF α 'nın artışı ile nöron growth faktör (NGF) ve IL-6 indüklenir ve NGF salınması yeni kanal proteinlerini artırır. Ektopik deşarjlar hasar sonrası aylar, yıllar sürebilir (17,18).

3.2.2.1.2. Nöreseptörlerde Sensitizasyon:

Periferik sinir yaralanmasında lezyon bölgesinde, özellikle C liflerinde uyarılma eşiği düşer, termal ve mekanik uyarılara cevap artar. Bunun nedeni lokal hasarlanmış nöronlardan salgılanan P maddesi (SP)'dir (17).

3.2.2.1.3. Sempatik Aktivite, Sempatik-Afferent Coupling

Sinir lezyonlarından sonra sağlam ve hasarlanmış nöronlarda α adreno reseptörler oluşur ve bunlar sempatik terminallerden salgılanan noradrenaline duyarlı hale gelir. Aynı olay DRG'de de oluşur. Yaralanmış nöronlar, dolaşımdaki adrenalin ve noradrenaline duyarlı hale geldiğinden sempatik efferentler ile duysal afferentler arasında bir bağlantı (sepatik-afferent coupling) oluşur. Bunun yanında sempatik aksonlar DRG'de ana hücreler etrafında sepet benzeri oluşumlar yaparak depolarizasyona yardım ederler. Bu olayın sorumlusunun NGF olduğu düşünülmektedir (17).

3.2.2.1.4. Lifler (Duysal Afferentler) Arası Anormal İletişim

Yaralanma, glial kılıfların bozulmasına yol açarak birbirine komşu aksonlar arasında elektriksel veya kimyasal bağlantı gelişmesine sebep olur. Buna karşılıklı uyarılma (cross-excitation) denir ve A β lifleri ve C liflerini uyarabilir. Bunun yanında primer afferentlerde tekrarlayan senkron aktivite komşu nöronlarda otonom

ateşlenmeye yol açar. Bu olay sinir lezyonundan hemen sonra görülür ve strüktürel bozulma ile ilgili değildir (17).

3.2.2.1.5. Periferik Sinir Trunkusunda İnflamasyon

Periferik siniri çevreleyen konnektif doku kılıfı, nöroseptör primer afferentler (nevri-nervorum) tarafından innerve edildiğinden inflamatuvar komponenti olan durumlarda periferik sinirler ağrının kaynağı olabilir. Bu fikre bağlı kalınarak belli hastalıklar; innervasyon alanına uyan ağrılardan çok, sinir gövdesinde lokalize ağrı ve hassasiyet ile ilgilidir. Fıtıklaşma, enflame diskin akut ağrısı, brakiyal nörit veya akut inflamatuvar demiyelinizan nöropatide (Guillain-Barre Sendromu) görülen ağrılar muhtemel nöroseptif nevri nervorum aracılığı ile olan ağrıları temsil etmektedir (19).

3.2.2.2. Santral Mekanizmalar

3.2.2.2.1. Santral Sensitizasyon

Periferik nöroseptörlerin hiperaktivitesi sonuçta spinal kord dorsal boynuzda ikincil dramatik değişiklikler oluşturur. Periferik sinir yaralanması spinal kord nöronlarında genel ekstabilitenin artışına öncülük eder. Noxious stimulaşın cevabı olarak nöronal aktivitede artış hiperekstabiliteye sebep olur ve diğer spinal segmentlere yayılır. Santral sensitizasyon olarak adlandırılan bu olay sensitize C liflerinin patofizyolojik aktivitesi ile sürdürülür (15). Deafferentasyonu takiben arka boynuzda bazı nörotansmitterler salgılanır (nörokininler, P maddesi, glutamat ve aspartat gibi eksitatör nörotransmitterler). Bu nörotransmitterler N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörlerini etkileyerek hücre içine kalsiyum girişine neden olurlar. Hücre içine giren kalsiyum ikinci haberci olarak görev yapar ve nitrik oksit sentetazı aktive eder, C-fos, C-jun gibi erken genlerin ekspresyonuna yol açar ve dorsal boynuz hücrelerindeki çeşitli reseptörleri fosforile eden fosforilazları aktive eder. Bu mekanizma depolarizasyon eşik değerinin düşmesine ve spontan deşarjların ortaya çıkmasına neden olur (20).

Santral sensitizasyon ile ilgili bir başka mekanizma da NMDA reseptörlerinin tekrarlayan ağırlı uyaranlarla aktive olmasıdır. Wind-up fenomeni olarak adlandırılan bu durum sonucunda NMDA reseptörleri ağırlı uyaran olarak iletilen uzamış postsinaptik aksiyon potansiyelleri oluştururlar. Bu durumda santral sensitizasyon gelişimine katkıda bulunur (20). Birçok hayvan deneyinde santral sensitizasyonun dorsal boynuzda lokalize olduğu bulundu. Fakat parsiyel sinir lezyonundan sonra sensitize nöronun talamus ve primer sensoriyel korteksde olduğu saptandı. Ayrıca

kompleks bölgesel ağrı sendromu (KBAS) santral ağrı sendromları, fantom ekstremitte ağrısında deneysel hayvan modellerinde ana değişikliklerin PET ve fMRI ile representasyon ve ekstabilitenin primer sensoriyal kortekste olduğu gösterildi. İlginç olarak bu değişiklikler ağrının yoğunluğu ile koreledir ve başarılı bir ağrı tedavisinden sonra görülmez (15).

3.2.2.2.2. Nosiseptif Mesajların Modülasyonunda Değişiklikler (Ağrı Kontrol Sistemlerinde Bozulma)

Nöropatik ağrı oluşumunda korteksten spinal korda inen inhibitör kontrollerin kaybı önemli yer tutar. Ağrı kontrol sistemlerinde bozulma spinal kord seviyesinde segmenter, supra spinal oluşumlar seviyesinde supra spinal veya desendan inhibitör kontrolün kaybı şeklinde görülür. Spinal seviyede DRG'de presinaptik inhibisyon azalması ile segmenter kontrol bozulur. Bunun yanında WDR nöronlarının miyelinli afferentlerle postsinaptik inhibisyonunun azalması da yine segmenter ağrı kontrol sisteminde bozulmaya yol açar. Supraspinal inhibisyon azalma desendan inhibitör sistemde gelişir. Devamlı akan nosiseptif input beyin sapı nöronlarının aktivitesinde uzun süren değişikliklere yol açar ve bunlar ağrının fasilitasyonuna ve NA devamına yardım eder hale gelirler. Burada desendan liflerin inhibisyon yerine fasilitasyon görevi yaptıkları görülmektedir ve fasilitasyonun beyin sapında kolesistokinin tarafından gerçekleştirildiği düşünülmektedir. Supraspinal oluşumlardaki bu değişikliklerin NA oluşum ve gelişiminden sorumlu oldukları düşünülmektedir (16,17).

3.2.2.2.3. Anatomik Reorganizasyon

Nosiseptif afferent nöronlar spinal kord dorsal boynuz Lamina I ve II (substantia gelatinosa)'de sonlanarak ikincil nöronlarla sinaps yaparlar. Lamina II C liflerinin sonlandığı bölgedir. Sinir yaralanması sonucu Lamina II 'de C lifleri terminallerinde dejenerasyon ve kayıp olabilir. Sağlıklı A β liflerinin Lamina III ve IV'deki santral projeksiyonları Lamina II'ye tomurcuklanır ve ikincil ağrı ileten nöronlarla sinaps yapar. Bu şekilde ağrısız uyarılar ağrılı duyular haline gelir (allodini). Bu durumda C liflerinde büyük kayıp vardır ve onlardan salgılanan nöropeptidler bu organizasyondan sorumludur (17).

3.2.3.2.4. Disinhibisyon

Disinhibisyonda esas olay sinir yaralanmasının, dorsal boynuz inhibitör ara nöronlarında ölüme yol açmasıdır. Bu parsiyel sinir hasarı apopitozun GABAerjik inhibitör sinaptik akımın selektif kaybı ile birlikte superfisiyal dorsal boynuzda

inhibisyonu azaltır. Daha sonra periferik sinir hasarı anormal ağrı sensitivitesine katkıda bulunan bir fonksiyon kaybı ile sonuçlanan transsinaptik bir nöronal dejenerasyonu indükler. Sinir hasarından sonra dorsal boynuzdaki hücre ölümünü engellemek ve bu şekilde kronikleşmesine yol açan bazı elementlerini durdurmak mümkün olabilir. Bu durum segmenter ağrı kontrol bozukluğu nedenleri arasındadır (17,21).

3.2.3. NÖROPATİK AĞRIDA KLİNİK

Klinik olarak NA, sinir sisteminde hiperekstabiliteyi yansıtan stimulus bağlı ağrı denilen çeşitli uyarılmış ağrı tipleri ve stimulusdan bağımsız ağrı olarak tanımlanan spontan oluşan ağrı tiplerinin varlığı ile karakterizedir (22).

3.2.3.1. Stimulus Bağımsız Ağrı

Provokasyon olmaksızın oluşan bu ağrılar spontan veya stimulus bağımsız ağrı olarak tanımlanır ve bu ağrı tipleri spontan, devamlı veya paroksizmal olabilir. Ağrı karakteristikleri değişkendir. Ancak vurma, şok benzeri, sızı, kramp, çarpma, yanma, şeklinde olabilir. Paroksizmal ağrı tiplerinin en sık görülen formu sıkışma nöropatileridir. Stimulus bağımsız ağrının mekanizması sensitize C nosiseptörlerde artmış bir deşarjın yansıması olduğu şeklindedir. Alternatif olarak yanma veya disestezi büyük miyelinize A lifleri ile ilişkili sensitize reseptörlerin aktivitesindeki artış nedeni ile olabilir (22,23).

3.2.3.2. Stimulus Bağımlı Ağrı

Stimulus bağımlı ağrı kategorisi içinde hiperaljezi (ağrı eşiğinde azalma, noxios stimulusa artmış cevap) ve allodini (non-noxios stimulus ile oluşan ağrı) vardır ve bunlar mekanik, kimyasal veya termal uyarı ile ortaya çıkarılabilir (23).

Mekanik hiperaljezi nöropatinin en sık görülen belirtilerinden biridir. Hiperaleji santral ve/veya periferik mekanizmalardan ileri gelebilir. Periferik olarak, yaralanmış dokulardan salınan Bradikinin, SP, Prostoglandinler, Histamin gibi inflamatuvar mediatörler tarafından primer afferent nosiseptörlerin (A δ , C lifleri) sensitizasyonuna sebep olabilir. Stimulus bağlı ağrının periferik diğer bir mekanizmasında nöromada görülür. Nöromada patolojik veya patolojik olmayan iyon kanalları, (Na iyon kanalı) reseptörler (norepinefrin gibi) ortaya çıkar veya artar buda ektopik aktivite ve hiperekstabilite fokusunu oluşturur. Etkilenen bölgenin mekanik stimülasyon ile uyarısı nöroma işaretini ortaya çıkarabilir (23,24).

Allodini periferik stimülasyon ile uyarılır. Nosiseptörlerin aşırı stimülasyonuna cevap olarak spinal kord dorsal boynuz hücrelerinde değişiklikler

meydana gelir bu da santral sensitizasyon veya reorganizasyona sebep olur bu da allodini ile sonuçlanır (23). Bazı hastalarda bu fenomenlerin birkaçı birlikte olurken, diğerlerinde stimulus ile uyarılmış ağrının yalnızca bir tipi bulunabilir. Uyarılmış ağrılar genellikle kısa sadece stimülasyon periyodu boyunca olan fakat bazen dakikalar, saatler veya günlerce sürebilen ağrılardır. Bu durumda uyarılmış ve spontan ağrı tiplerinin ayırımını yapmak zordur (22). Pek çok NA sendromunda stimulus ile uyarılan ağrı periyodu süresince stimulus bağımsız ağrı oluşur. Örneğin KBAS'da mekanik allodini ve yanıcı spontan ağrının birlikte görülmesi gibi (23).

Parestezi, spontan veya uyarılma ile oluşabilen anormal fakat ağrısız duyudur. Sıklıkla iğnelenme şeklinde tarif edilir ve A β lif aktivitesinin spontan artışını yansıttığı düşünülür (22).

Disestezi, anormal hoş olmayan fakat ağrılı olması şart olmayan spontan veya eksternal stimulus ile provoke edilebilen duyudur. Bu duyular muhtemelen C nörisseptörlerin sensitizasyonu ile olur. Uyarılmış hiperestezi ve uyarılmış disestezi arasında kantitatif bir fark yoktur (22).

3.2.4. NÖROPATİK AĞRIDA TANI

Nöropatik ağrı ve diğer ağrı tipleri için tek bir tanı koydurucu test yoktur. Nöropatik ağrı tanısı genellikle problemlidir. Klinik olarak NA ve NSA ağrı tipleri arasındaki ayırım net değildir. Diabetes mellitus (DM), karsinom, distoni ve spastisite ile birlikte olan nörolojik hastalıklar miks ağrı tiplerine neden olabilir. Diğer ağrılarda olduğu gibi NA algılanması yalnızca subjektiftir. Kolay tanınmaz direkt olarak ölçülemez. Ayrıca hasara ağrı yollarının verdiği cevap statik değil, dinamiktir. Belirti ve semptomlar, yolağın aktivasyonu, cevap verebilirliği ve kronikleşme durumu ile değişir. Klinik durumların bir komponenti olarak NA içeren bozuklukların çeşitliliği, alta yatan patofizyolojik mekanizmaların birden fazla olması, birden fazla ağrı tipi ve mekanizması tek bir hastada ortaya çıkabilir ve bazı semptomlar multipl mekanizmalara atfedilebilir. Bu ve diğer sebeplerden dolayı NA tedavisi hastalıktan çok mekanizma ile ilgilidir (14,25).

3.2.4.1. Öykü

Şüpheli NA hastaların değerlendirilmesi öykü ile başlar. İlk basamak ağrının başlangıç şekli, travma cerrahi, mevcut hastalıklar veya diğer faktörler ile olası ilişkinin incelenmesine odaklanan titiz bir öykü alınmasıdır. Nöropatik ağrı klinik şeklinde teşhisi destekleyebilecek bazı özellikler bulunur ve öykü sırasında dikkat edilmelidir. Travmaya sekonder nöropati vakalarında ağrının şiddeti veya ciddiyeti

sebepe olan hasarın şiddeti ile uyumludur. Minör cilt veya eklem travması kemik kırıkları ve enjeksiyonu takiben KBAS oluşabilir. Ağrı stimulusdan bağımsızdır. Yanma, elektrik çarpması, kramp, batma şeklinde tanımlanır. Yine iğne batma şeklinde duyu ve inatçı kaşıntı eşlik edebilir. Bunlar pozitif semptomlar olarak kabul edilir ve bu semptomlar spesifik sinir dağılımına uymaz. İdiyopatik küçük lif nöropatisi ve predominant olarak küçük lif hasarı ile birlikte olan ADN gibi ağırlı polinöropatiler yanma, batma, iğnelenme şeklindeki duyular sinir boyunca uzanır, distalden başlar ve simetrikdir (14,25,26).

3.2.4.2. Klinik Muayene

Duyusal muayenede, negatif semptom ve bulgular kadar pozitif duyusal semptom ve işaretlerde değerlendirilmelidir. Stimulus bağı ağrı dinamik veya statik karakterlerine göre değerlendirilir. Yatak başındaki duyusal değerlendirme sıklıkla; pinpirik, dokunma, basınç, sıcak, soğuk ve vibrasyondan oluşur. Pinpirik duyusu, pinpirik stimulyona cevap ile dokunma, kibarca pamuk veya yünün deriye sürütünmesi ile derin ağrı, kibar bir basınç ile soğuk ve sıcak duyusu soğuk veya sıcak stimulya cevap ile ölçülür (Soğuk 20°, sıcak 45° derece ile ölçülür). Soğuk duyusu mentol veya alkol ile değerlendirilebilir. Vibrasyon duyusu diapozonun stratejik bir alana yerleştirilmesi ile değerlendirilir (malleolar veya interfarangeal alan). Nerede ve nasıl karşılaştırılacağı ile ilgili bir görüş birliği yoktur. Genellikle en çok ağrının olduğu bölgenin kontrlateralinin kontrol bölgesi alanı olarak kullanımı ile ilgili görüş birliği vardır. Yatak başında cevaplar normal, artmış veya azalmış olarak değerlendirilir (27) .

Allodini ve hiperaljezinin orijinal hasar bölgesi dışına yayılımı siktir ve genelde karşı ekstremitenin homolog kısımlarına yayılır. Belirgin NA olan hastalarda belirgin klinik ve nörolojik defisitler sık görülürken, bazı durumlar tamamen normal klinik özellikler gösterebilir. Bu trigeminal ve glossofaringeal nevralljilerin kuralıdır ve PHN'den daha sık görülür. Yukarda bahsedilen tipik NA şekillerini tanımlayan küçük lif nöropatisi veya periferik hasarı olan bazı hastalarda normal muayene bulguları olabilir. NA bozukluklarında sık görülen ve önemli olan klinik bulgular arasında pozitif bulgular bulunur. Zararsız stimulus ile oluşan allodini gibi, stimulusun uyardığı hipersensitivite (örneğin hafif dokunma, soğuk, iğne batma gibi noksiyöz uyarıya bağı hiperaljezi) mononöropatilerde, fokal ve polinöropatilerde distal ve simetrik olarak ortaya çıkar (25). NA ile ilişkili diadnostik çalışmanın ağrı etiolojisini ortaya çıkarmayı hedefleyen köşe taşları tablo 5' de verilmiştir (26).

Tablo 5: NA tanısı için köşe taşları

Dikkatli bir anamnez

Ağrı planı

Somatosensoriyal fonksiyonları içeren kapsamlı nörolojik muayene

Ayrıntılı ön çalışma

Nörofizyolojik testler

Elektronörografi

Elektromiyografi

Kantitatif duyuusal test

3.2.4.3. Klinik Nörofizyoloji

Sinir iletim çalışmaları ve elektromiyografi nörofizyolojik testler şüpheli sinir sistemi hastalıklarının teşhisinde sıklıkla kullanılır. Sinir stimülasyonu için yüzeysel elektrodları ve uyarılmış potansiyel kayıt ile birlikte kullanılan teknikler en büyük ve en hızlı iletimi sağlayan duyuusal ve motor sinir iletimini ölçer ($A \alpha, \beta$). En belirgin ölçülen parametreler; stimülasyon ve kayıt elektrotları arasındaki sinir segmenti için; maksimum iletim hızı (MİH), motor liflerin uyarılması ile birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP), duyuusal liflerin uyarılması ile duyuusal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP)dir. Proksimal periferik sinir ve SSS bozuklukları için somato-sensoriyal ve uyarılmış manyetik potansiyel çalışmaları faydalı olabilir. Elektromiyografi (EMG), iğne kullanılarak motor sinir lif aktiviteleri ve kasların değerlendirilmesini sağlar (25).

A δ ve C liflerinin aktiviteleri bu tekniklerle test edilemez. Fokal ya da genel olarak periferik sinir hastalıklarının göstergesi olan MİH’da yavaşlama veya BKAP ve DSAP kayıp büyük lif disfonksiyonu sonucu ortaya çıkar. Akut ve kronik denervasyon gibi anormal EMG özellikleri fokal veya genel olarak ön boynuz hücrelerinden distale doğru büyük motor sinirlerin tutulumunu gösterir. Eğer NA’lı hastada bu anomaliler mevcut ise bunlar DM veya alkolik nöropati gibi genel veya spesifik periferik sinir hasarının klinik etkisini doğrulamak için kullanılabilir. Bununla birlikte küçük lifleri tutan fokal sinir lezyonları ve polinöropatiler belirgin sinir hasarı ve NA rağmen normal MİH ve EMG’ye sahip olabilirler (25).

3.2.4.4. Kantitatif Duyusal Test

Hastaya verilen vibrasyon, sıcak ve soğuk algılarına ait eşiklerin çeşitli bilgisayar algoritmaları kullanılarak karakterize edilmesi sayısallaştırılmasını amaçlayan bir yöntemdir. Kantitatif duyusal test (KDT) son zamanlarda giderek artan şekilde klinik teröpatik çalışmalar ve sıcak, soğuk, vibrasyon dokunma duyularının ağrı için duyusal eşığının ölçülmesinde kullanılmaktadır. Bu teknoloji ile spesifik lif fonksiyonları değerlendirilebilir. Aδ lifleri, soğuk ve soğuk ağrı tespit eşığı, C lifleri, sıcak ve sıcak ağrı tespit eşığı, geniş (Aαβ-) lifleri ile vibrasyon fonksiyonu değerlendirilebilir (25,28).

Yaygın bir polinöropatide tüm kantitatif duyusal eşiklerin artması tüm lif tiplerinin etkilendiği anlamına gelir. Ancak vibrasyon eşığı normalden diğer eşiklerde artmış bir ayrışma görülürse, küçük lif nöropatisinin varlığından şüphe edilmelidir. Asemptomatik hastalarda anormal KDT eşikleri subklinik sinir hasarını akla getirmelidir. Tanıda olduğu kadar tedavi etkinliklerinin takibinde de KDT yararlı olabilir (25,28).

3.2.4.5. Otonom Sinir Sistemine Yönelik Testler

Santral sinir sistemi (SSS) dışında, ağrı ve otonomik lifler arasındaki anatomik yakınlıktan dolayı ve NA ile sonuçlanan hastalıkların otonomik disfonksiyon belirti ve bulgular (örneğin ağız, göz kuruluğu, deride ısı ve renk değişikliği, terleme anormallikleri, ortostatik hipotansiyon, derin solunuma kalp hızı değişiklikleri, ödem vs) göstermelerinden dolayı NA'sı olduğundan şüphelenilen hastada otonomik fonksiyonların değerlendirilmesi önemlidir. Otonomik testlerin büyük kısmı deri ısı, sudomotor, baroreseptör, vazomotor ve kardiyovagal fonksiyon çalışmalarıdır ve semikantitatif otonomik semptom skoru, adrenerjik testler, kardiyovagal, sudomotor bölümlerinin sonuçlarından oluşur. Daha az sıklıkla pupiller, gastrointestinal ve seksüel fonksiyon testleri yararlıdır.

Bir kaç çalışmada, genel nöropatik bozukluğu olan hastaların otonomik testlerinin değerlendirilmesi ile normal veya sadece hafif anormal elektrofizyolojik bulguları (MİHS/EMG) olan birçok hastada ağrılı küçük lif nöropatisi ile ayaklarda yanma gösterildi. Hastaların %90'dan fazlasında otonomik anormallikler görüldü. En çok faydalı testler kantitatif sudomotor akson refleksi test (QSART) termoregülatuar ter testi, derin solunuma kalp hızı, valsalva oranı ve cilt ısı idi. Bununla birlikte diyabetik polinöropati'deki son çalışmalar sudomotor akson testinde, efferent C lif cevabı ile primer afferent akson refleksi cevabı arasında uyumsuzluk bulundu. Bu

bulgular diyabetik küçük lif nöropatisinde iki C lif alt sınıfının farklı olarak etkileyebileceğini desteklemiştir (25).

3.2.4.6. Sinir ve Deri Biyopsileri

Sinir biyopsisi oldukça invaziv olan ve hastaya rahatsızlık veren, bunun yanı sıra birçok nöropatide tanıya yardımcı olacak özgün bulgular sağlamayan bir yöntemdir. Bu nedenle her ağrılı nöropati olgusunu sinir biyopsisi adayı olarak görmemek gerekir. İntra epidermal sinir liflerini incelemek amacı ile deri biyopsisi oldukça yeni bir tanı yöntemidir. Bu yöntemde yaklaşık 3mm çapındaki punch biyopsiler basit ve ağrısız olduğundan kolaylıkla tekrarlanabilir. PGP 9,5 gibi nöropeptidler ile boyanarak konfokal mikroskopla incelenir ve sayılır. Henüz yaygınlaşmamış olan bu yöntem elektrofizyolojik incelemelerin genellikle normal kaldığı ince sinir liflerini tutan ağrılı distal polinöropatilerin incelenmesi ve takibi için çok umut verici görünmektedir (28).

3.2.5. NÖROPATİK AĞRI TEDAVİSİ

Nöropatik ağrı tedaviye oldukça dirençlidir. Farmakolojik tedavi asıl tedavidir. Nöropatik ağrılı hastalarda tedavinin hedefi özgül belirti ve bulgulara ve altta yatan mekanizmalara karşı olmalıdır. Öncelikle ağrı hafifletilmeli ve yaşam kalitesi yükseltilmelidir. Tedavide hedef belirti ve bulgular hiperaljezi, allodini, vurucu ağrı, yanma ve parestezi/dizestezi'dir. Nöropatik ağrı tedavi stratejileri geniş anlamda fiziksel tıp ve rehabilitasyon, bilişsel-davranışsal tedavi, girişimsel tedavi ve farmakolojik tedavi şeklinde sınıflandırılabilir (29,30).

3.2.5.1. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

Rehabilitasyon kronik ağrı için önemli bir tedavi modalitesidir. Rehabilitasyon hastaların ağrı başlamadan önce sahip oldukları fiziksel, psikolojik ve sosyal becerilerin kaybına optimal biçimde adapte olmalarına yardımcı olur. Hastanın fiziksel kapasitesini artırmak için yaşam stili değişiklikleri ve çevre modifikasyonu gerekir. Mobilite ve bağımsızlığı artırmak için egzersiz programları uygulanabilir. Transkutanöz elektriksel sinir stimülasyonu (TENS), özellikle hasar bölgesinin yakınında sinir gövdesi uyarılabiliyorsa, fokal sinir hasarı olan bazı hastalarda faydalı bir seçenektir. Ayrıca masaj, sıcak ve soğuk dahil olmak üzere çeşitli fizik tedavi seçenekleri kullanılabilir (19,29).

3.2.5.2. Bilişsel-Davranışsal Tedavi

Özellikle yaşlı hastalarda NA için kullanılan davranışsal tedaviler; gevşeme, aktivite-istirahat siklusu, dikkati başka yöne çekme teknikleri, bilişsel restrüksiyon ve meditasyon olarak sayılabilir. Ciddi oranda bilişsel fonksiyon bozukluğu ya da ciddi depresyonu olan hastalar bu tedavi modaliteleri için kötü adaydırlar (29).

3.2.5.3. Girişimsel Tedavi

Nörektomi, rizotomi, DREZ (dorsal root entery zone), kordotomi, talamotomi gibi teknikler kısa sürede ağrının geçmesini sağlayabilir. Destruktif teknikler deafferentasyon miktarını arttırdığı için bazen bu prosedürler sonucu çok daha fazla ağrı oluşur. NA'da trigeminal nevralsi dışında cerrahi yaklaşımların kanıtlanmış etkisi yoktur (19).

3.2.5.4. Farmakolojik Tedavi

Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu adjuvan analjezikler olarak tanımlanırlar. Bu ilaçlar primer endikasyonları analjezi olmayan ilaçlardır. Bunların kullanımları FDA tarafından onaylanmamakla birlikte ilginç olarak amitriptilin ve gabapentin dahil birçok adjuvan ilaç son yıllarda primer olarak ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Buradan hareketle trisiklik antidepresanlar (TSA) ve antiepileptik ilaçlar (AEİ) NA tedavisinin ana ürünleri olmuştur. Son 10 yıl içinde kontrollü çalışmalar diğer birçok ilacın NA'yı iyileştirdiğini göstermiştir. Nöropatik ağrının primer olarak oluşumunda hızlı sodyum kanalları ve ektopik deşarjlar katkıda bulunurlar. Farmakolojik tedavideki ilerlemelerin çoğunluğu bu bozuklukları düzeltme girişimlerine odaklanmıştır. Bu bozukluklar ya sodyum kanal antagonistleri (lidokain, meksiletin ve fenitoin gibi membran stabilize edici ilaçlar dahil) ile ya da spinal nörotransmisyonu inhibe eden ilaçlarla düzeltilir. TSA'nın da beyin serotonin düzeyini artırma rolüne ek olarak hızlı sodyum kanallarını inhibe etme yolu ile etkili oldukları konusunda artan kanıtlar vardır.

WHO'nun (dünya sağlık örgütünün) analjezik kullanım basamaklarında tanımlanan NSAİİ ve opioidler gibi standart tedaviler NA'ya az oranda yanıt verirler. Antidepresanlar diyabetik nöropati (DN)'de yararlı etki göstermişlerdir. En iyi etki TSA'lar ile alınmıştır. Ancak TSA'nın tedaviyi kesecek şiddette yan etkileri vardır.

Anti epileptik ilaçlar bazı NA tiplerinde etkili bulunmuşlardır. Sistemik derlemeler karbamazepinin trigeminal nevralsi, DN ve santral NA yararlı etkiye sahip olduğunu rapor etmişlerdir. Mart 2000'de, antiepileptik olan gabapentin iki tip

NA'da; DN ve PHN'de büyük rastgele çalışmalardan elde edilen kanıtlara dayanarak tüm NA tiplerinin tedavisinde lisans alan ilk ajan olmuştur.

