

**T.C.CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**SANTRAL VE PERİFERİK NÖROPATİK AĞRILI NÖROLOJİK
HASTALIĞI OLAN OLGULARDA, NÖROPATİK AĞRI
ÖLÇÜTLERİ, SPESİFİK NÖROFİZYOLOJİK REFLEKS
YÖNTEMLER İLE AĞRI SEYRİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Nihal DOĞAN

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Deniz SELÇUKİ**

Manisa, 2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda bilimsel ve manevi desteğini gördüğüm, tezin planlanmasında, yürütülmesinde ve değerlendirilmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Deniz Selçuki'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım deneyimlerini benimle paylaşan ve beni destekleyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Hatice Mavioğlu'na ve Sayın Prof. Dr. Hikmet Yılmaz'a,

Hasta grubuna uygulanan elektrofizyolojik tetkikler sırasında destek, sabır ve yardımını eksik etmeyen EMG teknisyeni Figen Pehlivan'a,

Klinikte beraber çalıştığım, destek ve dostluklarını hep yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline,

Sabrı, ilgisi, sevgisi ve desteği ile hep yanımda olan eşime, biricik kızıma, değerli aileme,

TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr. Nihal DOĞAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
ÖZET	x
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ağrı.....	3
2.2. Nöropatik ağrı	4
2.2.1. Nöropatik ağrı tanım	4
2.2.2. Nöropatik ağrı mekanizmaları.....	5
2.2.2.1. Ektopik sinir aktivitesi.....	6
2.2.2.2. Santral sensitizasyon	8
2.2.2.3. Ektopik sinir aktivitesi ve santral sensitizasyonda katkısı bulunan mekanizmalar.....	8
2.2.3.Nöropatik ağrıda tanı ve klinik.....	9
2.2.4.Nöropatik ağrı nedenleri	14
2.2.5.Nöropatik ağrıda klinik muayene	15
2.2.6.Nöropatik ağrı değerlendirilmesinde elektrofizyolojik yöntemler	17
2.2.6.1.İnce lif -kalın lif anatomi ve fizyolojisi.....	17
2.2.6.2.Motor -duysal sinir iletim çalışmaları ve iğne EMG.....	20
2.2.6.3.Ağrı ile ilgili refleks çalışmaları	21
2.2.6.3.1. Kutanoz sessiz periyod.....	21

2.2.6.3.1.1. Kutanöz sessiz periyodu ortaya çıkaran mekanizmalar....	22
2.2.6.3.1.2. KSP afferentleri	22
2.2.6.3.1.3. KSP düzenleyen santral nöral yollar	23
2.2.6.3.1.4. Kutanöz sessiz periyod elde etme yöntemleri	24
2.2.6.3.1.5. Üst ve alt ekstremitte kutanöz sessiz periyod çalışmaları.....	25
2.2.6.3.1.6. Kutanöz sessiz periyodun klinik kullanımı.....	27
2.2.6.3.2. Alt ekstremitte fleksiyon refleksi	28
2.2.6.4. Mikronörografi	32
2.2.6.5. Somatosensorial uyarılmış potansiyeller	32
2.2.6.6. Lazer uyarılmış potansiyeller	33
2.2.6.7. Otonom sinir sistem değerlendirilmesinde elektrofizyoloji	34
2.2.7. Kantitatif duysal test	36
2.2.8. Nöropatik ağrı skalaları.....	37
2.2.9. Sinir ve deri biyopsileri.....	43
2.2.10. Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları	44
2.2.11. Nöropatik ağrı tedavisi.....	45
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	50
4. BULGULAR.....	62
5. TARTIŞMA.....	83
6. SONUÇLAR.....	91
7. KAYNAKLAR	92

KISALTMALAR

IASP	Uluslararası ağrı çalışma birliği
NA	Nöropatik ağrı
ENMG	Elektronöromiyografi
SEP	Somatosensorial uyarılmış potansiyel
IASP	Uluslararası ağrı çalışma birliği
TRPV1	Transient Reseptör Potansiyel V1
BKAP	Birleşik kas aksiyon potansiyel
MÜP	Motor ünit potansiyel
KSP	Kutanöz sessiz periyot
SP	Sessiz periyod
DSAP	Duysal sinir aksiyon potansiyeli
MEP	Motor evok potansiyel
LLFR	Alt ekstremite fleksiyon refleksi
EFNS	European Federation of Neurological Societies
PHN	Postherpetik nevralji
QSART	Kantitatif sudomotor akson refleks testi
SDY	Sempatik deri yanıtları
KDT	Kantitatif duysal test
VAS	Görsel analog skala
VDS	Sözel tarif skalaları
NRS	Sayısal değerlendirme skalaları
FS	Yüz ifadesi skalası
LANSS	Leeds Nöropatik Semptomları ve İşaretleri Değerlendirme
NPQ	Nöropatik ağrı anketi
DN4	Douleur neuropathique en 4 questions

StEP	The standardized evaluation of pain
PET	Pozitron emisyon tomografi
FMRI	Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme
ACC	Anterior singulat korteks
TCA	Trisiklik antidepresanlar
SSNRI	Selektif serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri
DNA	Diyabetik nöropatik ağrı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Lif Tiplerine Göre Semptom ve Bulgular	13
Tablo.2.	Yatak Başı Klinik Değerlendirme	13
Tablo 3.	Nöropatik ağrı nedenleri	14
Tablo 4.	Nöropatik ağrı semptomları ve etiyojisi	15
Tablo 5.	Sinir lif özellikleri.....	18
Tablo 6.	A-delta ve A-beta liflerinin oluşturduğu KSP'lerin farklı özellikleri.	24
Tablo 7.	Yapılan bazı çalışmalarda alt ekstremitelerden elde edilen KSP süreleri ve latans.....	26
Tablo 8.	Yapılan bazı çalışmalarda üst ekstremitelerden elde edilen KSP süreleri ve latans.....	26
Tablo 9.	Nöropatik ağrı testlerinde semptomlar ve klinik muayene	41
Tablo 10.	LANSS skalası	42
Tablo 11.	DN4 skalası	43
Tablo 12.	Nöropatik ağrıda tedavi yaklaşımları	46
Tablo 13.	Nöropatik ağrıda kullanılan ilaçların etkili oldukları ağrı tipini, yan etkileri ve NNT değerleri	49
Tablo 14.	Cinsiyet Dağılımı	62
Tablo 15.	Olguların Sistemik Hastalık Dağılımı	63
Tablo 16.	Periferik Nabız Bulguları.....	66
Tablo 17.	LANNS, VAS, DN4 Değerleri.....	66
Tablo 18.	Duysal Sinir İletim Çalışması Sonuçları.....	71
Tablo 19.	Motor Sinir İletim Çalışması Sonuçları.....	76
Tablo 20.	F Latansı, Kutanöz Sessiz Periyot, RIII Latans Çalışması Sonuçları.....	79

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Nöropatik ağrı için derecelendirme sistemi	5
Şekil 2.	Nöropatik Ağrı Muayene Yöntemleri.....	17
Şekil 3.	Sinir lifleri iletimi	19
Şekil 4.	On adet düzeltilmiş EMG trasesinin ortalamasından elde edilen bir ölçüm örneği	25
Şekil 5.	Normal bir insanda el (A, B) ve bacak (C) kaslarındaki kutanöz sessiz periyodlar	26
Şekil 6.	Sağlıklı bir yetişkinin iki başlı femoris kasının kısa başındaki fleksiyon refleks tepkisinin EMG kaydı.....	29
Şekil 7.	Sağlıklı bir yetişkinde fleksiyon refleksin geçici özeti	30
Şekil 8.	Median sinir duysal iletimi	52
Şekil 9.	Ulnar sinir duysal iletimi	52
Şekil 10.	Sural sinir duysal iletimi	53
Şekil 11.	Dorsal sural sinir duysal iletimi	53
Şekil 12.	Median sinir motor iletimi	54
Şekil 13.	Ulnar sinir duysal iletimi	55
Şekil 14.	Tibialis posterior motor iletimi	56
Şekil 15.	Peroneal sinir motor iletimi.....	57
Şekil 16.	F latansı ölçümü	58
Şekil 17.	Üst kutanöz sessiz periyod ölçümü	59
Şekil 18.	Alt kutanöz sessiz periyod ölçümü.....	59
Şekil 19.	RIII refleks ölçümü.....	60
Şekil 20.	Cinsiyet Dağılımı	62
Şekil 21.	Olguların Yaş Dağılımı.....	64
Şekil 22.	Olguların Boy Dağılımı	64

Şekil 23.	Hasta Grubu Duyu Muayenesi Dağılımı	65
Şekil 24.	Median sinir duysal iletim dağılımı.....	67
Şekil 25.	Ulnar sinir duysal iletim dağılımı.....	68
Şekil 26.	Sural sinir duysal iletim dağılımı	69
Şekil 27.	Dorsal sural sinir duysal iletim dağılımı.....	70
Şekil 28.	Median sinir motor iletim dağılımı.....	72
Şekil 29.	Ulnar sinir motor iletim dağılımı.....	763
Şekil 30.	Fibular sinir motor iletim dağılımı	74
Şekil 31.	Tibial sinir motor iletim dağılımı	75
Şekil 32.	F latans dağılımı	77
Şekil 33.	Alt ve üst kutanöz sessiz period süre, latans dağılımı	78
Şekil 34.	RIII latans dağılımı.....	78
Şekil 35.	Etkilenen Lif Grubuna Göre Kutanoz Sessiz Periyod Latans ve Süre Özellikleri.....	81
Şekil 36.	Etkilenen Lif Grubuna Göre RIII Latans Özellikleri	81
Şekil 37.	Etkilenen Lif Grubuna Göre F Dalgası Latans Özellikleri	81
Şekil 38.	Etkilenen Lif Grubuna Göre Dorsal Sural Sinir Duysal İletim Özellikleri	82

**SANTRAL VE PERİFERİK NÖROPATİK AĞRILI NÖROLOJİK
HASTALIĞI OLAN OLGULARDA, NÖROPATİK AĞRI ÖLÇÜTLERİ,
SPESİFİK NÖROFİZYOLOJİK REFLEKS YÖNTEMLER İLE AĞRI
SEYRİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

ÖZET

Nöropatik ağrı kişinin yaşam kalitesini etkileyen kronik nörolojik bir hastalıktır. Biz yaptığımız bu çalışmayla, sağlıklı 45 kontrol grubu ve nöropatik ağrısı olan 45 hasta grubunu çalışmaya aldık.

Nöropatik ağrılı hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun, nöropatik ağrıya yönelik semptomlarını sorgulayarak ayrıntılı duysal muayene yaptık.

Nöropatik ağrılı hasta grubuna nöropatik ağrı skalaları LANSS, DN4, VAS uyguladık.

Tüm gruplara rutin ENMG incelemesi, dorsal sural sinir iletimi, sempatik deri yanıtları, kutanöz sessiz period, alt ve üst ekstremitte F latansı, RIII refleks çalışması gibi özellikli ENMG çalışmaları yaptık.

Bu bulgular eşliğinde 45 hasta grubunun; 25'inin ağırlıklı kalın lif nöropatisi, 20'sinin ağırlıklı ince lif nöropatisi olduğu belirlendi. Nöropatik ağrı klinik yaklaşımı, nöropatik ağrı ölçütleri (VAS, DN4, LANSS) ve elektronörofizyolojik yöntemler birbirleri ile karşılaştırıldı.

Klinik ve elektrofizyolojik olarak ağırlıklı kalın lif tutulumu olan olgularda; rutin sinir iletim çalışmasının, dorsal sural sinir iletim çalışmasının, alt ekstremitte RIII latansının, median sinirden ve fibular sinir F dalga latansının etkin olduğunu belirledik.

Klinik ve elektrofizyolojik olarak ağırlıklı ince lif tutulumu olan olgularda; üst ve alt kutanöz sessiz periyod çalışmasının, alt ekstremitte RIII latansının, median sinirden ve fibular sinir F dalga latansının etkin olduğu saptandı.

Elde ettiđimiz verileri literatür eřliđinde deđerlendirdik. Bu alıřma, literatürde bu konuyla ilgili kapsamlı bir arařtırmaya sık rastlanmadıđı dűřünűldűđünden deđerli katkılar sađlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Nűropatik ađrı, kutanűz sessiz periyot, RIII refleksi

**EVALUATION OF PAINING PROGRESS WITH NEUROPATHIC PAINFUL
SCALES, SPESIFIC NEUROPHYSIOLOGICAL REFLEX TECHNIQUE
FOR CASES OF NEUROPATHIC CENTRAL AND PERIPHERAL
NEUROPATHIC PAINFUL NEUROLOGICAL DISORDER**

ABSTRACT

Neuropathic pain is a chronic neurological disorder that affects people's quality of life. We did this study on 45 patients with neuropathic pain and 45 healthy control subjects.

Neuropathic pain group and the healthy control group of patients, the symptoms of neuropathic pain, questioning, have made detailed sensory examination.

Neuropathic pain scales LANSS, DN4, VAS have been applied to neuropathic pain patient group.

ENMG routine review of all groups, the dorsal sural nerve transmission, sympathetic skin responses, cutaneous silent period, the lower and upper extremities, F latency, such as RIII reflex study ENMG studies have been performed.

These groups of 45 patients with symptoms, 25 patients with mainly large fiber neuropathy and 20 patients with small fiber neuropathy have been determined. Neuropathic pain clinical approach, neuropathic pain scales (VAS, DN4, and LANSS) and electro-neuro physiological methods were compared with each other.

We determined that ‘Clinical and electrophysiological fiber involvement in patients with predominantly thick; routine nerve conduction studies, the dorsal sural nerve conduction studies, lower extremity RIII latency, median nerve and fibular nerve F-wave latency are effective.’

Data collected from this study have been evaluated with the literature. In this study, when considered not to have such kind of studies frequently in literature, it provides valuable contribution in this field.

Key words: neuropathic pain, cutaneous silent period, RIII reflex

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Uluslararası ağrı çalışma birliği (IASP) ağrıyı gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili olarak ortaya çıkan hoş olmayan duyuşsal ve emosyonel deneyim olarak tanımlar (1).

Treede ve arkadaşları nöropatik ağrıyı (NA), nosiseptörlerin uyarımı olmaksızın, doğrudan doğruya çevresel veya santral sinir sisteminin fonksiyon bozukluğuna bağlı oluşan ağrı ya da başka bir deyişle somatosensorial sistemi etkileyen bir hastalık sonrası ortaya çıkan ağrı olarak tanımlamışlardır (2). ABD’de yaklaşık 3.75 milyon kişinin bu hastalığa sahip olduğu, aslında prevalansının daha da yüksek olabileği belirtilmektedir (3).

Nöropatik ağrı değerlendirme yöntemleri;tek boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri, çok boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri, objektif kriterli ağrı derecelendirme yöntemleri olarak sınıflandırılmıştır (4).

Ayrıca nöropatik ağrının değerlendirilmesinde çeşitli nörofizyolojik yöntemler de bulunmaktadır;duyuşsal ve motor sinir iletimi, iğne ENMG (Elektronöromiyografi iletimi, iğne ENMG (Elektronöromiyografi), geç refleks yanıtlar, ağrı ile ilgili refleks çalışmaları, SEP (Somatosensorial uyarılmış potansiyel), sempatik deri yanıtları gibi.

Nöropatik ağrı ; santral ya da periferik nedenlerden meydana gelebilir. Nöropatik ağrılı hastalar sıklıkla ağrı, yanma, ve parestezi gibi semptomlar nedeni ile genel nöroloji veya nöromuskuler özel dal polikliniklerine başvurumaktadırlar.

Bu çalışmada nöropatik ağrısı olan olan olgularda kalın lif ve ince lif tutulumuna yönelik ayrıntılı duyuşsal nörolojik muayene, nöropatik ağrı skalaları ile değerlendirme yapılması, standart ENMG çalışması, erken dönem nöropatiyi gösteren dorsal sural sinir iletimi, sempatik deri yanıtları, kutanöz sessiz period, alt ve üst ekstremitte F latansı, ağrının değerlendirilmesinde etkin bir yöntem olan RIII refleks çalışmaları gibi özellikli ENMG çalışmalarının yapılması planlanmıştır. Yapılan bu çalışmalar

eşliğinde nöropatik ağrıda etkin elektrofizyolojik, klinik ve nöropatik ağrı ölçütlerinin etkinliğinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca erken nöropati varlığında ortaya çıkan nörolojik muayene bulguları ve erken nöropatiyi belirleyen elektrofizyolojik belirteçlerin ortaya konması amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Ağrı

Uluslararası ağrı çalışma birliği (IASP) 1979' da ağrıyı gerçek veya potansiyel doku hasarı ile ilişkili olarak ortaya çıkan hoş olmayan duyuşsal ve emosyonel deneyim olarak tanımlar. Ağrı yalnızca bir duyuş değil aynı zamanda bir duyguya karşı oluşun emosyonel reaksiyondur. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnik, kültürel, dinsel, bilişsel ve çevresel boyutları olan karmaşık bir duyumdur (1).

Merskey, ağrıyı; gerçekte mevcut olan veya potansiyel doku hasarı ile birlikte bulunan, hoşolmayan duyuşsal ve emosyonel tecrübe olarak tanımlamıştır (5).Ertekin ise ağrıyı, bedenin bir kösesinden köken alan, hoş olmayan, kişiyi panik ve kaçış davranışına yönelten algılamadır diye tariflemiştir (6).Ağrı nosiseptif sistemdeki maladaptif plastisitedir. Sinir sistemindeki yaygın değişimler sonucu kompleks ağrı fenotipleri ortaya çıkar. Nöropatik ağrı ile aynı mekanizmalarla oluşun birçok ağrılı durum vardır (7, 8).Ağrı patogeneze göre:

- a) Nosiseptif ağrı
- b) Psikojenik ağrı
- c) İdiopatik ağrı
- d) Nöropatik ağrı

Süresine göre:

- a) Akut ağrı
- b) Subakut ağrı
- c) Kronik ağrı olarak sınıflandırılabilir (9).

2.2.Nöropatik ağrı

2.2.1.Nöropatik ağrı tanım

Nöropatik ağrı IASP tarafından 1994 yılında ‘sinir sistemindeki primer lezyon veya disfonksiyonundan kaynaklanan ağrı ‘şeklinde tanımlanmıştır (10).Bu tanımlama nöropatik ağrıyı, diğer ağrı tiplerinden ayırt etmek için yararlı olmuştur;fakat, anatomik hassasiyet ve tanısal özgüllükten yoksundur (11).Bu tanımlama eleştirilere rağmen 1994 tarihinde, fikir birliği ile yayınlanmıştır. Ancak bu noktada 2 konunun çözümlenmesi gerekmektedir:

1-Yeterince güçlü nosiseptif sistem uyarımı sonucu ör:inflamatuvar ağrı sekonder nöroplastik değişikliklerin tanınmış olması gerekmektedir (12).

2-Nörolojik hastalıklardan kaynaklanan diğer ağrı indirekt tiplerinin tanınması gerekmektedir (13).

2008 yılında Treede ve arkadaşları, nöropatik ağrı kavramının amacının dışında çok genişlediğini, gerçekte nöropatik ağrı olmayan durumların da bu kavramın içine girmeye başlaması nedeniyle, nöropatik ağrı teriminin sınırlandırılması gereğini ileri sürerek yeni tanım önermişlerdir. Buna göre nöropatik ağrı tanımı ‘doğrudan somatosensorial sistemdeki bir lezyon veya hastalıktan kaynaklanan ağrı’ olarak yenilenmiştir.

Buna göre nöropatik ağrı varlığını değerlendirme ve puanlanması gereken parametreler:

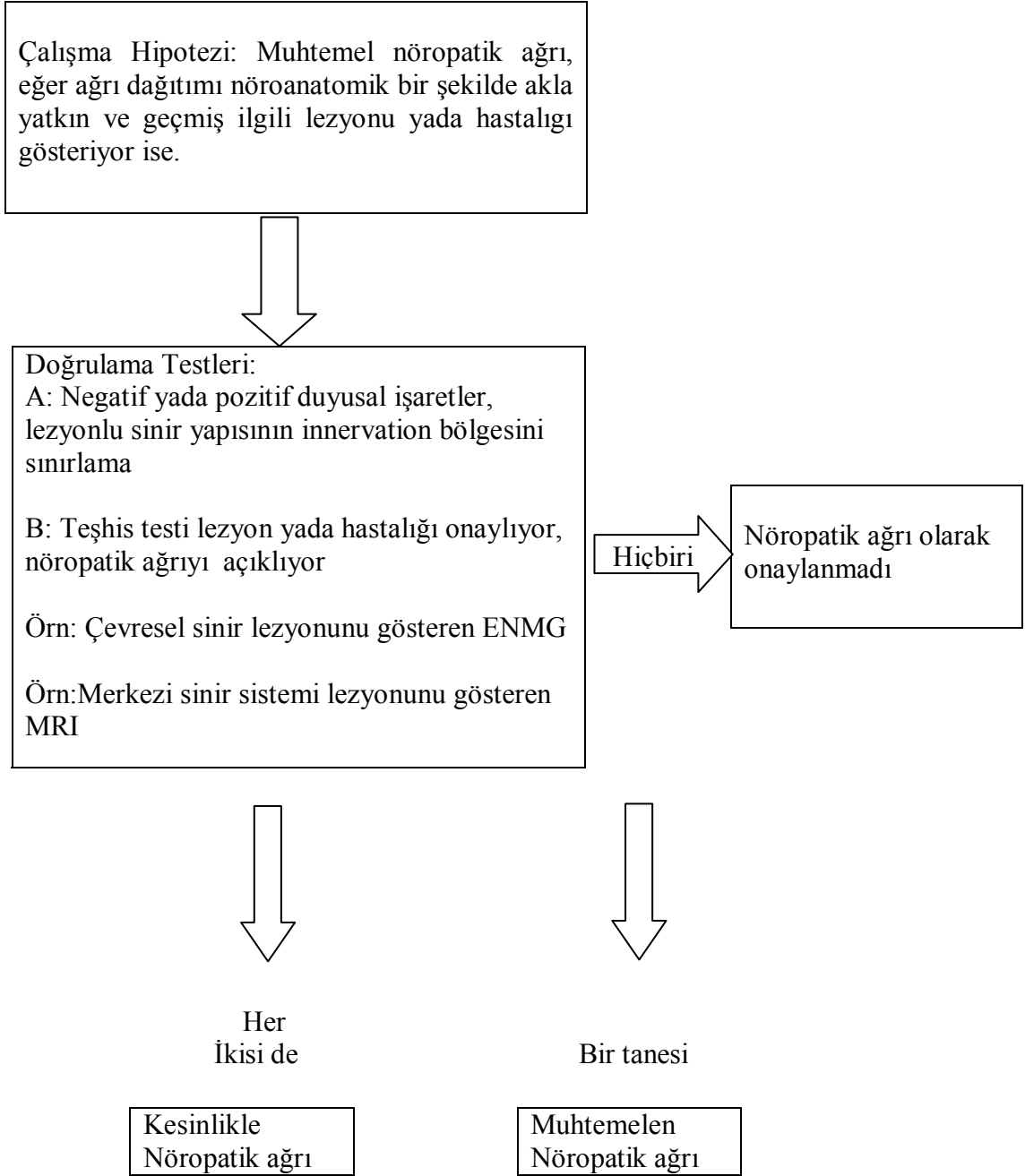
1-Ağrı kesin bir nöroanatomik dağılım göstermeli

2-periferik ve santral somatosensorial sistemi etkileyen lezyon veya hastalık öyküsü

3-en azından bir doğrulayıcı test ile nöroanatomik dağılımın gösterilmesi

4-ilişkili lezyon veya hastalığın en azından bir test ile doğrulanması gerekmektedir.

Buna göre 4 parametrenin bulunması halinde kesin nöropatik ağrı, 1 ve 2.parametrelere ek olarak, 3 ve 4 .parametrelerinin de bulunması halinde olası nöropatik ağrı, yalnızca 1ve 2.parametrelerin bulunması halinde düşük olasılıklı nöropatik ağrı denilebilecektir (2).



Şekil 1. Nöropatik ağrı için derecelendirme sistemi (2).

2.2.2. Nöropatik ağrı mekanizmaları

Ağrı mekanizmaları hakkındaki bilgi ve fikirlerimizin çoğu, in vivo ve in vitro hücresel ve moleküler çalışmalar olmak üzere temel araştırmalardan kaynaklanmaktadır. Bugüne kadar hem temel araştırmalar hem de insan

araştırmaları, nöropatik ağrı gelişmesi için afferent yolaklarda bir lezyonun gerekli olduğunu göstermektedir (14, 15). Bunun yanı sıra eldeki veriler, bir değil birkaç mekanizmanın nöropatik ağrıya sebep olabileceğini açıkça göstermektedir. Önemli olarak, bu mekanizmaların çoğu hastalık sebebine bağlı değildir, aynı mekanizma farklı hastalıklarda bulunabilmektedir (ör: ağrılı polinöropatide ve postherpetik nevraljide).

Tek bir hastada farklı mekanizmalar bulunabilir ve bu farklı mekanizmalar sonucunda aynı semptom ortaya çıkabilir. Bu sadece nöropatik ağrının karmaşıklığını değil, aynı zamanda her bir hastada altta yatan ağrı mekanizmalarının belirlenmesinin klinik önemini göstermektedir. Farklı ağrı mekanizmaları için farklı tedavi rejimleri gerekebileceğinden, mekanizma temelli bir tedavi yaklaşımı etkin analjezi ile sonuçlanabilir. Araştırma ve klinik pratikte ilerlemek için bir yol da, ağrı mekanizmalarının, yukarıda bahsedilen yöntemlerle hasta semptom ve bulgularını bireysel bazda inceleyerek değerlendirilmesidir. Bu ağrı mekanizmalarını hedef alan tedaviler mekanizma-temelli tedavi kavramı doğrulanabilir (14, 16, 17).

Bu tür bir yaklaşım, etiyoloji bazlı çalışmalar yerine, mekanizma-ilişkili semptom ve bulguları tedavi etmeye odaklanmış geniş kontrollü çalışmalara alt yapı oluşturabilir (18, 19).

2.2.2.1. Ektopik sinir aktivitesi

Herhangi bir dış uyarana yokluğunda sürekli spontan ağrı ve paroksizmal sızlayıcı ağrı hissi, nosiseptif yolaklar içindeki ektopik impuls oluşumundan kaynaklanmaktadır. Bu tür bir spontan ektopik aktivite, ağrılı diyabetik nöropatisi olan hastalarda, fantom ekstremitte ağrısı olan hastalarda mikronörografi ile kaydedilmektedir (20, 21).

Fizyolojik şartlar altında, miyelinsiz C-lifler ve ince miyelinli A-delta liflerin aktivasyonu olası doku hasarının göstergesidir. Periferal bir sinir lezyonu sonrasında spontan aktivite, hem hasarlı hem de hasarsız komşu nosiseptif afferentlerde belirgindir (22, 23). Voltaj bağımlı sodyum kanallarından sorumlu mRNA'ların yüksek düzeyleri ektopik aktivite ile ilişkili görünmektedir. Lezyonlu ve sağlam liflerdeki artmış sodyum ekspresyonu ektopik aktivite oluşana kadar aksiyon

potansiyel eşik değerini düşürebilmektedir (24, 25).İkinci derece nosiseptif nöronlar içindeki benzer değişikliklerin santral lezyonlar sonrası olduğu ve böylece santral nöropatik ağrıya sebep olduğu tahmin edilmektedir (14).

Kronik ağrı durumlarında voltaj bağımlı sodyum kanallarının rolüne ilişkin ekstra kanıtlar, vücutlarının farklı yerlerinde şiddetli ve sürekli ağrıları olan eritromelalji ve paroksizmal ekstremitte ağrılı hastalardan gelmektedir. Bu kalıtsal hastalıklar, Nav1.7 voltaj bağımlı sodyum kanallarını kodlayan SCN9A genindeki fonksiyon arttırıcı mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (26).Mikronörografik kayıtlar, bu hastalardaki artmış membran uyarılabilirliği sonrasında nosiseptif afferentlerin sürekli ektopik aktivitesini göstermektedir. Bu aktivite herhangi bir doğrudan sinir lezyonu ile değil, altta yatan ağrı kanalopatisi ile ilişkilidir (21, 27).

Voltaj bağımlı sodyum kanallarına ek olarak, nöronal bir lezyon sonrası voltaj bağımlı potasyum kanalları gibi diğer bazı iyon kanalında da değişiklikler söz konusu olabilmektedir (28).

Sinir hasarı aynı zamanda Transient Reseptör Potansiyel V1 (TRPV1) gibi çeşitli reseptör proteinlerinin up-regulasyonuna sebep olmaktadır. TRPV1, periferal nosiseptif sonlanımların alt tiplerinde yer almaktadır ve yaklaşık 41 °C derecedeki zararlı ısı ile fizyolojik olarak aktive olur (14).Sinir lezyonu sonrası TRPV1, hasarlı sinir liflerinde down- regüle olurken, hasarsız C liflerinde up-regüle olur (29). TRPV1'in bu yeni ekspresyonu ve intrasellüler sinyal iletimi aracılı ısı sensitizasyonu, TRPV1'in eşik değeri 38 °C derecenin altına indiğinde, normal vücut sıcaklığı ile indüklenmiş spontan sinir aktivitesi ile sonuçlanabilmektedir (30).

Klinik olarak bu tür altta yatan ağrı mekanizmaları olan hastalar aynı zamanda, sürekli yanma ağrısına ek olarak sıcak hipereljezi de olmaktadır.

Benzer şekilde, nosiseptif afferent liflerin sürekli ektopik deşarjları, soğuk allodini ile birlikte ağrılı nöropatisi olan bir hastada yakın zamanda tanımlanmıştır (31).Soğuk ve topikal mentol uygulamasına verilen anormal yanıtlar; bir sinir lezyonunun, TRP ailesinin soğuğa duyarlı reseptörü olan TRPM8'in anormal fonksiyonu veya ekspresyonunu tetiklediğini göstermektedir (31, 32).

Temel araştırmalar, insan deneysel ağrı modelleri ve hastalardan elde edilen verilere göre, yukarıda adı geçen mekanizmaların sadece ektopik aktiviteye değil aynı zamanda primer allodini ve primer hipereljeziye katkıda bulunduğunu

göstermektedir (ör: ektopik sinirlerin innervasyon bölgeleri içinde mekanik ya da termal olarak uyarılmış ağrılar) (14).

2.2.2.2. Santral sensitizasyon

Lezyonlu sinirin innervasyon bölgesine komşu alanlardaki sekonder allodini ve hiperaljezi (ör: uyarılmış ağrı, özellikle dinamik mekanik allodini), santral sinir sisteminin tutulumunu gerektirmektedir. Santral sensitizasyon, primer nosiseptif afferent liflerdeki ektopik aktivite sonucunda oluşabilir ve santral sinir sistemi içinde yapısal hasar her zaman söz konusu olmak zorunda değildir. Spinal kordun dorsal boynuzu içindeki uyarıcı aminoasitleri ve nöropeptitleri salan periferik afferent liflerin sürekli deşarjı, voltaj bağımlı sodyum kanallarının ekspresyonuna ya da AMPA ve NMDA reseptörlerinin fosforilasyonu gibi ikinci derece nosiseptif nöronlarda postsinaptik değişikliklere sebep olmaktadır (33, 34).

Bu değişiklikler, düşük eşik değerli mekanosensitif A-beta ve A-delta afferent liflerinin ikinci derece nosiseptif nöronları aktive etmesini sağlayan nöronal hipereksitabiliteye sebep olmaktadır. Böylece hafif sürtünme ya da cilde batırma gibi normalde zararsız dokunsal uyarılar ağrılı olur. Benzer mekanizmalar sadece spinal kordda değil, aynı zamanda santral ağrısı olan hastalarda bildirildiği gibi supraspinal düzeylerde de olabilmektedir (35, 36).

2.2.2.3. Ektopik sinir aktivitesi ve santral sensitizasyonda katkısı bulunan mekanizmalar

Nöropatik ağrıya yeri olan ileri patofizyolojik mekanizmalar, ektopik aktivite ve santral sensitizasyona katkıda bulunmaktadır. Bir sinir lezyonu sonrası enflamasyon, makrofajların sinir ve dorsal kök gangliyonu üzerine aktive olması ve migrasyonuna sebep olur ve böylece TNF-alfa dahil olmak üzere proenflamatuar sitokinlerin açığa çıkmasıyla ağrı hipersensitivitesine katkıda bulunulur (37).

Periferik ve santral sinir lezyonları sonrası, santral sinir sistemi içindeki aktive olmuş mikroglialar, aynı zamanda nöropatik ağrısı idame ettiren bazı immün modülatörleri açığa çıkartır (38, 39).

Santral sensitizasyona benzer olarak, periferik sensitizasyon da herhangi bir altta yatan sinir hasarı olmaksızın sağlam nosiseptörlerde meydana gelebilmektedir. Ancak lezyon ile ilişkili patolojik reseptör ekspresyonu ile birlikte, ektojik aktivasyon kolaylaşabilir ve sürdürülebilir. Periferik bir sinir lezyonu sonrası spinal boynuzda, inhibitör GABA'erjik internöronlarda bir kayıp söz konusu olmaktadır (40). İnternöronların hücre ölümünün engellenmesi ile mekanik ve termal hiperaljezi azaltılır, bu da disinhibisyonun nöropatik ağrıda rolü olduğu anlamına gelir (41).

Beyin sapından köken alan desendan yollar gibi güçlü inhibitör nöronlar ağrı sürecinin modülasyonuna katkıda bulunmaktadır. Bu opioidergik ve monoaminergik sistemleri etkileyen lezyonlar, aynı zamanda disinhibisyon aracılığı ile ağrının kötüleşmesine sebep olmaktadır.

Disinhibisyonun bir diğer ihtimali de, zararsız soğuk-ileten lif afferent lezyonu sonrası santral post-strok ağrısı olan hastaların 23%'ünde mevcut olan, altta yatan soğuk hiperaljezi mekanizmasıdır. Craig'in termosensoryel disinhibisyon teorisine göre, bu afferentler normalde soğuk ile aktive olan ağrı yollarını inhibe etmektedir. Bazı amputasyon, postherpetik nevralji, kompleks bölgesel ağrı sendromları ve posttravmatik nevralji vakalarında; topikal norepinefrin uygulanması ve fizyolojik sempatetik aktivitenin artırılması ile spontan ağrının ve dinamik mekanik hiperaljezinin arttırıldığı gösterilmiştir (14).

Bu bulgu, sempatik postgangliyonik lifler ile nosiseptif afferent lifler arasındaki patolojik bir adrenerjik bağlantıyı gösterir. Bu bağlantı, dorsal kök gangliyonu içinde sempatik liflerin oluşmasından ya da kütanöz afferent lifler üzerindeki a-reseptörlerin ekspresyonundan kaynaklanmaktadır (42). Sonuç olarak; sempatik olarak idame ettirilen bu ağrı, sempatik sistemi bloke edici ilaçlar ile tedavi edilebilmektedir (43).

2.2.3. Nöropatik ağrıda tanı ve klinik

Nöropatik ağrılı hastaların değerlendirilmesinde iyi bir öykü çok önemlidir. Ağrının başlangıç şekli, eşlik eden hastalıklar, geçirilen travma, cerrahi işlem gibi durumların öyküde ayrıntılı bir şekilde sorgulanması gerekmektedir. Nöropatik ağrının mekanizmalarına yönelik yeni araştırmalar sonucunda sinir lezyonlarının; nöropatik ağrının sağlam bir nosiseptif sisteme sahip olan diğer kronik ağrı

tiplerinden (nosiseptif ağrı) ayrımını sağlayan dramatik sinir sistemi değişikliklerine sebep olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, nöropatik ağrının tedavisi için, nosiseptif ağrıda etkili olmayan bazı farklı tedavilere ihtiyaç vardır. Bu yüzden; hastanın nöropatik ağrısının tıbbi öyküsünü bilmek ve nöropatik ağrının nosiseptif ağrıdan ayrımını sağlayan geçerli tanısal araçları göz önünde bulundurmak önemlidir (44).

Sensoryel ya da miks periferik sinire ait bir lezyon ya da merkezi somatosensoryel bir yolağın hasarı, ilgili innervasyon bölgesinde algı kusurlu bir alana sebep olmaktadır. Bu negatif sensoryel bulgular içinde, geniş çaplı afferent liflere ya da arka kordon yolların göstergesi olan mekanik ya da vibrasyon algısında bozukluk olabildiği gibi, daha küçük çaplı afferent liflere ya da spinotalamik yolak gibi merkezi ağrı yolaklarına hasarın göstergesi olan ağrı ve ısı algısında kayba neden olabilir. Elektrofizyolojik teknikler ve sinir biyopsi örnekleri, nöronal fonksiyonların azalmasını değerlendirmede ve nöropatinin büyüklüğünü ortaya koymada faydalı olabilmektedir. Kronik ağrılı hastaların tedavisindeki önemli soru ise hastaların ağrılarının nöronal lezyonlardan mı kaynaklandığı, yoksa diğer ağrı hastalıklarının klinik tabloya hakim olduğu ve nöropatiye eşlik ettiğidir.

Nöropatik ağrıyı teşhis etmek ve bunu nosiseptif ağrıdan ayırt etmek, somatosensoryel anormalliklerin tüm özelliğini incelemek için faydalıdır. Nöropatik ağrılı hastalar hemen hemen her zaman anormal duyu veya hipersensitiviteli alanlara sahiptirler ve bu alanlar sensoryel kusurlu cilt alanlarına komşudur veya bu alanlar ile kombine edilir. Bu pozitif semptomlar ise parestezi (ör:cilt sürüme hissi ya da karıncalanma), spontan (uyarı ile değil) sürekli ağrı ve sızlatıcı- elektrik çarpması benzeri duyulardır.

Nöropatik ağrılı hastaların çoğu aynı zamanda uyarılmış ağrıya (ör:uyarı sonrası ağrı ve hipersensitivite) sahiptirler. Hastalar sıklıkla mekanik ve termal hipersensitiviteden bahsetmektedirler. İki farklı tip hipersensitivite mevcuttur. İlki olan allodini, non-nosiseptif uyarana yanıt olarak meydana gelen ağrı olarak tanımlanır. Mekanik allodini durumlarında, kılların hafif bükülmesi gibi çok ufak mekanik uyarılar bile ciddi ağrı oluşturabilir. İkincisi olan hiperaljezi ise nosiseptif bir uyarana artmış ağrı algısı olarak tanımlanmaktadır. Bir diğer uyarılmış özellik ise, iğne batırma (pin-prick) gibi hafif zararlı uyarı ile birlikte yavaş tekrarlayıcı

uyaran sonucunda ortaya çıkan ağrının ilerleyici kötüleşmesi olarak tanımlanan “birikim”dir.

Klinik pratik ve araştırmalarda ise allodini terimi başlıca hafif hareket eden uyaran ile indüklenmiş ağrı olarak kullanılırken (mekanik dinamik allodini), hiperaljezi terimi ise mekanik olarak indüklenen diğer ağrı şekilleri için kullanılmaktadır. Isı ile uyarılan ağrı için allodini yerine soğuk hiperaljezi ve sıcak hiperaljezi terimleri yaygın şekilde kabul görmektedir.

Nöropatik ağrısı olan 1236 hastadaki uyarılmış ağrıyı inceleyen bir çalışma sonucunda, postherpetik nevraljili hastaların 49%’u ve tüm hastaların 20%’sinin mekanik dinamik allodini olduğu göstermiştir. Soğuk hiperaljezi, postherpetik nevraljili hastaların 21%’nde görülürken, sıcak hiperaljezi ise posttravmatik sinir lezyonlu hastaların 25%’nde tespit edilmiştir. Pin-prick hiperaljezi, tüm hastaların 29%’nda tespit edilmiştir Ters olarak, ağrılı polinöropati için mekanik hiperaljezi, hastaların 8.5%’inde bildirilirken, mekanik allodini 12%’sinde, termal hiperaljezi ise 1.5-7%’sinde bildirilmiştir (45).Soğuk hiperaljezi, talamik lezyon sonrası santral ağrısı olan hastaların 20%’sinde bildirilmiştir (46).

Duyunun niteliği aynı zamanda bilgi verici olabilmektedir; nöropatik ağrı; karıncalanma, sürünme ya da elektriksel duyular (disestezi) eşliğinde yanma ve/veya sızlayıcı niteliktedir. Tüm bu özellikler nöropatik ağrının ne mutlak tanı koydurucusudur, ne de her zaman mevcuttur; ancak bu bulguların varlığında nöropatik ağrı tanısı oldukça ihtimal dahilindedir. Bu yüzden, hastanın öyküsü almak ve klinik bir muayene gerçekleştirmek, nöropatik ağrının varlığı doğrulamak için gerekli adımlardır (14).