Trigeminal nevralji, KBAS, multiple skleroz (MS)'le ilişkili NA, nöropatik kanser ağrısı ve diğer NA tipleri dahil olmak üzere çeşitli NA sendromları ile ilgili olgu raporları, pilot çalışmalar ve retrospektif derlemelerde gabapentinin etkin olduğu belirlenmiştir (29).

3.3. DİYABETİK NÖROPATİLER

Diyabetes Mellitus anormal karbonhidrat metabolizması ile karakterize bir sendromdur. Klinik pratikte DM en sık karşılaşılan kronik medikal durumlardan biridir. Diyabetik nöropati (DN), diğer periferik nöropati nedenleri dışında, DM seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen, periferik sinir tutulumudur (31,32).

3.3.1. Demografik Özellikler

Uluslararası Diyabet Bilgi Açıklama Dairesine göre A.B.D'de 20.8 milyon (popülasyonun %7) insan tahminen 2005 yılında DM'li idi ve bunların 6.2 milyonu teşhis edilmemiş durumda idi. 1980–2004 yılları arasında DM'li insan sayısında 2 kattan daha fazla bir artış olmuştur (5.8 milyondan–14.7 milyona). 2002 yılında 73249'dan daha fazla DM sebebi ile ölüm olmuştur ve bu A.B.D'de altıncı sıradaki ölüm sebebidir. Türkiye'deki DM prevalansı 2005 'de %7.2 dolayındadır(31-33).

Diyabet tanısı konduğunda hastaların %10'unda nöropati bulunurken, hastalıktan 25 yıl sonra nöropati gelişmesi %50 kadardır. Tip 2 diyabet tanısı konduktan sonra 9 yıl içinde nöropati başladığını gösteren çalışmalar vardır. Bir çalışmada insülin bağıli diyabetlilerin (Tip 1) %11.6 ve insülin bağıli olmayanların %32.1'inde ayak ve bacakta ağrı olduğu gözlemlenmiştir (31-33).

Polinöropatinin seviyesi diyabetin süresi ve kan şekerinin kontrolüne göre değişir. Nöropati prevalansı kadar önemli olan başka bir faktörde ciddiyetidir. Örneğin Rochester Diyabetik Nöropati Çalışmasında (RDNC) tip 1 hastaların %54 ve tip 2 hastaların %45'inde elektrofizyolojik incelemeyi de içeren kantitatif teşhisler yapılmıştır. Fakat tip 1 DM'nin sadece %15'inde ve Tip 2'lerin %13'ünde semptomatik diyabetik polinöropati (DPN) görülmüştür, tip 1'lerin %6'sı ve tip 2'lerin %1'nin çok ciddi oranda etkilendiği gözlenmiştir. RDNC'da hiçbir hastada disabilite gelişmemiştir. Bu sonuçlar diyabet nedeni ile oluşan PNP'nin sıklık ve ciddiyetinin inanıldığı gibi çok fazla olmadığını göstermektedir. DPN (diyabetik

polinöropati)'nin yüksek bir morbiditeye sebep olduğu düşünülmektedir. Çoğu diyabetik hastada yeterli zaman geçerse DPN gelişecektir. Tüm PNP sebepleri arasında diyabet en sık sebeptir. Nöropatinin birçok tipi diyabetle ilişkili olmasına rağmen, distal simetrik sensoriyal nöropati veya polinöropati diyabetik nöropatinin en sık rastlanan tipleridir. Diyabetik periferik nöropatik ağrı (DPNA) diyabetik periferik nöropatili hastaların yaklaşık %11'ini etkiler (32-34).

3.3.2. Sınıflama

Klinik özelliklerine bakılarak 11–16 DN alt grubu tanımlanabilir. Nöropati simetrisine dayalı bir sınıflamada patofizyolojik mekanizmaların hesaba katılması gerekli değildir (Tablo 6).

Tablo 6: Diyabetik Nöropatinin sınıflamasında klinik temelli model

Simetri	Nöropati tipi	Alt grup
Simetrik	Diyabetik polinöropati(DPN) Diyabetik otonomik nöropati (DON) Kilo kaybı ile ağırlı distal nöropati “diyabetik kaşeksi” İnsulin nöriti Hipoglisemik nöropati Ketoasidoz sonrası polinöropati Kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropati(KİDN)	
Asimetrik	Diyabetik radikülopleksus nöropatileri Mononöropatiler Kranial nöropatiler	Lumbosakral (DLRPN) Torasik (DTRN) Servikal Karpal Tünel Sendromu Ulnar Tünel Sendromu Fibula başında peroneal nöropati Okülomotor felç Abdusens felci

Sınıflama etiyoloji farklılığına göre de yapılabilir (Tablo7). Biz her iki sınıflamanında kullanışlı olduğunu düşünmekteyiz. Tablo 7 patofizyolojinin altını çizerken tablo 6 daha çok klinik özellikleri vurgulamaktadır. Aynı hastada diyabetik nöropatinin farklı formları birlikte ortaya çıkabilir. Örneğin bir hastada hem diyabetik nöropati hem karpal tünel sendromu hem diyabetik lumbosakral radikülopleksus nöropatileri (DLRPN), diyabetik torasik radikülopleksus nöropatileri (DTRN) ortaya çıkabilir. Bu farklı nöropatiler ortak veya farklı mekanizmalara sahip olabilirler (34).

Tablo 7: Diyabetik polinöropati sınıflamasında patofizyoloji temeli

Tahmin edilen alta yatan patofizyolojik mekanizma	Nöropati alt tipi
Metabolik-Mikrovasküler-Hipoksik	Diyabetik polinöropati(DPN)
İnflamatuvar-immun	Diyabetik otonomik nöropati (DON)
	Diyabetik lumbosakral radikülopleksus nöropati(DLRPN)
	Diyabetik torasik radikülopati
	Diyabetik servikal radikülopleksus nöropati
	Kranial nöropatiler
	Kilo kaybı ile ilişkili ağırlı diyabetik nöropati
Tekrarlayan yaralanma ve sıkışma	Karpal Tünel Sendromu (KTS)
	Unlar Tünel Sendromu (UTS)
	Fibula başında peroneal nöropati
Diyabet komplikasyonları	Ketoasidoz nöropatisi
	Kronik böbrek yetmezliği nöropatisi
	Büyük damar iskemisi ile ilişkili nöropati
Tedavi ile ilişkili	İnsulin nöriti
	Hipoglisemik nöropati

3.3.3. Patoloji ve Patogenez

Periferik sinir aksonları, schwann hücreleri, perinöral hücreler ve endonöral vasküler elemanlar içeren pek çok lezyon diyabetik otopsi ve biyopsilerde bulunmuştur. Thomas ve Tomlinson'a göre olağan distal simetrik diyabetik polinöropatilerde en belirgin bulgu miyelinli sinir liflerinin kaybıdır. Ayrıca kalan aksonların segmental demiyelinizasyonu ve remiyelinizasyonu sinir lifi preparatlarında gösterilmiştir. Son bahsedilen bu bulgular aksonal dejenerasyonun basit bir göstergesi olamayacak kadar şiddetli ve yaygındır. Nadiren tekrarlayan demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon schwann hücrelerinde ve fibroblastlarda soğan kabuğu görünümüne yol açar. Miyelinsiz lifler birçok numunede azalmış bulunur. Benzer lezyonlar posterior köklerde ve spinal kordun posterior kolumnalarında ve kominikan dallarda ve sempatik gangliyonlarda da bulunur. Elektron mikroskopunda intranöral kapillerin bazal membranları kalınlaşmış ve duplike olmuş halde görülür (36,37).

Genelde diyabetik nöropatilerin patogenezi ile ilgili ciddi belirsizlikler varlığını sürdürmektedir. Klinik ve deneysel kanıtlar genelde kabul edilen bir fikir olan insulin, yetmezliği ve hiperglisemi gibi bunun metabolik sonuçlarının diyabetik nöropati gelişmesi fikrini desteklemekte; cross-sectional ve retroseptif epidemiyolojik çalışmalar diyabetik nöropati gelişiminde majör risk faktörü olarak hipergliseminin süresi ve şiddetinden söz etmektedir (36,37).

Hem kranial hemde periferik mononöroptiler, hemde ağırlı asimetrik, ani başlangıçlı proksimal baskın nöropati çoğu nöropatolojist tarafından iskemik orijinli olarak kabul edilir. Bu iskemik diyabetik durumun bir özelliği olan vasonervorumun vaskülopatisine sekonder olarak gelişir. Tıkayıcı mikrovasküler lezyonları Raff ve yardımcıları tarafından ortaya konmuştur ve benzeri küçük infarktlar sinir gövdelerinde bulunmuştur. Dyck ve Johnson ve arkadaşlarının gözlemleri bütün diyabetik nöropati formlarının aynı mikrovasküler temele dayandığına işaret etmektedir. Bu otörler periferik sinir boyunca proksimal segmentten başlayıp distal segmentlerde sıklaşan ve şiddetlenen birden çok odaklı lif kaybını tariflemişlerdir. Bu değişiklik paterni, schwann hücrelerinin yaygın metabolik hastalıklarında ve geriye doğru ölme nöropatisinde gözlenenlerdekinden farklıdır; bulgular iskemik etiyojijiyi destekler. Fagerbeg retina, böbrek ve diğer organlarda görülen mikrovasküler değişikliklere benzer şekilde fasiküler kapillerin ve epinöral arteriyollerin kalınlaşmış ve hiyalinize bazal membranlarını tariflemiştir. Ancak çoğu

polinöropati vakasında damar tıkanıklığı ve sinirin enfarktı gözlenmemiştir bu nedenle vasküler Patogenez bazı patolojistlerin zihninde rahatsızlık yaratmaktadır (37).

Geçmiş birkaç yılda alternatif bir görüş ortaya çıkmıştır. Büyük oranda PBJ Dyck ve arkadaşlarının ve Said ve yardımcılarının çalışmasına dayanmaktadır. Bu çalışmalarda proksimal asimetrik radiküler pleksus lezyonlarına komşu sinir lifi hasarına işaret eden perivasküler İnflamasyon alanları bulunmuştur (37).

Diyabetik polinöropatideki biyokimyasal bulgular ve bunların yorumları Thomas ve Tomlinson ve Brown ve Greene tarafından gözden geçirilmiştir. Son bahsedilen otörler devamlı hipergliseminin, Na bağımlı myoinositol transportunu inhibe ettiklerini belirtmişlerdir. Düşük seviyelerdeki intranöral myoinositol, fosfoinositol metabolizmasını ve Na-K ATPaz aktivitesini azaltır. Diğerleri aldoz redüktaz eksikliğinin ve polyollerin artışının önemli olduğunu vurgular (37).

Bir diğer yeni bulgu grubu diyabetik sinirlerde çeşitli trofik faktörlerin (NGF, VEGF, eritropoetin vs) azalmış olmasıdır ve diyabetik hayvanlarda gen tedavisi yoluyla bu faktörlerin yerine konması polinöropatiyi kısmi olarak geri çevirir (36,37).

3.3.4. Klinik Özellikler

Diyabetik polinöropatinin ortaya çıkış şekli, değişik derecelerde otonomik içerikle beraber simetrik bir distal alt ekstremitte sensorimotor polinöropatisidir. Çoğunlukla duyusaldır ama ciddi vakalarda distal güçsüzlük olabilir. Neredeyse hiç beklenmedik şekilde sensorimotor tutulum alt ekstremitenin distal kısımlarına sınırlıdır. Üst ekstremitte tutulumu sık değildir. Gerçekte üst ekstremitte semptom ve bulguları mevcut olduğunda, PNP'den çok eş zamanlı görülen bir mononöropati nedeniyle oluşması muhtemeldir (34).

3.3.4.1. Distal Simetrik Polinöropati

Distal simetrik polinöropati (DSPN), DN'nin en sık görülen tipidir ve 25 yıl veya daha fazla süredir DM olan hastaların yaklaşık %40'nı etkiler. Muhtemelen DN'lerin %75'ini oluşturur. Çoğu klinisyen yanlışlıkla DSPN'yi DN'nin bir sinonimi olarak varsayar. Duyusal veya motor olabilir. Küçük lifleri veya büyük lifleri veya her iki lif tipini tutabilir. Duyusal bozukluk eldiven-çorap şeklinde ortaya çıkar ve motor belirtiler belirgin değildir. El parmakları tutulmadan önce duyusal semptomlar bacak seviyesine kadar yükselir. Distal simetrik polinöropati büyük ve küçük lif nöropatisi şeklinde sınıflandırılır. Büyük lif nöropatisi (BLN) vibrasyon,

eklem pozisyonu, dokunma ve basınç duyularının bozulması ve aşıl refleks kaybı ile birlikte olan ağrısız parestezi ile karakterizedir. İleri evrelerde duyusal ataksi ortaya çıkabilir. Büyük lif nöropatisi sinir iletiminde yavaşlama, hayat kalitesinde ve günlük aktivitelerde bozulma ile sonuçlanır. Diğer yanda küçük lif nöropatisi (KLN) sıklıkla otonom nöropati ile ilişkili olan ağrı yanma ve ağrı ve ısı duyularında yetersizlik ile ilişkilidir. Sinir iletim çalışmaları genelde normaldir (38,39).

3.3.4.2. Diyabetik Otonom Nöropati

Diyabetik Otonom Nöropati (DON) gastrointestinal (GİS), kardiyovasküler (KVS), üriner, terleme ve metabolik bozukluklar ile sonuçlanan vücudun çeşitli organlarını etkileyebilir. Semptomlarının çeşitliliğinden dolayı DON, hem hasta hem de hekim tarafından fark edilemeyebilir. KVS otonomik nöropati, ilk olarak kardiyak parasempatik fonksiyonu ve daha sonra normal uyku bradikardisini azaltarak, egzersize normal kardiyovasküler cevaba müdahale ederek, dolaşımdaki katekolaminlere kalbi aşırı duyarlı hale getirerek, bundan dolayı taşiaritmilere neden olarak kardiyak ve periferik fonksiyonu bozar. GİS otonom nöropati özefagial dismotilite, rölatif aklorhidri, gecikmiş gastrik boşalma, kronik diyare, konstipasyon veya rektal inkontinansa neden olabilir. Genitoüriner otonom nöropati, retrograd ejakülasyon, erektil impotans ve rekürren üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan mesane disfonksiyonuna sebep olur. Hipoglisemiyi algılayamama, adrenal medüller ve periferik sempatik disfonksiyonu yansıttığı düşünülmektedir. Sodomotor disfonksiyon distal anhidroz ve bozuk kompensatuar santral hiperhidroz şeklinde ortaya çıkabilir. Diyabetik Otonom Nöropati genelde somatik nöropatinin şiddeti ile koraledir (36,38).

3.3.4.3. Diyabetik Lumbosakral Radiküloplekso Nöropati

Daha önceleri diyabetik amyotrofi olarak isimlendirilen bu klinik antitenin birçok başka ismide vardır. Son zamanlarda tanımlananlardan en çok kullanılan Bruns Garnad Sendromudur. Tip 2 DM'li yaşlı hastalarda en sık görülür nadiren tip 1'lilerde rastlanır. Hastalar bel ve kalçada tipik olarak unilateral fakat bilateralde olabilen ağrıdan şikâyet eder. Günler ve haftalar içerisinde kalça ve bacak kaslarında güçsüzlük ve zayıflık ortaya çıkar. Patella refleksi azalmış veya yoktur. Uyuşukluk ve parestezi minör fenomenlerdir. Hastaların yarısından çoğunda kilo kaybı ortaya çıkar. Aylar içerisinde adım adım ilerleme görülür. Bu hastaların %50'sinde eş zamanlı DSPN oluşur. Ayırıcı tanıda esas düşünülmesi gereken, özellikle kilo kaybı ve unilateral güçsüzlük olduğu durumlarda infiltratif pelvik malignitelerdir. Benzer

bir durum radyoterapinin komplikasyonu olarak görülebilir. Progresif asimetrik bacak güçsüzlüğü ile ilişkili herhangi bir ağrı yoksa tanı muhtemelen kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropatidir (38,40).

3.3.4.4. Ekstremitte Nöropatileri

Diyabetiklerde ekstremitte nöropatileri ile ilgili iki majör mekanizma vardır; Sinir enfarktüsü ve sıkışması. Sinir enfarktüsleri çeşitli değişik güçsüzlük ve atrofilerin takip ettiği ani ortaya çıkan ağrı ile ilişkilidir. Primer patoloji, aksonal dejenerasyondur. İyileşme aylardan daha uzun süren bir periyottur. En çok etkilenenler median, ulnar ve peroneal sinirlerdir. Sinir sıkışması sinir enfarktüsünden daha siktir. Sıkışma nöropatileri sinsi başlangıçlıdır. İletim bloğu veya sinirin sıkışan segmental sinir iletiminde yavaşlama gibi karakteristik elektrodagnostik özellikler gösterir. Normal popülasyona göre diyabetik hastalarda KTS 3 kat daha sık görülür. Diyabetik hastalardaki diğer sıkışma nöropatileri, ulnar, radial, lateral femoral kütanöz sinir, peroneal ve medial ve lateral plantar sinirlerdir (38).

3.3.4.5. Kranial Nöropatiler

Diyabetik hastalarda kranial nöropati en sık okülomotor siniri daha sonrasında trochlear ve fasial sinirleri tutar. Üçüncü sinir lezyonu 3–6 ayda düzelir, rekürrens nadirdir. 50 yaş altı, pupil tutulumu olsun veya olmasın ek nörolojik bulgusu olan veya karşı tarafta süperior oblik kas paralizisi olan hastalarda kranial MR ve anjiyografi yapılmalıdır. Dördüncü kranial sinir felcinin %20 nedeni diyabetir. Fasial paralizili hastaların geniş bir kısmında bozulmuş glikoz tolerans testi saptanmıştır (31,38).

3.3.5. Diyabetik Polinöropatide Ağrı

Diabetes mellitus hastaların yaklaşık olarak %10'unda nöropatiden kaynaklanan sürekli bir ağrı olur. 6 ay–1 yıldan az süren ağrı sendromları akut ağrı olarak sınıflandırılabilir ve DM tedavisinin başlangıcında sıklıkla ortaya çıkar ve kendi kendini sınırlayan insülin nöritini içerir. 6 ay–1 yıldan uzun süren ağrı sendromları ise kronik ağrı olarak sınıflandırılır. Bu NA'nın en önemli nedensel faktörü küçük lif hasarıdır. Periferik sinir ve DRG'daki ektopik aktivite santral sensitizasyon ile birlikte spinal kord dorsal boynuz remodelingini tetikler (santral sensitizasyon). Düşük eşikli mekanoreseptörlerin (A β lifleri) normal zararsız taktıl stimulus aktivasyonunu artırarak allodini ve A δ lifleri aracılığı ile hiperaljezi ile sonuçlanır. Gün içinde gittikçe artan medikal tedavi alsın veya almasın geceleri daha

kötüleşen tipik klinik şekli daha fazla desteğe ihtiyaç duyar. Nöropatik ağrı ve hayat kalitesi ağrı yeterince kontrol edilemezse mood ve uyku bozuklukları sık görülür. Ağrılı diyabetik polinöropatisi olan 105 hastadaki prospektif bir çalışmada özellikle hayattan zevk alma ve uyku ile ağrının azaldığı gösterilmiştir. Ağrının ciddiyeti, yürüme, iş yapmada, uyumada, günlük depresyon ve hayattan zevk almada azalma ile koreledir (34,35).

3.3.6. Tanı

Diyabetik polinöropatili hastaların sadece %25'i tanı sırasında semptomatiktir. Beş yıldan fazla tip 1 DM olan herhangi bir hasta ve tip 2 DM'li tüm hastalarda DN'den şüphelenmelidir. En azından böyle bir hastada tam bir nörolojik anamnez, üst ve alt ekstremitenin tam değerlendirilmesi, derin tendon refleksleri (DTR), ortostatik kan basıncı testi ve valsava manevrası ile nabzın test edilmesi gibi distal simetrik ve otonom nöropati semptomları üzerine yoğunlaşan fizik muayene yapılmalıdır. Klinik değerlendirmeye ilave olarak sinir iletim çalışmaları, kantitatif duysal test, kantitatif otonomik testler ve sinir biyopsileri gibi sinir fonksiyonlarını objektif olarak değerlendiren testler ve vibrasyon duyu testi, pin-pirik testi termal duyu testleri gibi kantitatif metotlardan onaylanmış anketlere kadar değişen DPN teşhisinde kullanılan birçok farklı metot vardır. Bunların her biri sinir lifi fonksiyonunu değerlendirir. Sinir iletim çalışmaları total lif fonksiyonun sadece %25'ni inceleyebilir. Her modalite düşük sensivite ve spesiviteye çok büyük inter-intra bireysel varyans katsayısına sahiptir. DPN teşhisinde üzerinde uzlaşmış herhangi bir gold standart yoktur (36,41,42).

3.3.6.1. Diyabetik Nöropati İçin Geliştirilmiş Diagnostik Testler

Diyabetik polinöropatinin iki alt tipi vardır; biri küçük lif nöropatisi diğeri de büyük lif nöropatisidir. Küçük lif diyabetik nöropatisi (KLDN) genelde DM'nin erken döneminde ortaya çıkar ve sıklıkla sinir hasarı ile ilgili ipuçları veya objektif belirtilerden yoksundur. Ağrılı ayak, hiperaljezi, hiperestezi, ılık ve soğuk duyu kaybı ve otonom disfonksiyonla ilişkili semptomlar şeklinde ortaya çıkar. Diyabetik polinöropati patogenezi anlaşıldıkça bu hastalıkta ortaya çıkan değişik tipteki defektlerin kantitatif olarak ölçümünü yapabilme yeteneğimiz artmaktadır. Bundan dolayı uygun tedaviler spesifik lif tiplerini hedef alabilir. Küçük lif diyabetik nöropatisi tanımlanmasındaki ilk basamak periferik nöropatinin diğer sebeplerini elimine etmektir ve daha sonra vibrasyon duyu eşik testi propriosepsiyon, DTR, basınç ve hafif dokunma duysusu gibi nörolojik testler yapılmalıdır. Dikkatli klinik

değerlendirme ısı ve pinpirik duyusunda bir azalmayı gösterebilir. Fakat kas gücü, proprioepsiyon ve tendon refleksleri genelde normaldir. Küçük lif diyabetik nöropatisi teşhisinde kantitatif duyusal testler, kardiyovagal adrenerjik otonomik testler intraepidermal sinir liflerinin değerlendirilmesi ve deri kan akımı ölçümü klinik olarak kullanılabilir (41).

3.3.6.2. Sinir İletim Çalışmaları

Diyabetik nöropatide motor sinir iletimi, F cevabı ve duyu sinir iletimi sinir fonksiyonlarının takibi ve belgelendirilmesinde oldukça önemlidir. Motor sinir iletim çalışmaları diyabetin küçük alt grubunu (büyük lif nöropatileri) gösterir. Olay büyük sinir liflerinde ise sinir iletim hızında çok sayıda patofizyolojik değişiklik olur. Semptomatik diyabetik nöropatide, büyük miyelinli liflerin kaybı veya demiyelinizasyonu tanımlayan sinir iletim hızında yavaşlama ve aksonal kaybı tanımlayan sinir aksiyon potansiyelinde azalma vardır. Asemptomatik hastada iletim hızı değişiklikleri tanımlanabilir (38,44).

3.3.6.3. Kantitatif Duyusal Test

Küçük lif diyabetik nöropati teşhisinde sinir iletim çalışmaları ile karşılaştırıldığında KDT'in bazı avantajları vardır. İlk olarak KDT küçük duyusal sinir liflerini tespit eder. İkinci olarak duyusal fonksiyonel özellikleri değerlendirir. Üçüncü olarak tüm duyusal eksenini değerlendirir ve son olarak uygulanması kolay, basit ve ağrısızdır. KDT klinik ve basit araştırma çalışmalarında duyusal bozukluğun ölçümünde potansiyel olarak kullanışlı olmasına rağmen bazı limitasyonlara sahiptir. İlk olarak KDT sonuçları KLDN teşhisinde tek kriter olmamalıdır ve KDT sonuçları nörolojik değerlendirme ve diğer sonuçlar kapsamında değerlendirilmelidir. İkinci olarak hasta kooperasyonunu, uyanıklılığını gerektirir ve son olarak deneklerin yaş cinsiyet ve etnik özellikler, eğitim ve çevre standardizasyonunu gerektirir (41).

3.3.6.4. İntra Epidermal Sinir Lifi Dansitesi

Deri biyopsisi, ağrı ve ısı duyularının iletimine yardımcı olan epidermal sinir liflerinin değerlendirilmesinde kullanılan son zamanlarda geliştirilen faydalı bir tekniktir. Protein gen ürünü (PGP) 9,5 panaksonal ve pannöroendokrin bir marker olarak kullanılan ubikitin hidrolazdır. Yararı insan derisinde epidermal sinir lifleri için bir markır olarak tanımlandığından dolayı bir grup küçük lif nöropatisinde dermis ve epidermiste küçük sinir liflerinin tanımlanmasında kullanılmıştır. Glikoz toleransı bozulmuş olanlarda intra epidermal sinir lifi dansitesinde (İESLD) azalma olur. Shunt ve arkadaşları tip 2 DM hastalarının %81'inde belirgin cilt denervasyonu

buldular (İESLD azalma). Polydefkis ve arkadaşları sinir rejenerasyonunu incelemek için İESLD'ni kullandılar ve DPN'siz DM'li hastalarda azalmış oranlar ve DPN'li hastalarda daha fazla azalmış oranlar buldular. İntra epidermal sinir lifi dansitesi küçük lif hasarı için daha önce histolojik standart olan sural sinir biyopsisinden daha iyi gösteren bir markerdir. İntra epidermal sinir lifi dansitesi değerlendirilmesi kantitatif ve yüksek oranda sensitif ve spesifiktir bu nedenle klinik çerçevede seri incelemelerde kullanılabilir. Hem duyuşsal hem otonomik nöropatinin erken tanısında kullanılabilir (41,43).

3.3.6.5. Cilt Kan Akım Ölçümü

Cilt kan akımını değerlendiren noninvaziv metotların geliştirilmesi, mikrovasküler perfüzyon üzerinde DM'nin etkilerinin ölçülmesine olanak sağlamıştır. Cilt kan akımı, doku içerisindeki eritrositlerin hareketlerinin doppler sinyalinin kullanımı ile ölçülür. Doppler kan akımı ölçümü KLDN hastalarındaki mikrovasküler kan akım değişikliklerini ideal şekilde gösterir. Ayrıca çeşitli stimuluslar süresince olan otonom disfonksiyon ve istirahat durumundaki mikroanjyopati ile ilgili bilgi sağlar. Bu metot noninvaziv kolay kullanılabilir ve hızlı cevap veren bir methoddur. Cilt kan akımını değerlendiren bu noninvaziv yöntem KLDN hastalarında ilaçların mikrovasküler perfüzyon üzerine etkilerinin seri klinik ölçümlerine olanak sağlar. Fakat bu testler çalışmalar arasında kıyaslama yapabilmek ve sonuçların daha anlamlı bir açıklaması için standardize edilmeli ve onaylanmalıdır (41).

3.3.7. Ayırıcı Tanı

DM sık bir hastalık iken, diyabetik bir hastada diyabet dışındaki bir nedenle duyuşsal periferik nöropati oluşma ihtimali sık değildir. Üst ekstremitte tutulumu, kranial sinir tutulumu, ciddi özürülük ve çok ağrılı formlar alta yatan nedenin DM olma ihtimalini azaltır. Diyabetik bir hastayı değerlendirirken sorulması gereken anahtar soru ayaklarınızda yanma, sızlanma var mı? Olmalıdır. Pozitif bir cevap büyük bir ihtimalle DPN akla getirir. Bu hastalarda diyabetik periferik nöropatik ağrı (DPNA) en muhtemel tanı olsa da DPNA teşhisi yapılmadan önce polinöropatinin diğer sebepleri ekarte edilmelidir. Düşünülmesi gereken durumlar malign hastalıklar, toksik nedenler (alkol gibi) özellikle HIV olmak üzere enfeksiyonlardır. Diyabetik polinöropati taklit eden diğer ağrı sendromları tarsal tünel sendromu, osteoartroz, idiopatik distal küçük lif nöropatisi ve eritromeraljiyi içerir (Tablo 8). Bu sendromların klinik görünümü teşhise yardımcı olacak şekilde DPNA 'dan farklıdır.

Bununla birlikte herhangi bir test DPNA kesin olarak teşhis edemez ve klinik değerlendirme önemli bir rol oynar (33,34).

Her iki hastalıkta da otonom sinir sistemi ile birlikte küçük liflerin etkilenmesinden dolayı, DPN ayırıcı tanısında amiloid nöropati önemlidir. İlerleyen yaşlarda herediter sensoriyal otonomik nöropati tip-1 daha sık görülür. Çoğunlukla herediter olan bu hastalıkta pozitif aile öyküsü kadar, yüksek ark, çekiç parmak gibi hafif ayak deformiteleri teşhis için ipucu olabilir. İmmun aracılı nöropatilerde ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Sjögren nöropatisi sensoriyal ataksiye neden olan, büyük lifleri etkileyen bir poliganglionit veya çeşitli lif tiplerini etkileyen yama şeklinde duyuşal bir nöropati şeklinde görülebilir. Bu hastalarda sicca semptomları görülür. Paraproteinlerle ilişkili nöropatiler distal sensoriyal kayıp ve hafif güçsüzlük şeklinde görülür. Bu durumlar genelde büyük duyuşal lifleri etkiler ve ataksiye neden olur. Yüksek doz vitamin B6'nın yaptığı gibi vitamin B12 veya folat eksikliği duyuşal nöropatlere neden olabilir (34).

3.3.8. Tedavi

Diyabetik nöropati tedavisinin birkaç farklı yönü vardır; ilk olarak tedavi altta yatan spesifik mekanizmaya göre olmalıdır. İkinci olarak yaşam kalitesinin düzeltilmesi ve semptomların iyileştirilmesi, üçüncü olarak nöropati komplikasyonlarının tedavisi ve progresyonunun önlenmesidir (45).

Tablo 8: Diyabetik periferik nöropatik ağrıya benzerlik gösteren yaygın ağrı sendromları

Durum	Anahtar karakter ve ayırıcı özellik
Klodikasyon	Yürümekle kötüleşen, intermitant, dinlenme ile azalan, arterial yetmezliğin diğer semptom ve bulgularını içerir. Doppler US arteriyal yetmezliği klinik olarak doğrular.
Morton nöroma	Dördüncü digital plantar sinirin benign nöroma formasyonudur. Genellikle unilateraldir. Kadınlarda daha sıktır. Birinci ve dördüncü metatars başları arasına basınç uygulandığında ağrı ortaya çıkar.
Osteoartrit	DM sekonder olabilir, fakat ağrı 1 ve 2. parmaklar arasında kademeli olarak başlar. Ayırıcı tanı radyografi ile yapılır. Sabah tutukluğu, EHA azalma ve fleksiyon kontraktürleri ile karakterizedir. Ağrı egzersizle artar dinlenmekle azalır.
Radikülopati	DM tarafından oluşturulabilir. Fakat metastastik hastalık veya artrit sonucunda olabilir. Nörolojik muayene ve görüntüleme lezyon alanını gösterebilir. Lezyon alanına bağlı olarak ağrı torakal, ekstremiteler, omuz veya kolda olabilir.
Charcot nöropati	Diyabetik periferik nöropatilerde tekrarlayan minör travmalar sonrası kan akımında artma osteopeni ile sonuçlanabilir. Sıcak ve vibrasyon duyu algısı azalır. Kan akımının azalması ile ayak sıcak ile soğuk arasında değişir.
Plantar fasit	Ayağın plantar bölgesinde ağrı, aktivite süresince ağrının kötüleşmesi, ayak dorsifleksiyonda iken plantar fasiada hassasiyet ve her adımda vurucu veya yanıcı ağrı.
Tarsal tünel sendromu	Posterior tibial sinirin tuzaklanması ile oluşması, ağrı ve uyuşukluğun soleusdan medial malleol altına yayılması, yumuşak dokuların perküsyon ve palpasyonu içeren klinik muayene, sinir iletim çalışmaları MRI görüntüleme.
Vitamin B ₁₂ eksikliği	Mide asit bloker ajan kullanan ve hematolojik komorbiti olan (megaloblastik anemi, pansitopeni) yaşlı hastalarda yaygındır ve psikiyatrik semptomlar (irritabilite, kişilik değişiklikleri demans ve hafıza bozuklukları) eşlik edebilir.
İdiyopatik distal küçük lif nöropatisi	Yaşlılarda orta dereceden ciddiye kadar değişen distal küçük sensoriyal lif kaybı, refleks kaybı, ayaklarda disestezi, ağrılı parestezi, yanma minimal veya distal ayakta zayıflığın olmayışı ile karakterize sendrom. Vibrasyon duyusunun hafif kaybı fakat duyusal ataksi ve proprioseptif kaybın belirgin

	olmayışı ile karakterizedir. Progresyon yavaştır, disabilite gelişmez fakat sıkıntılı ağrı vardır. Çoğu hasta gama globulin infizyonuna cevap verir.
Eritromeralji	Ayaklarda kırmızı renk değişikliği ve yanıcı ağrı, önayak ve elde ortam ile ilişkili ısı değişikliği, hastalar ayakkabı ve çorap giyinmekten kaçınırlar, bacakların elevasyonu, dinlendirilmesi, soğuk su ile ayakların ıslatılması veya soğuk yüzeyde yürüme ağrısı hafifletir, refleks, motor veya sensoriyal değişiklikler yoktur.

3.3.8.1. Altta Yatan Spesifik Patogenetik Mekanizmanın Tedavisi

3.3.8.1.1. Glisemik Kontrol

Hiperglisemi ve ciddi nöropati gelişimi arasındaki ilişki retrospektif ve prospektif çalışmalarda gösterilmiştir. Diabetes mellitus kontrol ve komplikasyon çalışma araştırması yoğun insülin tedavisi ile nöropatinin elektrofizyolojik ve klinik kanıtlarının %50 azaltıldığını göstermiştir. UK prospektif diyabet çalışmasında (UKPDS) kan glikoz kontrolünün vibrasyon duyusunda iyileşme ile ilgili olduğu gösterilmiştir. EURODIAB; 3250 hastayı içeren Avrupa prospektif çalışmasında, nöropati insidansının değiştirilebilir kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, sigara, artan VKİ ve trigliserit düzeyi) ile ilişkili olduğu göstermiştir. Nöropatinin tedavisi, hipergliseminin, kan basıncının, lipid kontrolü içeren makrovasküler risk faktörlerini kontrolü ve egzersiz, kilo azaltılması, sigaranın bırakılması, diyetle omega-3 yağ asidinin artırılması ve aşırı alkol alınmasından kaçınılmasını içeren yaşam şekli değişikliğini içerir (38,45).

3.3.8.1.2. Oksidatif Stres

Çok sayıda çalışmada hipergliseminin periferik sinirleri içeren dokularda oksidatif strese sebep olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar DPN hastalarda hipergliseminin, süperoksit, peroksitnitrit iyonu gibi oksidatif stres markerlerinin arttığını ve antioksidan savunma sistemlerinde bozulmaya sebep olduğunu göstermiştir. Bu sebeple tedavide oksidatif streslerin azaltılması önerilir. Araştırmalar tedavide aldoz redüktaz inhibitörleri, α lipoik asit, δ linoleik asit, benfotiamin ve protein kinaz C inhibitörlerini önermektedir.

Aldoz redüktaz inhibitörleri (ARI) glikozun polioll yoluna akımını azaltarak, fruktoz ve sorbitolün dokularda birikimini inhibe eder. Nöropatide, δ linoleik asit elektrofizyolojik ve klinik anlamlı iyileşmelere sebep olabilir. α Lipoik asit veya

Tiotik asit antioksidan özelliklerinden dolayı kullanılır. Birçok çalışma nöropatinin birçok semptomunu geri çevirdiğini ve mikrosirkülasyon üzerine olumlu etki yaptığını göstermiştir. Protein kinaz C (PKC) aktivasyonu, DM'nin mikrovasküler komplikasyonları için kritik bir basamaktır. PKC aktivasyonu hem yağ asit metabolizması hem de hiperglisemik bozukluklarının her ikisini aktive eder ve sonuçta intraselüler adezyon molekülleri, endotelin, vasküler endotelial growth faktör (VEGF) transforming growth faktör β gibi vazokonstriktif, angiogenik ve kemotaktik sitokinler artar. Çok uluslu, çift kör, faz 2, randomize kontrollü bir çalışmanın ön sonucu ruboxistaurin (PKC-inhibitörü) başarılı olduğunu göstermiştir (45).

3.3.8.1.3. Büyüme Faktörleri

Diyabette sinir büyüme faktörü (NGF), kadar kalsitonin gene-related peptid (CGRp) ve substant P'nin azaldığı ve bununda klinik olarak küçük lif fonksiyonlarında bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. NGF'nin klinik çalışmalarda kesin bir başarısı gösterilememiştir. Fakat halen otonomik ve sensoriyal nöropatilerde umut vericidir. Diyabetik nöropati patogenezinde vasonervorunda kayıp olması bu fonksiyonun düzeltilmesinde VEGF verilmesi uygun görülmüştür. DM'li hayvan modellerinde VEGF genin kas içine verilmesi sinir fonksiyonlarında iyileşme sağlamıştır (45).

3.3.8.1.4. İmmun Tedavi

İnsan serumundaki birkaç farkı antikorun DM ile ilişkili ve nöronal hücrelerde karşı etki yaptığı rapor edilmiştir. Diabetes mellituslu hastaların çoğunluklarda motor nöropati formunda %12'sinde monogangliosid antikoruna bulunmuştur. DM'li hastalarda monoklonal gammopati, vaskülit, multipl motor polinöropati ve KİDN riskinin 11 kat arttığı gösterilmiştir. Bu belkide otoimmunitenin ve DM arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Yeni veriler antinöronal antikorların tamamen suçsuz olmadığını göstermiştir ve nörotoksin ve antikorların varlığı nöropati gelişimini önceden haber verebilir. Seçilmiş vakalarda özellikle otonomik nöropati ve immunitenin ve KİDN'de intra-venöz immunglobulinin başarılı olduğu gösterilmiştir (45).

3.3.8.2. Yaşam Kalitesinin İyileştirilmesi ve Semptomların Tedavisi

Diyabetik nöropatide ağrının kontrolü en zor konulardan biridir. Sıklıkla farklı ilaç gruplarını ve kombinasyon tedavilerini gerektirir. Herhangi bir ağrılı sendromda tam tedavi için esas olan altta yatan durum ve diyabetle birlikte bulunan

diğer durumların ayrıımıdır. Ağrı sinir liflerinin farklı tiplerinden kaynaklanabilir (Aδ C lifleri) ki bu serebral korteks, spinal kord, DRG'daki farklı nörotransmitterlerin spontan ateşlenmesi ile sempatik input tarafından modüle edilir.

C lif ağrısı: Miyelinsiz küçük C liflerinden kaynaklanan yanıcı veya keskin ağrıya sıklıkla hiperaljezi ve disestezi eşlik eder. Periferik sempatik C liflerinin spontan ateşlenmesi ağrıyı kötüleştirebilirki bu, α-adrenerjik agonist olan klonidinin sistemik uygulaması ile ağrı azaltılabilir. Substant P ve kapsaisin lokal uygulanması, peptid nörotransmitterleri tüketerek ağrılı stimulusun yüksek merkezlere taşınmasını inhibe eder (38,45).

Aδ lif ağrısı: Aδ lifinden kaynaklanan ağrı kaldırılması zor, kemirici ve uyuşukluk şeklindedir. Sinir blokları, tramadol, dekstrometorfan, antidepresan ve trisiklik ajanlara cevap verir. İnsulinin 0,8-1U/saat hızla infüzyonu kan glikozunu düşürmeksizin yaklaşık 48 saatte ağrıyı azalmasına yardımcı olur. Dekstrometorfan gibi NMDA reseptör antagonistlerinin kullanımı hiperaljezide analjezik etkilidir. Oysa allodinide tramadol gibi opioidler ağrıyı semptomatik olarak rahatlatır (45).

3.3.8.3. Nöropatide Antidepresanlar

3.3.8.3.1. Trisiklik Antidepresanlar

1970 yılından beri TCA ağırlı periferik diyabetik nöropati için ilk basamak olarak onay almıştır. Çalışmalar diyabetik hastalarda elektrik, termal ve mekanik situmulus ağrısının kesilmesinde başarılı bulunmuştur. Yan etkileri esas olarak antikolinergik etkilerinden kaynaklanır. Bunlar sedasyon, bulanık görme, ağız kuruluğu, ortostatik hipotansiyon ve kardiyak aritmilerdir. Ağrı tedavisi için TCA kullanan hastaların %7-58 'inde optimal dozlarda yan etkilerin engellenemediği veya ağrı azaltılmasında etkisiz olduğu rapor edildi. Fakat Sindrup ve arkadaşları aktif ilaç veya metabolitinin plazma optimal konsantrasyonunda başarılı olduğunu göstermişlerdir (45,46).

3.3.8.3.2. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri

Bu antidepresan subgrubu serotoninin presinaptik reuptakine spesifik rol oynar. Böylece TCA'larla ilgili yan etkiler azalmış olur. Potansiyel avantajlarına rağmen 3 çalışma sonucu hayal kırıklığına neden olmuştur. Yinede paroksetinin keskin ağrıyı azaltması ile ilgili bazı ipuçları bulunmaktadır (46).

3.3.8.4. Antiepileptikler

3.3.8.4.1. Gabapentin

Gabapentin 1994'den beri parsiyel epilepsinin tedavisinde kullanılmaktadır. Yapısal olarak ağrı transmisyonu ve modülasyonunda rol oynayan GABA'nın bir analogudur. Farmakolojik olarak GABA uptake veya metabolizmasına direkt bir etkisi olmadığı görülmektedir. Gabapentin spinal kord düzeyinde analjezik etkiye neden olarak, voltaj aktivasyonlu Na ve Ca kanallarını inhibe eder. Backonja ve Rowbotham'ın yaptığı iki büyük plesebo kontrollü çalışmada 1800mg/gün gabapentin dozunda ağrıda belirgin düzelme olduğu gözlemlenmiştir. Gabapentin genelde iyi tolere edilir ve en iyi etkiyi 1800mg/gün veya daha yüksek dozlarda gösterir (46).

3.3.8.4.2. Karbamazepin

Karbamazepinin hayvan deneylerinde inflamatuvar mediatörlerle indüklenen ağrıyı azalttığı gösterilmiştir. Ağrılı diyabetik nöropatide kullanımı sınırlıdır. Rull ve arkadaşlarının yaptığı iki küçük randomize plesebo kontrollü çalışmada Karbamazepin ile marjinal analjezik etki gösterilmiştir (46).

3.3.8.4.3. Lamotrijin

Ağrı iyileşmesinde faydalı etkiler sağlayan presinaptik glutamat blokajı ve Na kanal blokajı sağlayan yeni geliştirilmiş bir ilaçtır. Her ikisinde Eisengerg tarafından yapılan iki çalışmada insan DN'deki etkisi incelenmiştir. İlk çalışmada Lamotrijin ADN'yi azaltabileceği öne sürülmüştür. Diğer çalışmada ağrı yoğunluğunda 200-400mg/günlük dozda plesebodan daha iyi bir ağrı azalması yapmadığı bulunmuştur (46).

3.3.8.4.4. Fenitoin

Ağrı tedavisinde fenitoinin rolü 1942'de Bergougnan'ın yaptığı çalışmaya dayanmaktadır. DPN ile ilgili yapılan çalışmalarda uygunsuz bulgular saptanmıştır. Chadda ve arkadaşları yüksek dozda (600mg/gün) bazı faydalı etkiler gözlemlerken Saudek ve arkadaşları fenitoin ve plesebo arasında belirgin bir fark olmadığını saptamıştır (46).

3.3.8.4.5. Topiramet

Yeni bir antiepileptik olup Na kanallarını modüle eder, GABA-erjik inhibisyonu artırır, AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionat) reseptörleri ile etkileşir ve voltaja bağlı Ca kanallarını bloke eder. Ağrılı diyabetik

nöropatili hastalarda küçük, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışma 400 mg/gün'e kadar dozlarda ağrıda anlamlı bir azalma olduğunu göstermiştir (29).

3.3.8.4.6. Pregabalin

Gaba amino butirik asit reseptörlerine belirgin etkisi olmayan GABA analogudur. Son çalışmalar Ca ve Na kanalları ile de direkt bir etkileşimi olmadığını öne sürmüştür ve etki mekanizması bilinmemektedir. Pregabalin 75-150-300 ve 600 mg/dl dozlarında çalışılmıştır. 75-150mg dozlarının her ikisinde plasebodan belirgin bir fark göstermediği bulunmuştur. Fakat 300 ve 600mg/dl dozlarının ağrı ve fonksiyon ölçümlerinde iyi bir etki göstermiştir (46,47).

3.3.8.5. Antiaritmik Ajanlar

3.3.8.5.1. Lignokain

Ağrılı nöropatide de lignokainin potansiyel faydası ilk olarak Kastrup tarafından kaydedilmiştir. Petersen tarafından yapılan randomize çift kör 1 çalışmada Saline infüzyonu ile karşılaştırıldığında lignokain infüzyonun (5mg/kg 30dk) belirgin faydası olduğu tespit edilmiştir (46).

3.3.8.5.2. Meksiletin

Meksiletin oral bir lignokain analogudur. Fakat ADN'de nadiren kullanılır. 4 çalışmada uygun bir analjezik etki sağladığı gösterilmiştir.(doz aralığı 225-625mg/gün) Yapılan iki çalışmada daha fazla bir etki kaydedilmişken diğerlerinde plasebo ile karşılaştırıldığında ağrıda herhangi bir azalma saptanmamıştır (46).

3.3.8.7. Topikal tedaviler

3.3.8.6.1. Kapsaisin

Kırmızıbiberin etkin maddesi olan kapsaisinin selektif olarak miyelinsiz afferent C liflerinde stimülasyon yaparak epidermisin tam veya tama yakın biçimde denervasyonuna neden olur. Kapsaisinin uzun süreli uygulanması reversibil olarak substant P'yi ve muhtemelen diğer nörotransmitterleri duyuşal sinir uçlarından boşaltır. Bu durum periferik sinir liflerinde daha yüksek merkezlere ağrı stimulusunun transmisyonunu azaltır. Ağrılı diyabetik nöropatili hastalarla ilgili klinik çalışmalarda topikal kapsaisin ile yapılan adjuvan tedavi ağrıda daha fazla düzelme sağlamıştır (47).

3.3.8.6.2. Lidokain

Lidokainin %5'lik yama uygulaması genelde ağrılı durumların primer tedavisinde kullanılır. Küçük randomize çalışmalar ağrılı diyabetik nöropati 'nin

düzeltilmesinde minimal yan etki ile birlikte topikal lidokainin etkili olduğunu desteklemiştir (47).

3.3.8.7. NMDA Antagonistleri

Bu ilaçlar santral sensitizasyondan sorumlu olduğu düşünülen eksitator reseptörleri bloke ederler. NMDA-reseptörlerini bloke etme özellikleri olan maddeler ketamin, dekstrometorfan, memantin ve amantidindir. Birçok ülkede analjezik tedavi için lisanslı değildir ve bu nedenle çok dikkatle reçete edilmelidirler. Nelson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dekstrometorfanın plaseboya göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (29,46).

3.3.8.8. Nörokinin Reseptör Antagonistleri

Substant P'nin nörokinin-1 (NK-1) reseptörlerine bağlanarak ağrı ve inflamasyona aracılık ettiği düşünülmektedir. Persistant ağrılı hayvan modellerinde etkili bulunan lanepitant potent seletkif NK-1antagonistidir. Bununla birlikte insan ADN ile ilgili az sayıda kanıt vardır. Lanepitant tek başına etkisiz bir tedavi olmasına rağmen NMDA antagonistleri ile birlikte etkili olabilir (46).

3.3.8.9. Analjezikler

Tramadol opioid reseptörlerine düşük affinite ile bağlanır ayrıca norepinefrin ve serotonin geri alınımını azaltarak etki gösterir. Bu özellikler ADN'de kullanılan diğer narkotiklerden daha iyi bir yan etki profili ve terapötik potansiyel sağlar. DPN'de başka bir santral etkili opioid olan oksikodon ile ilgili veriler iki randomize çalışma ile sağlanmıştır. Her 2 çalışmada da kontrollü salınımlı formlar kullanılmıştır. Bir çalışmada oksikodonun ağrının hafifletilmesinde plasebodan üstün olduğu, disabilitayı düzelttiği ve yan etki sıklığının hayat kalitesini değiştirmediği şeklindeydi. Diğer çalışmada, oksikodon ile belirgin etki olduğu gösterilmiş fakat tüm hastalarda yan etki sıklığının %96 olduğu bulunmuştur. Yüksek yan etki sıklığı ve güvenilirliği ile ilgili endişeler bu santral etkili opioid bileşiğinin ikinci sınıf ilaçlar grubunda sınıflandırılmasına sebep olmuştur (48).

3.3.8.10. Nonfarmakojik Tedaviler

Sinir stimülasyon tedavileri, TENS, PENS (perkutan elektriksel sinir stimülasyonu) ve akupunktur içerir. Etki şeklinin spinal kord düzeyinde endojen opioidlerin salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada değişik ağrı sendromlarına sahip 200 hastada TENS kullanımını değerlendirmiştir. Sonuçlar periferik sinir hasarı olan hastaların % 53'ünde ağrı azalma olduğunu göstermiştir. Alvero tarafından yapılan bir yayında ağrılı diyabetik nöropati ile ilgili 3 anahtar

çalışma değerlendirildi. Birisinde TENS başlandıktan sonra 2-3 hafta içinde ağrı persepsiyonunda %52'lik azalma gösterilmiştir. Kumar ve arkadaşları tek başına amitriptilin tedavisi alan DM'li hastalarda ağrı algısında %26'lık iyileşme olduğunu gösterdiler. Çalışmada ayrıca kombine tedavi olarak amitriptilin ve TENS tedavisinide incelemiştir. Analog skalalar 44 haftalık bir periyottan sonra kaydedildi ağrı seviyesinde % 66'lık bir azalma olduğu tanımlandı. Alvero tarafından tanımlanan üçüncü çalışmada TENS'in uzun süreli etkileri tanımlandı. Kişinin kendisinin yaptığı bir sorgulama sonucunda ağrıda % 44'lük bir azalma görüldü. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlar umut verici olarak görülmektedir fakat örnek boyutu küçüktür (46).

Akupunktur ağrıyı hafifletmek için cilde ince iğnelerin özel bir şekilde uygulanmasını gerektirir ve genelde iyi tolere edilir. Abuaisha kronik ağrılı periferik nöropatide 46 diyabetik hastada akupunkturun etkisini ve uzun dönem etkilerini değerlendirmiştir. Sonuç 34 hastada VAS ile belirgin iyileşme bulundu. 18-52 haftadan sonra hastaların %67'si medikasyonlarını azalttı veya bitirdi. Bu sınırlı veriler akupunkturun güvenilir ve potansiyel olarak etkili olduğunu öne sürmektedir (46).

PENS, TEN ve akupunkturun birleşiminden oluşan elektroanaljezik tedavidir. Tesfaye ve Ahmet'in bu modaliteyi kullanarak yaptığı çalışmada çeşitli akut ve kronik ağrı sendromlarında kısa süreli iyileşmeler bildirmiştir (46).

Elektriksel spinal kord stimülasyonu kronik NA olan hastalar için radikal bir tedavi seçeneğidir. Bir elektrod torasik ve lomber disk aralığına yerleştirilir ve TENS'dekine benzer şekilde bu endojen opioid üretimini stimüle ediyor gibi görünmektedir. Tesfaye ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 14 aydan uzun süreli kronik NA olan 10 diyabetik hastada bu tekniği incelemiştir. 8'inde 3 ve 14 aylarda ağrıda belirgin azalma gösterilmiştir. Bu prosedür invaziv olduğundan dolayı konvansiyonel tedavilere dirençli vakalarda uygulanmalıdır (46).

3.3.8.11. Adjuvan Tedavi ve Komplikasyonların Tedavisi

Büyük lif nöropatisi (BLN) vibrasyon duygusu ve pozisyon duygusunda azalma, güçsüzlük, kas zayıflığı ve DTR'de azalma ile kendini gösterir. Büyük lif nöropatili diyabetik hastalar ankoordine ve akatsiktirler ve nonnöropatiklere göre 17 kat daha fazla düşme eğilimi gösterirler. Bu yüzden BLN'li hastalarda güç ve dengeyi iyileştirmek önemlidir. Hastalar koordinasyon ve dengeyi düzelten kas gücünü artıran ve böylece düşme ve fraktür riskini azaltan yüksek yoğunluklu germe

egzersizlerinden fayda görürler. Kas gücü ve koordinasyonun üzerinde duran ve vestibüler sisteme karşı gelen pilates, yoga, ve taichi gibi aktiviteler kısmen faydalı olabilir. İlâveten ayak deformitelerini düzeltmek ve önlemek için ortez ve cerrahi rekonstrüksiyon gibi seçenekler uygundur. Hastaların KLN'nin temel tedaviyi desteklemesi özendirilmelidir. Bunlar keçe çorabı giyerek ülserlerin önlenmesi, ayağın korunması ve ayna kullanılarak ayak tabanın günlük dikkatlice incelenmesi, uygun ayakkabı giyilmesi yabancı cisim açısından ayakkabıların dikkatlice incelenmesi ve güneş alan yerler ve ısıtıcıların önünde uzanılmasından kaçınılmasıdır (45).

3.4. KOMPLEKS BÖLGESEL AĞRI SENDROMLARI

Kompleks bölgesel ağrı sendromu; ağrı, kan akımı ve terlemenin anormal regülasyonu, ödem, derinin ve derialtı dokusunun trofik değişiklikleri aktif ve pasif hareketlerde kısıtlılıkla karakterizedir. Kompleks bölgesel ağrı sendromu daha önceleri refleks sempatik distrofi sendromu (RSDS) olarak bilinirdi (49-55). Refleks sempatik distrofinin de algonörodistrofi, minör Kozalji, posttravmatik ağrı sendromu, omuz-el sendromu, sudeck's atrofisi, refleks nörovasküler distrofi, posttravmatik anjiyospazm gibi birçok sinonimi tanımlanmıştır (49,53,54). Bu sendromun birçok isminin olması standart tanısal kriterlerden yoksun olmasına sebep olmuştur. Bu probleme karşı IASP, 1994 yılında kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 1 terimini tanımlamıştır (49,52,54,56). Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 2 (kozalji olarak bilinir) birçok özelliği ile KBAS tip 1'e benzer ancak olayın başlangıcında bir sinir lezyonu bulunur (50,52). Kompleks bölgesel ağrı sendromu vücudun herhangi bir yerinde özellikle kol, bacak gibi ekstremitede ve yüzde ortaya çıkabilir (50,51). Etiyolojisi bilinmemektedir ancak travma, cerrahi, kalp hastalığı, stroke sonrası, elektriksel yaralanma, herpes zoster, yanık yaralanması, ailevi akdeniz ateşi, crush injury, kanser, hemofili, amyotrofik lateral skleroz veya spontan olarak meydana gelebilir (51,52,54,55).

3.4.1. Klinik Özellikler

3.4.1.1. Duyusal Bulgu ve Semptomlar

Şiddetli ağrı ve hiperestezi predominant duyusal semptomdur. Ağrının özelliği çok iyi lokalize edilemese de ekstremitede distalinde yoğunlaşarak yanıcı, sızlayıcı ve derin somatik tarzda olmasıdır. Ağrı sürekli olmakla beraber dokunma,

hareket, termal uyarılar, basınç ve emosyonel faktörlerle şiddetlenir. Duyu kusuru yaygındır (50,54).

3.4.1.2. Otonomik Bulgu ve Semptomlar

Otonomik bulgu ve semptomlar vazomotor ve sudomotor değişikliklerden oluşur. Buda terleme anormallikleri, şişlik, renk ve sıcaklık değişikliklerinden oluşur. Ödem hastaların büyük çoğunluğunda vardır ve ağrılı stimulus sıcaklık değişiklikleri, hidrostatik basınç ve fiziksel uyaranlarla alevlenir (50,52,54).

3.4.1.3. Miyofasial Disfonksiyon

Miyofasial disfonksiyon vakaların büyük kısmında mevcuttur (% 56-61) hastalığın süresi ile ilişkilidir ve daha çok üst ekstremitayı etkiler (50,52,54).

3.4.1.1.4. Motor, Distrofik Bulgu ve Semptomlar

Kompleks bölgesel ağrı sendromunda eklem hareket açıklığında (EHA)'da azalma, tremor, distoni ve myoklonusu içeren motor disfonksiyon görülür. Kas kuvveti azalır, hastaların % 78'in de kavrama kuvvetinde azalma ortaya çıkar. Eklem hareket açıklığındaki azalma erken dönemde ödeme, geç dönemde kontraktür ve fibroze bağlıdır. Tremor % 24–60 hastada mevcuttur (54).

3.4.1.1.5. Psikolojik Sorunlar

Kompleks bölgesel ağrı sendromlu hastalarda psikopatoloji prevalansı belirgin olarak yüksektir. Bu psikiyatrik durumların sebep ya da sonuç mu olduğunu ayırmak sıklıkla zordur. KBAS düşünülen hastalarda somatizasyon bozukluğu, histeri, anksiyete ve depresyon sıklıkla görülür (50,53).

3.4.2. Tanı

Kompleks bölgesel ağrı sendromu için spesifik tanısal testler yoktur. Teşhis klinik muayene ve öyküye dayanmaktadır. 1994 yılında IASP KBAS tip 1 için sınıflama kriterleri tanımlamıştır (52,54-57). Bruehl 1999 yılında IASP 'ın KBAS tip 1 için tanımlanan kriterlerin spesifitesinin yetersiz olduğunu saptamıştır. Bruehlin önerisi ile KBAS için modifiye tanısal kriterler belirlemiştir. Ayırıcı tanının yapılmasında x-ray, termografi periferik kan akımının ölçülmesi, kalitatif ter ölçümü kalitatif duyuusal testler, sempatik deri cevabı testi, 3 fazlı kemik sintigrafisi, kas eklem gücü ve fizyolojik testler kullanılabilir (52,55-57).