Küçük lif nöropatilerde görülen en sık semptom ayakta yanıcı ağrıdır (47).Hastaların özellikle alt ekstremitte distalinde rahatsızlık hissi, topuklarda uyuşma ayaklarda keçeleşme hissi nedeniyle kumun üstünde yürüyormuş hissi tarif edebilirler (48).Küçük lif nöropatisinde negatif ve pozitif duysal semptomlar görülmektedir. Pozitif semptomlar, yanma, ağrı, karıncalanma şeklinde olup sıklıkla ekstremitte distalinden proksimaline doğru ilerleme gösterir. Pozitif semptomların hasarlı küçük liflerin spontan aktivitesi sonucu oluştuğu düşünölmektedir. Sızlayıcı ağrıların C tipi nosiseptörlerin periferik aktivasyonu ve inflamasyon sonucu, yanıcı ağrıların periferik sensitizasyon ve arka kordon reorganizasyonu sonucu, patlayıcı

ağrıların efüptik transmisyon sonucu, dorsal kök ve santral nöral reorganizasyon sonucu oluştuğu bildirilmektedir (49).Küçük lif etkilenmelerinde görülen negatif semptomlar ise hissizlik, soğukluk, gerginlik şeklinde olup bu semptomlarda pozitif semptomlar gibi ekstremite distalinde daha belirgindir. Subklinik küçük lif nöropati; bir grup hastada geç başlangıçlı huzursuz bacak sendromu kliniği ile kendini göstermiştir (50).

Henüz küçük lif nöropatisi tanısı ile ilgili bir konsensus bulunmamakla birlikte, ağrılı duysal semptomlar ve normal elektrofizyolojik bulgular varlığında hastalarda ince lif polinöropatisi düşünölmeli ve tanıya yönelik daha spesifik muayene ve elektrofizyolojik inceleme yöntemleri kullanılmalıdır. Bazı nörolojik ve elektrofizyolojik testler ince lif nöropatisinde tanıya yardımcı olmaktadır. Bir kısım hastada subklinik kalın lif etkilenmesi de bulunmaktadır. Ekstremitte distalinde yüzeysel duyu kusuru, aşıl refleksinde azalma, normal elektrofizyolojik bulgular ışığında hafif derece kalın lif etkilenmesini telkin etmekte ve bu da küçük lif nöropatisi içerisinde kabul edilebilmektedir.

Kalın lif etkilenmesinin varlığında ise küçük lif nöropati tanısı konulması ile ilişkili literatürde henüz bir görüş birliği yoktur. Yapılan bir çalışmada küçük lif nöropati tanısının ağrılı pareteziler varlığında nörolojik değerlendirmede küçük lif disfonksiyonunun gösterilmesi ile konulabileceğini belirtmekte ve tanı ile ilgili bir kısım dahil etme ve dışlama kriterleri ortaya koymaktadır (51).Buna göre ayak başparmağında azalmış propriosepsiyon, bilek düzeyi ve üstünde azalmış vibrasyon, distal güçsüzlük, jeneralize arefleksi ya da rutin elektrofizyolojik sinir iletim çalışmalarında ve iğne EMG'de anormal bulguların varlığı kalın lif etkilenmesini düşöndürür ve küçük lif nöropatisinin dışlama kriterlerini oluşturur. Duysal nörolojik bulgular, özellikle ağrı varlığında; nörolojik muayene, spesifik elektrofizyolojik inceleme ya da patolojik çalışmalar ile küçük lif disfonksiyonunun ortaya konması tanıda değerlidir (52).

Nörolojik muayenede allodini (ağrısız bir uyarana ile ağrı hissetme), hiperaljezi (abartılı olarak ağrıyı duymak), hipoaljezi (ağrılı duysal uyarı sonucu ağrı duyumunda azalma), hiperpati (hiperaljezi ve hiperestezi birleşimi), akrodini (ayak parmağı, topuk gibi distal bödelere ağrı ve uyuşukluk) saptanabilir (53).

Lif tiplerine göre düzenlenmiş semptom ve bulgular Tablo 1’de gösterilmiştir (54).

Tablo 1. Lif Tiplerine Göre Semptom ve Bulgular (54).

Büyük lif	Küçük Lif	Otonomik Lifler
Refleks kaybı Vibrasyon duyusu kaybı Propriosepsiyon duyusu kaybı Sinir ileti hızı yavaşlaması	Ağrı ve ısı duyusu kaybı Yanıcı ağrı Hiperestezi Parestezi Ayak ülserleri Visseral ağrı kaybı	Kalp hızı anormalliği Postural hipotansiyon Anormal terleme İmpotans Gastroparezi Retrograd ejakülasyon

Tablo 2. Yatak Başı Klinik Değerlendirme (14).

	Yatakbaşı Değerlendirme	Beklenen patolojik cevap
Negatif semptom ve Bulgular		
Hipoestezi	Resimfirçası ile dokunma, pamuk, gazlı bez ile	azalmış algı, uyuşma
Pall hipoestezi	Kemik ya da eklem çatal batırma	azalmış algı eşiği
Hipoaljezi	Tek iğne stimuluslarıyla cilde iğne batırma	azalmış algı, uyuşma
Termal hipoestezi	10 °C ve 45°C objelerle cilde temas	azalmış algı
Spontan duyu ya da ağrı		
Parestezi	Yoğunluk derecesi (cm 2 de 1-10 a kadar)	
Paroksizmal ağrı	Zaman başına yoğunluk derecesi (cm 2 de 1-10 a kadar), hatırlatma için eşik	
Süperfiyal ağrı	Yoğunluk derecesi (cm 2 de 1-10 a kadar)	
Uyarılmış ağrı		
Mekanik-dinamik Allodini	Resimfirçası ile darbe, pamuk, gazlı bez ile	Etkilenen bölgede keskin, yanıcı, yüzeysel ağrı, (etkilenmeyen cilt bölgesine yayılım var) ?
Mekanik statik Hiperaleji	Cilde manuel basınç uygulama	Künt ağrı
Mekanik punktat, pin-prick hiperaleji	Çengelli iğneyi cilde batırma, keskin çubuk ya da Von Frey fırçası ile	Keskin ağrı
Temporal sumasyon	Çengelli iğneyi cilde batırma 30 s için 3 s aralıklarla	Şiddeti artan yüzeysel künt ağrı
Soğuk hiperaleji	20°C tüp ile	Sıklıkla yanıcı
Sıcak hiperaleji	40°C tüp ile	Sıklıkla yanıcı
Mekanik derin somatik hiperaleji	Kas ya da eklemlere elle hafif basınç uygulamak	Kemik ya da eklemlerde derin ağrı

2.2.4.Nöropatik ağrı nedenleri

Nöropatik ağrıyla ilişkili çeşitli etiyolojiler tanımlanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 3.75 milyon kronik nöropatik ağrılı hasta olduğu belirtilmektedir (9).Sıklığı yaklaşık%0.6-1.5 arasında tahmin edilmektedir (55).

2008'de yayınlanan bir rapora göre postherpetik nevralji insidansı 27.3/100.000, diabetik ağrılı polinöropati ve trigeminal nevralji insidansı 26.7/100.000, fantom ekstremitte ağrı insidansı ise 0.8/100.000 olarak bulunmuştur (56, 57).Nöropatik ağrı nedenleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo3)

Tablo 3.Nöropatik ağrı nedenleri (58).

Periferik nedenler	Santral nedenler	Kompleks Nöropatik Hastalıklar
*Postherpetik nevralji *Kranial nevraljiler *Diabetik mononöropati *Radyasyon ya da maligniteden kaynaklanan pleksopati *Fantom ekstremitte ağrısı *Postravmatik nevralji *İskemik nöropati *Metabolik\Nutrisyonel nedenler (ör:Diabet) *Toksik nedenler (ör:alkol) *İnfektif\Otoimmün nedenler *Herediter (ör:Fabry hastalığı) *Maligniteler *Diğer nedenler (küçük lif nöropatisi)	*Spinal kord yaralanması *Prolobe disk *İnme *Multipl skleroz *Parkinson hastalığı *Cerrahi lezyonlar (ör:kordotomi, rizotomi)	*Kompleks bölgesel ağrı sendromu I ve II

Farklı etiyolojiler sonucu farklı nöropatik ağrı semptomlarının olabildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4 .Nöropatik ağrı semptomları ve etiyolojisi (14).

Semptom	Olası nedenler
Soğuk hiperaljezi	Travmatik sinir hasarı Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu Oksaliplatine bağlı polinöropati Santral poststroke ağrı
Derin somatik hiperaljezi	Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu
İzole ince lif nöropatisi	Diabetik polinöropati Amiloid polinöropati Fabry's Hastalığı Hereditör polinöropati İdiopatik ince lif nöropatisi
Ailesel ağrılı polinöropati	Amiloid polinöropati Fabry's Hastalığı Charcot-Marie-Tooth Hastalığı Tip 5-28 Hereditör sensori-otonomik polinöropati tip 1-1B

2.2.5.Nöropatik ağrıda klinik muayene

Anamnez ve semptomların ayrıntılı sorgulamasının ardından özellikle kalın ve ince lif değerlendirilmesine yönelik detaylı bir nörolojik muayene hastalarda nöropatik ağrı ve polinöropati varlığını ortaya koymada etkili olacaktır. Nörolojik değerlendirmede ağrı, trofik ve vasomotor anormallikler incelenmeli, ardından tendon refleksleri, yüzeysel ve derin duyu, ataksi varlığı muayene edilerek ayrıntılandırılmalıdır.

Duyu muayenesinde öncelikle hasta işlemi anlamalı, kooperasyona istekli ve hazır olmalıdır. Testin amacı ve metod hastaya anlatılmalı, hasta sessiz bir odada, rahat bir şekilde uzanırken yapılmalıdır. Hasta ağrılı ve rahatsızsa, ya da sedasyon almışsa muayene bir süre ertelenmelidir. Hastanın duyusundaki pozitif ya da negatif semptomlar sorgulanmalı, bu belirtilerin karakteri, tipi, yoğunluğu, süresi, dağılımı, arttırıcı ve rahatlatıcı faktörleri belirlenmelidir.

Yüzeysel duyu fırça ya da pamuk ile ekstremiteler birbirleri ile ve ekstremiteler distali proksimali ile karşılaştırılarak değerlendirilmelidir. Daha ayrıntılı değerlendirme Semmes-Weinstein filamanları, asteziometre ya da von fery tüpleri ile yapılabilir.

Ağrı duyusu Ağrı duyusu iğne ile dik aadı ile ekstremiteye uygulanacak Şekilde, ısı duyusu sıcak ve soğuk t¼pler ile değerlendirilmelidir.

Pozisyon duyusu hastanın g¼zleri kapalı, yanlardan falanksı tutarak aŐađı yukarı pasif hareket ile değerlendirilmeli, vibrasyon duyusu 128 Hz diyapozon distal ve proksimal kemik ııkıntılar ¼zerine konulmalıdır.

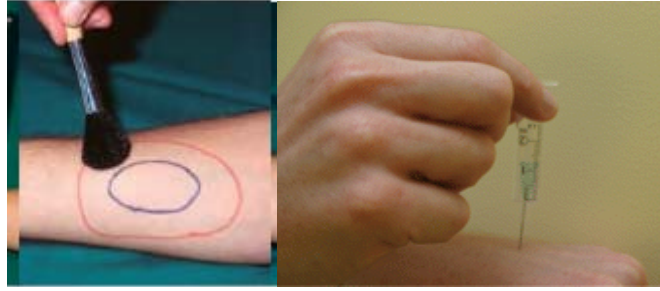
Ağrı değerlendirilmesinde muayenede hiperaljezi (ağrılı uyarının gerektiğinden ya da ¼nceki deneyimlerden daha fazla ağrı uyarması) farklı Şekillerde değerlendirilebilir. Mekanik statik hiperaljezi cilde manuel basıncı uygulayarak, mekanik punktat, pin-prick hiperaljezi ıengelli iğneyi cilde batırarak ya da Von Frey fırıası ile, soğuk hiperaljezi 20°C t¼p ile, sıcak hiperaljezi 40°C t¼p ile, mekanik derin somatik hiperaljezi kas ya da eklemlere elle hafif basıncı uygulayarak yapılabilir. Allodini normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrı oluŐturmasıdır. hiperaljeziye benzer Şekilde, basıncı, dinamik ve punktat allodini değerlendirilmesi yapılabilir (14, 59).

Wind-up hastanın varolan ağrısını değerlendirmesi ardından hastaya 1Hz frekansta 10 kez pinprick ya da sıcak uyarın tekrarlanması ardından tekrar ağrısının değerlendirilmesi ve ağrı Şiddetinde k¼t¼leŐme saptanması ile değerlendirilir.

Ataksi varlığı ve derecesi değerlendirilmelidir. Ataksi derecesinin değerlendirilmesinde Nobile-Orazio ve arkadaşlarının skorlaması kullanılabilir (60).

Muayenede değerlendirilen dokunma, basıncı, vibrasyon A-Beta duysal lifleri ile tendon refleksleri A-alfa (Tip 1) duysal lifleri ile ataksi ve pozisyon duyusu A-alfa (Tip 1) duysal liflerle ilişkili olup kalın lif etkilenmesi hakkında bilgi vermektedir.

Pin duyusu A-delta (Tip 3) duysal lifleri ile ilişkili olup, trofik, vazomotor, sudomotor anormallikler ve n¼ropatik ağrı ile birlikte k¼çük lif etkilenmesini g¼stermektedir.



Şekil 2.Nöropatik Ağrı Muayene Yöntemleri

2.2.6.Nöropatik ağrı değerlendirilmesinde elektrofizyolojik yöntemler

2.2.6.1.İnce lif -kalın lif anatomi ve fizyolojisi

Nosiseptörler yani primer afferent liflerin periferik uçları deri, periost, subkutan doku, eklem kapsülü, çizgili ve düz kas, adventisya, ve peritonda bulunur. Bunlar morfolojik olarak miyelinsiz serbest sinir uçlarıdır. Santral uçları medulla spinalis arka boynuzunda spinal nöronlarla sinaps yapar. Duysal nöronların hücre gövdeleri spinal sinirin arka kök gangliyonundadır. Bunlar ağrı yollarının 1. Nöronudur. Duysal nöronlar iletim hızlarına, kalınlıklarına, miyelinli olup olmadıklarına göre sınıflandırılmaktadır (61, 62). Bu sınıflandırma sinir liflerinin iletim hızı ve fonksiyonel özelliklerini belirlemektedir. Kalın miyelinli lifler (A-alfa, A-beta), orta miyelinli lifler (A-gamma), küçük miyelinli lifler (A-delta) ve miyelinsiz lifler (C lifleri) bulunmaktadır. Aşağıdaki tablo 5’de periferik sinir sınıflaması görülmektedir.

Ayrıca fonksiyonlarına göre sinir lifleri somatik motor, somatik duysal ve otonom lifler olmak üzere 3 gruba ayrılır. Duysal fonksiyonlar; ağrı, ısı, dokunma ve derin duyu, otonom fonksiyonlar; lakrimasyon, salivasyon, barsak aktivitesi, terleme, kan basıncı, cinsel fonksiyonlar ile ilişkilidir.

Tablo 5. Sinir lif özellikleri (63).

	İSİM	ALT TİP	BOYUT	İLETİM HIZI	ALTERNATİF SINIFLAMA	DUYSAL RESEPTOR
MYELİNLİ SOMATİK AFFERENT/EFFERENT						
Kutanöz afferent	A	B	6-12 µm	35-75 m/s	A	Meisner, Pacinian, Ruffini, kıl kökü reseptörü, Merkel
		Δ	1-5 µm	5-30 m/s		Mekanik ve termal nosiseptörler
Kas afferenti	A	A	12-21 µm	80-120 m/s	I	Kas içiği, golgi tendon organı
		B	6-12 µm	35-75 m/s	II	Eklem mekanoreseptör
		Δ	1-5 µm	5-30 m/s	III	Mekanik ve termal nosiseptörler
Kas efferenti (Ön boynuz alfa ve gama motor nöron)	A		6-12 µm	35-75 m/s		
MYELİNLİ OTONOM EFFERENT						
Pregangliyonik efferent	B		3 µm	3-15 m/s		
MYELİNSİZ SOMATİK/OTONOM AFFERENT/EFFERENT						
Postgangliyonik efferent	C		0.2-1.5 µm	1-2 m/s	IV	Termal, mekanik ve polimodal nosiseptörler
Otonomik afferent						
Somatik afferent						

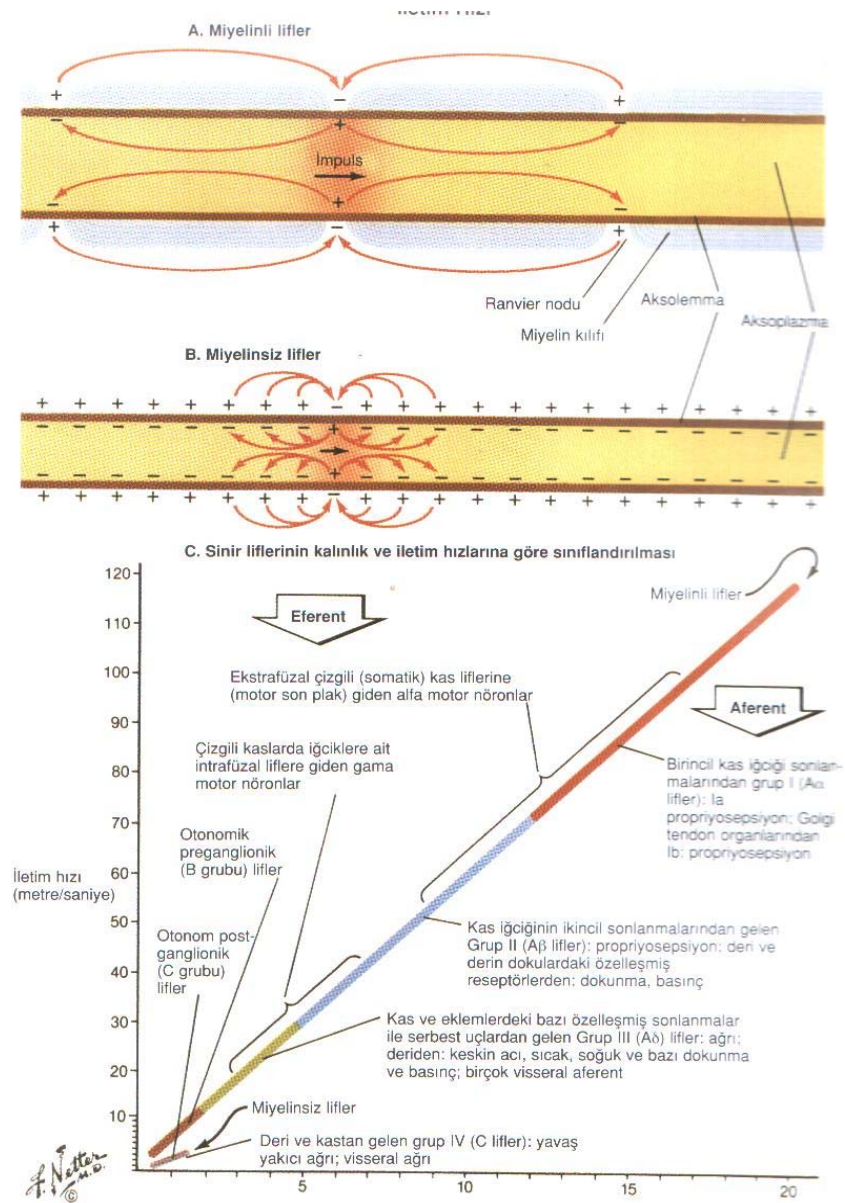
Tüm kalın lifler myelinlidir ve iletim hızları yüksektir. Myelin kılıf sürekli iletim dışında saltatorik iletme neden olarak iletim hızını daha da artırır.

A beta lifleri miyelinli, kalın, hızlı iletimli liflerdir. Zararlı olmayan uyarıyı iletirler ve düşük mekanik uyarılara hassastırlar.

A delta lifleri ince miyelinli, orta iletim hızına sahip ve orta kalınlıktadırlar. Zararlı ve zararlı olmayan uyarıyı iletirler. Mekanik uyarının yanında ısıya karşıda hassatırlar, 45-57 derecedeki ısıya cevap verirler. Ani keskin ağrıdan sorumludurlar,

mekanotermal nosiseptör adını alırlar. A-delta liflerinin kutanöz ve derin yapılardan kaynaklanan pregangliyonik sempatik ve kolinerjik fonksiyonları da vardır.

C lifleri miyelinsiz, ince, yavaş iletim hızına sahiptir. Zararlı uyarıları iletirler, hem mekanik –termik, hem de kimyasal uyarıya hassastırlar. C lifleri bu yüzden polimodal reseptörler olarak tanımlanmaktadır. Bu nosiseptörlerin tekrarlayan uyarıya duyarlılıkları artmaktadır, yani sensitizasyona uğramaktadırlar. A delta ve C lifleri nosiseptif nöronlardır. C-liflerinin ayrıca postgangliyonik otonom fonksiyonları mevcuttur (61, 62, 64, 65, 66).



Şekil 3. Sinir lifleri iletimi (67).

2.2.6.2. Motor -duysal sinir iletim çalışmaları ve iğne EMG

ENMG en iyi ve en geniş şekilde periferik sinir liflerini teşhis etmek için kullanılan yöntemdir. Lezyonun yerinin belirleyip sınıflayabilir, (aksonal yada demyelinizan) ve tekrarlanan tedaviler ile sinirin tedavi edilmesine olanak sağlar. Erken kullanımı muhtemel travmatik yada iatrogenic sinir lezyonu gibi bazı vakalarda tavsiye edilmektedir (68, 69).