3.4.3. Tedavi:

Özellikle KBAS'ın kabul görmüş tedavi algoritmi yoktur. KBAS'da tedavi rejimi oldukça geniştir (56).

3.4.3.1. Farmakolojik Tedavi:

Nöropatik ağrı tedavisinde özellikle de KBAS'da az sayıda tedavi seçeneği vardır. KBAS tedavisinde az veya çok olarak faydalı olan çeşitli medikasyon listeleri takip edilir (50).

3.4.3.1.1. Nonsteroid-antiinflatuar İlaçlar

Nonsteroid-antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) siklooksijenaz yolunu geri dönüşümsüz olarak inhibe ederek ve aljezik substantların üretimini azaltarak erken ve orta derecedeki KBAS tip1 ve tip 2'de etkilidir. Özellikle diğer tedavilere adjuvan olarak tendon ve eklemlerdeki inflamatuvar yolağın geriletilmesinde önerilmektedir (50).

3.4.3.1.2. Opioidler

Opioid kullanımı tartışmalıdır. NA'da etkisiz olduğunu savunanlar vardır. Opioidlerle yapılan kontrollü çalışmalar yoktur (50).

3.4.3.1.3. Trisiklik ve Heterosiklik Antidepresanlar

Diyabetik nöropati ve PHN gibi NA durumlarında serotonin ve noradrenalin reuptakeni inhibe ederek etkili olur. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Nöropatik ağrının tüm komponentlerine etkili olabilirler (50).

3.4.3.1.4. Membran Stabilizatörleri

Ağrının paroksizmal olduğu durumlarda membran stabilizatörleri, antiepileptikler, lokal anestetikler, antiaritmik ajanlar kullanılabilir. Nöropatik ağrıda bu ilaçlarla yapılmış çalışmalar nadirdir. Anti epileptik ilaçlar fenitoin, karbamazepin, valproik asit antikonvilzif dozda kullanılır. Son çalışmalarda gabapentinin, Ca kanal blökoru KBAS tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (50).

3.4.3.1.5. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin erken KBAS'da kullanımının kızarıklık, ödem ve ısı artışını önlediği savunulmuştur. Steroidlerin muhtemel etkisi inflamatuvar sürecin baskılanmasına bağlanmıştır (50).

3.4.3.1.6. Kalsitonin ve Bifosfanatlar

Deri altı kalsitonin enjeksiyonu orta derecede etkili bulunmuştur. Çift kör kontrollü bir çalışmada anti ödem etkisi saptanamamıştır. Az sayıdaki enjeksiyon sonrasında analjezik etki gösterilememiştir. Son zamanlarda i.v alendronatın güçlü bir şekilde kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek ağrı ve şişliğin azaltılmasında EHA artırılmasında etkili olduğu randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (50,54).

3.4.3.1.7. Kapsaisin

Etkilenen bölge üzerine kapsaisinin uzun süre uygulanması sensoryal sinir uçlarından P maddesinin azalması ile sonuçlanır. Kapsaisin ağrı iletiminin birinci aşaması olan transdiksiyonu başlatan nörojen inflamasyonu önlemektedir. Topikal kapsaisinli kremlerin PHN ve ADN'de kütanöz nosiseptif C liflerine etkileri ile olduğuna inanılmaktadır (50,58).

3.4.3.1.8. Adrenerjik İlaçlar

Klonidin gibi topikal α_2 agonistler transdermal olarak hiperaljezik bölgeye dikkatlice uygulandığında fayda sağlayabilir (54).

3.4.3.2. Bölgesel Anestezik Teknikler (Minimal İnvaziv Teknikler)

Bölgesel anestezik teknikler iki nedenden dolayı son zamanlarda KBAS tedavisinde kullanılmaktadır. Birincisi fonksiyonel restorasyona hazırlık amaçlı ikincisi tanı amaçlıdır. Sempatik blok İ.V rejonel blok ve somatik sinir blokları şeklindedir (50,54). Üst ekstremitte KBAS'da stellat gangliyon, alt ekstremitteyi etkileyen KBAS'da lomber sempatik bloğa ağrı kontrolü amacı ile başvurulur. Stellat gangliyon bloğu 5-10 ml lokal anestezik ile gerçekleştirilir. Üst ekstremitte ısısının yükselmesinin sempatolizisin başarısının göstergesi olduğu düşünülür. Bununla birlikte ısı yükselmesi gösteren hastalar lazer doppler akış ölçümü ile değerlendirdiklerinde %48'nin sempatik sinir sistemi fonksiyonlarının baskılanmadığı gösterilmiştir. Deneyimli uygulamacılarda bile başarı oranı %75'dir (59). Rutin uygulamalarda olabilen düşük doz ultrason uygulamaları ile de sempatolizis yapılarak kısır döngü kırılmaya çalışılabilmektedir. Ayrıca endoskopik elektrokoter ile üst torasik sempatektomi yapılabilmektedir. Bu basit ve güvenilir bir tekniktir (53). Eğer hasta sempatik sinir bloklarından kısmi fayda görmüş ise somatik ve sempatik blok epidural kateter kullanımı ile uzatılabilir. Distoni komponenti önemli olan nörostimülasyona yetersiz cevap veren palyatif yaklaşıma ihtiyacı olan uzamış hastalığı olanlarda intra-tekal ilaç kullanımı düşünülür. Son çalışmalar distoni ile ilişkili KBAS tedavisinde intra-tekal baklofenin etkinliğini göstermiştir. Kompleks bölgesel ağrı sendromu tipl için hem spinal kord stimülasyonu hem de periferik sinir stimülasyonu, geç dönem tedaviler içinde düşünülmelidir. Geleneksel tedavilere cevapsız KBAS'lı hastalarda, cerrahi ve deneysel tedaviler düşünülmelidir (54).

3.4.3.3. Fizik Tedavi

KBAS'da fizik tedavi oldukça önemlidir (50,54,57). Fizik tedavi algoritmasında ideal olan her basamağı 2-3 haftada başarmaktır. Ancak kronik komplike vakalar 3 haftadan daha uzun ve daha yoğun tedaviye ihtiyaç duyabilir. 2 haftadan daha kısa sürede gelişim gösteren hastalar limitasyonlarının azalmasında cesaretlendirilmelidir (50). İlk basamak tedavi planın çizilmesidir (54). Mobilizasyon, motivasyon ve desensitizasyon daha sonra gelir. Desensitizasyon yöntemi ağrıyı azaltmaya yönelik farmakolojik bir yaklaşım ve kontrollü nosiseptif stimülasyon yöntemlerini içermektedir. Nosiseptif stimülasyonda ısı, masaj, basınç, soğuk, vibrasyon vb yöntemler kullanılarak normal duyunun yeniden kazanılmasına yardımcı olunur. Hastada harekete karşı oluşan fobinin yenilmesi ve hastanın aktif hareketlere geçerek ekstremitelerine dokunulmasına izin verilmesi önemlidir. Harekete karşı engellerin aşılması ve kas aktivitesinin başlatılmasında izometrik germe ve elektrotlu stimülasyonlar kullanılabilir. Destekleyici eklemleri etkileyen herhangi bir miyofasial ağrı sendromu varsa tedavi edilmelidir. Üçüncü basamak izometrik germe ve stres yükleme testlerinden oluşmaktadır. Dördüncü ve son basamak fonksiyonel iyileşmedir (50).

3.5. DOĞRU AKIM (GALVANİK AKIM)

3.5.1. Tanım

Kesintisiz doğru akım (galvanik akım) bir pilden elde edilen, akımın sürekli olarak yön ve şiddet değiştirmeden aynı yönde aktığı akımdır. Doğru akımın etkisi sadece elektrikseldir, ısı oluşturuucu etkisi yoktur. Bir çözültiden elektrik akım geçirildiğinde eriyikteki elektron akımı katoddan (negatif kutup) anoda (pozitif kutup) doğrudur. Eriyikteki pozitif iyonlar katoda doğru hareket edip elektron kazanırlar, negatif iyonlar ise anoda doğru hareket ederek elektron kaybederler. Devredeki elektrik akımın yönü ise elektronların aksine anoddan katoda doğrudur (60-62).

3.5.2. Doğru Akımın Fiziksel ve Kimyasal Etkileri

Doğru akım polarite, elektroliz, iyontoforez, elektroforez ve elektro-osmos olaylarına sebep olur (61).

3.5.2.1. Polarite (Kutuplaşma Etkisi)

Doğru akımın biri pozitif diğeri negatif olmak üzere iki kutbunun olması akıma polarite özelliği kazandırır. Doğru akımın bu özelliğinden dolayı tedavide

yararlanılır. Doğru akımın devresi içinde kalan insan vücudunda anyon ve katyonlar birbirinin zıddı yönünde hareket ederler (kutuplaşma etkisi). Bu etki en fazla iki bölgede görülür. Direkt olarak elektrotların uygulandığı deri bölgesinde ve uyarılabilir membranların geçiş bölgesinde (63).

3.5.2.2. Elektroliz

Çeşitli özellikteki çözeltilerden akım geçirildiği zaman iyonlar elektrotlarda yani kutuplarda yüklerini verir ve kimyasal özelliklerini yeniden kazanırlar.

Doğru akımı ileten çözeltiler; tuzların, asitlerin, mineral veya organik bazların suda eritilmesi ile elde edilir ve bunlara elektrolit adı verilir. Doğru akım tuzların, asitlerin, mineral veya organik bazların ayrışımını devam ettirir ve böylece devamlı bir akım sağlar ve bu olaya elektroliz denir. Şekerli su, gliserin, alkol gibi bazı elektrolit olmayan eriyiklerden ayrışım olmadığı için doğru akım geçmez (61).

3.5.2.3. İyontoforez

Tuzlu su eriyiğinden doğru akım geçirildiğinde pozitif yüklü sodyum iyonları negatif kutuba, negatif yüklü klor iyonları ise pozitif kutuba doğru ilerler. Doğru akımın iyonları belirli bir yöne ittiği bu olaya iyon transferi veya iyontoforez denir. Doğru akım daha sonra, negatif kutupta toksik sodyum hidroksit (NaOH) oluşumu ve hidrojen serbestleşmesi, pozitif kutupta ise hidroklorik asit (HCl) oluşumu ve oksijen serbestleşmesi gibi sekonder kimyasal olaylara neden olur (61).

3.5.2.4. Elektroforez

İyonlara ayrılmayan yağ, protein, nişasta, kan hücreleri, bakteriler gibi moleküllerin doğru akım ile transportuna elektroforez denmektedir. Moleküller elektrik ile yüklü iseler doğru akımın etkisi ile belirli bir kutuba yönelirler. Elektroforez, elektriksel olarak nötral büyük moleküllerde meydana gelebilir. Elektroforez, teşhis aracı olarak sıkça kullanılmaktadır (63).

3.5.2.5. Elektro-osmoz

Çözeltilerin doğru akım etkisi ile membran yapılarından geçerek yer değiştirmesine elektro-osmoz denir. Yalnızca iyonlarına ayrılabilen çözeltilerde elektro-osmoz olayı görülebilir, elektrolit olmayan sıvılarda ise meydana gelmez (61).

3.5. 3. Doğru Akımın Fizyolojik Etkileri

İstirahat halinde fizikokimyasal olaylar bir dengede bulunur. Elektriksel bir uyarı verildiğinde özellikle hücre zarında iyon akımı başlar. Galvanik akımın kesilmesinden sonra elektriksel denge yavaş yavaş yeniden oluşur. Kesintisiz verilen

düz akım hiçbir uyarı etkisi olmasa da kas ve sinirlerin uyarılabilmesini kolaylaştırır. Doğru akım uygulanan kaslar, yalnız elektrik akımına değil termik ve mekanik uyarılara, hatta vücudun kendi istemli uyarılarına daha duyarlı hale gelir (60).

3.5.3.1. Duyusal Sinirleri Uyarıcı Etkisi

Galvanik akımın negatif elektrodu ile sinir uyarısı artırılır. Rutin elektrodiagnostikte sinir ve kas liflerini uyarmak için negatif kutup kullanılır. Doğru akım uygulanması ile negatif elektrod (katot) çevresinde, gerek deride gerekse de daha derin dokularda kısmen hoş gitmeyen bir karıncalanma, batma ya da yanma hissedilir. Eğer bu cilt bölgesinde sıyrıklar varsa, sinir uçları daha kolay uyarılacağından iğnelenme daha kuvvetli olarak hissedilir (+ kutup) etrafında ise, özellikle devamlı ve düzenli doğru akım geçerken bir anestezi oluşur. Doğru akım, duyu sinirleri üzerine etkilerini özellikle nevralsi ve miyalji gibi ağrılarda gösterir (61,64).

3.5.3.2. Motor Sinirleri Uyarıcı Etkisi

Galvanik akım ile motor sinirler, devrenin her açılış ve kapanışında uyarılabilirler. Böylece ilgili kaslarda istem dışı bir hareket oluşturulur (64).

3.5.3.3. Sempatik Sinirleri Uyarıcı Etkisi

Çok kuvvetli doğru akımla pilomotor kasların kasıldığı görülür (64).

3.5.3.4. Hiperemi

Doğru akım etkisi ile kapiller damarlarda vasodilatasyon meydana gelir. Uygulanan bölgede hafif cilt kızarıklığı ve sıcaklık artışı görülür. Her iki elektrot altında oluşabilir. Etki katotda daha belirgindir. İlk eritem 20 dakikada kaybolur, fakat saatler sonra, hatta ertesi gün bile sıcak uygulama veya sıcak su ile karşılaşma halinde yeniden eritem oluşabilir. Eritemin oluş mekanizması tam olarak açıklanamamıştır (60,61).

3.5.3.5. Analjezi

Miyelinsiz sinir uçlarının reseptörleri, yani ağrı ve ergoreseptörlerle ya da nosiseptörler, doğru akım ile uyarılırlar. Çıplak sinir uçlarının uyarılma eşiği ya da dozu iyon değişiminin yoğunluğu ile ilişkilidir. Doğru akım tedavisi sonrası ise, değişmiş olan iyon ortamı bu reseptörlerin uyarılabilirliğini belirgin şekilde azaltır. Sonradan ortaya çıkan bu etkiye hipoanaljezi denilir. Uzun süre analjezik etkinin yalnız anotta olduğu kabul edilirdi. Fakat tedavide yararlanan analjezik etkide anot veya katodun farkı yoktur (60,63).

3.5.3.6. Yara İyileşmesinin Hızlanması

Çeşitli deri ülserlerinin tedavisinin düşük yoğunlukta, 0.2-1 mA, doğru akımın günde 3 defa 2 saatlik sürelerle uygulanması ile iyileşme oranının arttığı görülmüştür. Yara iyileşmesine olan etki tam açıklanamamakla birlikte, doğru akımın invitro antibakteriyel etkisi olduğu, dolaşımı artırdığı ya da doku gelişimini veya onarımını tetiklediği öne sürülmüştür. Birçok çalışmada doğru akımın kemik ve bağların iyileşmesini hızlandığı ileri sürülmüştür (60).

3.5.3.7. Doku Zedelenmesi

Doğru akım yüksek akım yoğunluğunda dokularda zedelenme yapar. Anotta asitler (HCl), katoda ise bazlar (NaOH), bu durum akım yoğunluğunun fazla olması veya elektrodun doğru olarak cilde uygulanmaması halinde görülür. Elektroterapi uygulamalarında karşımıza çıkan bu komplikasyonda, anotta asitle oluşan zarara koagülasyon nekrozu, katotda baz birikimi ile oluşan nekroza ise kollikülasyon nekrozu denir. Nötral, metal olmayan elektrodların kullanımı ile bu zararlar engellenmeye çalışılır (63).

3.5.3.8. Merkezi Sinir Sistemine Etkisi

Artı kutbun sedatize edici, eksi kutbun uyarılabilirliği stimüle edici etkisi olduğu düşünülür. Yani pozitif kutup inhibitör, negatif kutup eksitatördür. Hidroelektrik banyoda katot baş tarafa gelirse patella refleksinin arttığı, anot baş tarafa gelirse azaldığı görülür. Katot periferik sinirlere yakın yerleştirildiğinde motor sinir liflerinin uyarılmasında artış görülür (63).

3.5.4. Klinik Uygulama

Doğru akım 4 şekilde uygulanır; sabit galvanizasyon, iyontofrez, su içi uygulamaları, cerrahide galvanizasyon (63).

3.5.4.1. Sabit Galvanizasyon

Doğru akımın derideki vazomotor etkisi ile yerel dolaşımı arttırdığı kabul edildiğinden, akut ve kronik yangı ürünlerinin dokudan uzaklaştırılmasının hızlandırılmasında yararlanır. Doğru akımın en önemli etkisi ağrı duyusunu azaltmasıdır. Bu etkisi nedeni ile geçmişte yaygın olarak artrit, nevrit, nevralji ve miyalji gibi süregen yangılı durumlarda kullanılmıştır.

Doku içinde metal parçaların bulunduğu durumlarda, o bölgeye uygulama yapmaktan kaçınılmalıdır. Farklı boyuttaki elektrotlarla yapılan uygulamada dikkat edilmesi gereken nokta, küçük yüzeyli olanlarda akım yoğunluğunun daha fazla olacağıdır. Uygulamada doz ayarı cm^2 'ye düşen mA olarak yapılmaktadır. Normal

deri ortalama olarak her iki 2,5 cm² elektrot düzeyi için 0,5-1mA galvanik akımı tolere eder. Bu nedenle elektrotların boyutu beklenen akım toleransı için yol göstericidir. Elektrotlar ne kadar küçükse akım yoğunluğu o kadar büyüktür. Tedavi devam ederken yüzeysel sinir uçarının duyarlılığı azalacağından akıma tolerans artar. Tedavi süresi 15-20dakika, seansların sayısı 10-30 arasında değişir (60).

Alçak frekanslı akımların ağrı tedavisinde kullanılmasının yaygınlaşmasından önce, galvanik akım analjezik olarak kullanılmıştır. Günümüzde ise alçak frekanslı akımların artması ile analjezi amacı ile galvanik akıma hemen hiç başvurulmaz olmuştur (60-62)

3.5.4.2. İyontoforez

Doğru akımı kullanılarak organizmada çözünebilir iyonların, kimyasal maddelerin ve ilaçların tedavi amaçlı, epidermise ve müköz membranlara verilmesidir (62).

İlaçların deriye penetrasyonunu artırmak için elektrik akımı kullanılması fikrini ilk kez Verrati ortaya atmış, iyontoforezden ise ilk defa 19.yy başlarında literatürde bahsedilmiştir. 20.yy da Leduc iyontoforezi yeniden gündeme getirmiş ve tavşanlar üzerinde sitrikin sülfat ve sodyum siyanür uygulamaları yapmıştır (61,64).

Leduc tarafından tanımlanan iyontoforezde iyon hareketleri doğru akım kullanılarak meydana gelmekte, pozitif (anot) ve negatif (katot) yüklü elektrotlar aynı yükteki iyonları itmekte, farklı yükteki iyonları ise çekmektedirler (61,64).

Distile su içerisinde iyonlaşmamış maddeler olmadığı için elektrik akımını iletmez, elektrik akımını iletmesi için distile su içerisine iyonlarına ayrılabilen (asitler, bazlar ve tuzlar) maddelerin eklenmesi gereklidir. İyonlarına ayrılabilen maddeler eklendikten sonra sıvılar elektrik akımını iletirler (61).

Elektrolit haline getirilen sıvıya doğru akım uygulandığında elektrolitte bulunan iyonlar hareket etmektedirler. Benzer kutuplar birbirlerini itmekte, farklı kutuplar ise çekmektedir. Pozitif (+) iyonlar katoda, negatif (-) iyonlar anoda hareket etmektedirler ve iyon hareketi gerçekleşmektedir. İyonlar negatif veya pozitif özelliğine göre dokulara geçerler. Pozitif yüklü iyonlar dokulara pozitif yüklü elektrottan, negatif yüklü iyonlar dokulara negatif yüklü elektrottan verilmektedir (64).

Düz akımda farklı elektrotta farklı reaksiyonlar oluşmaktadır. Bunlardan anotun altında asit reaksiyon meydana gelmekte, önce vazokonstriksiyon ve takiben vasodilatasyon oluşmakta, bunun sonucunda ise hiperemi, ısı artışı, oksijen açığa

çıkarmakta ve doku sertleşmesi gözlenmektedir. Katodun altında ise anotun aksine alkali reaksiyon, hafif ısı artışı, hidrojen açığa çıkmakta ve doku yumuşaması meydana gelmektedir. Bu nedenle skar, yanık ve keloid tedavisinde tercih edilmektedir (60,61,65).

İyontoforezde kullanılan elektrotlar aktif ve pasif olarak ayrılmaktadır. Aktif olan elektrot iyonları doku içerisine vermek için, pasif olan elektrot ise doğru akımın geçişi için gereklidir. Elektronlar daima negatiften pozitifeye doğru akarlar. Verilen iyonlar deri altına geçince kanda bulunan iyonlarla yeniden bağlanır ve yeni bileşikler oluştururlar (60).

İyontoforez ile istenilen etkileri elde edebilmek için yeterli iyon transferi gereklidir. Transfer edilen iyonların etkili olması bazı faktörlere bağlıdır. Bunlar:

3.5.4.2.1. İyon Özellikleri

İyonlar genellikle çözelti şeklinde uygulanmaktadır. Fakat jel veya kremler şeklinde de uygulanabilmektedir.

İyontoforezde kullanılan ilaçların elektriksel yükleri göz önünde bulundurulmalıdır, ilaçlar verilirken elektrik yüküne göre anot veya katottan uygulanmaktadır. İyontoforezde kullanılan bazı ilaçlar ve özellikleri tablo 9'da verilmiştir (61,64,67).

Kullanılan çözelti genel olarak %1-2 pH değeri ise 5-7 arasında olmalıdır. Yüksek konsantrasyonda olan çözeltiler düşük olanlardan avantajlı değildir, çünkü konsantrasyon artıkça akıma karşı, olan direnç artmakta ve iyonların dokulara geçmesi azalmaktadır. İyonların dokulara geçmesini artırmak için çözeltilere alkolde eklenebilir (61).

Tablo 9: İyontoforezde kullanılan bazı ilaçlar ve özellikleri

İlaç adı	Endikasyon	Kutup	Çözelti
Lidokain	Ağrı	+	%5
Steroid	İnflamasyon	+	%0,5-2
Metakolil	İskemi	+	%1
Çinkooksit	Yara iyileşmesi	+	%20
Magnezyum	Spazm	+	%2
Kalsiyum	Hipertonus	+	%2
Bakırsülfat	Mantar enfeksiyonu	+	%2
Hyaloronidaz	Ödem	+	
Lityum	Gut	+	%2
Salisilat	Ağrı, İnflamasyon	-	%2
Asetik asit	Kalsiyum depozitleri	-	%2
İyodür	Sklerotik ajan	-	

3.5.4.2.2. Akım Şiddeti ve Süresi

Akım şiddetinin yüksek olması iyonların itilme gücünü, hızını ve emilimini artırır. Kullanılan akım şiddeti sonuçta hastanın toleransına bağlıdır. İyontoforezde verilen toplam yük, iyon emilimi doğru orantılıdır. Akım şiddeti ve toplam tedavi süresi toplam yükü verir. Kısa süreli tedavilerde yüksek, uzun süreli tedavilerde düşük akım şiddeti kullanılmaktadır. Tedavide ortalama 3-5mA akım 15-20 dakika arasında uygulanmaktadır (63,65).

3.5.4.2.3. Elektrotlar

İyontoforezde kullanılan elektrotlar aktif ve pasif olarak ayrılmaktadır. Aktif olan elektrot iyonları doku içerisine vermek için, pasif olan elektrot ise doğru akımın geçişi için gereklidir. Elektrotların metal olanları bakır, teneke, platin, kurşundan yapılmış olabilir. Günümüzde kullanımı daha kolay olan karbon silikon materyallerden elektrotlar tercih edilmektedir. Bu elektrotların boyutları metal elektrotlara göre oldukça küçük üretilmektedir (61).

3.5.4.2.4. Penetrasyon

İlaçların ne kadar derine girdiği tam olarak bilinmemekle birlikte, önemli bir bölümünün sistemik dolaşıma katılarak uzaklaştırıldığı bilinmektedir. Fakat Scholtz'un radyoizotoplarla yaptığı sintigrafik çalışmada 6 cm derinliğe kadar

ulaşabildiğini göstermiştir (64). Fakat yapılan bazı çalışmalarda ise 1,5cm ile birkaç mm arasında derinliğe ulaştığı söylenmektedir. Penetrasyona en fazla kalça ve omuz ekleminde ulaşıldığı bilinmektedir. Bu araştırmalar sonunda epitelyum tabakasının her tarafına iyonların eşit şekilde dağıldıkları fakat en büyük iyon yoğunluğunun saç folliküllerinde, ter bezlerinde, cilt çatlaklarında bulunduğu anlaşılmıştır (61,66).

3.5.4.2.5. Kullanılan Alet ve Elektrotların Özellikleri

İyontoforez uygulaması için en uygun alet doğru akım güç kaynağından iki elektrottan ve verilecek maddenin çözeltisi ile ıslatılmış aynı kutuplu elektrot altına yerleştirilmiş bir pedden oluşur (62). Akım tedavi seansı başlangıcında otomatik kanal bulunur. Özel olarak yapılmış farklı boyutlarda değişik materyallerde hazırlanmış tek kullanımlık verilecek ilaç için haznesi olan elektrotlarda kullanılabilir. Bazı elektrotların asit veya baz reaksiyonlarını önleyici pH tampon özelliği vardır (63). İyontoforez yapılırken pamuk, bez, kurutma kağıdı veya özel asbestoz kağıtları elektrolit ile ısıtılır. Üzerine uygun maden elektrotlar yerleştirilir ve bunlar tedavi bölgesine lastik bantlar ile tutturulur. Bazen benzer bir tedavi için çinko, bakır gibi madenlerden yapılmış elektrotlar çıplak olarak kullanılır. Bezlerin her tedavi sonunda iyice yıkanıp ilaçlardan temizlenmesi gerekir (61).

3.5.4.2.6. Dikkat Edilecek Hususlar

- 1-Alet açılarak kontrol edilmelidir
- 2-Tedavi bölgesi temizlenmelidir
- 3-Tedaviden önce pedler ıslatılmalı ve tedavi bitiminde temizlenmelidir
- 4-Akım yavaş-yavaş artırılmalı ve azaltılmalıdır
- 5-Pozitif yüklü ilaçlar anottan negatif yüklü ilaçlar katottan verilmelidir
- 6-Aktif elektrot tedavi edilecek yere pasif elektrot ise proksimaline uygulanmalıdır
- 7-Hasta tedavi programı beklenen olumlu etkiler ve yan etkiler hakkında bilgilendirilmelidir
- 8-Hasta rahat edebileceği en uygun pozisyonda alınmalıdır
- 9-Uygulama bölgesinde duyu kontrol edilmeli ve duyu bozukluğu varsa uygulama yapılmamalıdır (67).

3.5.4.2.7. Avantaj ve Dezavantajları

Avantaj olarak iyontoforez ağrısız bir uygulamadır ve istendiğinde kesilebilir. Sürekli olarak etkin doz sürdürmek mümkündür. Pek çok hastada geniş kullanım

alanı mevcuttur. Lokal olarak verilen ilaç miktarı az olduğu için yan etki önemli derecede azalmıştır.

Dezavantaj olarak etkinliği geç olabilir. Sınırlı ilaç uygulanır (67).

3.5.4.2.8. Komplikasyonları

1-Yanıklar meydana gelebilir. Genellikle teknik hatalardan ve dikkatsizlikten oluşur

2-Kimyasal yanıklar özellikle katot altında oluşan alkali etkiden meydana gelir. Bu yanıklar akım şiddetinin yüksek olmasından tedavi süresinin uzun olmasından kaynaklanabilir

3-Isı yanıkları elektrotların yeterince ıslatılmadığı ve pedler altında kırışıklıkların olması durumunda meydana gelir

4-İyonlara karşı aşırı duyarlılık (67).

3.5.4.2.9. Kontrendikasyonlar

1-Açık yaralar ve deri lezyonlarına

2-Duyu kusuru olan bölgelere

3-Yeni skar dokusu

4-Metal implantlar üzerine uygulanmamalıdır

3.6. ULTRASON

3.6.1. Tanım

İnsan kulağı 20-20.000 Hz arasındaki ses dalgalarını duyabilir. Frekansı 20.000 Hz'den daha fazla olan ses dalgalarına ise ultrason (US) denir. US tıpta görüntüleme yöntemi şeklinde tanı amacıyla veya derin dokuları ısıtmak şeklinde tedavi amacıyla kullanılmaktadır (68). Tedavi amacıyla kullanılan US dalgalarının frekansı 0.75-3 MHz olup en fazla 1.0 MHz ve 3.0 MHz frekanslı akımlar kullanılır. Frekans arttıkça ısının penetrasyonu azalır. 1 MHz ile 3.0 MHz'den yaklaşık 3 kat daha derini ısıtmak mümkündür (69).

3.6.2. Ultrasonun Biyolojik Etkileri

Ultrasonun biyolojik etkileri üç başlık altında toplanabilir

3.6.2.1. Isıya (Termik) Bağlı Etkiler

US canlı dokulardaki etkilerinin en önemli bölümü ısınma sonucudur. US enerjisi ile dokularda, ses empedansı ile doğru orantılı ısınma meydana gelir. Dokularda ısınma iki yolla gerçekleşir. Birincisi; US enerjisinin homojen dokuda emilerek ısıya dönüşmesidir. İkinci yol mekanik etkileşimdir. Özellikle birbirine

komşu dokuların temas ettikleri yüzeylerde US enerjisi etkisi ile sıkışma ve genişleme hareketleri meydana geldiğinden ısınma ile birlikte mikromasaj etkisi oluşur. Hücreler arası sıvı değişiminin hızlanması ve emilimin artması ile hücre geçirgenliğinde artış olur.

Ses geçirgenliği en fazla doku olan kemikler, diğer dokulara göre daha fazla ısınır. Kemiğin şeklinin düzensiz olması nedeni ile yansıyan US enerjisi belli noktalarda yoğunlaşarak da yerel ısı artışına yol açabilir. Bu nedenle tedavi dozlarında bile ısınma ve periost ağrısı oluşabilir.

Sinir dokusu US enerjisini kaslardan daha çok emerek ısındığı için ağrı kesici ve spazm giderici etki ortaya çıkar. Yüksek dozlarda sinirler ve otonom sinir sisteminde, sempatik lifler üzerinde inhibe edici etkisi vardır. Bunun için sempatik gangliyonlar üzerine yüksek dozda uygulandığında sempatik aktivite azalır ve vazodilatasyon meydana gelir (70).

3.6.2.2. Isıya Bağlı Olmayan Etkiler

US mekanik etkileri arasında en önemlisi olan kavitasyon, kemik dokusunda daha belirgindir. Kavitasyonda, US emilmesine bağlı sıcaklık daha da yükselir. Uygulandığı ortamdaki molekül hareketlerinin artması nedeni ile kolloid sıvıların içindeki partiküllerde dispersiyon oluşur. Kavitasyon etkisi ile dokularda gaz kabarcıkları oluşabilir, bu kabarcıklar sağlam ve stabil kaldıkları sürece doku için bir tehlike yaratmazlar, ancak birbiri ardına patlarsa ani sıcaklık artışı ile tehlike yaratabilirler (70).

3.6.2.3. Kimyasal Etkiler

US enerjisinin vücut sıvılarında yol açtığı tek yönlü hareket, özellikle hücre zarında daha belirgindir. Tek yönlü harekete bağlı olarak protein sentezinde ve rejenerasyon süreçlerinde hızlanma olur. Uygulama alanında belirgin ağrı azalması görülür. Analjezi öncelikle termal etkiye bağlanmakla birlikte, duyuşal afferentlerin uyarılması spinal kord arka boynuzda kapı kontrol mekanizmasının devreye girmesi ile gerçekleştiği öne sürülmektedir (69).

3.6.3. US Uygulama Tekniğı

US tedavisi doğrudan temas yöntemi ve su içi uygulama şeklinde uygulanabilir. Doğrudan temas tekniğinde deri ile US başlığı arasında hiç boşluk kalmamalı ve deriye vazelin gibi düşük empedanslı jeller sürülmelidir. Su içi uygulama tekniğı daha çok el ve ayak gibi girintili-çıkıntılı yüzeylerin ısıtılmasında tercih edilmektedir. Tercihen gazı alınmış su, bir kaba doldurularak tedavi edilecek

kısım kaba daldırılır. US başlığı deriye temas etmeden 1 cm kadar uzaklıktan dairesel hareketlerle uygulama gerçekleştirilir. US tedavi süresi 3-10 dakikadır (70).

3.6.4. US Endikasyonları

US tedavisinin en çok kullanıldığı durumların başında hareket sistemi rahatsızlıkları gelir. Romatizmal ağrılar, posttravmatik ağrılar, bazı periferik sinir sistemi hastalıkları, US'nun en sık kullanıldığı klinik tablolardır (69,70).

3.6.5. US Kontrendikasyonları

Malignensi, romatizmal hastalıkların akut inflamatuvar dönemi, organik tıkanma ile birlikte olan arteriyal hastalıklar ve aşırı derecede genişlemiş varislerle seyreden venöz hastalıklar, duyu kusuru olan bölgelerde yanık tehlikesi omurilik hastalıklarında bizzat omurilik üzerine kontrendike kabul edilmektedir Göreceli olarak kontrendike olduğu durumlar vardır. Bunlar; epifiz hattının kapanmamış olması, metal implant varlığı radyoterapi sona erdikten sonra, en az altı ay geçmeden o bölgeye US yapılması ve kalp pili olanlarda göğüs bölgesi üzeri yapılması sakıncalıdır (69,70).

3.6.6. US Tedavisi Sırasında Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

3.6.6.1. Yanık

Özellikle yüksek doz US uygulaması yapılırken, başlığın düzenli hareket ettirilip aynı noktada aşırı ısınma olmamasına özen gösterilmelidir. Deri altına çok yakın kemik çıkıntılar üzerine uygulamada buna dikkat edilmelidir (70).

3.6.6.2. Kaviteasyon

Aşırı kaviteasyon doku hasarına yol açar. Bu sebeple yüksek dozda uygulamada kesikli US kullanılmalıdır (70).

3.6.6. 3. Aşırı Doz

Özellikle hareket sistemi rahatsızlıklarının erken ve hiperaljezik döneminde US 'un aşırı dozda uygulanması yakınmaların artmasına neden olur (70).

3.6.6. 4. Cihazın Korunması

US başlığı vücut ile temasda değilken, havadan yansıyıp gelen US dalgaları başlığın içindeki kristale zarar verir. Bu nedenle US cihazının düğmesi, US başlığı iletken madde ve vücut ile temasa getirilmeden önce açılmamalıdır (70).

3.7. KALSİYUM METABOLİZMASI

Vücutta toplam 1-2 kg kadar kalsiyum (Ca) bulunmaktadır. Bunun %99'u iskelette ve başlıca ekstraselüler hidroksiapatit kristalleri şeklinde bulunur. Plazma toplam Ca konsantrasyonu 8.9-10.1mg/dl arasında değişir. Bunun yaklaşık %50'si iyonize Ca halindedir. %40 solubl olmayan proteinlere bağlı az bir kısmı da solubl kompleksler (sitrat, bikarbonat, laktat, fosfat anyonları ile) şeklindedir. Ca serum proteinlerinden başlıca albümine bağlanır; globuline bağlı Ca, toplam proteine bağlı Ca'un %20'sini oluşturur. Ca'un gerek intraselüler gerekse de ekstraselüler sıvıda önemli işlevleri vardır (71).

İntraselüler kalsiyumun % 90-99'u mitokondrilerde ve endoplazmik retikulumda bulunur. Sitoplazmadaki Ca konsantrasyonu ise oldukça düşüktür; ekstraselüler sıvıdaki binde biri kadardır. Hücre içi kalsiyumun gerçekleşmesine katkıda bulunduğu başlıca fizyolojik olaylar arasında kas kasılması, hormon salınımı, glikojen metabolizması ve hücre bölünmesi vardır. Bazı hormonlar ve ilaçlar membran geçirgenliğini dolayısıyla sitoplazmaya Ca girişini artırır ve kalsiyum pompaları kalsiyumu hücreden dışarı çıkarırlar. Serbest Ca hücre içi depolardan, örneğin mitokondrilerden salınabilir. Bazı hormonlar ikinci haberci olarak fosfoinositol yolunu kullanırlar. Bu etki biçiminde hormon-reseptör kompleksi fosfolipaz C' yi aktive eder. Bundan başka hücre içi Ca bağlayan bir protein olan kalmudilin bazı enzim sistemlerinin düzenlenmesinde ikinci ulak olduğu gösterilmiştir (71,72).

Ekstraselüler Ca, hücre dışı kalsiyum, hücre içi Ca miktarının korunabilmesinde bir kaynak olması dışında bazı önemli vücut işlevleri için Ca iyonu sağlar. Kemik mineralizasyonu, koagülasyon, hücre zarı potansiyellerinin korunması. Ca hücre zarını stabilize eder geçirgenlik ve uyarılabilirlik özelliklerine etkiler. Sinir sisteminde reseptör düzeyinde önemli fonksiyonları vardır (71,72).

3.7.1. Nöronal Fonksiyonlarda Kalsiyum Kanallarının Rolü

Serbest iyonize Ca'un intraselüler birikimi hücre fonksiyonun da önemli rol oynar. İntraselüler Ca' daki artışlar membran depolarizasyonuna katkıda bulunabilir. Membrana kenetli proteinlerin aktivasyonuna neden olarak transmitter salınımını başlatabilir. Artmış transkripsiyonu başlatır (kinazların aktivasyonu ile) ve çeşitli intraselüler enzimleri aktive eden veya kanal fonksiyonu değiştiren membran proteinlerinin fosforilasyonu başlatabilir. İntraselüler Ca daki artışlar Ca'un hücre

içine girmesini sağlayan membran kanalların açılması ile intraselüler Ca 'un salınımının sağlayan intraselüler olaylar sonucu oluşur. Bu makalede voltaj duyarlı kanalların Ca'un hücre içine alınmasında görevli olduğu düşünülmektedir Spesifik voltaj aktiviteli kanallara ek olarak NMDA gibi reseptör kanalları ve Ca'a geçirgen AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionat) iyonoforları gibi diğer yollar ile Ca girişi gerçekleşebilir. Ca iyonlarının nosiseptif olayda önemli olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır (73).

Bu çalışmanın amacı NA hastalarında ve özellikle DM'li ve NA olan alt ekstremiteler ile ilgili semptomları olan hastalarda klinik pratikte sıkça kullandığımız kalsiyum klorür (CaCl₂) iyonoforezinin ve yeterli hasta bulunabildiği takdirde KBAS tip1 hastalarda fizik tedavi ajanlarından ultrason ile Stellat gangliyon blokajının etkinliği araştırılacaktır.

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Çalışma Grupları

Çalışmaya aşağıda ayrıntılı bir şekilde anlatıldığı gibi NA tanısı alan, DM'li iki grup toplam 45 hasta, KBAS tip 1 tanısı almış 5 hasta alındı.

4.2.1. İyontoforez Grubu

Çalışmaya F.Ü Fırat Tıp merkezi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniği ve Dahiliye Anabilim Dalı Endokrinoloji polikliniğine başvuran DM tanısı ile takip edilip özellikle ayaklarında nöropatik şikayeti olan 45 hasta alındı. NA şikâyeti için ilaç kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar rasgele iki gruba ayrıldı. 23 (18 kadın, 5erkek) hasta kalsiyum klorür (CaCl₂) iyontoforez grubuna alındı. 22 hasta (3 erkek 19 kadın) galvanik akım grubuna alındı.

Hastaların seçimi kesitsel olarak yapıldı. Çalışmaya alınan her hastanın ayrıntılı anamnezleri alınarak yaş, cinsiyet, kilo, boy gibi temel özellikleri, hastalığın başlangıç süresi, eşlik eden diğer hastalıklar, insulin veya oral antidiyabetik kullanımı, dozu ve süresi ayrıntılı olarak kaydedildi. Vücut kitle indeksleri (VKİ), yağ yüzdesi, yağ kitlesi, bazal metabolizma hızları Tanita body composition analyzer (Model TBF-300) aleti ile bioimpedans metodu ile ölçüldü.

Dışlama kriterleri: Antidepresan, antikonvülzan, gabapentin, Pregabalin gibi NA tedavisinde kullanılan medikasyonları alan hastalar çalışmaya alınmadı. Ayrıca fizik tedaviye engel olan aktif enfeksiyonlar, tıkaçıcı damar hastalıkları, aşırı derecede genişlemiş varislerle seyreden venöz hastalıklar, psikoz ve demans dışlama kriteri olarak kullanıldı.

Çalışmada yer alan her hastaya, hasta bilgilendirilmiş onay formu doldurularak izinleri alındı (Ek-A).

4.2.2. Klinik Değerlendirme

Hastaların demografik sorgulamaları, laboratuvar olarak açlık kan şekeri (AKŞ), HbA_{1c}, parathormon, alkalen fosfataz (ALP), serum total kalsiyumu (Ca), hemoglobin (Hb), beyaz küre (BK), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) bakıldı. Ayrıca alt ekstremiteler için bilateral yüzeyel dokunma duyusu, kas gücü, patella ve aşil refleksleri, manüel algometri (algometer forcedial: FDK 40) ile iki taraflı kalkaneus, birinci, ikinci ve beşinci Metatarsoflangeal (MTF) eklemlerin ağrı eşliğini içeren fizik muayeneleri tedavi öncesi ve sonrası yapıldı. Görsel (vizuel) analog skalası (VAS)

ile tedavi öncesi ve sonrası uyku kalitesi değerlendirilmesi, kronometre kullanılarak 50 m yürüme mesafeleri tedavi öncesi ve sonrası standardize biçimde bakıldı.

Nöropatik ağrı skalası (NAS), Leeds nöropatik semptom ve bulgu değerlendirilmesi (LANSS ağrı skalası), Stanford sağlık değerlendirme anketi (Stanford Health Assessment Questionnaire=HAQ), (Ek -B,C,D) tek bir klinisyen tarafından tedavi öncesi ve sonrası yapıldı.

Nöropatik ağrının genel bir değerlendirilmesini ve nöropatik ağrıyı nonnöropatik ağrıdan ayırmak için NAS geliştirilmiştir. Orijinali 32 madde kullanarak, NA ve nonnöropatik ağrı arasında başarılı şekilde ayırım yapar. Ayırt edici 12 maddenin kullanımı ile NA ayırımını % 74,7 sensitivite ve %77,6 spesifite ile belirler (74). Nöropatik ağrı skalası 10 maddeden oluşur. 7'si hastanın ağrısını karakterize etmek için yoğunluk, keskinlik, sıcaklık, uyuşukluk, soğuk, kaşıntı kelimelerini ve hastanın hafif dokunmama ve giyinmeye karşı ağrı reaksiyonunu tariflemek için hassas kelimesini içermektedir. Bir madde ağrının zamanını tariflemektedir. Son madde derin ve yüzeysel ağrı yoğunluğunu gösterirken 9. madde ağrı ile ilgili tüm hoşnutsuzlukları tariflemektedir. Tüm maddeler 0–10 arası puanlanır. Yazarlar 4 maddenin (keskin- hassas- soğuk-kaşıntı) PHN'yi DPN'den ve KBAS'dan ayırt ettiğini belirtmiştir. Ağrı duyusunun özellikleri alta yatan patofizyolojik mekanizmaları gösterebileceğinden dolayı bulgular değişik NA sendromlarının değişik patofizyolojik mekanizmalara sahip olabileceğini önermiştir. Ayrıca araştırmacılar neredeyse tüm NAS maddelerinin tedaviye duyarlı olduğunu belirtmişlerdir (75).

LANSS ağrı skalası 1997 'de NA semptomlarının değerlendirilmesi için geliştirilmiştir ve tedaviye duyarlı olduğu gösterilmiştir. Diğer sorgulamalara göre LANSS ağrı sorgulamasının avantajları uygulama kolaylığı ve göreceli olarak Türkçeye daha kolay adapte edilmesidir. LANSS ağrı skalasının Türkçe versiyonu lokal bir hasta popülasyonunda NA ve NSA tiplerinin ayırımında sensitivite ve spesifitesi değerlendirilmiştir. Yapılan çalışmada LANSS ağrı skalasının Türkçe versiyonun NA hastaları nöropatik olmayanlardan ayırt edebileceğini göstermiştir (76). LANSS ağrı skalası basit bir skorlama sistemi ile duyusal tanımlama ve duyusal değerlendirmeden oluşan 7 maddelik bir ağrı skalasıdır. İlk 5 soru hoş olmayan deri duyularını, (iğnelenme, sızlama, batma, karıncalanma) cilt görünümü, (kırmızı, pembe, benekli) dokunmaya artmış deri duyarlılığı, elektrik çarpma şeklinde ani patlama duygusu veya sıcak veya yanma şeklinde cilt duyusu varlığını araştırır. Son

2 soru allodini ve pinpirik eşiğinin varlığını araştırır. NA'nın önemine göre maksimum 24 puanlık olmak üzere farklı puanlar pozitif cevaplar için verilebilir. 12'nin altındaki skor hastanın semptomlarının muhtemelen nöropatik yapıda olmadığı anlamına gelirken, ≥ 12 skor hastanın ağrısına nöropatik mekanizmaların katkıda bulunduğu anlamına gelir (75).

Genel fonksiyonel kapasiteyi belirlemek için Sağlık Değerlendirme Anketi'nin (Stanford Health Assessment Questionnaire=HAQ) Türkçe versiyonu kullanıldı. Bu anket günlük yaşam aktivitelerini her biri 0-3 arasında puanlanan 8 boyutta (giyinme, kişisel bakım, doğrulma, yeme, yürüme, hijyen, ulaşma ve kavrama aktiviteleri) inceler. Hesaplama tüm skorlar toplanarak 8'e bölünür (77).

Tüm hastaların tedavi başlangıcında median, ulnar, tibial, peroneal, sural sinirlerinin sinir iletim çalışması ENMG aleti kullanılarak (Samsung SYNC Master Medtronic) bakıldı.

4.2.3. Fizik tedavi

Çalışmaya dahil edilen 45 diyabetli hastanın 22'sine pür galvanik akım, 23'üne CaCl₂ iyontoforezi galvanik akım kullanılarak verildi.

Galvanik akım her iki ayak tabanına çeşme suyunda ıslatılmış pedler ile 2-3 miliamper (mA) 15 dakika süre ET-2000 aleti kullanılarak, hasta supin pozisyonunda on gün süre ile günde bir seans olacak şekilde verildi.

CaCl₂'ün F.Ü Fırat Tıp Merkezi Biyokimya Anabilim dalı asistanlarının gözetiminde %0.5'lik solüsyonu hazırlandı. Hasta supin pozisyonunda her iki ayak tabanına her seansta %0.5'lik 10.cc CaCl₂ ile ıslatılmış pedler kullanılarak 2-3 mA 15 dakika ET-2000 aleti ile on gün süre ile günde bir seans olacak şekilde verildi.

Hastalara uygulanan fizik tedavi tedavisi süresince, kullanmakta oldukları insülin oral antidiyabetik gibi medikal tedavilerine hiçbir surette müdahale edilmedi.

4.3. Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Grubu

Çalışmaya F.Ü Fırat Tıp Merkezi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvurup, 1994 yılında düzenlenen Uluslararası ağrı çalışma birliği (IASP) kriterlerine göre kompleks bölgesel ağrı sendromu Tip 1 tanısı almış (üst ekstremitayı etkileyen) şartlara uygun toplam 5 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ayrıntılı anamnezleri alınarak yaş, cinsiyet, kilo, boy gibi temel özellikleri, hastalığın başlangıç süresi, eşlik eden diğer hastalıkları içeren demografik sorgulamaları, laboratuvar olarak C reaktif protein, parathormon,

alkalen fosfataz, serum total kalsiyumu, hemoglobin, beyaz küre, eritrosit sedimentasyon hızı bakıldı.

5 hastaya klasik fizik tedavi (etkilenen bölgeye yüzeysel ısıtıcı, derin ısıtıcı, analjezik akım, kontrast banyo, girdap banyosu, çeşitli egzersizler v.s) verildi. Stellat gangliyon (SG) yedinci servikal vertebranın transvers çıkıntısının tabanı ile birinci kostanın boynu arasında yer almaktadır. Karotis damar kılıfının arkasında, longus koli kasının önündedir (78). SG (inferior servikal ve 1. torasik sempatik gangliyonun tam veya parsiyel birleşmesinde oluşur) bölgesine 1cm²'lik başlık ile gezdirilerek 1.5 Wat/cm² 4-6 dakika 10 seans US tedavisi uygulandı. Hastalara tedavi öncesi ve sonrası kas kuvveti değerlendirilmesi, kas tonusu, anormal istemsiz hareket, duyu muayenesi, ilgili ekstremitedeki renk değişikliği, ödem, tırnak değişikliği, kıl değişikliği, cilt değişikliği, goniometre kullanılarak omuz ve el bilek eklem hareket açıklığı değerlendirildi. Her seans sonrası eş zamanlı ekstremiteler arası ısı farkı (makrolife) termometre ile başparmak ve işaret parmağı arasından ölçüldü. Tedavi öncesi ve sonrası uyku kaliteleri VAS ile değerlendirildi. Nöropatik ağrı skalası, LANNS ağrı skalası başlangıçta birinci, beşinci, onuncu seansda yapıldı. HAQ başlangıç ve bir ay sonra dolduruldu.

Çalışmada yer alan her hastaya, Hasta Bilgilendirilmiş Onay Formu doldurularak izinleri alındı (Ek-A)

Dışlama kriteri: Fizik tedaviye engel olan kardiyak problemi olan, aktif enfeksiyonlar, tıkalı damar hastalıkları, aşırı derecede genişlemiş varislerle seyreden venöz hastalıklar, malign hastalıklar, demans, psikoz ve egzersiz toleransı olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı

4.3. İstatistik

İstatistiksel ölçümlerde SPSS for Windows 12.0 paket istatistik programı (SPSS Inc. Chicago IL USA) kullanıldı. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özelliklerin dağılımı tanımlayıcı istatistiksel metotlarla yapıldı. Grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarda Student t testi ve eşdeğerleri kullanıldı.

Değerlendirmelerde p<0,05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

5.BULGULAR

5.1. Diyabetik Nöropati Grubu

Çalışmaya DM tanısı ile takip edilip ayaklarında nöropatik şikâyetleri olan 45 birey alındı. Hastalar rasgele iki gruba ayrıldı. CaCl₂ iyontoforez grubu hastalarının yaş ortalaması 57 (39-73) idi. Galvanik akım grubu hastaların yaş ortalaması 56 (30-72) idi. Hastalık süreleri CaCl₂ iyontoforez grubunda 3ay-30 yıl (ortalama 10,5±7,63), galvanik akım grubunda 1-20 yıl (ortalama 8,1±5,44) arasında değişmekteydi. CaCl₂ iyontoforez grubu hastalarımızın 11'i ve galvanik akım grubu hastalarımızın 13'ü okuryazar değildi. CaCl₂ iyontoforez grubu hastalarımızın 8'i ve galvanik akım grubu hastalarımızın 7'si ilköğretim mezunuydu. İyontoforez grubunda 3, galvanik akım grubunda 2 hasta, lise mezunuydu ve iyontoforez grubunda 1 hasta üniversite mezunuydu. CaCl₂ ve Galvanik akım grubunun demografik özellikleri tablo 10'da özetlenmiştir. Tablolarda değerler ortalama ± standart sapma şeklinde verilmiş olup parantez içindeki değerler ise minimum ve maksimumu göstermektedir.

CaCl₂ iyontoforez grubu ve galvanik akım grubunun yaş, cinsiyet, hastalık süreleri ve boy karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi, ancak CaCl₂ iyontoforez grubu biraz daha kilolu idi.

Tablo 10: CaCl₂ ve galvanik akım grubunun demografik özellikleri

	CaCl₂ iyontoforez	Galvanik akım	P
N	23	22	>0,05
Yaş	57,6±10,08 (39-73)	56,5±10,05 (30-72)	>0,05
Cinsiyet (kadın /erkek)	18/5	19/3	>0,05
Hastalık süresi	10,5±7,69 (3ay-30 yıl)	8,10±5,44 (1-19 yıl)	>0,05
Boy(cm)	158,6± 8,15 (146-179)	160,60± 8,86 (145-174)	>0,05
Kilo	84,36 ±13,7 (63-111)	73,6±9,5 (59-95,5)	<0,05

Her iki hasta grubunun Tanita body composition analyzer (Model TBF-300) aleti ile ölçülen VKİ, yağ yüzdesi, yağ kitlesi, bazal metabolizma hızları (BMH) ve

bioimpedansları tablo 11’de verilmiştir. Gruplar arasında VKİ, yağ yüzdesi yağ kitlesi ve BMH ve bioimpedansları arasında anlamlı farklılık yoktu.

Tablo 11: CaCl₂ ve galvanik akım grubunun VKİ, yağ yüzdesi, yağ kitlesi, bazal metabolizma hızları karşılaştırılması

	CaCl ₂ iyontoforez	Galvanik akım	P
VKİ	32,8 ±5,8 (24-44)	29,4 ± 4,5 (21-39,8)	>0,05
Yağ yüzdesi	41 ± 9,1(17-50)	36 ± 8,8 (10-46)	>0,05
Yağ kitlesi (kg)	36 ± 12 (13-53)	26 ± 8,3 (6-44)	>0,05
BMH (KJ)	1543 ± 188,4 (1308-2005)	1411 ± 119 (1154-1624)	>0,05
Bioimpedans (Ω)	492±117,84(328-77)	486±91,4(323-696)	>0,05

VKİ: Vücut kitle indeksi, **BMH:** Bazal metabolizma hızı **KJ:** Kilo jule

CaCl₂ iyontoforez grubu ve galvanik akım grubunun laboratuvar değerleri tablo 12’de verilmiştir. Gruplar arasında AKŞ, HbA₁C, Hb, BK, serum Ca, ESR ve parathormon arasında anlamlı farklılık yoktu. Ancak ALP galvanik akım grubunda biraz daha düşük idi (P<0,05).

Tablo 12: Çalışmaya alınan CaCl₂ ve galvanik akım gruplarının laboratuvar değerleri

	CaCl ₂ iyontoforez	Galvanik akım	P
AKŞ	183± 84,4 (78-454)	179,4 ± 80,8 (92-349)	>0,05
HbA ₁ C	9,23 ± 2,2 (5,9-12,7)	10,06 ± 2,1 (6-14,6)	>0,05
Hb	13,4 ± 1,4 (10,5-16)	13,8 ± 1,3 (10,5-15,9)	>0,05
BK	7466 ± 2647(3900-14810)	8122 ± 11986(11300-3380)	>0,05
Serum Ca	9,56 ± 0,4 (8,8-10,5)	9,6 ± 0,4 (8,9-10,2)	>0,05
ESR	28 ±18,6 (4-68)	20,9± 12,4 (1-45)	>0,05
ALP	128,9±78,18 (22-328)	86,1±26,9 (35-147)	<0,05
Parathormon	55±36 (11,7-164)	54,6±32,2 (29,4-152)	>0,05

CaCl₂ grubundaki hastalarımızdan 8'i insülin 1'i insülin+oral antidiyabetik ve 14'ü oral antidiyabetik kullanıyordu. Galvanik akım grubunda 8'i insülin 4'ü insülin+oral antidiyabetik ve 10'u oral antidiyabetik kullanıyordu.

CaCl₂ grubunda tedavi öncesi sağ L4 seviyesinde 3 hastada hipoestezi, 1 hastada hiperestezi, L5 duyu seviyesinde 5 hastada hipoestezi S1 duyu seviyesinde 6 hastada hipoestezi bulundu ve tedavi sonrası farklılık bulunamadı. Solda tedavi öncesi L4 seviyesinde 5 hastada hipoestezi, L5 duyu seviyesinde 5 hastada hipoestezi, S1 duyu seviyesinde 6 hastada hipoestezi saptandı. Tedavi sonrası bu bulgularda farklılık olmadı. Galvanik akım grubunda tedavi öncesi sağ L4 seviyesinde 5 hastada hipoestezi, L5 duyu seviyesinde 5 hastada hipoestezi, S1 duyu seviyesinde 6 hastada hipoestezi saptandı ve tedavi sonrası değişiklik meydana gelmedi. Solda tedavi öncesi L4 duyu seviyesinde 5 hastada hipoestezi L5 duyu seviyesinde 4 hastada hipoestezi, S1 duyu seviyesinde 4 hastada hipoestezi saptandı ve tedavi sonrası değişiklik meydana gelmedi.

CaCl₂ iyontofrez grubunda tedavi öncesi bilateral patella refleksi 4 hastada alınamadı, 12 hastada hipoaktif, 7 hastada normoaktif olarak değerlendirildi. Aşil refleksi sağda; 7 hastada alınamadı, 12 hastada hipoaktif, 4 hastada normoaktif bulundu. Solda, 8 hastada alınamadı, 12 hastada hipoaktif, 3 hastada normoaktif olarak değerlendirildi. Bunlarda tedavi sonrası farklılık saptanmadı. Galvanik akım grubunda sağda, patella refleksi 5 hastada alınamadı, 4 hastada hipoaktif, 13 hasta normoaktif olarak bulundu. Solda, patella refleksi 4 hastada alınamadı, 6 hastada hipoaktif, 12 hasta normoaktif değerlendirildi. Bilateral aşil refleksi sağda 7 hastada alınamadı, 7 hastada, hipoaktif, 8 hastada normoaktif olarak değerlendirildi. Bunlarda da tedavi sonrası farklılık saptanmadı.