Geniş çaplı lifler, küçük çaplı liflere göre daha kolay uyarılma eşliğine sahiptirler. Duysal iletim çalışmalarıyla A-beta lifleri değerlendirilir. Küçük çaplı nosiseptif liflerin bu şekilde incelenmesi mümkün değildir. Duysal sinir çalışmalarında temel yöntem, siniri uyardıktan sonra, proksimal ya da distal bir noktadan akson üzerinde oluşan aksiyon potansiyelinin kaydedilmesi prensibine dayanır. Duysal sinir iletim çalışmalarında üst ekstremité için sıklıkla median, ulnar, radial sinirler, alt ekstremité için ise sural, fibüler sinirin duysal dalı, safen ve lateral femoral kutanöz sinir çalışmaları yapılır.

Motor sinir iletim çalışmalarında temel yöntem, bir kası inerve eden motor siniri elektriksel olarak uyarmak ve kastan yüzeyel elektrot aracılığıyla birleşik kas aksiyon potansiyel (BKAP) kayıtlama ve BKAP'ın latans ve elektriksel genliğini belirlemektir. Motor sinir iletim incelemesinde, proksimal tutulumun belirlenmesinde H refleksi, F yanıtları kullanılır (70).

F -yanıtı antidromik olarak uyarılan ön boynuzdan elde edilen gecikmiş kas yanıtıdır (63). Hastaların asemptomatik olduğu polinöropatinin erken dönemlerinde bile geç yanıt anormallikleri saptanabilmektedir (71, 72). Diyabette F yanıtında yavaşlama en erken görülen bulgulardandır. F yanıtı sinirin proksimal segmenti boyunca yer alan hasarları tespit amacıyla kullanılır. Bu sebeple diyabet m, kronik renal yetmezlik gibi periferik sinir sistemini yaygın olarak tutan hastalıklarda gecikmiş yanıt bulunur (73).

H refleksi ve bunun oluşturduğu H dalgası, afferenti alfa motor nöron, efferenti a duysal lif olan, monosinaptik bir reflekstir. Aşil refleksinin elektrofizyolojik değeri olarak kabul edilir. H refleksi polinöropatide yavaşlamış veya kayıp olarak bulunabilir. Ancak S1 kök tutulumunda da gecikmiş veya kayıptır (73, 74).

İğne EMG, kas içine iğne elektrodlarla girilerek, kasın istirahat ve kontraksiyon halinde elektriksel aktivitesinin kayıtlanma yöntemidir. Bir alfa motor nöronun inerve ettiği kas liflerinden iğne elektrodlarla elde edilen toplam elektriksel aktiviteye motor ünit potansiyel (MÜP) denir. Nöropatide süresi genişlemiş, polifazik MÜP'ler görülür. Kasın maksimal kasılması sırasında oluşan interferans, nöropatide oluşmaz. Bu durum MÜP kaybına göre seyrelme, tek osilasyon olarak adlandırılır. Aksonal hasar oluşmuş ve durmuşsa denervasyon görülmez, genişlemiş MÜP'ler, interferansta seyrelme görülür; bu kronik nöropatiyi gösterir (4).

2.2.6.3. Ağrı ile ilgili refleks çalışmalar

Kutanöz sessiz periyod (KSP), korneal refleks, nosiseptif RIII fleksiyon refleksi gibi ağrıya ilişkili refleksler nöropatik ağrıda daha az çalışılmıştır. Nosiseptif RIII fleksiyon refleksiyle ağrı çalışmalarında daha sık çalışılmıştır. Bu refleksin daha güvenilir ve tedavi takiplerinde kullanılabilen bir test olduğunu bildiren çalışmalar vardır (44).

RIII fleksiyon refleksi ve kornea refleksi tamamen nosiseptif uyarılarla elde edilebilen ve analjeziklerle baskılanabilen reflekslerdir, oysa ki KSP'un opioidlerle baskılanmadığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (4, 75).

Göz kırpma refleksi ve masseter inhibitör refleksi de ağrılı refleks çalışmalarda kullanılan diğer testlerdendir. Göz kırpma refleksi ve masseter inhibitör refleksinin trigeminal nevrалjinin semptomatik formlarını ortaya çıkarmada etkili testler olduğu doğrulanmıştır. 628 hastada toplamda %87 hassasiyet ve %94 spesifite ile sonuçlanmıştır. Oftalmik postherpetik nevrалjili hastalarda yapılan bir çalışmada erken R1 göz kırpma refleksi için %100 spesifite ve %73 sensitivite ile sonuçlanmıştır (76).

2.2.6.3.1. Kutanöz sessiz periyod

Nosiseptif lifleri değerlendirmenin diğer bir yolu da KSP çalışmasıdır. İlk kez Hoffman tarafından 1922 'de tanımlanmıştır (77).

Normal bir çizgili kas belirli bir izometrik kontraksiyonda iken, belirli sayıda motor ünit farklı sayıda, fakat her biri kendi frekansını koruyan, deşarjları sabit bir

EMG aktivitesine yol açar. Kasılmakta olan bu kasın sinirine, tendonuna ya da yakınındaki duyuşal bir deri sinirine 0.2-0.5 msn süreyle ve duyuşal eşiğin 8-15 katı şiddette elektriksel uyarı yapılırsa, bu EMG aktivitesi aniden kesilir ve belirli bir süre ‘biyoelektriksel sessizlik’ ortaya çıkar. Bu dönem “sessiz periyod (SP) ” olarak adlandırılır. Bu aktivite mikş sinir sessiz periyod (SP), yük bırakma refleksi, kortikal SP ve kutanöz SP gibi farklı yöntemlerle kullanılmaktadır (78, 79).

Güçlü kutanöz reflekslerden biri olan KSP, derideki bir sinirin şiddetli uyarımının ardından ortaya çıkan kısa süreli bir duraklamadan oluşur (79, 80).

Kutanöz sessiz periyodu ortaya çıkarmak için kullanılan yüksek eşikli uyarı, aniden ortaya çıkan zararlı, tehlikeli bir olayın oluşturduğu duyuşal sinyale benzetilebilir. Eğer, ekstremitenin hareketi sırasında böyle şiddetli bir uyarı ile karşılaşılış olsaydı, kutanöz sinyal o hareketi durduracak güçlü bir inhibisyona yol açardı. Üst ekstremitede, parmak stimölasyonu el kaslarında inhibisyona yol açarken aynı zamanda kol fleksör kaslarında da eksitasyonunu sağlamakta ve KSP ile koldaki ‘geri çekilme refleksi’ beraber çalışarak elin açılıp geriye kaçırılmasına neden olmaktadır.

Çoğu refleksin tersine, ekstremitelerdeki KSP habitüasyona belirgin şekilde dirençlidir. KSP 5 Hz’e kadar olan frekanslarda tekrar tekrar ortaya çıkarılabilir ve kuvvetli kontraksiyonlar esnasında bile devam eder. Tüm bunlar KSP’nin protektif bir refleks olduğu görüşünü destekleyen özelliklerindedir (81).

2.2.6.3.1.1. Kutanöz sessiz periyodu ortaya çıkaran mekanizmalar

KSP spinal inhibitör refleks olarak kabul edilmekte ve mekanizmalarıyla ilişkili çalışmalar sonucunda çeşitli teoriler öne sürölmektedir.

2.2.6.3.1.2.KSP afferentleri

KSP afferentlerinin afferent komponentinin ince miyelinli sinirler olduğuna dair kanılar vardır. KSP ‘yi uyararak için yüksek stimulus yoğunlukları gerekir, bu da A-delta lifleri ile uyumludur (82).

Yine sessiz period oluşumunun pluri ve supra segmental olduğu ve üst ekstremitelerde somatik A-delta liflerinin fonksiyonunu gösterdiği bildirilmektedir (79).

DSAP (duysal sinir aksiyon potansiyeli) ve SEP elde edilemeyen duysal nöropatisi olan hastalarla yapılan bir çalışmada normal KSP 'ler ölçülmüştür. DSAP ve SEP kalın çaplı liflerin fonksiyonunu yansıtmakta, böylece KSP oluşumunda kalın çaplı liflerin önemli bir katkısı olmadığı görülmektedir (83).Yine iskemi ile kalın liflerin blokajı yapılmış, ancak bu blokajın KSP 'yi ortadan kaldırmadığı görülmüştür (82).

Yapılan bir çalışmada düşük eşikli KSP'nin üst ekstremitelerde için latansı 80-90 msn ve süresi 12-25 msn arasında olduğu, çabuk habituasyon gösterdiği ve kalın miyelinli liflerin fonksiyonunun engelleyen turnike iskemi metodu ile bloke edilebildiği bildirilmiştir (84).

Bu bilgiler ışığında KPS oluşumunda ince liflerin yanısıra kalın liflerin de bu inhibisyona katkı sağladığına dair bulgular mevcuttur (81).

2.2.6.3.1.3.KSP düzenleyen santral nöral yollar

İnhibisyonun spinal seviyede nasıl meydana geldiğinin fizyolojik mekanizması halen anlaşılamamıştır. A-delta liflerinin uyarımı ile elde edilen KSP'de α - motor nöronlar üzerindeki inhibisyonun presinaptik mi yoksa postsinaptik mi olduğu araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda santral işleme zamanının kısa olması, KSP sırasında F yanıtı ve H refleksinin kaybolması KSP'nin postsinaptik inhibisyonla ortaya çıktığını göstermektedir (82, 85, 86). Spinal motor nöronların postsinaptik inhibisyonu, kortikospinal yolun doğrudan presinaptik inhibisyonu, kortikospinal sinyalleri spinal motor nöronlara ileten spinal ara nöronların presinaptik ve postsinaptik inhibisyonu gibi hipotezler öne sürülmektedir (86, 87, 88).

Düşük şiddette stimulyasyonla A-beta lifleri uyarılarak bir KSP elde edilebilir. Ancak ağırlı bir uyarı ile yüksek eşikli A-delta liflerinin uyarılması halinde, beraberinde A-beta lifleri de uyarılarak KSP'ler üretilir. Sonuçta daha belirgin ve stabil olan A-delta afferentli KSP baskın olarak kendini gösterir, A-beta kaynaklı KSP ise maskelenir (81).

Tablo 6. A-delta ve A-beta liflerinin oluşturduğu KSP'lerin farklı özellikleri.

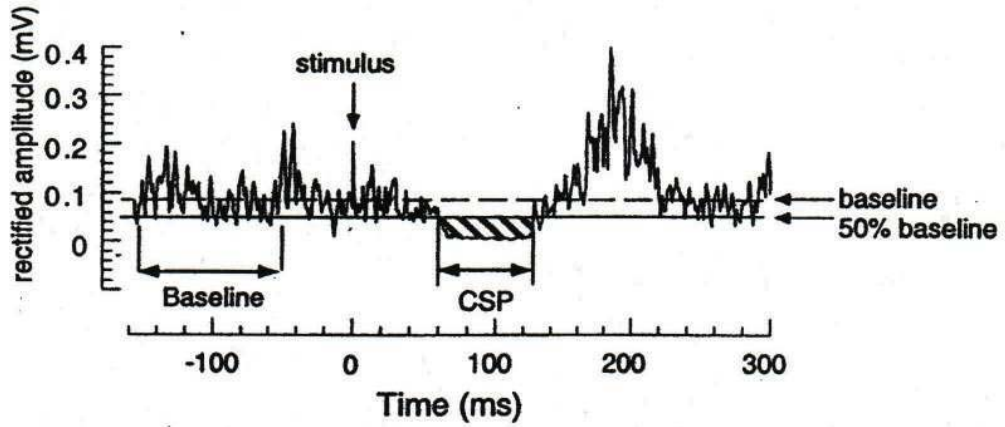
A-delta (Grup III)		A-beta (Grup II)	
Çapı	2-5 µm	6-12 µm	
İletim Hızı	Yavaş (10-30 m/sn)	Hızlı (30-70 m/sn)	
Uyarı eşiği	Yüksek	Düşük	
KSP Latansı	Uzun	Daha uzun	
KSP Süresi	Uzun	Daha kısa	
Refleks Arkı	Oligosinaptik	Polisinaptik	
İnhibisyon	Postsinaptik (muhtemel)	Presinaptik (muhtemel)	
Habitüasyon	Dirençli	Çabuk habitue	
Santral zaman	Kısa (15 msn)	Uzun (55 msn)	

2.2.6.3.1.4. Kutanöz sessiz periyot elde etme yöntemleri

Kutanöz sessiz periyod, standart EMG cihazı kullanılarak kolaylıkla elde edilebilir. Sinir iletim çalışmaları yapmak için kullanılan yüzeysel elektrotlar, parmak veya ayaktaki kutanöz sinirleri uyarmak için kullanılabilir. Stimulus için üst ekstremitede parmak duysal sinirleri, alt ekstremitede plantar ve sural sinirler kullanılışlıdır. Kayıt yeri olarak da üst ekstremitede tenar-hipotenar kaslar, alt ekstremitede ise tibialis anterior kası kullanılışlıdır (81).

Kişi orta düzeyde kuvvetli, sabit bir kontraksiyonu sürdürmekte iken elektriksel şok verilir, duysal eşik belirlenir. Duysal eşik bireyin stimulusu hissettiği en düşük değerdir (yaklaşık 2-3 mA). Her bir stimulus 0.2-0.5 msn süreyle ve duysal eşğin 8-15 katı şiddette verilir (89, 90).

Elde edilen traselerin ortalamaları alınarak KSP latans ve süresi belirlenir. KSP başlangıç ve bitişi için bazal aktivitenin %50-80 azaldığı ve arttığı noktalar esas alınarak hesaplama yapılabilir. EMG'deki sessizlik tam olmadığı zaman tek tek trase ölçümlerinde sorun olur. Bu durumda, traselerin averajlanması ve rektifikasyonu, EMG'deki temel aktiviteye göre düşüşün daha iyi incelenmesini sağlar (91).



Şekil 4. On adet düzeltilmiş EMG trasesinin ortalamasından elde edilen bir ölçüm örneği (81).

2.2.6.3.1.5. Üst ve alt ekstremitelerde kutanöz sessiz periyod çalışmaları

Üst ekstremitelerde parmakların stimülasyonu ile uyarılan KSP, el intrinsek kaslarında güçlü bir etkiye sahiptir. İşaret parmağın stimülasyonu ile elde edilen bir çalışmada, KSP kas dağılımı haritalandırılmış, kontrateral tenar kasları da kapsayacak şekilde, tenar ve hipotenar kaslarda güçlü bir inhibisyon olduğu bildirilmiştir (89). Yine başka bir çalışmada parmağın stimülasyonu ile, üst ekstremitelerde kaslarında, distale inildikçe latansı daha da uzayan KSP 'ler elde edilmiştir (78). El kaslarında KSP üreten kutanöz bölgeler başlıca parmaklar, el ve distal ön koldur. Bu bölgede parmaklardan herhangi birinin veya kutanöz sinirlerin stimülasyonunun ipsilateral tenar kaslarda benzer latans ve büyüklükte KSP ortaya çıkardığı gösterilmiştir.

Ancak lateral kol derisinin stimülasyonunun tenar ve proksimal kol kaslarında KSP'leri uyarmadığı gösterilmiştir (81). Üst ekstremitelerde sağlıklı insanlarda yapılan KSP çalışmalarında farklı değerler bulunmuştur. Bu farklılıklara bakıldığında uygulanan stimülusun şiddeti, her laboratuvarın teknik farklılıkları, stimülus süresi gibi bazı teknik farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (78).

Alt ekstremitelerde yapılan KSP çalışmalarında plantar ve sural sinirler stimüle edilmiş, soleus ve anterior tibial kaslarda KSP'ler elde edilmiştir (89). Plantar sinirin stimülasyonunun sural sinir stimülasyonundan 20 msn daha uzun latanslı KSP'ler ürettiği gösterilmiştir (92). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, lateral femoral kutanöz sinir uyarımı ile vastus medialis kasında oluşan KSP değerlendirilmiş ve

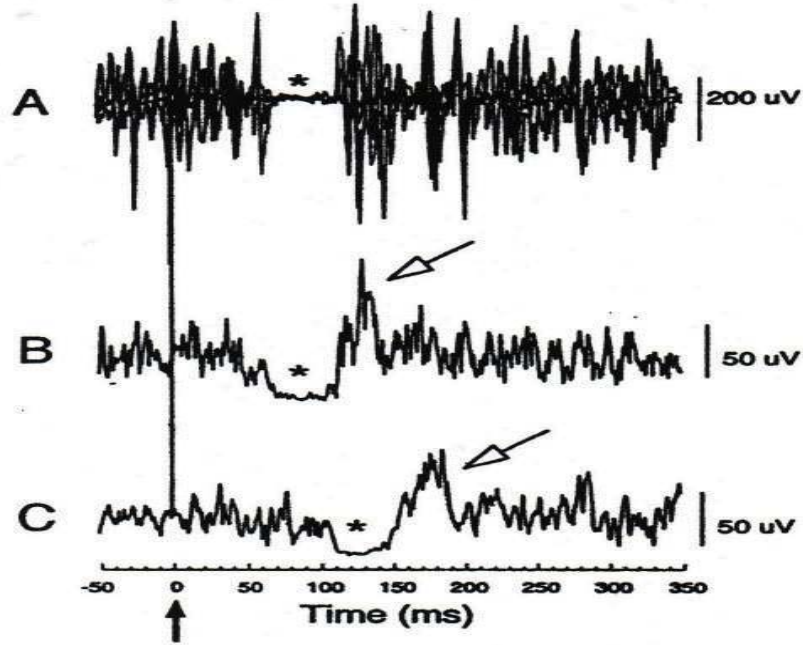
meralgia paresthetica hastalarında KSP'nin latansında uzama, süresinde kısalma gözlenmiştir (93).

Tablo 7.Yapılan bazı çalışmalarda alt ekstremitelerden elde edilen KSP süreleri ve latans

Kayıt yeri	Stimulus yeri	KSP latans (msn)	KSP süre (msn)	n	Araştırmacılar
SL	Sural	90-100	40-50	2	Logigian, 1986 (78)
GK	Sural	93, 7 (10, 8)	47 (11, 4)	8	Uncini A, 1991 (89)
AT	Sural	97 (13)	bildirilmemiş	12	Syed N.A, 2000 (94)

Tablo 8.Yapılan bazı çalışmalarda üst ekstremitelerden elde edilen KSP süreleri ve latans

Kayıt yeri	Stimulus yeri	KSP latans msn	KSP süre msn	n	Araştırmacılar
APB	El 2. parmak	71-92	31-66	5	Leis A. A, 1992 (83)
		74.7 (8.1)	44.9 (10.6)	15	Kaneko K, 1997 (95)
		80	30-50	6	Floeter M. 1998 (96)
		70.5 (6.9)	55 (8.2)	5	Corsi F. M, 2002 (97)
		72.3 (9.8)	58.1 (15.8)	9	Stetkarova, 2001 (98)
		74.8 (7.0)	33 (4.2)	12	Rossi P, 2003 (99)
		43 (5)	87 (15)	20	Kofler M, 2003 (100)



Şekil 5. Normal bir insanda el (A, B) ve bacak (C) kaslarındaki kutanöz sessiz periyodlar. Beşinci parmağın duyu eşliğinin 15 katı uyarılması sonucu abduktor pollicis brevis kasından kaydedilen EMG trasesi. Beş trase ortalaması alınmıştır. KSP görsel olarak da kolayca görülebilir (asteriks) (A). On adet trasenin ortalaması alınmıştır. Alınan bu ortalama (rektifikasyon), KSP esnasındaki EMG supresyonunun derinliğini ve Şekil-2'de gösterildiği gibi postinhibitor fasilitasyonun ölçümünü sağlar (B). Sural sinirin duyu eşliğinin 15 katı kadar uyarılması sonucu tibialis anterior kasında kaydedilen KSP görülmektedir (C) (81).

2.2.6.3.1.6. Kutanöz sessiz periyodun klinik kullanımı

Travmatik brakial pleksusu yaralanmalarında KSP kullanılabilir. Farklı duysal köklerden inerve edilen kas seçilir, KSP elde edilemiyorsa, stimüle edilen parmak düzeyinde avülsiyona işaret edebilir. Başparmak veya işaret parmağının uyarılması ile tenar veya hipotenar kaslardan elde edilen KSP üst trunkus ve C6 duysal kök bütünlüğünü test etmektedir. Öte yandan orta parmağın uyarılması ile elde edilen KSP orta trunkus ve C7 nin bütünlüğünü, 5. parmağın uyarılması ile elde edilen KSP alt trunkus ve C8 T1 köklerini değerlendirmektedir (101). Karsinomatoz nöropatisi olan hastalarda KSP elde edilemediği bildirilmiştir (102).İdiyopatik duysal nöronopati, Friedreich ataksisi ve abetalipoproteinemi gibi kalın lif nöropatilerinde genellikle normal KSP'ler saptanmıştır (89, 103).Küçük lif etkilenmesinin değerlendirilmesinde objektif bir parametre olduğu belirtilmektedir (94).