Yapılan kas gücü muayenesinde her grup tedavi öncesi ve tedavi sonrası ayak bileği dorsifleksiyon (DF) kas gücü 5/5 olarak değerlendirildi. Sağ ayak başparmak DF, iyontofrez grubunda 1 hastada 4/5, galvanik akım grubunda 1 hastada 3/5, 5 hastada 4/5 olduğu saptandı ve tedavi sonrası değişiklik olmadı. Sol ayak başparmak DF iyontofrez grubunda tüm hastalarda 5/5, galvanik akım grubunda 2 hastada 3/5 ve 6 hastada 4/5 olarak değerlendirildi. Tedavi sonrasında değişiklik olmadı. Her iki grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası ayak bileği plantar fleksiyon (PF) kas gücü 5/5 olarak değerlendirildi.

CaCl₂ grubunun ve galvanik akım grubunun TÖ ve TS uyku VAS ve 50 m yürüme süresi (50 m YS) tablo-13'de verilmiştir. 50m yürüme süresi TÖ ve TS 'da

bazı hastalarda bir miktar düzelme olmasına rağmen farklı bulunmadı ($P>0,05$). Tedavi öncesi ve TS 50m YS farkı, gruplar arasında karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0,05$).

Tablo 13: Galvanik akım ve iyontoforez grubunun uyku VAS ve 50 m YS karşılaştırılması

	CaCl ₂ iyontoforez			Galvanik akım		
	TÖ	TS	P	TÖ	TS	P
Uyku VAS	5,02±2,5	2±1,67	<0,001	6,1±2,9	3,9±2,8	<0,001
50 mYS	63,8±20,3	60,9±23	>0,05	64,7±14,7	60,3±14,2	>0,05
50 mYS TÖ-TS fark	48,2±7,29			48,4±7,92		>0,005

YS: Yürüme süresi

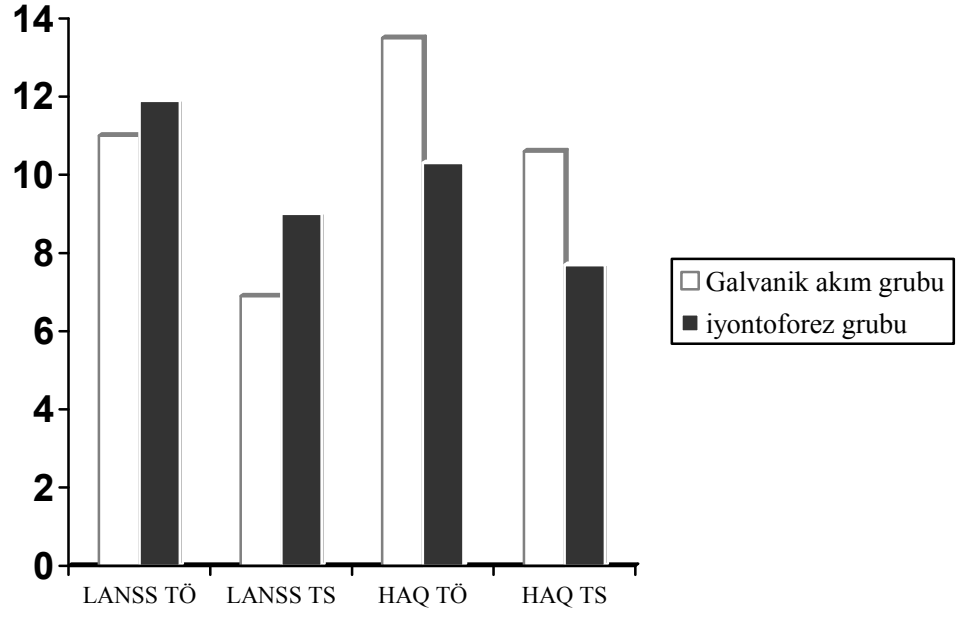
CaCl₂ grubunun ve galvanik akım grubunun TÖ ve TS, manüel algometri (Algometer forcedial-FDK-40) ile iki taraflı kalkaneus, birinci, ikinci ve beşinci MTF eklemlerin ağrı eşiği değerleri tablo 14'de görülmektedir. CaCl₂ grubunun ve galvanik akım grubunun TÖ ve TS, manüel algometrik değerleri karşılaştırıldığında sağ beşinci MTF eklemdede anlamlı düzelme olurken, diğer parametrelerde anlamlı düzelme olmadı.

Tablo 14: CaCl₂ iyontoforez ve Galvanik akım gruplarının algometrik değerleri

	CaCl ₂ iyontoforez			Galvanik akım		
	TÖ	TS	P	TÖ	TS	P
Rkalkaneus	6,6±1,1	6,9±0,4	0,15	6,5±0,9	6,6±0,6	0,12
Lkalkaneus	6,2±1,4	6,3±1,1	0,82	6,2±1,2	6,4±1,1	0,31
R1MTF	5,6±1,8	5,9±1,5	0,06	5,4±1,4	5,4±1,4	0,91
L1MTF	6±1,6	6±1,4	0,90	5,3±1,6	5,1±1,3	0,62
R2MTF	5,7±1,5	6±1,4	0,43	5,2±1,6	5,3±1,4	0,81
L2MTF	5,7±1,8	6±1,4	0,06	5,3±1,5	5,2±1,3	0,44
R5MTF	6±1,4	6,4±1,2	0,04*	5,8±1,2	5,9±1,1	0,38
L5MTF	6,2±1,4	6,5±1,1	0,32	6±1,2	5,9±1,1	0,59

***p<0,05**, **R1MTF:** Sağ birinci metatarsofaringeal eklem, **L1MTF:** Sol birinci metatarsofaringeal eklem **R2MTF:** Sağ ikinci metatarsofaringeal eklem **L2MTF:** Sol ikinci metatarsofaringeal eklem **R5MTF:**Sağ beşinci metatarsofaringeal eklem eklem **L5MTF:** Sol beşinci metatarsofaringeal eklem

Galvanik akım tedavisi alan gruptaki hastalarda, TÖ ölçümlerle karşılaştırıldığında, TS LANSS ağrı skalasında (p=0,000) anlamlı bir azalma saptandı ve HAQ (p>0,05) değerlerinde anlamlı azalma saptanmadı (Şekil 1).



Şekil 1: Galvanik akım ve İyontoforez grubunun LANSS ağrı skalası ve HAQ değerleri

CaCl₂ grubunun ve galvanik akım grubunun üst ekstremitte sinir iletim çalışması değerleri tablo-15’da gösterilmiştir. Karşılaştırmada iki grup arasında sağ ulnar duyusal amplitüd ve sol ulnar motor iletim hızında anlamlı farklılık bulundu.

Tablo 15: CaCl₂ grubunun ve galvanik akım grubunun üst ekstremitte sinir iletim çalışması değerleri

	CaCl ₂ iyontoforez	Galvanik akım	P
RmedianMDL	3,8±0,85	3,8±0,8	0,96
RmedianMCV	49,5±8,4	54,1±7,7	0,06
RmedianDSAP	15,3±14,5	14,4±13,2	0,83
RmedianSCV	35,5±11,4	39,0±9,7	0,27
Lmedian MDL	4,2±1,2	3,9±1	0,34
Lmedian MCV	50,5±6,9	54,6±7,2	0,08
LmedianDSAP	12,4±8,1	17,8±12	0,11
LmedianSCV	37,8±12,7	42,5±8,5	0,18
Rulnar MDL	2,5±0,4	2,7±0,5	0,08
Rulnar MCV	54,4±8,2	57,6±7,8	0,18
RulnarDSAP	16,3±9,8	10,7±7,4	0,03*
RulnarSCV	50,6±16,3	55,3±9,5	0,24
Lulnar MDL	2,4±0,65	3,2±2,2	0,17
Lulnar MCV	50,8±7,3	57,7±6,2	0,003*
LulnarDSAP	14,8±9,9	14,5±8,6	0,93
LulnarSCV	52,7±9,3	54,5±13,2	0,64

***p<0,05**, **R:** sağ **L:** sol **MDL:** Motor distal latans **MCV:** Motor iletim hızı **DSAP:** Duyusal amplitüd **SCV:** Duyusal iletim hızı, ,

CaCl₂ grubunun ve galvanik akım grubunun alt ekstremitte sinir iletim çalışması değerleri tablo 16'de gösterilmiştir. Karşılaştırmada iki grup arasında sol sural duyuşal amplitüd ve duyuşal iletim hızında anlamlı farklılık bulundu. Diğer parametrelerde anlamlı farklılık bulunmadı. Bütün bu ENMG (elektronöromiyografi) çalışmaları değerlendirildiğinde, gruplar arasında belirgin bir farklılık olmadığı gözlemlendi.

Tablo 16: CaCl₂ ve galvanik akım grubunun alt ekstremitte sinir iletim çalışması değerleri

	CaCl ₂ iyontoforez	Galvanik akım	P
Rtibial MDL	3,9±1	4,6±1,6	0,86
Rtibial MCV	44,3±15,1	40,0±12,9	0,312
Ltibial MDL	4,1±1,4	4,2±1,3	0,876
Ltibial MCV	39,0±16,4	41,8±13,0	0,529
R peroneal MDL	3,8±0,99	5,0±3,4	0,134
R peroneal MCV	42,4±8,6	46,5±8,8	0,122
L peroneal MDL	4,5±0,9	4,3±0,9	0,321
L peroneal MCV	46,4±7,6	48,8±5,6	0,242
R sural DSAP	6,2±7,0	6,1±3,6	0,951
R sural SCV	35,1±31,7	46,8±24,8	0,169
L sural DSAP	6,7±7,2	9,2±6,1	0,237
L sural SCV	28,9±27,6	47,8±17,6	0,01*

***p<0,05, R:** Sağ **L:** Sol **MDL:** Motor distal latans **MCV:** Motor iletim hızı **DSAP:** Duyusal amplitüd **SCV:** Duyusal iletim hızı,

CaCl₂ grubunun ve galvanik akım grubunun TÖ ve TS NAS karşılaştırılması tablo 17’de verilmiştir. Nöropatik ağrı sorgulaması her iki grupta da parametrelerin çoğunda TS, TÖ’ sine göre belirgin bir düzelme gösterdi. Bu düzelmenin CaCl₂ iyontoforez grubunda daha belirgin olduğu alt parametrelerden, derin ve yüzeysel ağrının yoğunluğunda anlamlı değişiklik olduğu, galvanik akım grubunda olmadığı gözlemlendi.

Tablo 17: CaCl₂ grubunun ve galvanik akım grubunun NAS karşılaştırılması

	CaCl ₂ iyontoforez			Galvanik akım		
	TÖ	TS	P	TÖ	TS	P
Ağrınız ne kadar yoğun	7,4±1,3	3,4±1,6	0,000	7,1±2,0	5,45±2,4	0,01
Ağrınız ne kadar batıcı	3,5±3,3	1,0 8±2,45	0,003	4,5±2,6	2,6±2,9	0,003
Ağrınız ne kadar yakıcı	7,2±2,8	3,7±3,1	0,000	4,5±3,54	2,8±3,1	0,021
Ağrınız ne kadar sıkıcı	3,4±2,9	1,9±2,3	0,008	3,4±3,8	1,4±2,3	0,021
Ağrınız ne kadar soğuk	3,9±3,4	2,6±3,0	0,014	5,5±4	3,3±3,72	0,002
Cildiniz dokunmaya hassasiyet derecesi	2,1±3,2	1,1±2,4	0,058	2,13±3	1,6±2,6	0,411
Ağrınız ne kadar kaşıntıverici	2,3±3,5	1,3±2,3	0,105	2±2,9	1,6±2,8	0,374
Ağrınız kadar hoşnutsuzluk yaratıyor	7,7±1,5	4,0±2,3	0,000	7,5±2,4	5,5±2,3	0,002
Derin Ağrı ne yoğunluktadır	4,6±3,4	2,6±2,9	0,002	4,4±3,5	3,1±3	0,126
Yüzeysel ağrınız ne yoğunluktadır	2,2±3,1	0,95±1,7	0,013	3±2,9	2,7±2,6	0,537

Hastalar klinik ve sinir iletim çalışmalarına göre 2 gruba ayrıldı. Sağ sural sinir SCV ≤ 40 m/sn ve TÖ ağrı yoğunluğunun derecesi nedir? Sorusuna ≥ 8 skor cevaplarını verenler, ağır nöropatili hastalar olarak kabul edildi. Bu gruba, CaCl₂ iyontoforez grubundan 7 hasta, galvanik akım grubundan 5 hasta alındı. Bu hasta grubunun demografik özellikleri tablo 18’de verilmiştir. Bu hasta grubunda yaş, cinsiyet ve boyda anlamlı farklılık tespit edilmedi, ancak kiloda anlamlı bir farklılık görüldü.

Tablo 18: Ağır nöropatili hasta grubunun demografik özellikleri

	CaCl₂ iyontoforez	Galvanik akım	P
N	7	5	>0,05
Yaş	62,8±12,3	64,8±6	>0,05
Cinsiyet (kadın /erkek)	4/3	4/1	>0,05
Hastalık süresi (yıl)	14,8±8,8	5,6±4	>0,05
Boy(cm)	162,0± 10,6	156,0±10,6	>0,05
Kilo (kg)	85,2 ±14,3	68,1±7,4	<0,05

Ağır nöropatili hasta grubunun bazı laboratuvar özellikleri ve VKİ, bazal metabolizma hızı tablo 19’da verilmiştir. Gruplar arasında AKŞ, HbA₁C, ALP, parathormon, VKİ, BMH ve Ca arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

Tablo 19: Bazı laboratuvar özellikleri ve VKİ, bazal metabolizma hızı

	Ağır nöropatili CaCl₂ iyontoforez	Ağır nöropatili Galvanik akım	P
AKŞ	156,4± 56,0	169,1±102,3	>0,05
HbA ₁ C	8,7 ± 2,2	8,6 ± 2,0	>0,05
ALP	84,4±51,8	86,8±40,4	>0,05
Ca	9,4±0,6	9,8±0,4	>0,05
Parathormon	46,8 ± 19,9	45,6 ± 20,4	>0,05
VKİ	32,6±5,6	28±2,1	>0,05
BMH	1536±177,8	1321,4± 140,3	>0,05

VKİ: vücut kitle indeksi, **BMH:** bazal metabolizma hızı

Tablo 20: Ağır ve hafif nöropatili galvanik akım grubun uyku VAS, 50 m YS, LANSS ağrı skalası, ve HAQ değerlerinin karşılaştırılması

	Hafif nöropatili galvanik akım grubu		Ağır nöropatili galvanik akım grubu	
		P		P
Uyku VASTÖ-	5,7±2,8	<0,05	7,4±3,1	>0,05
Uyku VAS TS	3,6±2,9		4,7±2,8	
50mYSTÖ-	63,8±13,7	<0,05	67,7±19,3	>0,05
50mYSTS	58,1±9,2		67,7±25	
LANSSTÖ-	10,6 ± 4,9	<0,05	12 ± 2,6	>0,05
LANSSTS	6,5 ± 4,4		8,2± 5,2	
HAQ-TÖ-	13,9± 11,5	<0,05	12,2± 3,8	>0,05
HAQ TS	10,2± 9,3		12± 4,6	

Ağır ve hafif nöropatili galvanik akım grubunun TÖ ve TS uyku VAS, 50 m yürüme süresi, LANSS ağrı skalası ve HAQ değerleri tablo 20’de verilmiştir. Hafif nöropatili galvanik akım grubunda, tüm parametrelerde anlamlı düzelme, ancak ağır nöropatili galvanik akım grubunda hiçbir parametrede anlamlı düzelme olmadığı görüldü.

Hafif ve ağır nöropatili galvanik akım NAS karşılaştırılması tablo 21’de verilmiştir. Hafif nöropatili galvanik akım grubunda “ağrınız ne kadar yoğun”, “ağrınız ne kadar batıcı”, “ağrınız ne kadar yakıcı”, “ ağrınız ne kadar sıkıcı”, “ağrınız ne kadar soğuk” ve “ağrınız bütün olarak ne kadar hoşnutsuzluk yaratıyor” maddelerinde anlamlı düzelme olduğu, ağır nöropati grubunda ise hiçbir maddede anlamlı düzelme olmadığı saptandı.

Tablo 21: Hafif ve ağır nöropatili galvanik akım NAS parametreleri

	HN Galvanik akım		AN Galvanik akım	
		P		P
Ağrınız ne kadar yoğun TÖ-	6,6±2	<0,05	8,8±0,8	>0,05
Ağrınız ne kadar yoğun TS	4,9±2,2		7,2±2,4	
Ağrınız ne kadar batıcı TÖ-	4,4±2,5	<0,05	5,2±3,3	>0,05
Ağrınız ne kadar batıcı TS	1,8±2,3		5,2±3,3	
Ağrınız ne kadar yakıcı TÖ-	4,6±3,5	<0,05	4 ±3,8	>0,05
Ağrınız ne kadar yakıcı TS-	3±3		2,2±3,4	
Ağrınız ne kadar sıkıcı TÖ-	2,5±3,3	<0,05	6,6±3,9	>0,05
Ağrınız ne kadar sıkıcı TS	0,8±1,8		3,2±3,1	
Ağrınız ne kadar soğuk TÖ-	4,7±4,1	<0,05	8,4±2,3	>0,05
Ağrınız ne kadar soğuk TS	2,8±3,9		4,8±2,7	
Cildinizin dokunmaya hassasiyet derecesi TÖ-	2,7±3,2	>0,05	0	>0,05
Cildinizin dokunmaya hassasiyet derecesi TS	1,8±2,7		1±2,2	
Ağrınız ne kadar kaşıntıverici TÖ-	2,1 ±2,9	>0,05	1,6±3,5	>0,05
Ağrınız ne kadar kaşıntıverici TS	1,7±2,8		1,4±3,1	
Ağrınız ne kadar hoşnutsuzluk yaratıyor TÖ-	7,1±2,5	<0,05	9,2±1,3	>0,05
Ağrınız ne kadar hoşnutsuzluk yaratıyor TS	5,3±2,2		6,2±2,8	
Derin Ağrı ne yoğunluktadır TÖ-	3,4±3,4	>0,05	7,6±1,1	>0,05
Derin Ağrı ne yoğunluktadır TS	2±2,2		7,2±1,3	
Yüzeysel ağrınız ne yoğunluktadır TÖ-	3,7±2,9	>0,05	0,8±1,7	>0,05
Yüzeysel ağrınız ne yoğunluktadır TS	3,2±2,6		0,8±1,7	

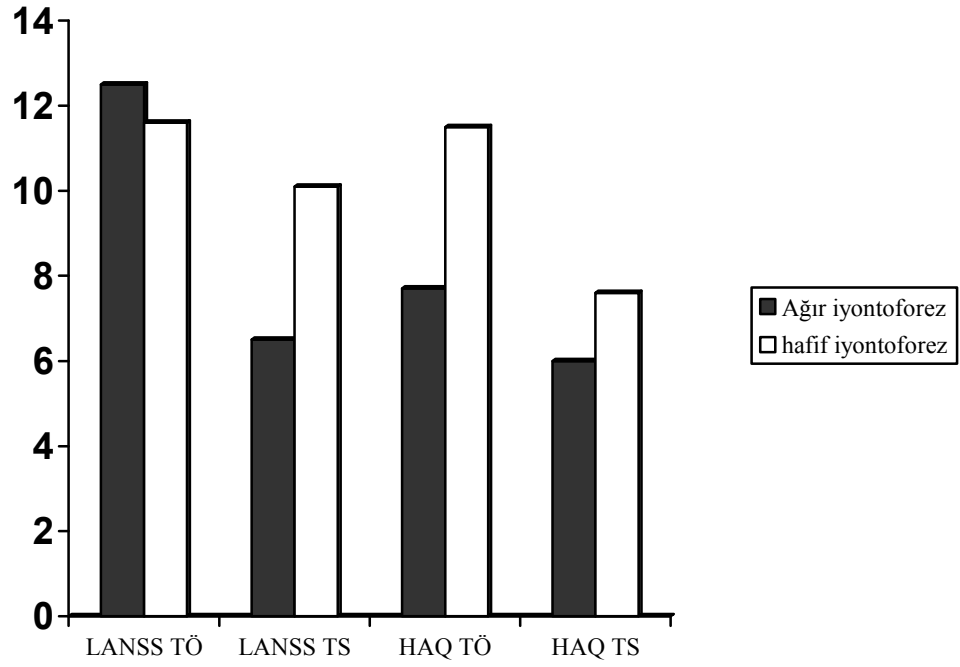
HN: Hafif nöropati, AN: Ağır nöropati

Tablo 22: Ağır ve hafif nöropatili CaCl₂ iyontoforez grubu uyku VAS, 50m YS,

	Ağır CaCl₂ iyontoforez grubu		Hafif CaCl₂ iyontoforez grubu	
		P		P
Uyku VASTÖ-	5,5±2,3	<0,05	4,8±2,6	<0,05
Uyku VAS TS	2,3±2,0		1,9±1,5	
50mYSTÖ-	77,2±28,8	<0,05	58 ±12,4	>0,05
50mYSTS	67,1±24,5		58,2±22,6	

YS: Yürüme süresi

Ağır ve hafif nöropatili CaCl₂ iyontoforez grubunun TÖ ve TS uyku VAS, 50 m YS, tablo 22’de verilmiştir. Ağır ve hafif nöropatili CaCl₂ iyontoforez grubunun TÖ ve TS LANSS ağrı skalası ve HAQ değerleri şekil 2’de verilmiştir. Ağır nöropatili CaCl₂ iyontoforez grubunda LANSS ağrı skalası ve HAQ’da anlamlı düzelme olurken, hafif nöropatili CaCl₂ iyontoforez grubunda yalnızca HAQ’da düzelme oldu.



Şekil 2: Ağır ve hafif nöropatili CaCl₂ iyontoforez grubunun TÖ ve TS LANSS ağrı skalası ve HAQ değerleri

Ağır ve hafif CaCl₂ iyontoforez grubunun NAS karşılaştırılması tablo 23’de verilmiştir. Hafif ve ağır nöropatili CaCl₂ iyontoforez grubu karşılaştırıldığında; hafif grubun “ağrınız ne kadar yoğun”, “ağrınız ne kadar batıcı”, “ağrınız ne kadar yakıcı”, “ ağrınız ne kadar sıkıcı”, “ağrınız ne kadar soğuk”, “cildin dokunmaya hassasiyet derecesi”, “ağrınız ne kadar kaşıntıdır”, “ağrınız bütün olarak ne kadar hoşnutsuzluk yaratıyor” ve “derin ağrı yoğunluğu” maddelerinde anlamlı düzelme olduğu; ancak ağır nöropati grubunda, “ağrınız ne kadar yoğun”, “ ağrınız ne kadar batıcı”, “ağrınız bütün olarak ne kadar hoşnutsuzluk yaratıyor”, “derin ağrı yoğunluğu” ve “yüzeysel ağrınız ne yoğunluktadır” maddelerinde anlamlı düzelme olduğu saptandı.

Tablo 23: Ağır ve hafif nöropatili CaCl₂ iyontoforez grubunun NAS karşılaştırılması

	AN CaCl ₂ iyontoforez		HN CaCl ₂ iyontoforez	
		P		P
Ağrınız ne kadar yoğun TÖ-	8,1±0,3	<0,05	7,1±1,5	<0,001
Ağrınız ne kadar yoğun TS	3,8±2,0		3,2±1,5	
Ağrınız ne kadar batıcı TÖ-	3,7±3,5	<0,05	3,5±3,3	<0,05
Ağrınız ne kadar batıcı TS	1,5±3,0		2±2,2	
Ağrınız ne kadar yakıcı TÖ-	5,8±4,3	>0,05	7,8 ±1,7	<0,001
Ağrınız ne kadar yakıcı TS-	3±3,8		4±2,8	
Ağrınız ne kadar sıkıcı TÖ-	3,2±3,4	>0,05	3,5±2,8	<0,05
Ağrınız ne kadar sıkıcı TS	1,8±3		2±2,1	
Ağrınız ne kadar soğuk TÖ-	4,8±3,4	>0,05	3,5±3,5	<0,05
Ağrınız ne kadar soğuk TS	4,1±3,5		2±2,7	
Cildinizin dokunmaya hassasiyet derecesi TÖ-	1,5±2,8	>0,05	2,4±3,4	<0,05
Cildinizin dokunmaya hassasiyet derecesi TS	1,5±3		1±2,3	
Ağrınız ne kadar kaşıntıdırıcı TÖ-	1,2±2,3	>0,05	2,7±3,9	<0,05
Ağrınız ne kadar kaşıntıdırıcı TS	0,8±2,2		1,6±2,3	
Ağrınız kadar hoşnutsuzluk yaratıyor TÖ-	7,7±1,6	<0,05	7,7±1,6	<0,001
Ağrınız kadar hoşnutsuzluk yaratıyor TS	3,8±3,2		4±1,9	
Derin Ağrı ne yoğunluktadır TÖ-	4,5±3,5	<0,05	4,6±3,5	<0,05
Derin Ağrı ne yoğunluktadır TS	1,8±3		2,9±2,9	
Yüzeysel ağrınız ne yoğunluktadır TÖ-	3±3,2	>0,05	1,9±3,1	>0,05
Yüzeysel ağrınız ne yoğunluktadır TS	0, 8±1,4		0,8±1,7	

AN: ağır nöropatili, HN: Hafif nöropatili

Ağır nöropatili galvanik akım ve CaCl₂ iyontoforez grubunun 50 m YS, uyku VAS, LANSS ağrı skalası ve HAQ skala değerleri tablo 24’de verilmiştir. CaCl₂ iyontoforez grubunda TÖ ve TS uyku VAS’ları LANSS ağrı skalaları ve HAQ skalası anlamlı düzelme gösterirken, galvanik akım grubunda anlamlı düzelme görülmedi.

Tablo 24: Ağır nöropatili grubun uyku VAS, 50m YS, LANSS ve HAQ karşılaştırılması

	Ağır nöropatili CaCl ₂ iyontoforez grubu		Ağır nöropatili Galvanik akım grubu	
		P		P
Uyku VASTÖ-	5,5±2,3	<0,05	7,4±3,1	>0,05
Uyku VAS TS	2,3±2,0		4,7±2,8	
50mYSTÖ-	77,2±28,8	<0,05	67,7±19,3	>0,05
50mYSTS	67,1±24,5		67,7±25	
LANSSÖ-	12,5 ± 4,6	<0,05	12 ± 2,6	>0,05
LANSSTS	6,5 ± 3,5		8,2± 5,2	
HAQ-TÖ-	7,7± 6,1	<0,05	12,2± 3,8	>0,05
HAQ TS	6 ± 5,3		12± 4,6	

YS: Yürüme süresi

Ağır nöropatili galvanik akım ve CaCl₂ iyontoforez grubunun NAS karşılaştırılması tablo 25’de verilmiştir. Ağır nöropatili hastalar karşılaştırıldığında, “ağrınız ne kadar yoğun”? “ağrınız ne kadar hoşnutsuzluk yaratıyor”? ve “derin ağrınız ne yoğunluktadır”? maddelerinde CaCl₂ iyontoforez grubunda anlamlı düzelme görülürken, galvanik akım grubunda anlamlı düzelme görülmedi.

Tablo 25: Ağır nöropatili CaCl₂ iyontoforez ve Galvanik akım grubun NAS karşılaştırılması

	AN CaCl ₂ iyontoforez	P	AN Galvanik akım	P
Ağrınız ne kadar yoğun TÖ-	8,1±0,3	<0,05	8,8±0,8	>0,05
Ağrınız ne kadar yoğun TS	3,8±2,0		7,2±2,4	
Ağrınız ne kadar batıcı TÖ-	3,7±3,5	>0,05	5,2±3,3	>0,05
Ağrınız ne kadar batıcı TS	1,5±3,0		5,2±3,3	
Ağrınız ne kadar yakıcı TÖ-	5,8±4,3	>0,05	4 ±3,8	>0,05
Ağrınız ne kadar yakıcı TS-	3±3,8		2,2±3,4	
Ağrınız ne kadar sıkıcı TÖ-	3,2±3,4	>0,05	6,6±3,9	>0,05
Ağrınız ne kadar sıkıcı TS	1,8±3		3,2±3,1	
Ağrınız ne kadar soğuk TÖ-	4,8±3,4	>0,05	8,4±2,3	>0,05
Ağrınız ne kadar soğuk TS	4,1±3,5		4,8±2,7	
Cildinizin dokunmaya hassasiyet derecesi TÖ-	1,5±2,8	>0,05	0	>0,05
Cildinizin dokunmaya hassasiyet derecesi TS	1,5±3		1±2,2	
Ağrınız ne kadar kaşıntıverici TÖ-	1,2±2,3	>0,05	1,6±3,5	>0,05
Ağrınız ne kadar kaşıntıverici TS	0,8±2,2		1,4±3,1	
Ağrınız ne kadar hoşnutsuzluk yaratıyor TÖ-	7,7±1,6	<0,05	9,2±1,3	>0,05
Ağrınız ne kadar hoşnutsuzluk yaratıyor TS	3,8±3,2		6,2±2,8	
Derin Ağrı ne yoğunluktadır TÖ-	4,5±3,5	<0,05	7,6±1,1	>0,05
Derin Ağrı ne yoğunluktadır TS	1,8±3		7,2±1,3	
Yüzeysel ağrınız ne yoğunluktadır TÖ-	3±3,2	>0,05	0,8±1,7	>0,05
Yüzeysel ağrınız ne yoğunluktadır TS	0,8±1,4		0,8±1,7	

5.2.Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Grubu

Çalışmamıza üst ekstremitesi etkilenmiş olan, KBAS tip1 tanısı alan uygun 5 hasta alındı. Hastalarımızın 2'si kadın 3'ü erkekti. Hasta grubunun yaş ortalaması $54,6 \pm 11,1$ (39-69) idi. Hastalarımızın 4'ü ilköğretim ve 1'i üniversite mezunu idi. Hastalık süresi 3,4 ay (2-4) arasında idi. Kompleks bölgesel ağrı sendromu grubunun demografik özellikleri tablo 26'da özetlenmiştir. Kompleks bölgesel ağrı sendromu grubunun laboratuvar değerleri tablo 27'de verilmiştir.

Tablo 26: KBAS tip1 hasta grubunun demografik özellikleri

	KBAS tip1 hasta
N	5
Yaş	$54,6 \pm 11,1$ (39-69)
Cinsiyet (kadın /erkek)	2/3
Hastalık süresi	$3,4 \pm 0,89$ (2ay-4ay)
Boy(cm)	$170 \pm 14,1$ (155-185)
Kilo	$75,7 \pm 12,4$ (65-95)

Tablo 27: Çalışmaya alınan hastaların laboratuvar değerleri

	KBAS tip 1 hasta
Hb	$13,5 \pm 2,4$ (15,4-10,8)
BK	7350 ± 2324 (11200-5140)
ESR	6 ± 5 (14-2)
ALP	$211,9 \pm 70,9$ (322-137)
CRP	$3,4 \pm 0,69$ (3,13-4,69)
Ca	$9,6 \pm 0,7$ (9,1-11)

Stellat gangliyon (SG) bölgesine Metler marka, 715 US cihazı ile etkilenen taraf stellat gangliyona 1 cm^2 lik US başlığı kullanılarak, 3 dk süre ile $1,5 \text{ Watt/cm}^2$

US enerjisi günde bir kez 10 gün 10 seans uygulandı. US başlığının uygulandığı stelat gangliyonun lokalizasyonu için sternoklavikular eklem lateralinden 3-4 cm yukarı alındı. Bu saha yedinci servikal vertebranın proses transversusuna uymaktadır. Her seansda TÖ ve sonrası tedavi edilen elin başparmak ve işaret parmağı arasında ısı ölçümü yapıldı. Ölçülen ısı değerleri tablo 28’de verilmiştir. Yapılan karşılaştırmada TÖ ve TS 4. seans dışında anlamlı farklılık bulunamadı. Hastaların TÖ ve tedavi sonrası uyku kaliteleri VAS ile değerlendirildi. Uyku kalitesi TS, TÖ ile karşılaştırıldığında belirgin bir iyileşme gösterdi (Tablo 29). Hastaların TÖ ve sonrası etkilenen ekstremitenin omuz abdiksiyonu, fleksiyonu, dirsek fleksiyonu, ön kolun supinasyonu ve pronasyonu, elbilek dorsal fleksiyon ve palmar fleksiyonu ve ikinci, üçüncü, dördüncü ve beşinci metakarpofalangeal (MKP) eklem fleksiyonu değerleri goniometre ile ölçüldü. El bilek çevresi, metakarpofalangeal eklem çevresi TÖ ve sonrası mezür ile ölçüldü. El bilek palmar fleksiyonu, 2.MKP, 3.MKP ve 4.MKP eklem fleksiyon değerleri anlamlı olarak düzeldi. Ancak omuz abdiksiyonu ön kol supinasyonu, el bilek DF, 5.MKP eklemi, el bilek çevresi ve MKP eklem çevresi anlamlı olarak düzemedi. Bu değerler tablo 29’da verilmiştir.

Tablo 28: TÖ ve TS cilt ısı değerleri

	TÖ	TS	P
1.seans	35,4±0,7	36,2±0,4	>0,05
2.seans	35,6±1	36,2±0,4	>0,05
3.seans	36,1±0,6	36,3±0,4	>0,05
4.seans	35,8±0,4	36,3±0,4	<0,05
5.seans	36,2±0,5	36,2±0,4	>0,05
6.seans	35,9±0,8	36,3±0,4	>0,05
7.seans	36±0,3	36,1±0,6	>0,05
8.seans	35,7±0,3	35,9±0,2	>0,05
9.seans	36,1±0,3	36±0,5	>0,05
10.seans	36±0,3	36±0,1	>0,05

Tablo 29: TÖ ve TS EHA ölçümleri ve uyku VAS değerleri

	TÖ	TS	P
Uyku VAS	2,7±1,2	0,7±1,2	<0,001
Omuz abd	108±44,9	130±31,6	>0,05
Omuz			
fleksiyonu	142±25,8	156±16,7	>0,05
Dirsek			
fleksiyonu	132±13,5	132±13,5	>0,05
Ön kol			
supinasyon	53±20,7	66±20,4	>0,05
El bilek DF	28±25	50±24,4	>0,05
El bilek PF	44±8	58±13	<0,05
2.MKP			
fleksiyon	48±14	78±13	<0,05
3.MCP			
fleksiyon	53±9	75±13	<0,05
4.MKP			
fleksiyon	53±17,1	76±11,9	<0,05
5. MKP			
fleksiyon	47±28,4	73±35,4	>0,05
El bilek çevresi	17,5±2,2	17,9±0,8	>0,05
MCP çevresi	20,8±2,2	20,5±2,3	>0,05

Başlangıç ve 10.Seans NAS’da başlangıç “ağrınız ne kadar yoğun” ve“ bütün olarak ağrınız ne kadar hoşnutsuzluk yaratıyor” sorularında anlamlı iyileşme, ancak diğer maddelerde anlamlı iyileşme görülmedi. Başlangıç ve 10. Seans HAQ ve LANSS ağrı skalaları karşılaştırıldığında, HAQ skorunda anlamlı düzelme ancak LANSS ağrı skalasında anlamlı düzelme görülmedi.

6. TARTIŞMA

Uluslararası ağrı çalışma birliği nöropatik ağrıyı periferik veya santral sinir sisteminde primer bir lezyon veya disfonksiyon veya geçici rahatsızlığın neden olduğu veya başlattığı ağrı olarak tanımlar. Nöropatik ağrı patofizyolojisi henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Günümüze kadar konuyla ilgili olarak birçok insan ve hayvan çalışması yapılmış; patogenezi açıklanmaya çalışılmış, tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Fakat NA, hala tedavisi güç ağrı sendromları arasında bulunmaya devam etmekte ve bazı durumlarda yeterli tedavi sağlanamamaktadır. Nöropatik ağrı tipik olarak şiddetlidir, iyileşmesi yavaştır ve son derece sıkıntı yaratır. Diğer kronik ağrı formlarındaki gibi hastanın psikolojik sağlığı, sosyal işlevleri ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesi üzerine son derece olumsuz bir etkiye sahiptir. Bu nedenden dolayı NA gerek patofizyolojisi gerekse de tedavisi ile son yıllarda klinisyenler ve araştırmacılar açısından ilgi odağı olmuştur (13,17,19,29).

Nöropatik ağrı, diğer ağrı tipleri gibi akut ve kronik olarak ayrılır. Üç aydan uzun veya iyileşme süresi normalin ötesinde uzun olanlar, kronik NA olarak tanımlanır. Kronik NA yaygındır. NA'nın ABD'deki tahmini prevalans değerleri, 3.865.000'dir. Bunların 2.100.000 bel ağrısı ile ilişkili NA, 600.000 ADN ve 100.000 KBAS tip1 ve tip 2'den oluşur. Ülkemiz için yapılmış bir prevalans çalışması yoktur. Nöropatik ağrı sınıflamasında geleneksel yaklaşım altta yatan sebebe göre (örneğin diyabetik polinöropati, trigeminal nöralji, post herpetik nöralji veya spinal kord yaralanması gibi). Ayrıca NA yaygın olarak sinir sistemindeki lokalizasyonu temel alınarak santral ve periferik olarak ayrılabilir. Hem santral hem periferik kaynaklı NA'ların birçoğu kronikleşebilir (13,14,79).

Nöropatik ağrının doğru tanısı, doğru tedaviyi sağlamaktadır. Tanıda ilk basamak ağrının yerini, şiddetini, niteliğini, süresini, yarattığı fiziksel ve psikolojik maluliyeti, ağrıyı artıran ve azaltan faktörleri belirlemektir. Nöropatik ağrıya hiperaljezi, allodini, hiperestezi, hipostezi, disestezi, parestezi, hiperpati eşlik edebilir. Nöropatik kökenli ağrısı olan hastanın muayenesinde tüm somatosensoriyal yapıların detaylı incelenmesi gerekmektedir. Ödem, renk değişikliği, terleme bozukluğu, deri atrofisi, tırnaklardaki değişiklikler sempatik kökenli ağrı değerlendirilmesinde mutlaka muayene edilmelidir. Disotonomi bulguları sempatik kökenli ve sempatik kökenli olmayan ağrılarda gözlenir. Çalışmamızda da kullandığımız LANSS ağrı skalası, NA ve nosiseptif ağrının ayırıcı tanısında yatak

başında uygulanacak basit ancak yararlı bir testtir. Nöropatik ağrı skalası, NA ve nonnöropatik ağrı arasında başarılı şekilde ayırım yapar. Taktil, vibrasyon duyusu, termal duyu, basınç duyusu eşik değeri kantitatif olarak belirlemek üzere yeni metotlar geliştirilmiştir. Yatak başında uygulanan değerlendirme yöntemleri yetersiz kaldığında kantitatif duyu test uygulanabilir. Asemptomatik bir hastada anormal kantitatif duyu test eşikleri subklinik sinir hasarını akla getirebilir. Dikkatli bir muayene ile duyu bozuklukların dağılımı tespit edilebilir. İstirahat halindeyken ağrı her zaman ortaya çıkmayabileceğinden ağrıyı tetikleyici manevralar yapılabilir (20,25).

Özel testler arasında motor sinir iletim incelemeleri (sinir ileti hızlarının ölçümü, BKAP ve EMG) sayılabilir. Ancak fokal ya da genel periferik sinir hastalıklarının göstergesi olan bu teknikler ile Aδ ve C liflerinin aktiviteleri test edilemediği unutulmamalıdır. Kalın miyelinli liflerin sinir iletim hızları ve aksiyon potansiyel amplitüdünün ölçülmesi ve son yıllarda geliştirilen tek duyu liflerinden doğan ektopik impulsların varlığını saptayan mikronörografi çok önemli tanı yöntemleridir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda deri biyopsisinin önemi vurgulanmakta ve özel boyama işlemleri ile miyelinsiz ve ince miyelinli sinir lifi tetkiki önerilmektedir (20,25).

Nöropatik ağrı tedavisi oldukça zordur. Son 10 yılda NA için farmakolojik tedavi seçenekleri geliştirilmesine rağmen çoğu hastada efektif bir analjezi sağlanamamış ve efektif medikasyonlar da istenmeyen yan etkilere neden olmuştur. Nöropatik ağrı tedavisinde antiepileptikler, trisiklikantidepresanlar, lokal anestetikler, opioidler gibi çeşitli ilaçların yanı sıra TENS ve spinal kord stimülasyonu gibi çeşitli girişimsel yöntemlerde kullanılmaktadır (19,20,29,80).

Nöropatik ağrı sendromları arasında en önemli grubu oluşturan DN, periferik nöropatiler arasında tanısı daha kolay ancak tedavisi oldukça zor bir grubu oluşturmaktadır. Diyabetik nöropatinin genel olarak diyabetli hastaların %50'sinde görüldüğü kabul edilmektedir. Diyabetik nöropati klinikte mononöropati veya polinöropati olarak karşımıza çıkmaktadır. Diyabetik hastalarda en sık olarak distal simetrik polinöropati görülmektedir. DM'li hastaların yaklaşık olarak %10'unda nöropatiden kaynaklanan persistant bir ağrı ortaya çıkar. 6 ay-1 yıldan az süren ağrı sendromları akut ağrı olarak sınıflandırılırken, 6 ay -1 yıldan uzun süren ağrılar kronik ağrı olarak sınıflandırılırlar. Ağrı spontan veya hiperaljezi şeklinde devam edebilir. Ağrı stimulus bağlı veya stimulus bağımsız olabilir. Diyabetik nöropati

ağrısı tipik olarak geceleri kötüleşir ve yanma, iğnelenme şeklinde tanımlanabilir. Gün içinde gittikçe artan medikal tedavi alsın veya almasın geceleri daha kötüleşen tipik klinik şekli daha fazla desteğe ihtiyaç duyar. Nöropatik ağrı yeterince kontrol edilemezse, hayat kalitesi etkilenir uyku ve duygu durum bozuklukları sık görülür (20,34,35).

Doğru akım tedavisi ile ağrıda azalma olduğu uzun yıllardan beri biliniyordu. Etkinin “kapı kontrol ” teorisi çerçevesinde olduğu düşünülmektedir. Ağrı azalması muhtemelen elektrokimyasal değişikliklerin neden olduğu deri sinir sonlanmalarının uyarılması ile oluşmaktadır (60). İyontoforez doğru akımı kullanılarak organizmada çözünebilen iyonların, kimyasal maddelerin ve ilaçların tedavi amaçlı, epidermise ve müköz membranlara verilmesidir. Değişik patolojilerde ilaçların iyontoforez kullanılarak vücuda verilmesi yöntemi kullanılmıştır (62). İyontoforez el ve ayak hiperhidrozunda çok sık olarak kullanılmıştır. 4-5 haftalık tedavi ile aylarca iyilik sağlanmaktadır. Bu amaçla antikolinerjik ilaçlar kullanılırsa da musluk suyunun tek başına etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Yine iyontoforez ile terleme azaltılabiliyorsa pilokarpin ile yapılan iyontoforez ile terleme artırılabilir düşüncesi ile kistik fibrozis tanısında denenmiştir. Diğer yöntemlerden basit ve onlar kadar etkili bulunmuştur. Yöntem ağrısız olup yalnızca 5 dakika sürmektedir. FDA tarafından onaylanmıştır ve pediatri hekimlerince geniş çapta kullanılmaktadır. Dişlerdeki aşırı duyarlılıkta sodyumflorid iyontoforezi %75-80 olguda etkili olabilmektedir. Dirençli postoperatif ağrıda salisilat, kalsiyum depozitlerinin dağıtılması için asetik asit, iskemik ülserlerin tedavisinde çinko, herpes simpleks ve aftöz ülserlerde idoxuridine iyontoforezi gibi değişik olgu sunumları ve kontrolsüz çalışmalar mevcuttur. Skatris dokusu ve tendon yapışıklıklarında iyot iyontoforezinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Avasküler yapılara antibiyotik tedavisinde de iyontoforez kullanılmıştır. Örneğin göze gentamisin, yanık skarlarına penislin, orta kulağa cefoxitin ve kulak kıkırdağına gentamisin kullanılmasından söz edilmektedir (60,64).

Fakat iyontoforez en sık ağrı ve İnflamasyon için kullanılan bir yöntemdir. İyontoforez ile birlikte ilaç kullanımının faydalı olduğuna dair çeşitli raporlar yayınlanmıştır. Bir çalışmada Rhesus maymunlarına iyontoforez uygulandıktan sonra; iyonlar eklem kapsülünde tespit edilmiş ve derinliği 17mm olarak ölçülmüştür (66,81). Aiyejusunle ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diz osteoartriti üstüne TENS ve sodyum salisilat tedavisinin etkileri karşılaştırılmıştır. Hastaların ağrı ve

fonksiyonel disabilite seviyeleri tedavi başlangıcından önce ve tedavi başladıktan 6 hafta sonra VAS ve disabilite indeks sorgulaması kullanılarak değerlendirilmiştir. Sonuçların istatistiksel analizi TENS grubu ile karşılaştırıldığında ağrı ve fonksiyonel disabilitede istatistiksel olarak sodyum salisilat grubunda daha belirgin bir iyileşme gösterilmiştir (82).

Çalışmaya başlamadan önce yaptığımız literatür taramalarında, NA veya diyabetik nöropati tedavisinde CaCl₂ iyontoforezi veya galvanik akımın etkileri ile ilgili bir başka çalışma tespit edemedik. Bizim ulaşabildiğimiz mevcut çalışmaların çoğu farmakoterapi ve TENS, PENS veya akupunktur kullanımı ile ilgiliydi.

Meyler tarafından yapılan bir çalışmada değişik ağrı sendromlarına sahip 200 hastada TENS kullanımı değerlendirilmiştir. Sonuçlar periferik sinir hasarı olan hastaların %53'ünde ağrı azalma olduğunu göstermiştir. Fakat hastaların tümünde ağrılı diyabetik nöropati yoktu (83). Kumar ve arkadaşları tek başına amitriptilin tedavisi alan DM'li hastalarda ağrı algısında %26'luk iyileşme olduğunu gösterdiler. Çalışmada ayrıca kombine tedavi olarak amitriptilin ve TENS tedavisinde incelemiştir. Analog skalalar 44 haftalık bir periyottan sonra kaydedilmiş ağrı seviyesinde %66'luk bir azalma olduğu tanımlanmıştı (84). Alvero tarafından tanımlanan bir çalışmada TENS'in uzun süreli etkileri tanımlandı. Kişinin kendisinin yaptığı bir sorgulama sonucunda ağrıda %44'lük bir azalma görüldü (85).

Abuaisha kronik ağrılı periferik nöropatide 46 diyabetik hastada akupunkturun etkisini ve uzun dönem etkilerini değerlendirmiştir. Sonuçta 34 hastada VAS ile belirgin iyileşme bulmuştur. 18-52 haftadan sonra hastaların %67'si medikasyonlarını azaltmış veya bitirmişlerdi. Bu sınırlı veriler ile akupunkturun güvenilir ve potansiyel olarak etkili olduğunu öne sürmüştür (86).

Bu çalışmanın amacı NA tedavisinde kolay ucuz, yan etkisiz olan fizik tedavi ve rehabilitasyon kliniklerinde ve bizimde pratiğimizde sıklıkla yer bulan CaCl₂ iyontoforezinin etkinliğini göstermek idi. Nitekim çalışmamızda CaCl₂ iyontoforez tedavisi uygulanan DM'li hastalarımızda (n=23) özellikle çok ağır DPN'si olmayan hastaların tüm parametrelerinde olumlu gelişmeler olduğu görüldü. Ayrıca tedaviye zaman- zaman dirençli KBAS hastalarında US ile stellat gangliyon blokajının tedaviye oldukça önemli katkılar sağladığını göstermek idi.

Ağrılı diyabetik nöropati grubuna aldığımız; iyontoforez ve galvanik akım alt grupları homojen ve eşit dağılmış idi. Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, kullanılan

medikal tedaviler açısından benzerdi (Tablo10). Ancak iyontoforez grubu daha fazla kilolu idi. Eğitim seviyesi açısından da hasta gruplarının dağılımı benzer şekildeydi.

Hasta grupları laboratuvar olarak karşılaştırıldığında CaCl_2 iyontoforez grubunda ALP biraz daha yüksek olarak bulundu. Ancak diğer parametrelerde anlamlı farklılık yoktu (Tablo12). Galvanik akım grubuna göre CaCl_2 iyontoforez grubu hastalarında ki ALP yüksekliği birkaç hastada yüksek olmasına bağlandı

Bu çalışmada CaCl_2 iyontoforezinin, diyabetli ve nöropatili hastalarda etkin olduğu gözlenmiştir. İleride ayrıntılı olarak vurgulandığı üzere bu konuda bu çalışma bir ilktir. Hasta gruplarının yüzeysel dokunma duyusu, kas gücü, derin tendon refleksi muayene bulguları karşılaştırıldığında TÖ ve TS benzerdi. Gruplarımızda TÖ tespit edilen hipoestezi, hiperestezi veya refleks değişikliklerinde TS’de bir değişiklik olmaması bu bulguların başka nörolojik bulgularla ilişkili olduğunu ve kalıcı olduğunu göstermektedir. O halde şunu söyleyebiliriz; CaCl_2 iyontoforezi veya galvanik akım tedavisi bu bulgularda herhangi bir değişiklik oluşturmamaktadır.

Algometrik olarak ağrı eşiğinin ölçülmesi kas iskelet sistemi hastalıklarında sıkça kullanılan bir metottur. Çalışmamızda gruplar TÖ ve TS ağrı eşiği açısından değerlendirilmiş ancak iyontoforez grubunda biraz daha iyileşme göstermesine rağmen bu tedavinin ağrı eşiğini etkilemediği gözlenmiştir. Bundan şunu çıkarabiliriz; iyontoforez veya galvanik akım lokal ağrı eşiğini pek etkilememektedir. Ağrı yalnızca ağrı eşiği ile ilişkili bir durum değildir. Şunu da vurgulamak isteriz ki DPN’li hastalarda ağrı duyusu farklı bir şekilde etkilenmekte sağlıklı insanlar gibi değerlendirilmesi uygun görülmemektedir. Genelde bu tür hastalarda sorgulama skalaları kullanılması daha uygundur.

Kronik ağrılı hastalarda disabilite gelişimi beklenen bir sonuçtur. Ağrılı diyabetik nöropatili hastalarda disabilitayı ölçmek ve tedavi ile değişimini saptamak amacı ile bu çalışmada 50 m yürüme süresi ve Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi kullandık (Tablo13). Yürüme süresi açısından iki grup karşılaştırıldığında TÖ ve TS’ye göre bir farklılık olmadığı gözlendi ($P>0,05$). Ancak gruplar kendi aralarında ağır ve hafif olarak ayrıldığında iyontoforez grubunda bir miktar düzelme gözlenmiştir ($P<0,05$). Bilindiği gibi yürüme kas iskelet sistemi ile birlikte nörolojik bütünlüğün ortak olarak etkilendiği bir fonksiyondur. Hastalarımızda, DM’nin yanı sıra başka hastalıklarda (osteoartroz, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı) yürümeyi dolaylı yoldan etkilemektedir. Yinede hastalarımızda yürüme süresi değişmemekle birlikte yürüme paternlerinde klinik olarak bir düzelme gördük. Süreden ziyade

yürümenin fizyolojik ölçülere çekilmesi, deviasyonların düzelmesi daha önemli olduğu kanaatindeyiz. CaCl₂ iyontoforez ve galvanik akım grubu karşılaştırıldığında Stanford Sağlık Değerlendirme Anketi yalnızca CaCl₂ iyontoforez grubunda düzelme gösterdi (P<0,005). Bu durum hasta bir bütün olarak değerlendirildiğinde CaCl₂ iyontoforezinin hastanın genel sağlık kalitesini, semptom ve bulguları daha olumlu etkilemektedir diye düşünülebilir.

Diyabetik polinöropati sıklıkla ağrı ve uyku bozukluğu ile ilişkilidir. Uyku bozukluğu tip 2 diyabet progresyonuna işaret edebilir. Zelman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmanın sonucuna göre kronik medikal hastalıklar ve diğer NA durumlara göre ADN'de uykunun daha ciddi bir şekilde bozulduğu gösterilmiştir. Ayrıca uyku bozukluğu, ağrının şiddeti ve affektif bozukluk arasında sıkı bir ilişki olduğu rapor edilmiştir (87). Bizim çalışmamızda TÖ tüm hastalarımızda uyku bozukluğu mevcuttu. Genel olarak bakıldığında hem galvanik akım hem de CaCl₂ iyontoforez grubu hastalarımızın TS uyku VAS'ları azalmıştı (P<0,005). Ancak hastalar ağır ve hafif olarak ayrıldığında galvanik akım grubunun sadece hafif alt grubu tedaviden fayda görmüşken, iyontoforez grubunda her iki alt grupta tedaviden fayda gördüğü gözlemlendi. Ağır nöropati alt grupları karşılaştırıldığında iyontoforez grubu belirgin fayda görürken, galvanik akım grubunun fayda görmemesi CaCl₂ iyontoforezinin etkinliğini desteklemektedir.

LANSS ağrı skalası 1997'de NA semptomlarının ve bulgularının değerlendirilmesi için geliştirilmiştir ve tedaviye oldukça duyarlı olduğu gösterilmiştir (76). Ağır nöropatili CaCl₂ iyontoforez alt grubunda TS, LANSS ağrı skalasının anlamlı olarak düzelmesi, fakat ağır nöropatili galvanik akım alt grubunda düzelme olmaması CaCl₂ iyontoforezinin etkinliğini göstermektedir.

Gruplar kendi arasında ağır ve hafif olarak ayrıldığında; ağır ve hafif **galvanik** akım grubu karşılaştırıldığında hafif nöropatili galvanik akım grubunda “ağrınız ne kadar yoğun”, “ağrınız ne kadar batıcı”, “ağrınız ne kadar yakıcı”, “ağrınız ne kadar sıkıcı”, “ağrınız ne kadar soğuk ve “ağrınız bütün olarak ne kadar hoşnutsuzluk yaratıyor” maddelerinde anlamlı düzelme olduğu, ağır nöropati grubunda ise hiçbir maddede anlamlı düzelme olmadığı saptandı. Yine ağır ve hafif nöropatili galvanik akım karşılaştırıldığında 50 m ys, HAQ, LANSS ağrı skalası ve uyku VAS'larında hafif grupta tüm parametrelerde düzelme olduğu (Tablo 21, P<0,05) ağır grupta düzelme olmadığı saptandı. Hafif nöropatili gruptaki iyileşme pür galvanik akımın çeşitli etki mekanizmalarına bağlanabilir. Nöropatik ağrı skalası

esas alındığında ağır nöropatili CaCl_2 iyontoforez alt grubuna göre, hafif nöropatili alt grubun tedaviden daha belirgin fayda gördüğü görülmüştür. Ancak iyontoforezin ağır nöropatili alt grubu hafif gruba göre yürüme süresi ve LANSS ağrı skalasında tedaviden biraz daha faydalandığı gözlenmiştir.

Ağır nöropatili galvanik akım ve CaCl_2 iyontoforez grupları arasında NAS değerlendirildiğinde CaCl_2 iyontoforez grubunun özellikle cildin dokunmaya hassasiyet derecesinde, derin ve yüzeysel ağrının yoğunluğunda galvanik akım grubuna göre daha belirgin iyileşmeye neden olduğu ve hastanın hayat kalitesini artırdığı gözlenmektedir. Diğer parametrelerin yanında bu üç parametredeki düzelmenin CaCl_2 iyontoforezinin kayda değer bir tedavi olduğunu gösterdi. Sonuç olarak bu çalışma CaCl_2 iyontoforezinin DPN'li hastalarda özellikle nöropatisi çok ağırlaşmamış olgularda daha belirgin fayda sağlamaktadır. Bu konuda CaCl_2 iyontoforezinin etkilerinin araştırılması açısından ileri patofizyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kompleks bölgesel ağrı sendromu, ağrı, kan akımı ve terlemenin anormal regülasyonu, ödem, derinin ve derialtı dokusunun trofik değişiklikleri aktif ve pasif hareketlerde kısıtlılıkla karakterizedir. Kompleks bölgesel ağrı sendromu daha önceleri RSDS olarak bilinirdi (49-55). Refleks sempatik distrofi sendromunun kesin prevalansı bilinmemektedir. Prospektif çalışmalardan elde edilemeyen KBAS için tahminler kırıklardan sonra %1-2, periferik sinir yaralanmasından sonra %1-5 ve miyokart enfarktüsü geçiren hastaların %5'inde RSDS görüldüğü şeklindedir (88). Refleks sempatik distrofi sendromunun tedavisi oldukça zordur ve hastalığın gelişebileceği olgularda riski azaltmaya yönelik önlemlerin alınması tedavinin ilk basamağını oluşturur. Tedavinin iki amacı, ağrının giderilmesi ve fonksiyonların sağlanmasıdır. Bunlar bir arada yapılmalıdır. Kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 1'in tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Rehabilitasyon uygulamaları dışında hiçbir tedavi yöntemi özgül ve değişmez olmayıp, hastanın durumuna göre yöntemler belirlenmelidir (50,54,78).