Diyabetik hastalarda KSP'nin değerlendirildiği bir çalışmada küçük lif etkilenmesi olan diyabetik hastalarda KSP süresinin küçük lif etkilenmesi olmayanlardan daha kısa olduğu bildirilmiştir (104). Herediter duysal ve otonom nöropatili bir hastanın tek parmağı uyarıldığında el kaslarında KSP ortaya çıkarılamamış, iki parmağın uyarılması ile gecikmiş ve kısalmış olarak elde etmişlerdir (97).Huzursuz bacak sendromunda ince lif tutulumunun araştırıldığı bir çalışmada; KSP sürelerinin hasta grubunda uzun olduğu, latanslarında ise bir farklılık olmadığı ortaya konmuştur (105).Karpal tünel sendromlu hastalarla yapılan bir çalışmada, KSP latansı hasta grubunda, normal gruba göre anlamlı uzama saptanmış, ancak süreleri arasında bir farklılık gözlenmemiştir (106).Parkinsonlu 14 hastada uzamış KSP'lerin levadopa tedavisi ile düzeldiğini saptanmıştır. Pullman ve arkadaşları ünilateral el distonisi olan 11 ve parkinsonlu 7 hastada her iki ekstremitel el kaslarında KSP süresinin uzadığını bildirmişlerdir. KSP latansının ise hastalar ve kontroller arasında anlamlı bir farklılık göstermediğini belirtmişlerdir (91, 107).

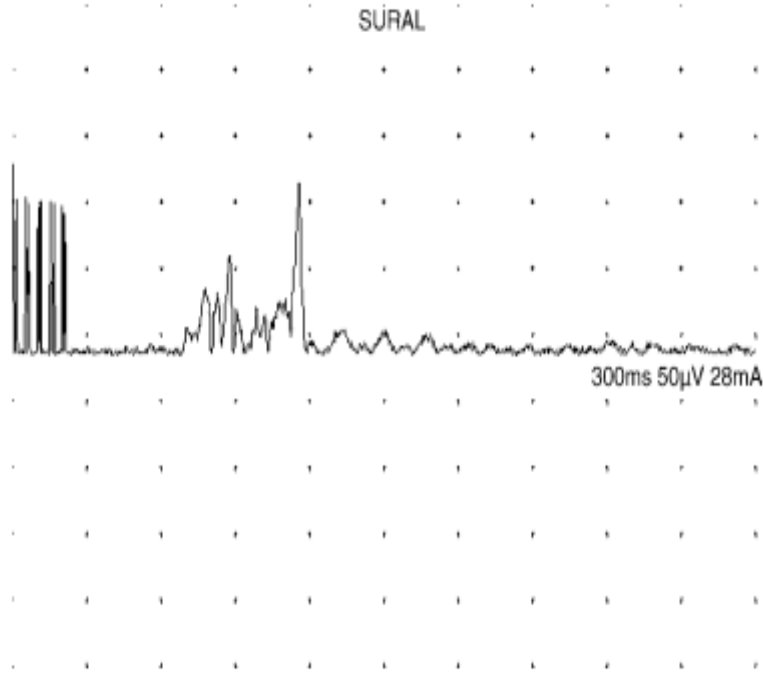
Siringomiyeli spinal kordun arka boynuzunda komplet hasara ya da kavitasyona yol açtığında KSP 'un elde edilemediği görülmüştür. Unilateral ağrı, ısı kaybı ile normal SEP ve MEP (motor evok potansiyel) 'leri olan 4 siringomyeli hastayla yapılan bir çalışmada, etkilenmiş tarafların daha kısa süreli KSP'leri olduğu saptanmıştır (98).

2.2.6.3.2. Alt ekstremite fleksiyon refleksi

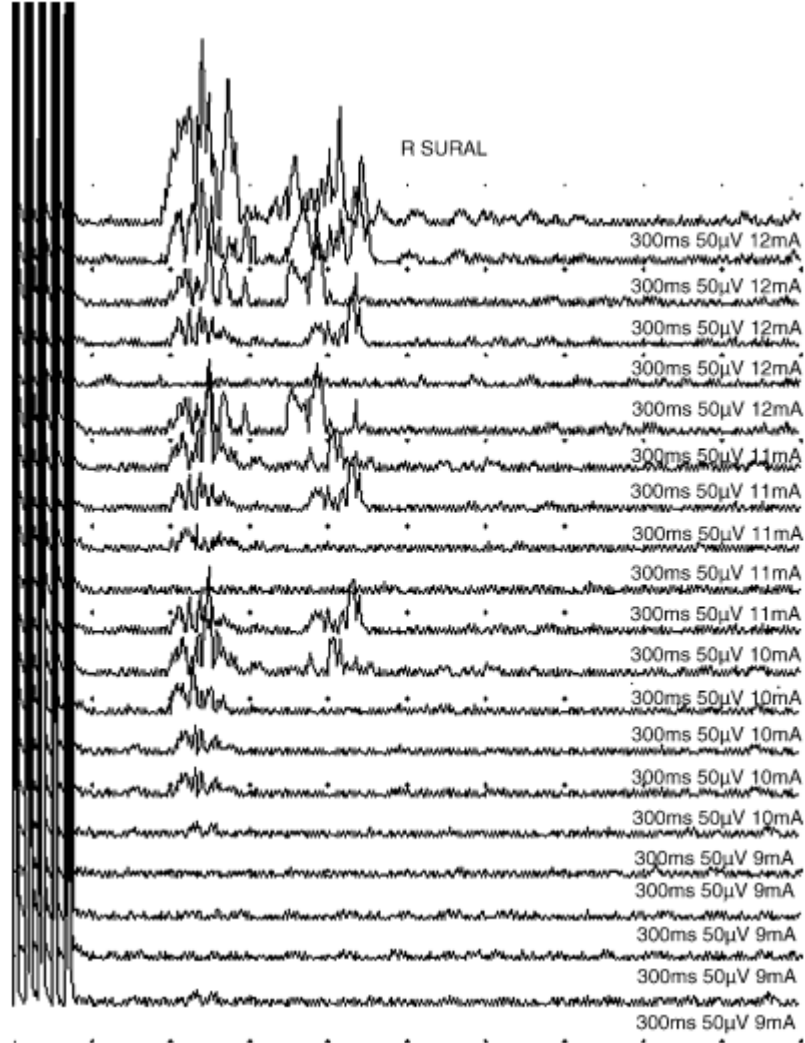
Spinal refleksler miyotatik ve fleksör refleksler olmak üzere ayrılır. Fleksör refleksi ağırlı uyarılar ortaya çıkardığı için, geri çekme refleksi, yüzeysel refleks, deri ve mukoza refleksi, nosiseptif refleks, ekstroseptif refleks olarak da bilinir (79). Ağrının objektif ve stabil bir şekilde ölçülmesi için çeşitli nörofizyolojik yöntemler araştırılmıştır. Bunlar arasında RIII refleksi olarak da bilinen nosiseptif fleksör refleksi, uyarımla indüklenen, göreceli stabil fizyolojik yanıtlar olan stabil reflekslerden biridir (108).

Üst ekstremitede bu refleks çok zayıf bir şekilde görülmesine karşın, insanlarda alt ekstremite fleksiyon refleksi (LLFR) ve hayvanlarda arka pençe fleksiyon refleksi yaygın olarak görülmektedir (109). Bu refleksin başlıca görevi beden ve dokular için zararlı olabilecek herhangi bir dış veya iç etkene karşı organizmayı zararlı uyarıdan kaçırarak uyarıdır.

Fleksör refleksler, miyotatik reflekslere göre polisaptik ve plurisegmental karakteriyle farklılık gösterir (79, 109). Ayrıca fleksiyon refleksleri yürüme sırasında ayağın yere basma ve kalkma ardışık devinimlerini sağlar. Alt ekstremitede sural sinirin veya posterior tibial sinirin dış malleol arkasından bipolar elektrotlarla uyarılması belirli bacak kaslarında çok net ve stabil yanıtların ortaya çıkmasına yol açar. Bu şekilde bir yanıt normal bireylerde de elde edilebilir (110). RII refleksi olarak adlandırılan değişken, erken çifte patlama olarak ortaya çıkar. Geç daha büyük ve sabit olan öge ise RIII refleksi olarak adlandırılır. LLFR (genel olarak sural /tibial sinirinin uyarılması ile ve iki başlı tibial /femoris ön kasın kayıtlarından yola çıkılarak elde edilir (109). Dokunmayla uyarılan kısa latanslı (50-70 msn), düşük eşikli (5mA) refleksi RII refleksidir. Ağrı ile uyarılan, uzun latanslı (90-150 msn), yüksek eşikli (10mA) refleksi ise RIII refleksidir (111).



Şekil 6. Sağlıklı bir yetişkinin iki başlı femoris kasının kısa başındaki fleksiyon refleks tepkisinin EMG kaydı. (109).



Şekil 7.Sağlıklı bir yetişkinde fleksiyon refleksin geçici özeti (109).

Tibial sinirin hem bilek, hem de popliteal fossadan uyarımı ile uyluk arka lojunda biceps femoris kası lateral başında her iki uyarımda ortaya çıkan fleksör yanıtlar görülür. Bu şekilde normal bireylerin hepsinde kolaylıkla bu reflex elde edilir. Fleksör refleksler mental görev, stres, ağırlı uyarın, dikkat gibi çeşitli tüm supraspinal aktivitelere etkilenir. Total spinal kesilerde bile gösterilmesi, spinal refleks olduğunun kanıtıdır (79).RIII ölçümlerinin günün belirli zamanlarında yapılması tavsiye edilir (sabah 9 ve 11 arası gibi). Ayrıca farklı laboratuvarlarda LLFR eşğini ölçmek için değişik metotlar kullanılmıştır.

Fleksör refleksler küçük çaplı Adelta liflerinin aktivasyonu sonrası ortaya çıkar. İnsanlarda RIII ögesi A-delta aktivasyonu yüzündendir (112, 113).İpsilateral sural

sinirin elektrik uyarısına tepki olarak ortaya çıkan femoris bicep (iki başlı) kasından kaydedilen fleksor refleksi örneği; hızlı ve yavaş reflekslerin birleşimidir ki miyelinli A-fiberler ve miyelinsiz C-fiberler tarafından aracılık edilirler (114, 115).

Nosiseptif fleksiyon refleksi, klinikte analjezik nörostimülasyonun spinal nosiseptif refleksi ark üzerine etkisini değerlendirmede, santral kökenli ağrılarda, santral ve periferik analjezinin etkisini göstermede, kronik ağrı çalışmalarında kullanılmaktadır. EFNS (European Federation of Neurological Societies) araştırmasında belirtildiği gibi RIII refleksi yaygın olarak bütün nosiseptif reflekslerde kullanılır ve hastalığın tedavisinde en etkili yol olarak ortaya çıkar. Ancak klinik ortamda RIII refleksin nöropatik ağrıyı değerlendirmesi için kullanımı hala sınırlıdır. EFNS çalışmaları RIII refleksini tedavi etkinliğini belirlemede en güvenilir nosiseptif refleksi olarak tavsiye etmektedir (109, 116).

Desendan antinosiseptif yollar, migren ve diğer primer baş ağrılarında kullanılmaktadır. RIII refleksi çeşitli baş ağrısı sendromlarında test edilmiştir. 24 migren, 17 kronik gerilim tipi baş ağrısı ve 20 sağlıklı bireyin karşılaştırıldığı bir çalışmada RIII refleksi ölçü yapılmış, endojen supraspinal ağrı modülasyon sistemlerinde bozulmanın primer baş ağrılarında santral sensitizasyon gelişmesine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Amitriptilin sonrası tedavi etkisi ölçülmüş, kronik günlük baş ağrılarında refleksi eşiklerinde amitriptilin ve serotonerjik ajanların refleksi eşiklerinde önemli artışa neden olduğu saptanmıştır (117). Yine 53 kronik ağrılı hastanın patofizyolojik ve fizyolojik belirteçlerine bakılmış (12 nöropatik ağrı, 12 idiyopatik ağrı, 11 miks ağrı, 9 myofasial ağrı, 9 baş ağrısı), ağrı eşik, ağrı toleransı, RIII refleksi eşiklerinde ağrısı olan ve olmayan gruplar arasında fark bulunamamıştır. 12 parkinson, 10 sağlıklı birey karşılaştırılmış, levodopanin parkinson hastalarının RIII eşiklerinde önemli artış saptanmıştır. Parkinson hastalarını off dönemlerinde RIII refleksi eşiklerinde azalma, objektif ağrı algılamasında bozukluktan kaynaklandığı belirtilmiştir (118). RIII refleksi epileptik hastalarda, obesitede, hipotiroidi, şizofroneni, nevrotik hastalarda tedaviye cevabı değerlendirmede ve birçok hastalıkta kullanılmıştır. LLFR'nin bir çok açısı yaygın bir şekilde araştırılmasına rağmen, RII ögesi, nöropatik ağrıda klinik RIII refleksinin kullanımı tam olarak gün ışığına çıkmamıştır. LLFR çalışmaları onun klinik ve farmakolojik ağrı değerlendirmesi için kullanışlı bir araç olduğunu göstermiştir (109).

2.2.6.4.Mikronörografi

Mikronörografi tungstenden yapılmış, oldukça ince özel bir elektrotla periferik sinir gövdesi içine girerek, doğrudan sinir lifi elektriksel kayıtlamalarına izin veren bir yöntemdir (119, 120).Mikronörografi duysal sinir içine yerleştirildikten sonra nosiseptörlerin uyarımı ile A delta ve C liflerinden, ağrıya özel sinyaller alınabilir. Standart EMG yöntemlerinden farkı;miyelinsiz veya az miyelinli duysal sinir lifleri hakkında bilgi verebilmesidir.

Mikronörografi bütün periferik sinir liflerinin fizyolojisi hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır . İntranöral mikrostimulation uygulamak, periferik sinir liflerindeki hareketler ve ağrı algısı arasında direkt bir bağlantı sunabilir ;ancak bu tartışmalı bir konudur.

Geleneksel sinir çalışmalarının aksine, sadece birleşik sinir aksiyon potansiyellerini kaydedebilirler. Mikronörografi tek seferde bireysel aksiyon potansiyellerini ayırd edebilir ve periferik sinir liflerini tanımlar. Persistan sinir hasarı ile ilgili herhangi bir rapor yoktur ve tekniğin yan etkilerini araştıran prospektif çalışmalar tamamen güvenli olduğunu göstermiştir. Mikronörografi zaman kaybı ve uygulaması zor bir işlemdir ve uzman bir hekim ile iş birliği yapan bir hasta gerektirir. Bu nedenlerden dolayı bu teknik nöropatik ağrı hastalarında çok sık kullanılmaz .Ancak son teknik ve yazılım gelişmeleri bu çalışmaların sayısında artışa neden olmuştur. Sağlıklı deneklerde herhangi bir normatif veri yoktur ve yayınlanan raporlar grup karşılaştırmalarıdır .Haanpaa ve arkadaşlarının 2011 yılında yayınladıkları nöropatik ağrı değerlendirme kılavuzunda ;nöropati hastalarında mikronörografi, rutin bir değerlendirme prosedürü olarak önerilmemektedir. Ancak nöropatik ağrı semptomlarının gelişiminde eş zamanlı ektopik aktivitenin frekansı ve patopsikolojik rolünün anlaşılması için seçilmiş gruplarda çok fazla kayıt elde edildiğinde kullanılması tavsiye edilmektedir . Ayrıca periferik nosiseptörlerde ektopik kuvvetin azaltılmasında yeni birleşimlerin etkisini değerlendirmek için insan farmakolojik çalışmalarında bu tekniğin kullanılmasının faydalı olacağı belirtilmektedir (121).

2.2.6.5.Somatosensorial uyarılmış potansiyeller

Somatosensorial uyarılmış potansiyeller (SEP), periferik duysal yada mikst sinirin elektriksel uyarımı sonrası, spinal kord, pleksus ve beyinden saçlı deri üzerinden

kaynaklanan potansiyellerin kaydedilmesidir. Böylelikle arka kordon, nukleus kuneatus ve grasilis, talamus ve somatosensorial korteksin değerlendirilmesi mümkün olur (122).Belli dermatomal alanlar, deri üzerinden uyarılarak dermatomal SEP elde edilebilir (123).

Üst ekstremitede duysal ve mikst sinir elektriksel uyarımıyla Erb noktası, servikal omurga ve kontrilateral somatosensorial korteks üzeri saçlı deriden kayıtlamalar yapılmaktadır. Alt ekstremitte için sinir trasesi üzeri, lomber omurga ve kafada saçlı deri üzerinden kayıtlamalar yapılır. Elde edilen yanıtlar 1 mikrovolttan küçük olduğu için averajlama yapılır. SEP arka kordon ve kalın liflerin fonksiyonu hakkında bilgi vermektedirÖr:spinalamik yol hasarı gibi ağrı, ısı kaybının olduğu durumlarda, santral ağrılı olgularda SEP normal olarak saptanmıştır (4, 122).Nöropatik ağrılı hastalarda SEP değişikliklerinin santral sensitizasyon hipotezini desteklediği düşünülmektedir (124).

2.2.6.6.Lazer uyarılmış potansiyeller

Lazer uyarımı seçici olarak yüzeysel deri tabakalarındaki Adelta ve C serbest sinir sonlanmalarını uyarabilir. Lazer stimülatörle, geç ve ultra geç lazer uyarılmış potansiyeller elde edilmektedir. Geç lazer uyarılmış potansiyeller Adelta, ultra geç lazer uyarılmış potansiyeller ise C lifi nosiseptif aktivitesini gösterir. Geç lazer uyarılmış potansiyellerin periferik nöropatiler, trigeminal nevralji, siringomyeli, multipl skleroz, iskemik inme gibi periferik ve santral nosiseptif yollardaki hasarların gösterilmesinde güvenilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir (70).

Lazer uyarılmış potansiyellerin nöropatik ağrılı hastalarda nosiseptif ağrı yollarının değerlendirilmesinde kullanışlı bir metot olduğunu belirten çalışmalar vardır (125, 126).Sensorial nöropatili hastalarda yapılan bir çalışmada lazer uyarılmış potansiyellerin küçük lif fonksiyonlarını değerlendirmede güvenilir ve hassas bir tanı aracı olduğu saptanmıştır (127).Ağrılı nöropatilerin tanısında lazer uyarılmış potansiyellerle cilt biyopsisi arasında da bir korelasyon saptanmıştır (128).Nöropatik ağrı değerlendirmesi üzerine yapılan önceki EFNS rehberi ve Uluslararası Klinik Nörofizyoloji Federasyonu önerilerine göre lazer-uyarılmış potansiyeller subkortikal nosiseptif yolların fonksiyonunu değerlendirmek için kolay ve güvenilir bir nörofizyolojik metottur. 2003'ten beri 8 yeni çalışma nöropatik ağrı hastalarında A-

delta lif yollarını incelemiştir. Bu çalışmalardan 4 tanesi lazer-uyarılmış potansiyelleri, 2'si yeni bir teknik olan kontakt ısı uyarılmış potansiyelleri, ve 2'si yüzeysel terminallerin (küçük-diameter afferentler) öncelikli aktivasyonunu sağlayan yüzey ortak merkezli elektrot tarafından temin edilen uyarılmış potansiyelleri kullanılmıştır (129, 130, 131).

Genel olarak bütün teknikler kontrollerle ya da kontralateral taraf ile karşılaştırıldığında önemli duyuşsal anormallikler ortaya çıkarmışlardır ve bir çoğu ağrı ve diğer laboratuvar ölçümleri ile ilgili önemli bağlar ortaya koymuşlardır ; intraepidermal sinir fiber yoğunluk ölçümü gibi. En iyi dört çalışmanın kümelenmiş analizi kontrol grupları ile karşılaştırıldığında önemli farklılıklar ortaya koymaktadır. 133 kontrol grubunda ve 142 duyuşsal nöropati yada postherpetik nevralji (PHN) hastalarıyla yapılan çalışmada %83 spesifite ve %64 sensitivite saptanmıştır (130, 131).2011 yılında yayınladıkları nöropatik ağrı değerlendirme kılavuzunda, pahalı olmasına rağmen lazer uyarılmış potansiyeller nöropatik ağrı hastalarında A-delta lif subkortikal yolların fonksiyonunu değerlendirmede oldukça kullanışlıdır. C-lif yollarını ölçmek için uyarılmış potansiyeller ile ilgili kanıtların henüz öneride bulunak için yetersiz kaldığı belirtilmektedir (121).