Ultrason fizik tedavide derin dokuları ısıtıcı etkisi ile kullanılır. Yüksek dozlarda sinirler ve otonom sinir sisteminde, sempatik lifler üzerinde inhibe edici etkisi vardır. Bunun için sempatik gangliyonlar üzerine yüksek dozda ($3\text{W}/\text{cm}^2$) uygulandığında sempatik aktivite azalır ve vasodilatasyon meydana gelir. Bazı araştırmacılar bu etkinin termal, diğer bazı araştırmacılar ise mekanik yoldan oluştuğunu düşünmektedir (70). Ultrason, KBAS tip 1'in tedavisinde çeşitli

şekillerde kullanılmaktadır. Terapötik dozlarda membran permeabilitesini ve periferik kan akımını arttırması ile dolaşımın düzenlenmesi ve ödemin azaltılmasında etkilidir. Analjezik ve spazmolitik etkileri de ağrının kontrolünde yardımcıdır. Kompleks bölgesel ağrı sendromunda üst ekstremitte tutulumlarında stellat gangliyon, alt ekstremitte tutulumlarında lomber sempatik gangliyonlar üzerine gangliyon blokajı amacı ile US uygulaması yapılabilir (69,70 78,88).

Hizmetli ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; 39 RSDS'li olguyu her biri 13 hastadan oluşan 3 gruba ayırmışlar, 1. gruba parafin banyosu ve egzersiz, 2. gruba parafin banyosu, egzersiz ve kesikli US ile stellat gangliyon blokajı ve 3. gruba parafin banyosu, egzersiz, lokal anestezi ile stellat gangliyon blokajı uygulamışlardır. Ağrı ve ödem bulgusundaki düzelme oranı ve 4 eklem hareketindeki ortalama artış farkını istatistiksel olarak 2. ve 3. grup lehine anlamlı bulmuşlardır (89).

Hazneci ve ark yaptıkları bir çalışmada 30 hasta alınmış ve rasgele iki gruba ayrılmışlar. 1. gruba 16 hasta alınarak TENS, kontrast banyo ve egzersiz programı uygulanmış. Hasta sayısı 14 olan 2. gruba ise stellat gangliyon üzerine kesikli US (3w/cm², 5 dakika), kontrast banyo ve egzersiz programı uygulamışlar. Hastaların değerlendirmeleri, tedaviye başlamadan önce ve 3 haftalık tedaviyi takiben yapılmış. Takip parametreleri olarak; spontan ağrı değerlendirmesi (SAD), provoke ağrı değerlendirmesi (PAD), mobilite kaybının ölçümü, el kavrama gücü ve ödem değerlendirmesi yapılmış. TENS ve US uygulanan hastalarda çalışma öncesi ve sonrası SAD, PAD ve mobilite kaybı ölçümünde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve el kavrama gücünde de anlamlı bir artış saptanmış. Bununla birlikte çalışma öncesi ve sonrasında her iki grupta yapılan ödem ölçümlerinde, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamış. Her iki grupta yer alan hastaların sonuçları karşılaştırıldığında SAD, PAD ve el kavrama gücü ölçümleri açısından TENS grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı saptanmış, ödem ve mobilite ölçümü açısından ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokmuş. Çalışmanın sonunda, RSDS'nin tedavisinde, fizik tedavi programına US ile sempatik gangliyon blokajının veya TENS'in eklenmesinin yararlı olacağı ve özellikle TENS uygulanması ile ağrının daha etkin bir şekilde tedavi edildiğini saptamışlar (78).

Larsen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 50 sağlıklı gönüllü iki gruba ayrılmıştır. Birinci grubun, sol stellat gangliyon bölgesi Jenkner'in tarif ettiği TENS modu ile 20 dakika uyarılmış, İkinci grup konvansiyonel TENS ile uyarılmıştır. Uyarı metodu hem araştırmacı hem de denekler için kör olarak ayarlanmıştır. Volar

ön koldan deri kan akımı, her iki yanakta cilt ısısı, pupil çapı, palpebral fissür boyutu, ter üretimi, global ağrı persepsiyon eşiğini içeren ölçümler yapılmıştır. Ölçümler TÖ 5, 10, 15, 20. dakikalarda ve TENS bittikten 10 dakika sonra yapılmış. Sonuçta cilt ısısı her iki grupta 1.2 C° artmıştır. Cilt perfüzyon oranı, pupil boyutu, palpebral fissür boyutu ve ter üretimi değişmemiştir. Alın için global sensitivite ve ağrı persepsiyon eşiği her iki grupta azalmışken, ellerde her iki parametrede de değişiklik görülmemiştir. Sonuçta ne Jenkner'in tarif ettiği TENS ile nede konvansiyonel TENS ile sempatik blokaj belirtilerine rastlanmamıştır. Tanı ve tedavi amaçlı sempatik blokaj gerekli olduğunda, TENS lokal anesteziyle yapılan geleneksel stellat gangliyon blokajının yerini alamamaktadır şeklinde yorumlamışlardır (90).

Biz çalışmamıza üst ekstremitesi etkilenmiş olan, KBAS tip 1 tanısı alan uygun 5 hasta aldık. Hastalarımızın 2'si kadın, 3'ü erkekti. Hasta grubunun yaş ortalaması 54,6±11,1 idi. Hastalarımızın hastalık süresi 2-4 ay arasında idi. Hastalarımıza Metler marka, 715 US cihazı ile etkilenen taraf stellat gangliyona 1 cm² lik US başlığı kullanılarak, 3 dk süre ile 1,5 Watt/cm² US enerjisi günde bir kez olmak üzere 10 seans uyguladık. Ultrason başlığının uygulandığı stellat gangliyon lokalizasyonu için sternoklavikular eklemin lateralinden 3-4 cm yukarısı alındı. Bu saha yedinci servikal vertebranın processus transversusuna uymaktadır. Her seansda TÖ ve sonrası tedavi edilen elin başparmak ve işaret parmağı arasında cilt ısısı ölçümü yapıldı. Yapılan karşılaştırmada TÖ ve TS 4. seans dışında anlamlı farklılık bulunamadı. Hastaların TÖ ve TS uyku kaliteleri VAS ile değerlendirildi. Uyku kalitesi TS, TÖ ile karşılaştırıldığında belirgin bir iyileşme gösterdi. Hastaların TÖ ve TS etkilenen ekstremitenin omuz abduksiyonu, fleksiyonu, dirsek fleksiyonu, ön kolun supinasyonu, pronasyonu, elbilek dorsal fleksiyon ve palmar fleksiyonu ve 2.MKP, 3.MKP, 4.MKP ve 5.MKP eklem fleksiyonu değerleri ve el bilek çevresi, MKP eklem çevresi TÖ ve TS ölçüldü. El bilek palmar fleksiyonu, 2.MKP, 3.MKP ve 4.MKP eklem fleksiyon değerleri anlamlı olarak düzeldi. Ancak omuz abduksiyonu ön kol supinasyonu, el bilek DF, 5.MKP eklemi fleksiyonu, el bilek çevresi ve MKP eklem çevresi anlamlı iyileşme göstermedi.

Hastalarımıza uygulanan başlangıç ve onuncu seans NAS karşılaştırıldığında "ağrınız ne kadar yoğun" ve "bütün olarak ağrınız ne kadar hoşnutsuzluk yaratıyor" maddelerinde anlamlı iyileşme, ancak diğer maddelerde anlamlı iyileşme saptanmadı. Başlangıç ve 10. seans HAQ ve LANSS ağrı skalaları

karşılaştırıldığında, HAQ skorunda anlamlı düzelme ancak LANSS ağrı skalasında anlamlı düzelme görülmedi.

Çalışmanın sonunda, KBAS tip 1 tedavisinde, fizik tedavi programına US ile sempatik gangliyon blokajının konvansiyonel fizik tedaviye eklenmesinin yararlı olacağı kanısına vardık.

Kısaca özetlersek NA'lı hastalarda fizik tedavi ajanlarının etkinliğini araştırdığımız bu çalışmada; CaCl₂ iyontoforezinin, DM ve NA'sı olan hastalarımızda özellikle ilerlememiş vakalarda etkin, güvenilir, kolayca uygulanabilir bir yöntem olduğu; Ayrıca KBAS tip 1 sendromlu hastalarda stellat gangliyon bölgesine 1,5 Watt/cm² US tedavisinin etkin bir yöntem olduğunu gözlemledik.

7. KAYNAKLAR

1. Çeliker R. Kronik ağrı sendromları. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005; 51(Özel Ek B):14-18
2. Erdine S. Ağrının tanımı. Erdine S (Editör). Ağrı sendromları ve Tedavisi. 2.Baskı Nobel Tıp Kitabevleri 2003: 1-6
3. Russo CM, Brose WG. Chronic pain. Annu Rev Med 1998; 49:123-33
4. Raj PP. Ağrı taksonomisi. Erdine S (Editör). Ağrı. Nobel Tıp Kitabevleri 2000: 12-19
5. Nicholson B. Differential diagnosis: nociceptive and neuropathic pain. Am J Manag Care 2006; 12 (Suppl 9):256-262
6. Aydın ON. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2002; 3:37-48
7. Aydın I. Ağrının fizyopatolojisi. Türk Fiz Tıp ve Rehab Der 2005; 51(Özel ek B):8-13
8. Çelik M, Erdine S. Ağrı. Adams and Victor's principles of neurology. Ropper AH, Brown RH (Editors). Güneş kitabevi 2006: 111-127
9. Vanderah TW. Patophysiology of pain. Med Clin North Am 2007; 91:1-12
10. Craig A.D. (Bud). Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. Annu Rev Neurosci 2003; 26:1-30
11. Mahovald LM. Kronik muskuloskeletal ağrı. Haris ED, Budd RC, Genovese MC, Firestein GS, Sargent JS, Sledge CB, Ruddy S (Editörler). Kelly Romatoloji. Güneş Kitabevi: 2006:967-995
12. Chong MS, Bajwa ZH. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. J Pain Symptom Manage 2003; 25(Suppl 5):4-11
13. Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, signs, and several mechanisms. Clin J Pain 2002; 18:343-349
14. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennet GJ, Bushnell MC, et all. Advances in neuropathic pain diagnosis, mechanism, and treatment recommendation. Arch neorol 2003; 60:1524-1534
15. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain a clinical perspective. Nat Clin Pract Neurol 2006; 2:95-106
16. Bridgeds D, Thompson SWN, Rice ASC. Mechanism of neuropathic pain. Br J Anaesth 2001; 87:12-26
17. Berker E. Nöropatik ağrı ve fizyopatolojik mekanizmalar. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005; 51:1-5
18. Melek İM, Seraslan Y, Duman T. Nöropatik ağrı mekanizmaları. Osman Gazi Tıp Dergisi 2005; 27:97-105

19. Fields LH. Periferik nöropatik ağrı: tedaviye yaklaşım. Melzack R, Walld P (Editörler). Ağrı Tedavisi El Kitabı. Güneş Kitabevi 2006: 581-589
20. Yücel A, Çimen A. Nöropatik ağrı: mekanizmalar tanı ve tedavi. Ağrı 2005; 17:5-13
21. Woolf JC. Dissecting out mechanism responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy. Life Sci 2004; 74: 2605-2610
22. Jensen TS, Gottrup H, Sindrup SH, Bach FW. The clinical Picture of neuropathic pain. Eur J Pharmacol 2001; 429:1-11
23. Harden RN. Chronic neuropathic pain: mechanisms, diagnosis, and treatment. Neurologist 2005; 11:111-122
24. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. Lancet 1999; 353:1959-1964
25. Horowitz SH. The diagnostic workup of patients with neuropathic pain. Med Clin North Am 2007;91:21-30
26. Hansson P. Neuropathic pain: clinical characteristics and diagnostic workup. Eur J Pain 2002; 6 (Suppl A):47-50
27. Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. Pain 2003; 102:1-8
28. Öge AE. Ağrılı nöropatiler. Erdine S (Editör). Ağrı. Nobel Tıp Kitapevleri, 2000; 379-386
29. İrdesel J. Nöropatik ağrı tedavisi. Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2005; 51(Özel Ek A):6-15
30. Stannard C, Booth S. Nöropatik ağrı ve santral ağrı. (Çevirenler: Karacan İ, Özaras N). Ağrı. İstanbul Medikal Yayıncılık: 2007: 295-300
31. Terzi M, Cengiz N, Onar MK. Diyabetik nöropati. O.M.Ü. Tıp Dergisi 2004; 21:39-49
32. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description and quality of life. Diabetes Res Clin Pract 2000; 47:123-128
33. Argoff CE, Cole BE, Fisbain DA, Irving GA. Diabetic periferal neuropathic pain: clinical and quality –of life issues. Mayo clin Proc 2006; 81(suppl 4):3-11
34. Sinnreich M, Taylor BV, Dyck JBM. Diabetic neuropathies: classification, clinical features, and pathophysiological basis. Neurologist 2005; 11:63-79
35. Vinik AI, Mehrabyan A. Diabetic neuropathies. Med Clin North Am 2004; 88:947-999
36. Greene DA, Sima AF, Pfeifer MA, Albers JW. Diabetic neuropathy. Annu Rev Med 1990; 41:303-17
37. Baş D, Sevgi BE, Özdamar ES. Periferik sinir hasarıları. Adams and Victor's Principles of Neurology. Ropper AH, Brown RH (Editors) Güneş kitabevi 2006: 1110-1172
38. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. Postgrad Med J 2006; 82:95-100

39. Aring AM, Jones DE, Falko JM. Evaluation and prevention of diabetic neuropathy. *Am Fam Physician* 2005; 71:2123-2128
40. Llewelyn JG. The diabetic neuropathies: types, diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74 (Suppl 2):15-19
41. Park ST, Beak SH, Park HJ. Advanced diagnostic methods of small fiber diabetic peripheral neuropathy. *Diab Res Clin Pract* 2007; 77:190-193
42. Perkins BA, Bril V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. *Clin Neurophysiol* 2003; 114:1167-1175
43. Said G. Diabetic neuropathy a review. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3:331-340
44. Horowitz SH. Recent clinical advances in diabetic polyneuropathy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006; 19:573-578
45. Vinik A, Ullal J, Parson HK, Casellini CM. Diabetic neuropathies: clinical manifestations and current treatment options. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2:269-281
46. Spruce MC, Potter J, Coppini DV. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review. *Diabet Med* 2003; 20:88-98
47. Argoff CE, Backonja MM, Belgrade MJ, Bennett GJ, Clark MR, Cole BE, Fishbain DA, et al. Consensus guidelines: treatment planning and options diabetic peripheral neuropathic pain. *Mayo Clin Proc* 2006; 81 (Suppl 4):12-25
48. Varkonyi T, Kempler P. Diabetic neuropathy: new strategies for treatment. *Diabetes Obes Metab* 2007 (Baskıda)
49. Newcombe L, Kanaan AA. Clinician's guide to the diagnosis of chronic regional pain syndrome type 1 (CRSP type 1) (RSD). *The Foot* 2000; 10:9-13
50. Hicks SM, Baron R, Boas R, Gordh T, Harden N, Hendler N, et al. Complex regional pain Syndromes: guidelines for therapy. *Clin J Pain* 1998; 14:155-166
51. Zyluk A. Complex regional pain syndrome type 1 risk factor, prevention and risk of recurrence. *J Hand Surg* 2004; 4:334-337
52. Domerholt J. Complex regional pain syndrome-1: history, diagnostic criteria and etiology. *J Body Move Ther* 2004; 8:167-177
53. Kamanlı A, Kaya A, Şahin S, Kavuncu V, Ardıçoğlu Ö. Bir olgu nedeniyle algodistrofi, sempatektomi, ağrılı rejional sendroma bir bakış. *Romatizma* 2001; 1:16-18
54. Babita G, Prasad DG. Complex regional pain syndrome: a review. *J Postgrad Med* 2004;50:300-307
55. van de Vusse AC, van den Berg SGMS, deVet HCV, Weber WEJ. Interobserver reliability of diagnosis in patients with complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 2003; 7:259-265

56. Ribbers GM, Geurts AC, Stam HJ, Mulder T. Pharmacologic treatment of complex regional pain syndrome I: a conceptual framework. Arch Phys Med Rehabil 2003; 84:141-146
57. Huygen FJ, de Bruijn AG, Klein J, Zijlstra FJ. Neuroimmune alterations in complex regional pain syndrome. Eur j Pharm 2001 ; 429 :101-113
58. Namaka M, Gramlich CR, Ruhlen D, Melanson M, Sutton I, Major J. A treatment algorithm for neuropathic pain. Clin Ther 2004; 26:951-979
59. Mcquay HJ, Moore RA. Lokal anestezikler ve epidural. Melzack R, Walld P (Editörler). Ağrı Tedavisi El Kitabı. Güneş kitapevi 2006:397-413
60. Keleş I. Doğru akım. Elektroterapi. Tuna N (Editör). İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri 2001:51-62
61. Sengir O. Fizik tedavi Kitabı. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi yayınları, İstanbul Bayrak Matbaacılık, İstanbul 1989:1-34
62. Basford JR. Physical Agents. De Lisa JA, Gans BM (Editor's). Rehabilitation Medicine Principles Praticce, Ed 3Philadelphia Lippincot Raven 1998:488-503
63. Armani Mİ. Elektroterapi. Tıbbi rehabilitasyon. Oğuz H (Editör).İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri 1995;251-264
64. Eryavuz M. Doğru Akım. Hareket sistemi hastalıklarında fiziksel tıp yöntemleri. H Sarı, Ş Tüzün, K Akgün (Editör): Nobel Tıp Kitapevleri 2002:19-25
65. Chantraine A, Ludy JP, Berger D. Is cortisone iontophoresis Possible?Arch Phys Med Rehabil1986; 67:38-40
66. Kalia YN, Garrison J, Guy RH. Iontophoretic drug delivery. Adv Drug Deliv Rev 2004; 56:619-658
67. Kayhan Ö. Electroteherapy. Kayhan Ö (Editör). Physical medicine and rehabilitation; İstanbul, 1995;55-109
68. Weber DC. Brown AW. Physical agent modalities. Braddom RL (Editor). Physical Medicine & Rehabilitation. Philadelphia: WB Saunders Company 1996;449-463
69. Tuncer T. Elektroterapi. Beyazova M, Gökçe- Kutsal Y (Editörler). Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon. Güneş Kitapevi Ankara 2000; 771-773
70. Kalyon TA. Ultrason. Elektroterapi. Tuna N (Editör). Nobel Tıp kitapevleri 2.baskı 2001;129-140
71. Uysal AR. Kemik ve mineral metabolizması. İç Hastalıkları. için K, Biberoğlu G, Süleymanlar S (Editörler). Güneş Kitapevi 1996;2:2449-2455
72. Jeremy A. Disorders of calcium metabolism. Current Pediatrics 2003; 13:529-535
73. Yaksh TL. Calcium channels as therapeutic targets in neuropathic pain. J Pain 2006; 7 (Suppl 1): 13-30

74. Veves A, Backonja M, Malik RA. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain Medicine* 2007;(Baskıda)
75. Benzon HT. The neuropathic pain scales. *Reg Anesth Pain Med* 2005; 30:417-421
76. Yucal A, Senocak M, Kocasoy OE, Cimen A, Ertas M. Result of the Leeds assesment of neuropathic symptoms and sings scala in Turkish: a validation study. *J Pain* 2004; 5:427-432
77. Senerdem N, Gül A, Konice M, Aral O, Ocal I, Inanc M, et al. The use of two different health assessment questionnaires in Turkish rheumatoid population and assesment of associations with disability. *Clin Rheumatol* 1999; 18:33-37
78. Hazneci B, Özdem T, Kalyon TA. Refleks sempatik distrofi sendromu tedavisinde transkutanöz elektronörostimülasyon ve ultrasonun etkileri. *Türk fiz Tıp Rehab Derg* 2005; 51:83-89
79. Irving AG. Contemporaray assesment and manegement of neuropathic pain. *Nerology* 2005; 64 (Suppl 3):21-27
80. Rice AS, Hill GR. New treatments for neuropathic pain. *Annu Rev Med* 2006; 57:535-551
81. Anderson CR, Morris RL, Boeh SD. Effect of Iontophoresis current magnitude and duration on dexamethasone deposition an lokalized drug retention. *Phys Ther* 2003; 83:161-170
82. Aiyejusunle CB, Kola-Korolo TA, Ajiboye OA. Comparison of the effects of TENS and sodium salicylate iontophoresis in the management of osteoarthritis of the knee. *Nig Q J Hosp Med* 2007; 17:30-34
83. Meyler WJ, de Jongste MJ, Rolf CA. Clinical evaluation of pain treatment with electrostimulation: a study on TENS in patients with different pain syndromes. *Clin J Pain* 1994; 10: 22-27
84. Kumar D, Alvero MS, Julka IS, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy: effectiveness of electrotherapy and amitriptyline for symptomatic relief. *Diabetes Care* 1998; 21: 1322-1325
85. Julka IS, Alvero M, Kumar D. Beneficial effects of electrical stimulation neuropathic symptoms in diabetes patients. *J Foot Ankle Surg* 1998; 37: 191-194
86. Abuaisha BB, Costanzi JB, Boulton AJM. Acupuncture for the treatment of chronic painful peripheral diabetic neuropathy: a long-term study. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 39: 115-121
87. Zelman DC, Brandenburg NA, Gore M. Sleep impairment in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. *Clin J Pain* 2006; 22:681-685
88. Scadding JW. Kompleks bölgesel ağrı sendromu. Melzack R, Walld P (Editörler). *Ağrı Tedavisi El Kitabı. Güneş kitabevi* 2006: 175-288

- 89.** Hizmetli S, Koçoğlu S, Mimaroglu C. Refleks sempatik distrofi sendromunun fizik tedavi ve rehabilitasyonunda kesikli ultrason ve lokal anestezi ile yapılan stellat ganglion blokajının karşılaştırılması. Fizik Tedavi Rehabilitasyon Dergisi 1993;17:150-155
- 90.** Larsen B, Macher F, Bolte M, Larsen R. Stellate ganglion block with transcutaneous electric nerve stimulation (TENS): a double-blind study with healthy probands. Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 1995; 3:155-162

8. EKLER

Ek-A

HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU

Sinir sisteminin herhangi bir bölümünün hasarı ve/veya fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan ağrılara nöropatik ağrı denir. Klinik olarak yanıcı, batıcı, aralıklı zonklayıcı, uyuşukluk veya duyu değişiklikleri bulunabilir. Nöropatik ağrılı hastalarda halen tam ve yeterli tedavi sağlanamamaktadır.

Size uygulayacağımız sorgulama, tetkikler, muayene ve tedavi ile hastalık seyrindeki fizik tedavinin etkinliğini ortaya çıkarmaya çalışacağız. Sorulara doğru ve net yanıtlar vermeniz, muayene ve yapılacak tedaviye göstereceğiniz uyum hastalık hakkında doğru bilgilere ulaşmamıza yardımcı olacaktır.

ONAY :

Yukarıdaki bilgileri okudum ve bu bilgilere dayanarak hastalığım ve uygulanacak sorgulamalar (LANSS Ağrı Skalası, SF-36, Nöropatik ağrı skalası HAQ vs) tetkikler (el, ayak grafipleri, el dansitometrisi, kan tetkikleri vs)ve yapılacak tedaviler ve tedavi yan etkileri hakkında yeterince bilgilendirildim. İş bu belge ile araştırmacıların bu değerlerden elde edilen verileri yayınlamalarında serbest olduklarına dair kanuni iznimi veriyorum.

Tarih :

Adı Soyadı :

İmza

EK-B NÖROPATİK AĞRI SKALASI

1-Ağrınız ne kadar yoğun?

Ağrı yok olabilecek en yoğun ağrı

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

2-Ağrınız ne kadar batıcı?

Batma yok Olabilecek en batıcı his(bıçak saplanır gibi)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

3-Ağrınız ne kadar yakıcı?

Yanma yok Olabilecek en yakıcı his (Ateşte yanıyor gibi)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

4-Ağrınızın ne kadar sıkıcı olduğunu söyleyin

Sıkıcı değil olabilecek en şiddetli sıkıntı

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

5-Ağrınızın ne kadar soğuk olduğunu söyleyin

Soğuk değil Olabilecek en şiddetli soğuk(buz gibi)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

6-Cildinizin dokunma ve giysilere ne kadar hassas olduğunu söyleyin

Hassas değil olabilecek en şiddetli hassasiyet(ağrılı deri)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

7-Ağrınızın ne kadar kaşıntıdır olduğunu söyleyin

Kaşıntıcı değil olabilecek en şiddetli kaşıntı(uyuz gibi)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

8-Aşağıdakilerden hangisi ağrınızın zamansal seyrini en iyi tanımlar?

Lütfen yalnızca bir yanıtı işaretleyin.

- Zeminde her zaman bir ağrı hissediyorum ve bu ağrı zaman zaman alevlenme gösteriyor.
- Zemindeki ağrıyı tanımlayın:
- Alevlenmiş ağrıyı tanımlayın

Her zaman tek tip ağrı hissediyorum. Bu ağrıyı tanımlayın:

Sadece bazı zamanlar bu ağrıyı hissediyorum Diğer zamanlar ağrısızım.

Bu ara sıra olan ağrıyı tanımlayın:

9-Ağrınız bütün olarak ne kadar hoşnutsuzluk yaratır?

Hoşnutsuzluk yaratmaz

Olabilecek en fazla hoşnutsuzluk yaratan ağrı

(dayanılmaz)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

10-Yüzeysel ağrınızın ve derin ağrınızın şiddetini belirtin

Derin ağrınız ne yoğunluktadır?

Derin ağrı yok

Olabilecek en yoğun derin ağrı

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Yüzeysel ağrınız ne yoğunluktadır?

Yüzeysel ağrı yok

Olabilecek en yoğun Yüzeysel ağrı

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

EK-C

LANSS AĞRI SKALASI (Leeds Nöropatik Semptom ve Bulgu Değerlendirmesi)

İSİM: _____ TARİH: ____ / ____ / _____

Bu ağrı değerlendirme formu, ağrıya neden olan sinyalleri taşıyan sinirlerinizin normal çalışıp çalışmadığını belirlemeye yöneliktir. Bunun ortaya konması ağrınızın tedavisinde seçilecek yöntemin kararlaştırılması açısından önem taşımaktadır.

A-AĞRI ANKETİ

Aşağıdaki soruları cevaplarken;

Geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızı düşünün,

Yapılan tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam olarak uyup uymadığını belirtin.

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

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

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

2.Ağrı, o bölgede cildinizin normalden farklı görünmesine neden oluyor mu? Bu görünüm benekli, lekeli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.

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

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

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

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

b.EVET – ilgili cilt bölgemde dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var. (3)

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

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

b.EVET – Sıklıkla böyle hissediyorum. (2)

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

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

b.EVET – Sıklıkla böyle hissediyorum. (1)

B. DUYU DEĞERLENDİRMESİ

Cilt duyusunu değerlendirirken ağrılı bölge, kontrilateral veya komşu ağrılı olmayan bölgeler ile karşılaştırılarak allodini ve pin-prick eşik değerinde (PPT) değişiklik olup olmadığı araştırılır.

1.ALLODİNİ

Bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye ardından ağrılı bölgeye hafifçe dokundurulur hastanın yanıtı değerlendirilir.

Eğer ağrılı olmayan bölgede duyu normal ancak ağrılı bölgede ağrı veya hoş olmayan bir his (karıncalanma, sızlama) oluşuyor ise allodini vardır.

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

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

2.PİN-PRİCK EŞİK DEĞERİNDE DEĞİŞİKLİK

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

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

a.HAYIR –İki bölgede de eşit his. (0)

b.EVET – Ağrılı bölgede PPT değişmemiş (3)

PUANLAMA

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

TOPLAM PUAN (maksimum 24):

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

Eğer toplam puan ≥ 12 ise, nöropatik mekanizmalar hastanın ağrısında ağırlıklı olarak rol oynamaktadır.

EK-D

HAQ (Health Assesment Questionnaire)

Hastalığınız günlük yaşamınızı ne kadar etkiliyor?

0. Hiç zorlanmıyorum.
1. Biraz zorlanıyorum
2. Çok zorlanarak yapabiliyorum
3. Hiç yapamıyorum

1. Giyinme ve kendine bakım

*Tam giyinme (ayakkabı bağlama ve düğme ilikleme)..

*Başını sabunlama.....

2. Doğrulma

*Sandalyeden kalkıp doğrulma.....

*Yatağa yatma ve kalkma.....

3. Yemek yeme

*Yemek yerken bıçak kullanma (et kesme gibi).....

*Dolu bir bardağı ağza götürme.....

*Karton kutuyu açma (süt, meyve suyu gibi).....

4. Yürüme

*Düz yolda yürüme.....

*5 basamaklı merdivenden çıkma.....

5. Hijyen

*Yıkama ve kurulanma.....

*Küvette banyo yapma.....

*Tuvalet.....

6. Uzanma

*2 kg kadar bir ağırlığı üst raftan uzanıp alabilme.....

*Yerdeki bir giysiyi eğilip alma.....

7. Kavrama

*Araba kapısını açabilme.....

*Kavanozları açabilme.....

*Muslukları açabilme.....

8. Aktiviteler

*Çarşı-Pazar alışverişi.....

*Arabaya binip inebilme.....

*Ev işi (elektrikli süpürge), bahçe işi.....

Toplam.....

9. ÖZGEÇMİŞ

02.01.1977 tarihinde Elazığ'da doğdum. İlk-orta-lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1994 Yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2000 yılında mezun oldum. 2000-2002 yılları arasında Erzurum Oltu Ana Çocuk Sağlığında görev yaptım. 2002 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Bu görevime halen devam etmekteyim.