2.2.6.7.Otonom sinir sistem değerlendirilmesinde elektrofizyoloji

Sempatik deri yanıtları, kantitatif sudomotor akson refleksi testi (QSART), termoregulator ter testi, kardiyovasküler otonom fonksiyon testleri, otonom fonksiyonları değerlendiren testlerdir (132).

Sempatik deri yanıtları (SDY), dışardan gelen veya vücutta oluşan beklenmeyen bir uyarana cevap olarak deride oluşan geçici elektriksel potansiyel değişikliğinin kaydı olarak tanımlanır. SDY somatosempatik reflekslerle sempatik sudomotor fonksiyonları yansıtan testlerdir. Periferal sempatik kolinerjik (sudomotor) fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılır (133, 134, 135). Polisinaptik bir reflekstir. Değişik kökenli afferent girdilerle aktive olur.

SSR nin efferent son yolu pre ve postganglioner sempatik sudomotor otonomik liflerdir. Sempatik sinir liflerinin nöral çıktısı ile ter bezleri aktive olur. Görsel, işitsel, taktil, termal somatosensöriyel ve viseral afferentler SSR'nin afferent kolunu,

küçük miyelinli ve miyelinsiz C lifleri efferent kolunu oluşturmaktadır. Afferent iletimde kalın lifler ön planda yer almakta efferent kolu ise küçük lif fonksiyonunu daha iyi yansıtmaktadır.

SSR latans değerinin içine;afferent sinir iletimi sentral gecikme zamanı ve preganglionar-postganglioner efferent liflerdeki sempatik efferent iletim zamanı dahildir. C liflerinin iletimi ve ter bezlerinin aktivasyon zamanı eldeki ve ayaktaki SSR ler için latansın %95 ini yapar. 3 tipte SSR morfolojisi vardır: P tipi, M tipi, N tipi. P tipinde ağırlıklı pozitif defleksiyon egemendir. N tipinde negatif defleksiyon, M tipinde ise negatif ve pozitif defleksiyonlar nerdeyse eşit ölçüde ortaya çıkar.

SSR' lerin latans ve amplitüdüleri yaş, ısı, ilaçlar gibi faktörlerle değişebilir. Düşük ısıda SSR latansı uzar ve amplitüdü ufalır (79).

Progresif otonomik yetmezlik sendromlarında, termoregülasyonun etkilenebileceği hastalıklarda, otonomik veya küçük lif tutulumu olan periferik nöropatilerde ve distal küçük lif nöropatilerinde tanı değeri vardır. Avuç içi ve ayak tabanı derisinde ani, kalıcı olmayan uyanlarla ortaya çıkan elektrik potansiyel kaydedilir. Yanıtın latansından çok amplitüdü önemlidir. Efferent iletimi küçük miyelinsiz C liflerinden oluşan sudomotor yollar oluşturur. SDY yaşa bağlı olarak değişir. Normalde 60 yaş altında tüm el ve ayaklarda elde edilirken, 60 yaş üstünde ayakların % 50'sinde, ellerin ise % 73'ünde elde edilir. Diyabetiklerde anormallığı %66-83 oranında, distal küçük lif nöropatisinde de % 10 oranında görülür. Diyabetik nöropatide distal sempatik disfonksiyon ve vagal testlerdeki bozukluklarla korele olduğu saptanmıştır. Özellikle diyabetik nöropatide oluşan sempatik disfonksiyonun araştırılması için değerli bir test olduğu konusunda görüş birliği vardır (133, 135).

Diyabetiklerde yapılan bir çalışmada, SDY'nın diyabetik polinöropatide küçük lif etkilenmesinin erken bir bulgusu olduğu bildirilmiştir (137).

Semikantitatif, hızlı ve kolay bir yöntem olmasına rağmen, latans ve amplitüd değerlerinin analizi sık değişkenlik gözlenmesi nedeni ile çok anlamlı değildir. Avantajı her EMG aletiyle kolayca yapılabilmesidir. Duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Kolayca habitüe olması, stimulusun tipi, yaş, cinsiyet, deri ısısı, mental stres ile değişebilmesi dezavantajlarıdır (138).

QSART, nöropatik ağrılı olgularda en yararlı otonomik testtir. Tekrarlanabilir, duyarlıdır. QSART ile direk olarak ter bezlerini uyaran asetilkolin iyonoforezi ile postganglionik sempatik sudomotor fonksiyon değerlendirilmektedir (139). Ter bezlerinin uyarılması ile oluşan ter miktarı ön kol mediali, ayak dorsali, bacak distal veya proksimalinden sudorometre denilen cihaz ile ölçülür (52). Küçük lif nöropatisinde duyarlılığı %80 olarak bulunmuştur (140). QSART'ın her merkezde bu ekipmanın temin edilememesi, bu testi uygularken özel ve pahalı bir ekipman gerekmesi, zaman alıcı bir tetkik olması, terlemeyi etkileyen ilaç kullanımına bağlı olarak etkilenmesi dezavantajlarıdır.

Kardiyak otonomik testler parasempatik aktiviteyi göstermekte değerlidir. Basit ve güvenilir testlerdir. Ancak bir kalp hastalığı varsa bunun dışlanması gerekmektedir. Kardiyovasküler otonom testler valsalva manevrasına, tilt testine ya da derin soluk alma verme sonrasındaki kardiyak yanıtların değerlendirilmesini içermektedir (141).

Sudomotor aktiviteyi değerlendiren diğer testler termoregulator test ve silastik deri testidir. Termoregulator testte nem ile renk değiştiren bir madde olarak mısır nişastası kullanılır. Sıcağa maruziyet sonrası vücuttaki terleme paterni izlenir. Testin sensitivitesi yüksek olup özellikle ince lif nöropatilerinde görülen distal terleme fonksiyon bozukluklarının belirlenmesinde etkilidir. Silastik deri testinde ise pilokarbin ile terleme uyartılarak silastik madde üzerinden ter damlaları toplanarak değerlendirilir (142).

2.2.7. Kantitatif duysal test

Hastaya verilen vibrasyon, sıcak ve soğuk algılarına ait eşiklerin çeşitli bilgisayar algoritmaları kullanılarak karakterize edilmesi sayısallaştırılmasını amaçlayan bir yöntemdir. Kantitatif duysal test (KDT) son zamanlarda giderek artan şekilde klinik nöropatik çalışmalar ve sıcak, soğuk, vibrasyon dokunma duyularının ağrı için duysal eşiklerinin ölçülmesinde kullanılmaktadır. Bu teknoloji ile spesifik lif fonksiyonları değerlendirilebilir (143).

Değişik duysal modaliteleri değerlendirerek, hem kalın çaplı (vibrasyon, elektriksel akım eşikliği), hem de küçük çaplı lifler (ağrı, ısı duyumu) hakkında bilgi

verebilir . NA da nosiseptif yolların değerlendirilmesinde termal eşik ölçümleri yapılmaktadır. Uyarıya 30-34 °C ile başlanır, ısı uyanları belli aralıklarla verilir. 0-50 °C 'de sabit kalınır. Uyarı sonrası yine başlangıç düzeyine gelinir (144).Asemptomatik hastalarda anormal KDT eşikleri subklinik sinir hasarını akla getirmelidir. Tanıda olduğu kadar tedavi etkinliklerinin takibinde de KDT yararlı olabilir (144).Erken diyabetik polinöropatiyi saptamada ya da tedavinin izleminde yararlı olduğu saptanmıştır (145, 146).

KDT, LANSS skalası ile 12'den fazla puanı olan büyük olasılıkla nöropatik ağrı tanısı alanlarda termal algı anormalliklerinin varlığını göstermekte başarılı bulunmuştur. KDT, ince lif nöropatisi ve nöropatik ağrı tanısında güvenilir ve tekrar edilebilir sonuçlar veren bir testtir. Subjektivite içermesi, periferik ve santral sebepleri ayırmadaki yetersizlikleri nedeniyle nörolojik muayene ve ileti incelemeleri ile birlikte değerlendirilmelidir (147).

EFNS rehberi yayınlandığından beri, çeşitli protokoller ile birlikte KDT kullanan 76 yeni vaka serisi yayınlanmıştır. Bu çalışmalardan 43 tanesi mekanosepsiyon değerlendirmesini, 57 tanesi termosepsiyon değerlendirmesi, 58 tanesi nosisepsiyon değerlendirmesi içermektedir. 30 çalışmada her üç açıda değerlendirilmiştir. Böylece KST hala nosiseptif testi içeren, yani kalın lif fonksiyonu dışarıda bırakan, termal meyilli bir testtir. Daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır ancak o zaman çeşitli QST parametrelerinin farklı hassasiyetleri üzerinde meta-analiz yapılabilir. Yapılan 15 çalışmada, KDT genel olarak küçük lif fonksiyon için iyi korelasyon göstermiş, cilt biopsisi yada uyarılmış potansiyellere karşı onaylanmıştır. Yapılan son çalışmalarda kalın lif fonksiyon için herhangi bir rapor yayınlanmamıştır (121).

2.2.8.Nöropatik ağrı skalaları

Skalaların nosiseptif ağrıyı, nöropatik ağrıdan ayırmada önemli yeri bulunmaktadır. Nöropatik ağrılı hastaların değerlendirilmesinde anamnezde ağrının şiddeti, niteliği, yerleşimi, biçiminin yanında, nöropatik ağrının anormal duyuları olan parestezi, dizestezi, hiperaleji, hiperpati, allodini gibi semptomlar ve ağrının şiddeti, ağrı skalalarının uygulanmasıyla saptanabilir. Böylece subjektif kriterler, ağrının ifade edilmesinde daha objektif şekilde değerlendirilebilir.

Ağrı değerlendirme yöntemlerinin sınıflandırılması

1. Tek boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri
 - a. Görsel analog skala (VAS)
 - b. Sözel tarif skalaları (VDS)
 - c. Sayısal değerlendirme skalaları (NRS)
 - d. Yüz ifadesi skalası (FS)
 - e. Dermatomal ağrı çizimi
2. Çok boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri
 - a. Mc.Gill Ağrı anketi
 - b. LANSS Ağrı anketi
 - c. Dartmouth Ağrı anketi
 - d. Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı
 - e. Karşıt yöntem karşılaştırması
3. Objektif kriterli ağrı derecelendirme yöntemleri
 - a. Davranışsal lmler
 - b. Fizyolojik lmler
 - c. Nrofarmakolojik yöntemler
 - d. Nörolojik lmler

Tek Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

Görsel analog skala (VAS) ;vizüel analog skala, sayısal olarak ölçülemeyen değerleri, sayısal hale getirmek için kullanılan skaladır. 10 cm ‘ lik bir çizginin iki u noktasına değerlendirmek istenen parametrenin iki u tanımını yazılır ve hastadan kendi durumunun bu çizgide nereye uygun olduğunu belirlemesi istenir. Uygulama kolaylığı, testin anlaşılır olması, ölçümün tekrarlanabilmesi ve kısa sürede yapılması testin avantajlarıdır. Ancak hastanın psikolojik durumu, rastgele işaretleyebilmesi ve yaşlılıkta VAS ‘ta yanılıgamlara neden olabilmektedir.

Sözel tarif skalaları (VDS) ;ağrı Şiddeti hafiften dayanılmaz dereceye kadar 4 kategoriye ayrılır. Bunlar ;Şiddetli, orta, hafif ve yok Őeklinindedir.

Sayısal değerlendirme skalaları (NRS) ;skala ağrı yokluğu (0) ile başlanıp, dayanılmaz ağrı düzeyine (100) kadar sorgulanır.

Yüz ifadesi skalası (FS) ;en iyi bilinen yüz ifadesi skalaları Qucher ce Mc Grath skalalarıdır. Mc Grath skalası 9, Qucher skalası ise 6 yüz ifadesini içerir. Hastanın ifadesi yüz ifade görüntüleriyle eşleştirilir ve ağrı skorlanır. Bu skalalar özellikler VAS'ın uygulanamadığı çocuklarda, konuşma sorunu olanlarda ve mental retardelerde rahatlıkla kullanılabilir.

Dermatomal ağrı çizimi;vücutun dermatomlara ayrılmış olarak bulunan kart, hasta tarafından ağrının şiddetine göre aynı rengin farklı tonlarında boyanır. Farklı değerlendirmeler için farklı renkler kullanılır.

Çok boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri

Mc.Gill Ağrı anketi;Ağrının niteliğinin belirlenmesinde, ağrının tanımlanmasında kullanılan bir ankettir. Duyumsal, duygusal ve değerlendirici olmak üzere üç başlık altında toplanan kelimeler kullanılmaktadır. Bu ankette ağrı şiddet skoru ağrısız (0) ile dayanılmaz ağrı (5) sınırları arasında değerlendirilir. Her grup 20 takım ağrı değerlendirici kelimededen oluşur. Hastalar ağrıları ile ilgili takımı seçip, her seçilmiş grupta ağrısını en iyi tanımlayan harfi işaretler. Her grup iki ile altı kelimededen oluşur. Herbir ölçümdeki skor, toplam skoru oluşturur (148).

Leeds Nöropatik Semptomları ve İşaretleri Değerlendirme (LANSS) 5 semptom ve 2 klinik tedaviyi kabul etmektedir . 12 yada daha fazla skor (24 üzerinden) nöropatik ağrı göstergesidir. Bir self-rapor, the S-LANSS aracı ayrıca onaylanmıştır (149). Başlangıç onaylama çalışmasından sonra, LANNS test edilmiş ve %82-%91arası hassasiyet ve %80-%94 arası spesifite gibi değerler ile onaylanmıştır. Türkiye'de geçerlilik ve güvenilirliği Yücel ve arkadaşları tarafından 2004 yılında yapılmıştır (150).

Nöropatik ağrı anketi (NPQ) 12 adet soru içermektedir 10 soru duysal tepkiler ile ilgilidir 2 tanesi ise etki ile ilgilidir (151).NPQ'nın kısa formu benzer ayırd edici özelliklere dair 3 soru sorar (Uyuşukluk, çınlama, dokunmaya tepki olarak ağrı artması) (152). Özel ağrı kliniklerine ağrı teşhisi için başvuran alt grupların üzerinde yapılan araştırma göstermektedir ki nöropatik ağrı ve nöropatik olmayan ağrıyı bu anket ayırabilmektedir (121).Sensivitesi%66.6, spesifitesinin %74.4 olduğu belirtilmektedir (152).

Douleur neuropathique en 4 questions (DN4) semptomlar ile ilgili 7 soru ve klinik tedavi ile ilgili 3 soru sormaktadır . DN4 skorlaması kolay bir araçtır ve toplamda 10üzerinden 4 yada üstü skor nöropatik ağrıyı gösterir. Aynı sonuçlar ile birlikte 7 duyuşal ayırt edici self-rapor aracı olarak kullanılabilir. DN4'ün %83 sensitivitesinin, %90 spesifitesi olduğu gösterilmiştir (153).Fransa'da geliştirilmiş ve onaylanmıştır. Ayrıca 15 farklı dile çevirisi yapılmıştır . İspanyolca ve Tayland dillerinde tamamıyla onaylanmıştır. DN4 hem genel populasyon içerisinde hemde spesifik klinik durumlarda (diabetik nöropati gibi) nöropatik yaygınlığı ölçmek için kullanılmıştır (121).Ülkemizde Çevik ve arkadaşlarının 180 hasta üzerinde yaptığı çalışmada LANSS ve DN4'ün sensitivitesi %95 bulunmuştur (154).

PainDETECT Almanyada geliştirilip onaylanmıştır ve klinik tedavi gerektirmeyen 9 soruluk bir self-rapor anketi ile beraberdir. PainDETECT 22 dile tercüme edilmiştir. 7 adet ağırlaştırılmış duyuşal tanımlayıcı vardır ve kişisel acı örneğinin temporal karakteristikleri ve spatial ile ilgili 2 adet soru vardır (156).Sensitivitesi %85, spesifitesi %80 olduğu belirtilmektedir (155, 156).

ID-pain 5 adet duyuşal tanımlayıcı soru içerir ve bir soru ağrının eklemlerde olup olmadığı ile ilgilidir ayrıca klinik tedavi gerektirmez . Nöropatik ögenin varolma durumunu görüntülemek için tasarlanmıştır ve onaylama çalışmasında %22 nosiseptif grup, %39 mikst grup ve %58 nöropatik grup 3 puandan fazla skor elde etmiştir (121).

En son geliştirilen StEP (the standardized evaluation of pain) isimli test ise özellikle bel ağırlı hastalarda nosiseptif ve nöropatik ağrı komponentleri ayırtetmek üzere geliştirilmiştir. Sensitivitesi %90 'a ulaşmaktadır (18).

2011 yılında yayınlanan nöropatik ağrı değerlendirme kılavuzunda, nöropatik ağrı için teşhis edici bir yaklaşım herkes tarafından kabul görene kadar, görüntüleme aygıtları muhtemel nöropatik ağırlı hastaları tanımlamak için kullanılmaya devam edilecektir. Bu araçların bir çok ortak noktası olmasına rağmen farklı gruplar tarafından farklı şekillerde hazırlanmaktadır .Kullanımlarının kolay olması ve hızlı bir şekilde bilgi akışı sağlamaları en büyük artılarıdır. Hiçbir aygıt bugüne kadar bütün önemli dillerin hepsinde birden onaylanmamıştır. Tercih edilen aygıtın kullanılacağı bölgedeki dilde geliştirilmiş olması önemlidir. Ayrıca bu araçlar

klilikte n6ropatik ağrı teŒhisi konmuŒ hastaların %10-20'sini teŒhis etmekte baŒarısız olmuŒtur bu nedenle hala klinik teŒhisin yerini alamazlar (121).

AŒađıdaki tabloda n6ropatik ağrıda uygulanan bazı testlerin hangi semptomları sorguladığı ve uygulamada muayene y6ntemleriyle hangi bulguların değerlendirildiğini g6stermektedir (156).

Tablo 9. N6ropatik ağrı testlerinde semptomlar ve klinik muayene (156).

	LANSS	DN4	NPQ	Pain DETECT	ID Pain
Semptomlar					
İğnelenme	*	*	*	*	*
Elektrik arpması	*	*	*	*	*
Yanma, sıcak	*	*	*	*	*
UyuŒma		*	*	*	*
Otonomik deđiŒiklikler	*				
Ağrılı soğuk		*	*		
Orta basınçla uyarılan ağrı				*	
Sıcak-soğukla uyarılan ağrı				*	
Hava deđiŒikliđiyle uyarılan ağrı			*		
Eklemler sınırlı ağrı		*			
Temporal paternler				*	
Yayılan ağrı				*	
Klinik Muayene					
Fırça allodiniŒi	*	*			
Dokunmayla uyarılma		*			
Pin-prick ile uyarılma	*	*			

Tablo 10.LANSS skalası

LANSS skalası

Aşağıdaki soruları yanıtlarken:

Geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızın nasıl olduğunu düşünün apılan tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam olarak uyup uymadığını belirtin . Ağrınız, cildinizde tuhaf ve hoş olmayan duygular oluşturuyor mu? Bu hisler atma, karıncalanma ve sızlama olarak tarif edilebilir.

a. HAYIR - Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum (0)

b. EVET - Bunları yoğun olarak hissediyorum (5)

2. Ağrılı bölgede cildinizin normalden farklı bir renk ve görünümü var mı? Bu görünüm benekli, lekeli veya daha kırmızı ya da pembe olarak tarif edilebilir.

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

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

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

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

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

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

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

b. EVET - Sıklıkla böyle hissediyorum (2)

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

a. HAYIR - Böyle bir farklılık hissetmiyorum (0)

b. EVET – Sıklıkla böyle hissediyorum (1)

LANSS skalası- Muayene

1. Allodini

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

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

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

2. Pin-prick eşik değerinde değişiklik (PPT)

Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23 G (mavi) bir iğne (iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) hafifçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kıyaslanır. Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his/duyu 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/duyu/algılama (0)

b. EVET - Ağrılı bölgede PPT farklı his/duyu/algılama (3)

LANSS skalası

Puanlama

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

Toplam puan (en çok 24) : _____

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

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

Tablo 11. DN4 Skalası

<p>DN4 Aşağıdaki sorgulamada aşağıdaki 4 sorunun her bir şıkkı için işaretleyiniz: Hastayla Görüşme 1. Ağrınız aşağıdakilerden bir ya da birkaçı ile karakterize mi? Evet Hayır Yanma Ağrılı soğuk Elektrik şoku 2. Ağrı aynı alanda aşağıda ki semptomlardan bir veya birkaçı ile beraber mi ? Evet Hayır Karıncalanma İğnelenme Hissizlik Kaşınma Hastanın Muayenesi 3. Ağrının olduğu yerde fizik muayene ile aşağıda ki karakteristik özelliklerden bir ya da birkaçı ortaya konulabiliyor mu? Evet Hayır Dokunma ile hipoestezi İğne ile hipoestezi 4. Ağrılı alanda aşağıdaki ile ağrıya sebep oluyor mu veya arttırabiliyor mu? Evet Hayır Fırçalamayla</p>

2.2.9.Sinir ve deri biyopsileri

Periferik nöropatik ağrı C-lifleri ve A-delta liflerinin nosiseptörlerinin bozulması ile alakalıdır. Cilt biyopsisi ile epidermal sinir lifleri immünohistokimyasal olarak değerlendirilebilir. Epidermal sinirler küçük dorsal kök gangliyonlarının distal terminalleri olup dermal-epidermal bileşkeyi delerek epidermise penetre olurlar. İmmünohistokimyasal değerlendirmede tüm aksonlarda bulunan ubikütin karboksi-terminal hidrolaz olan protein-gen ürünü 9, 5 proteinine bağlanan antikorlar işaretleyici olarak kullanılır. Bu yöntem ile epidermisteki somatik myelinsiz lifler ve ter bezlerini çevreleyen otonom sudomotor lifler direk olarak değerlendirilebilmektedir (157, 158, 159).

İntraepidermal sinir liflerinin ölçülmesine ek olarak, subepidermal sinir pleksus değerlendirmesi; ayaklarında yanma yakınması olan hastalarda daha geniş lif kapsamı için kanıt olabilir (160).

Küçük lif nöropatisinde, cilt biopsisi değerlendirmesinin hassasiyeti QST'den ve lazer-dürtülmüş potansiyellerden de fazla olduğu saptanmıştır (121). Elektrofizyolojik testlerin normal olduğu küçük lif nöropatili semptomatik hastalarda

cilt biyopsisinin yapılan bir çalışmada tanısal değerinin %88 olduğu bildirilmektedir (161).

PHN hastalarda cilt biopsisi patofizyolojiyi değerlendirmek ve hastalık alt tiplerini tanımlamak için kullanılmaktadır. Akut zosterde intraepidermal sinir fiber yoğunluğu hakkında herhangi bir araştırma yayınlanmamıştır ancak patolojik çalışmalar akut demiyelinizasyonu doğrulamaktadır Uygun cilt biopsisi ve örnek görüntüleme analizi intraepidermal sinir yoğunluğuna karar vermek için küçük lif etkilenmesinin klinik işaretlerine sahip hastalarda gerçekleştirilmelidirler. Intraepidermal sinir fiber yoğunluğunun ölçümü daha sonra küçük fiber nöropatiye sahip diabet hastalarında tedaviye olan tepkiyi saptamak için kullanılabileceği belirtilmektedir (121).

Tanıdan şüphe edilen hastalarda ayırıcı tanı amacı ile yapılan sural sinir biyopsilerinde aksonal atrofi, miyelinli lif yoğunluğu ve rejenerasyonu değerlendirilebilir. Ancak invaziv bir yöntem olması nedeni ile tanısal amaçlı kullanımı sınırlıdır (162).

2.2.10.Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları

Pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) farklı metotlar ile beyin bölgelerindeki yerel sinaptik aktiviteyi yansıtan metabolik değişimleri ve serebral kan akışını ölçer. PET yada fMRI çalışmaları bölgesel kan akışı değişkenliklerini araştırır. Verilerin yorumlanması farklı klinik çalışmalarında yada deneysel durumlarda ölçülen sinyalin istatistiksel karşılaştırmalarını temel alır, sıklıkla “aktive edilmiş” ve “kontrol” koşulları olarak etiketlenir.

Deneysel ağrıda, fMRI ve PET çalışmaları “noxious”uyaranına tepki veren beyin bölgeleri ağrı ortaya çıkarmıştır. Bu bölgeler sekonder somatosensorial korteks (SII), insular korteks, anterior singulat korteks (ACC) ve kontralateral talamus ve birincil somatosensorial korteksi kapsamaktadır .Fiili olarak “noxious” uyarani ile aktive edilen her beyin alanı aynı zamanda non-“noxious” uyaraniına tepki verir ve “noxious” uyarani tarafından sağlananlara benzeyen aktivasyon örnekleri ağrı ile ilgisi olmayan fonksiyonel nerogörüntüleme çalışmalarında gözlemlenebilirler.

Böylece “noxious”uyaranına tepki veren PET ve FMRI dikkat ile yorumlanmalıdır. Kronik eşzamanlı nöropatik ağrı hastalarında, unilateral ağrı kontralateral talamusta azalan kan akışı ile ilgilidir, bu azalma farklı bir analjezik prosedür ile tersine çevrilebilir. Bu cordotomy tarafından hafifletilen kanser ağrısında, periferik nöropatik ağrı ve anestezik bloklar tarafından azaltmada, ayrıca talamik uyarın ile tedavi edilen santral ağrı açıklanmıştır. Talamik kan akışındaki artış ayrıca tedavinin etkili olmadığı durumlarda görülmüştür. Talamik kan akışının restorasyonu gerekli olabilir ancak ağrıyı hafifletmek için yeterli değildir. Devam eden nöropatik ağrı süresinde diğer bölgelerde değişiklikler ACC, parietal korteks, anterior insula and serebellum’da olmasına rağmen, tutarlılık teşhis yada görüntüleme kullanmayı gerektirecek kadar yeterli değildir.

Bazı çalışmalarla talamik, insular, primer ve sekonder somatosensorial kortikal tepkilerinin genişlemesi açıklanırken, diğerleriyle duyusal-ayırıcı “ağrı matrisi”inde (SII ve Insula’da) aktivite azalması tespit edilmiştir. ACC aktivasyonlarının allodinik hastalardaki raporları ile birlikte, bu birbirine zıt sonuçlar sağlıklı deneklerde ve nöropatik ağrı hastalarında PET ve FMRI’in noxious uyarınına verdiği tepkilerin fonksiyonel önemini anlamadaki zorlukların altını çizmektedir. Beyin fonksiyonunda (farmakolojik fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme) farmakolojik etkileri açıklamak için FMRI ile ilaç kombinasyonlarının kullanımı düşünülmektedir, ancak hala veriler yetersizdir.

Fonksiyonel beyin görüntüleme klinikteki bireysel hastalar için kullanışlı değildir ancak ilginç bir araştırma aracıdır. Kronik eş zamanlı nöropatik ağrı kontralateral talamustaki artan aktiviteler ile ilgilidir (121).

2.2.11.Nöropatik ağrı tedavisi

Nöropatik ağrı tedavisinde ilk hedef altta yatan nedenlerin bulunup ortadan kaldırılmasıdır. Tedavinin başlangıcında nöropatik ağrı danışmanlığını da içeren hasta eğitimi, tedavi planının oluşturulması, ilaç yan etkilerinin belirlenmesi önemlidir.

Ayrıca ağrıya eşlik edebilecek depresyon, anksiyete gibi komorbiditelerin saptanıp, bunların da spesifik tedavisi yapılmalıdır. Tedavi yaklaşımı multidisipliner olmalı, farmakolojik tedavi yanında kognitif davranışsal tedavi, meşguliyet tedavisi

gibi non-farmakolojik tedavi yaklaşımları nöropatik ağrı tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Örneğin kompleks bölgesel ağrı sendromu ve fantom ekstemite ağrısında kognitif davranışsal tedavi, meşguliyet tedavisi ve ayna terapisinin ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (163, 164).

Nöropatik ağrıda trisiklik antidepresanlar (TCA), selektif serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri (SSNRI), Kalsiyum kanal $\alpha 2$ - δ Ligandları, opioid ilaçlar ve topikal ajanlar kullanılabilmektedir (Tablo12).

Tablo 12.Nöropatik ağrıda tedavi yaklaşımları (165).

İlaç sınıflaması	Başlangıç dozu	Titrasyon	Maksimum doz	Yeterli deneme süresi
Sekonder amin-TCA	25 mg/gün	3-7 günde bir 25 mg arttırma	150 mg/gün	6-8 hafta
SSNRIs				
Duloksetin	30 mg/gün	1 hafta sonra 60mg/gün	120 mg/gün	4 hafta
Venlefaksin	37, 5mg/gün, tek doz veya günde iki doz	Haftalık 75 mg arttırma	225mg/gün	4-6 hafta
Kalsiyum kanal $\alpha 2$-δ Ligandları				
Gabapentin	100-300 mg/gün, günde üç kez	Her 1-7 günde bir 100-300 mg arttırma	3600mg/gün	2 haftada maksimum titrasyon, 3-8 hafta
Pregabalin	50 mg günde üç kez ya da günde iki kez 75 mg	3-7 günde 300 mg/gün, her 3-7 günde bir 150 mg arttırılabilir	600mg/gün	4 hafta
Topikal lidokain				
% 5 lidokain patch	Maksimum günde 3 patch/12 saat	-----	Maksimum günde 3 patch/12-18 saat	3 hafta
Opioid agonistleri				
Morfin, oksikodon, metadon ve levarfenol	10-15mg/gün morfin	1-2 hafta sonra uzun etkili opioid analjezikler, kısa süreli tedavi	Maksimum dozu yok, dikkatli titre edilmeli	4-6 hafta
Tramadol	50mg/gün, günde tek doz veya iki doz	3-7 günde bir, günde 50-100 mg arttırılabilir	400mg/gün, 75 yaş üzeri 300 mg/gün	4 hafta

Nöropatik ağrı tedavisi 3 basamaktan oluşmaktadır (165).

1.basamak tedavi

-Serotonin ve Noradrenalin Reuptake İnhibisyonu Yapan Antidepresanlar

TCA'larla geniş plasebo kontrollü çalışmalar yapılmış ve çeşitli nöropatik ağrı türlerinde etkinliği gösterilmiştir. Kronik ağrılı hastalarda sıklıkla depresyon komorbiditesi vardır. TCA'ların depresyon tedavisinde de etkili olduğu gösterilmiştir (166). TCA'ların yan etkileri nedeniyle düşük doz başlanmalı ve yavaş titre edilmelidir.

Duloksetin ve venlafaksin SSNRI- inhibitörüdür. Duloksetinin diyabetik nöropatik ağrı (DNA) etkinliği gösterilmiştir (167). Ancak diğer nöropatik ağrı türlerinde yeterli çalışması olmadığından etkinliği bilinmemektedir. Aynı zamanda major depresyon, yaygın anksiyete bozukluğunda günde bir ya da iki kez 60 mg dozunda etkili olduğu gösterilmiştir. Duloksetin, kan basıncı değişikliği, elektrokardiyografik değişikliklere neden olabilmektedir (168). Venlafaksin DNA ve diğer ağrılı nöropatilerde etkinliği gösterilmiştir. Ancak PHN'de etkili olmadığı bildirilmektedir (167). Yan etki olarak kalpte iletim anormallikleri, kan basıncı yükseklikleri, çekilme sendromuna yol açabilmektedir (169).

-Kalsiyum kanal $\alpha 2-\delta$ Ligandları

Voltaja bağlı kalsiyum kanal $\alpha 2-\delta$ altünitesine bağlanırlar. Gabapentinin DNA, PHN, fantom ağrısı, Gullian Barre Sendromu, spinal kord hasarına bağlı nöropatik ağrıda etkinliği gösterilmiştir (170). Baş dönmesi ve sadyona neden olabilir, bu nedenle yavaş titre edilmelidir (167). Pregabalinin gabapentine benzer etkileri vardır. Çok sayıda plasebo kontrollü çalışmayla pregabalinin DNA ve PHN'de etkinliği gösterilmiştir. En sık yan etkiler baş dönmesi, uykululuk, kilo artışı ve periferik ödemdir (171, 172).

-Topikal lidokain

PHN ve allodinişi olan farklı nöropatik ağrı türlerinde etkinliği randomize plasebo kontrollü çalışmalarla gösterilmiştir (167, 173). En sık yan etkisi uygulama alanı reaksiyonlarıdır. 2 uygulama arası en az 12 saat olmalıdır. Bir seferde en fazla 3 flaster uygulanabilir (174).

2.basamak tedavi

--Opioid analjezikler ve Tramadol

Tramadol serotonin geri alım inhibitörü ve μ - reseptör agonistidir. Diyabet ve diğer ağrılı nöropatilerde etkili olduğu gösterilmiştir (175, 176).En sık görülen yan etkileri konstipasyon, bulantı, baş ağrısı, uykululuktur (177).

3.basamak tedavi

3.basamak tedavi olarak belli antidepresan ajanlar (Bupropion, sitolapram, paraoksetin), belli antiepileptikler (Karbamazepin, okskarbazepin, topiramat, lamotrijin, valproik asit), kapsaisin, memantin, meksiletin ve deksrometorfan kullanılmaktadır (165).

Yeni klinik çalışmalar

-Botulinum toksin

PHN, mekanik allodinili, posttravmatik ve postoperatif nöropatik ağrısı olan 29 hastayla yapılan çalışmada allodinili bölgelere botulinum toksin A uygulanmış, botulinum toksinin allodiniyi azalttığı gösterilmiştir. DNA'da yapılan çalışmada 12 haftalık periyotta ağrıyı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (178, 179).

-Yüksek doz kapsaisin patch

PHN, HIV'e bağlı ağrılı nöropatilerde yüksek konsantrasyonlu kapsaisinli patchlerin güvenli ve iyi tolere edilebildiği gösterilmiştir. Ancak uygulama yerinde eritem, ağrıda artış gibi durumlar tedaviyi kısıtlayabilmektedir (180).

-Lacosamid

Voltaja bağlı sodyum kanallarını aktive eden yeni jenerasyon antiepileptiktir. DNA'da yapılan çalışmada etkinliği gösterilememiştir (167).

-SSRI

DNA'da paroksetin ve sitolapramın orta dercede etkili olduğu, fluoksetininse etkisiz olduğu gösterilmiştir (181, 182, 183).

-Kombinasyon tedavileri

Tablo 13. Nöropatik ağrıda kullanılan ilaçların etkili oldukları ağrı tipini, yan etkileri ve NNT değerleri (141, 184).

İlaç	Etkili olduğu nöropatik ağrı tipi	NNT	Yan etki
TCA	PHN, DNA, santral ağrı, miks nöropatik ağrı, ağrılı nöropatiler	2.6	Kardiyak, antikolinergik, sedasyon
Gabapentin	PHN, DNA, miks nöropatik ağrı	3.7	Sedasyon, dizines, ödem
Pregabalin	PHN, DNA, miks nöropatik ağrı, santral ağrı		Sedasyon, dizines, ödem
Venlafaksin			Kan basıncı değişikliği
Duloksetin		4.9	Kan basıncı değişikliği
Tramadol	ağrılı nöropatiler	3.4	Sedasyon, dizines
Karbamazepin	trigeminal nevralsi	3.3	Sedasyon, dizines, ataksi
Lamotrijin	trigeminal nevralsi, poststroke ağrı		Sedasyon, tremor, rash
Lidokain patch	PHN, travmatik sinir yaralanması		Allerjik reaksiyon
Kapsaisin krem	PHN, DNA, HIV	5.9	

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

1.Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğinde ve Nöroloji Servisinde takip edilen nöropatik ağrısı olan 45 hasta ve 45 sağlıklı kontrol olgusu çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm olgulara yapılacak işlemler hakkında bilgi verilmiş ve onam alınmıştır.

2.Tüm olguların ayrıntılı anamnezi alınmış, özgeçmişte ek sistemik hastalık, nöropatik ağrıya ve ek sistemik hastalığa bağlı ilaç kullanımı belirlenmiştir.

3.Nöropatik ağrıya yönelik parestezi, ağrı, yanma, allodini, hiperaljezi, huzursuz bacak, denge bozukluğu, ortostatik hipotansiyon, gastrik dismotilite, terleme, diyare konstipasyon, “flushing”, ciltte renk bozukluğu, semptomları sorgulanmıştır.

4.Semptomlar doğrultusunda hastalara LANNS, DN4 ve VAS skalaları uygulanmıştır.

5. Olguların, boy, kilo, oturarak - ayakta kan basıncı ölçümü, ciltte renk değişikliği, kuruluk ve ayak bakımını içerecek şekilde ayrıntılı fizik muayenesi yapılmıştır.

6.Nörolojik muayenede kas gücü değerlendirilmesi Medical Council Research (MCR) kas gücü skorlamasına uygun olacak şekilde 5\5 derece üzerinden değerlendirilmiştir.

Duyu muayenesinde;

7.yüzeyel duyu fırça ile,

8. hafif dokunma-derin basınç duyusu 3'lü monofilaman kiti ile,

9.vibrasyon 128 Hz'lik diyapozon ile değerlendirilmiştir.

10. dinamik mekanik allodini fırça ile,

11.statik mekanik allodini cilde hafif mekanik bası uygulayarak,

12.mekanik punktat hiperaljezi çengelli iğne ile,

13.soğuk hiperaljezi 20° tüp ile,

14.sıcak hiperaljezi 40° tüp ile,

15.mekanik derin somatik hiperaljezi kas ve eklemlere manuel basınç uygulayarak,

16.hipoaljezi tek iğne stimuluslarıyla cilde iğne batırarak

17. wind-up >3Hz olacak şekilde cilde 10 kez arka arkaya uyarı vererek değerlendirilmiştir.

Elektrofizyolojik Testler:

Elektrofizyolojik testler Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Nörofizyoloji Laboratuvarında 2010-2011 yılları arasında 2 Kanallı Medelec Synergy marka EMG cihazı ile yapılmıştır.

Duysal iletimleri için filtre ayarları 20–2000 Hz bandpass, motor iletimler için 2–10000 Hz olarak ayarlanmıştır. Ölçümler sırasında olguların ekstremitte sıcaklığının 31–34 °C olması sağlanmıştır.

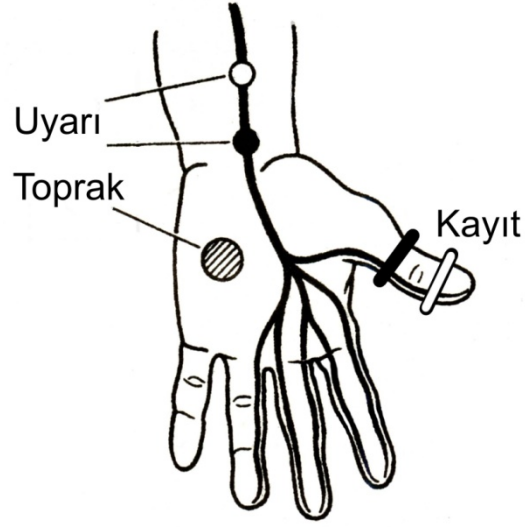
Duysal iletimler için; sağ median sinir, sağ ulnar sinir, sağ sural ve sağ dorsal sural sinir iletim hızları, aksiyon potansiyel amplitüdleri, distal iletim zamanları kayıt edilmiştir.

Motor iletimler için sağ median sinir, sağ ulnar sinir, sağ peroneal ve sağ tibial posterior sinir iletim hızları, proksimal ve distal aksiyon potansiyel amplitüdleri, distal iletim zamanları kayıt edilmiştir.

Ayrıca her olgunun üst ve alt ekstremitte kutanöz sessiz periyotları, F latansları ölçülmüştür.

MEDIAN SİNİR DUYSAL İLETİMİ:

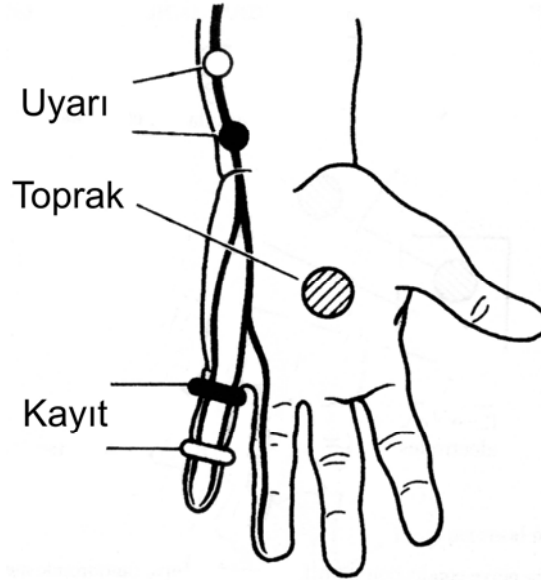
El başparmağında yüzük elektrod kullanılarak bilek çizgisinden 1-3 cm yukarıdan bilek çizgisinin orta noktasından elektrik uyarı ile antidromik median sinir duysal iletim kayıtlaması yapılır.



Şekil 8. Median sinir duysal iletimi

ULNAR SİNİR DUYSAL İLETİMİ:

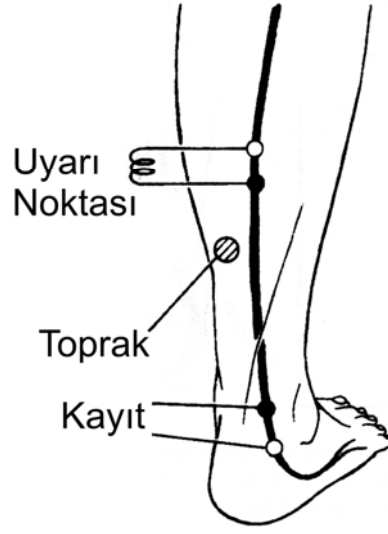
5. parmandan yüzük elektrod kullanılarak bilek çizgisinden 2 cm yukarıdan volar yüzden elektrik uyarı ile antidromik ulnar sinir duysal iletim kayıtlaması yapılır.



Şekil 9. Ulnar sinir duysal iletimi

SURAL SİNİR DUYSAL İLETİMİ:

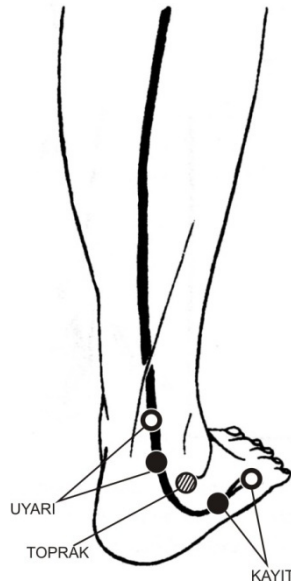
Bipolar yüzeyel elektrod lateral malleol üzerine yerleştirilerek uyarı 12–15 cm proksimalden verilerek antidromik sural sinir duysal iletim kayıtlaması yapılır.



Şekil 10.Sural sinir duysal iletimi

DORSAL SURAL SİNİR DUYSAL İLETİMİ:

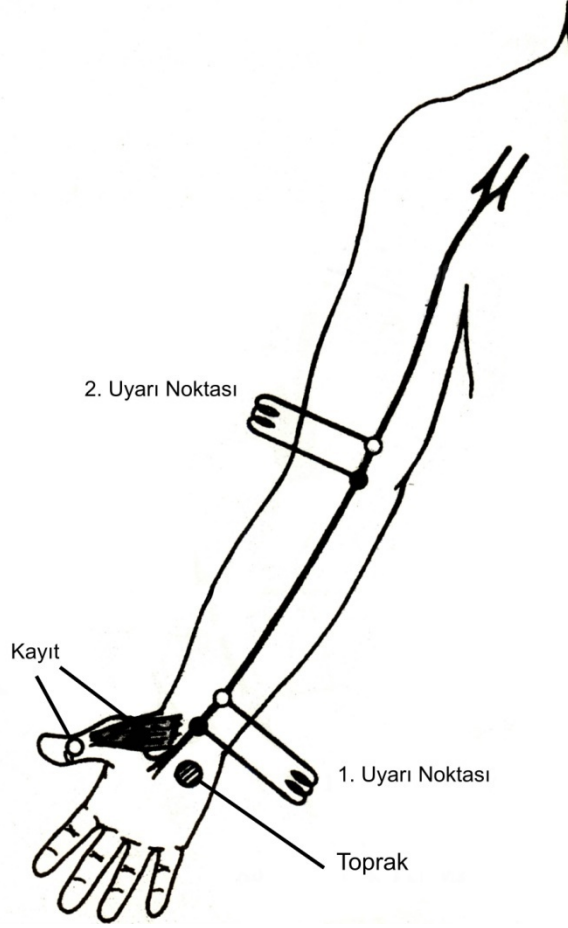
Bipolar yüzeyel elektrod ayak dorsalinde 4. ve 5. ayak parmağının birleşim hattına yerleştirilerek stimülasyon lateral malleolün posteriorundan kayıt elektrodlarının 7–10 cm proksimalinde olacak şekilde antidromik olarak kayıt yapılır.



Şekil 11.Dorsal sural sinir duysal iletimi

MEDIAN MOTOR SİNİR İLETİMİ:

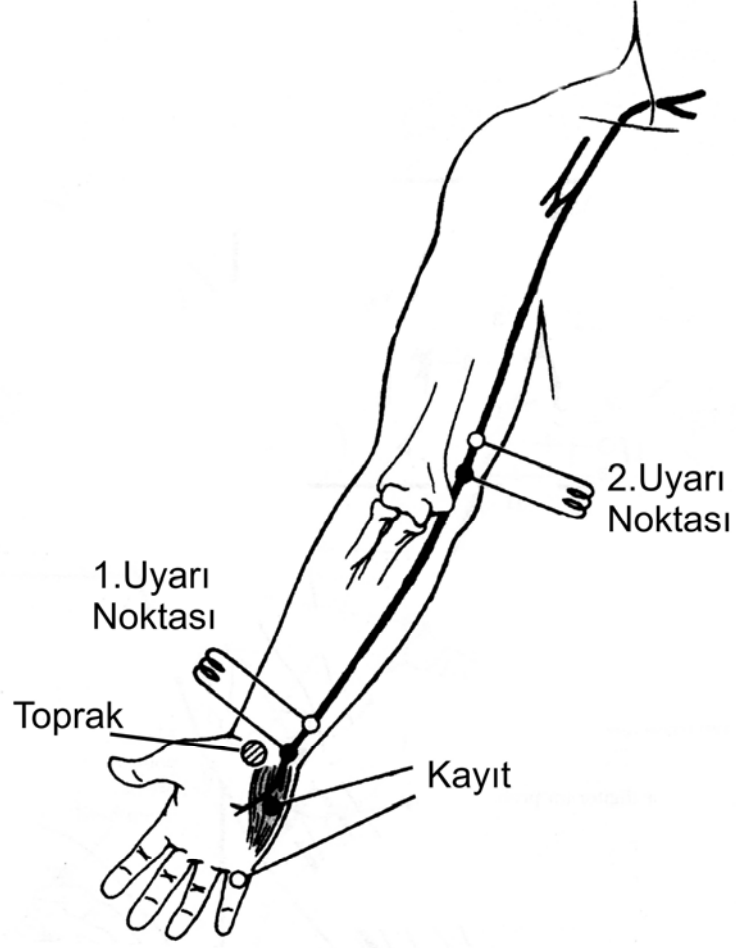
Yüzeyel kayıt elektrodlar abduktör pollicis brevis kasına yerleştirilerek el bileği ve dirsek ön yüz brakial arter medialinden uyarı verilerek median sinir motor iletimi kayıtları.



Şekil 12. Median sinir motor iletimi

ULNAR SİNİR MOTOR İLETİMİ:

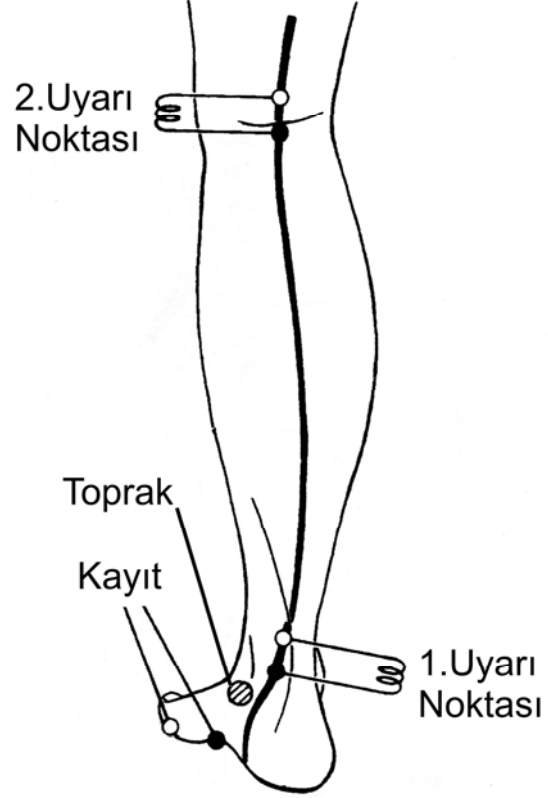
Yüzeyel kayıt elektrodlar hipotenar yan yüze yerleştirilerek el bileği ve kubital sulkustan uyarı verilerek ulnar sinir motor iletimi kayıtları



Şekil 13.Ulnar sinir duysal iletimi

TİBİALİS POSTERİOR MOTOR İLETİMİ:

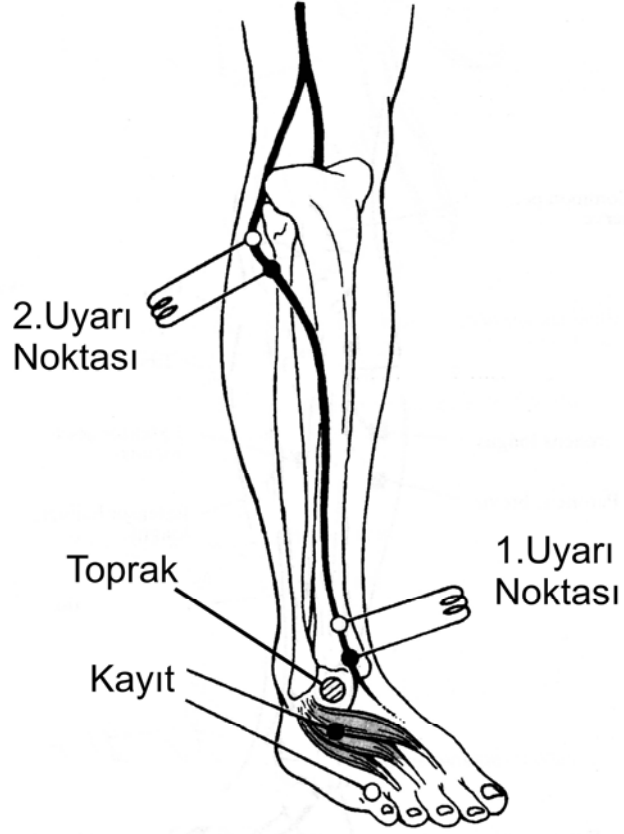
Yüzeyel kayıt elektrodu abduktor hallusis kasına yerleştirilerek uyarı iç malleol ve fossa poplitea'dan verilerek tibialis posterior motor iletimi kayıt edilir.



Şekil 14. Tibialis posterior motor iletimi

PERONEAL SİNİR MOTOR İLETİMİ:

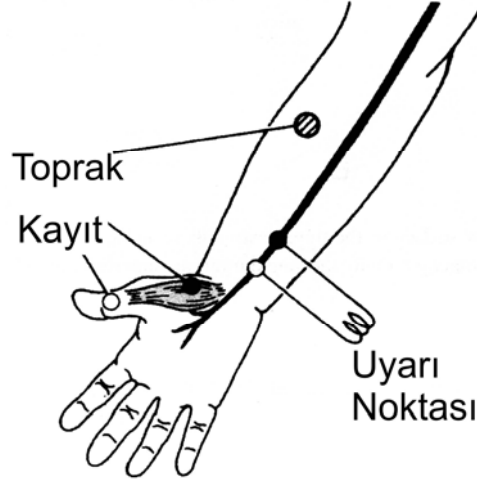
Yüzeyel kayıt elektrodu ekstensör digitorium brevis kasına yerleştirilerek ayak bileği ön yüzü ve fibula başından uyartılarak peroneal sinir motor iletimi kayıt edilir



Şekil 15.Peroneal sinir motor iletimi

F LATANSI DALGA ÖLÇÜMÜ:

F dalgası latans ölçümü için median ve fibuler sinirler kullanılarak 1/sn frekansında 20 uyarı verilmiştir. Tüm yanıtların latansları ölçülerek en kısa F latans kayıt edilir



Şekil 16.F latansı ölçümü

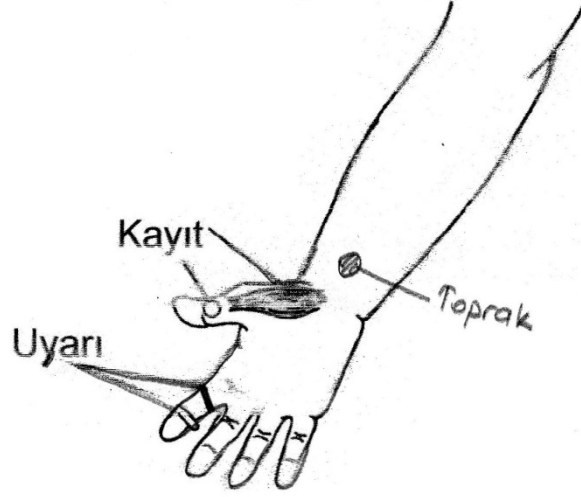
SEMPATİK DERİ YANITLARI:

Üst ekstremitede aktif elektrod avuç içine, referans el sırtına yerleştirilerek, alt ekstremitede aktif elektrod ayak tabanı mediali, referans ayak dorsaline yerleştirilerek 0, 5–2000 Hz'e ayarlanarak 20 mA intensite, 2 ms süre ile rastgele intervallerde 10 stimulus verilerek kayıt alınmıştır.

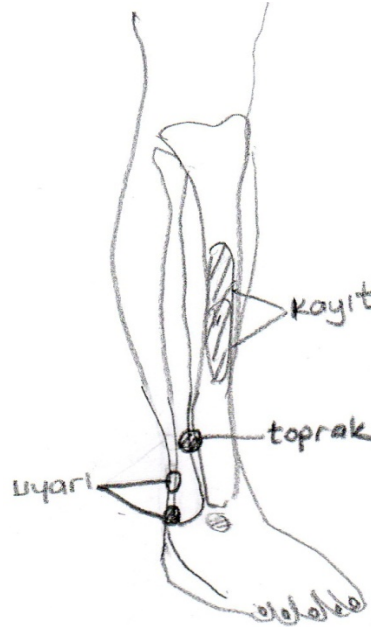
KUTANÖZ SESSİZ PERİYOD:

KSP incelemesinde alt ve üst ekstremitde distal kısımları kullanıldı. Hastalar supin pozisyonda rahat bir şekilde yatırıldı. 0.5 ms süreli elektrik akımı 0.6 mA şiddetinde alt ekstremitde sural sinir, üst ekstremitde medial sinire uygulandı. Akım yavaş yavaş artırılarak en düşük akım şiddeti belirlendi. KSP incelemesi için sağ alt ve üst ekstremitelerin distalleri kullanıldı. Üst ekstremitde sessiz periyodu için aktif elektrot abduktor pollicis kasma referans elektrod tendona yerleştirilerek uyarı işaret parmağından verilerek hasta başparmağını istemli kasarken kutanöz sessiz periyod kayıt edilmiştir. (Şekil..) Alt ekstremitde KSP için dış malleol lateralinden sural sinir yüzeyel olarak uyarılarak anterior tibial kastan elektrod ile kayıt yapıldı. Kayıt öncesi hastadan ayağına tüm gücüyle dorsifleksiyon yaptırması istendi ve ekranda maksimal

MÜP (motor ünit potansiyeli) amplitüdü ölçüldü. Sonrasında hasta 30 sn kadar istirahat ettirildi ve maksimal MÜP amplitüdünün %25'i kadar genlikte MÜP amplitüdüleri oluşacak şekilde ayağa dorsifleksiyon yaptırıldı. Hastanın kararlı bir şekilde hareketi sürdürdüğü sırada sural sinir, duyuşal eşişin 15 katı kadar akım şiddetinde uyarıldı. Uyarımı takiben ekranda kas aktivitesinde baskılanmayla beliren KSP kaydedildi.



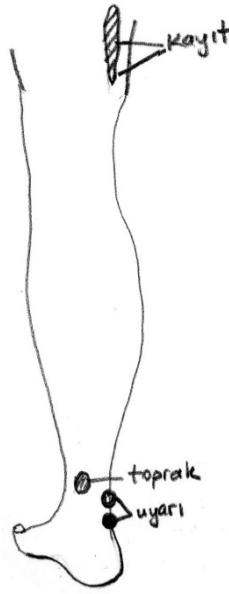
Şekil 17.Üst kutanöz sessiz periyod ölçümü



Şekil 18.Alt kutanöz sessiz periyod ölçümü

RIII REFLEKSİ:

Çalışmaya alınan olgular supin pozisyonda rahat bir şekilde yatırıldı.Sağ alt ekstremitelerinden çalışıldı.Yüzeysel kayıt elektrotları 2 cm arayla biceps femoris kasına yerleştirildi.Toprak elektrot diğer elektrotlara yakın bir noktaya konuldu.0.5 msn süreli, 4 pulstan oluşan train şeklinde ardışık uyarılar sural sinirden verildi.Süpürme hızı 50 msn, genlik 2 mV olarak ayarlandı.Habitüasyon gelişmemesi için uyarılar 30 sn aralıklarla verildi.



Şekil 19.RIII refleks ölçümü

İstatistiksel Analiz: Araştırmada elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package For Social Sciences) 15.0 programında oluşturulan veri tabanına girildi, verilerin istatistiksel analizleri yine aynı program ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin ve alt gruplarına ait, ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleri, sınıfsal değişkenlerin frekans sayıları ve yüzdeleri sunuldu. Gerek grafiksel araştırma gerekse normallik testleri ve örnek çapı göz önünde bulundurularak, sürekli değişkenlerin tümü ve alt gruplarının normal dağılıma uygunluğu araştırıldı. Normal dağılıma uygun olan değişkenlerin karşılaştırmaları "Student t testi" ile uygun olmayanlar ise "Mann-Whitney U" testi ile yapıldı. Tüm testlerde hata oranı alfa 0, 05 olarak seçildi ve çift yönlü olarak test edildi, p değerinin 0.05'ten küçük olması

durumunda istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu kabul edildi. Gruplara ait sayısal değişkenlerin grafiksel gösterimi, normal dağılıma uyanların ortalamasının güven aralığını gösteren error bar grafiği ile normal dağılıma uygun olmayanların medyan, min max değerleri ve çeyreklik ler halindeki dağılımını gösteren box-pilot yöntemi ile yapıldı. Frekans dağılımlarının grafiksel sunumu ise histogram ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

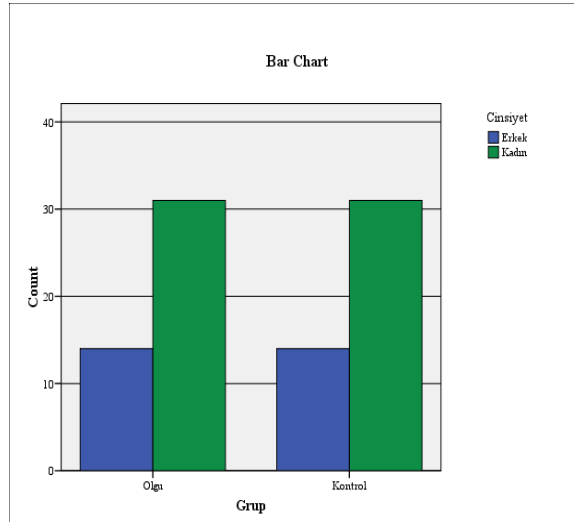
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji polikliniği ve kliniğinde nöropatik ağrı tanısı ile izlenen 45 hasta ve 45 kontrol olgusu çalışmaya alındı.

Demografik Özellikler:

1- Çalışmaya katılan kontrol olgularının 31'i (%68.9) kadın, 14'ü erkek (%31.1) cinsiyette idi. Hasta grubundaki olguların da 31'i (%68.9) kadın, 14'ü erkek (%31.1) cinsiyette idi. Gruplar arası cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 14, Şekil 20).

Tablo 14.Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	
Erkek	Kadın
14	31
31, 1%	68, 9%
14	31
31, 1%	68, 9%



Şekil 20.Cinsiyet Dağılımı

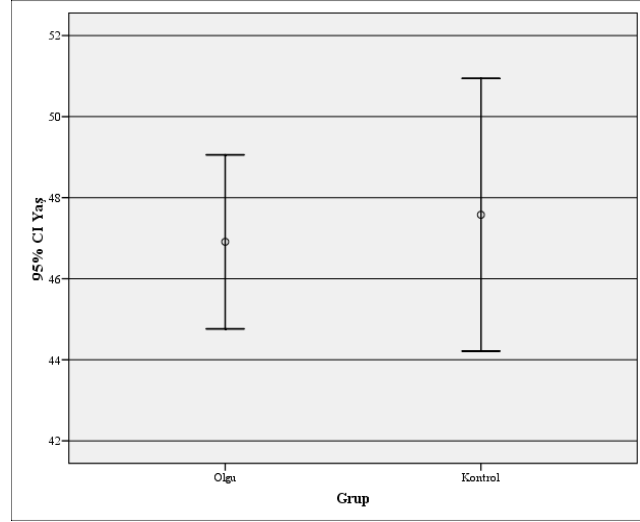
2-Çalışmaya katılan olguların %4.4'ünde hipertansiyon, % 64.4'ünde diyabet, %13.3'ünde bozulmuş açlık glukozu gibi ek bir sistemik hastalık mevcuttu (Tablo 15).

Tablo 15. Olguların Sistemik Hastalık Dağılımı

		Grup			
		Olgu	Kontrol	Total	
Özgeçmiş	Diyabet	Count	29	0	29
		% within Özgeçmiş	100, 0%	0, 0%	100, 0%
		% within Grup	64, 4%	0, 0%	32, 2%
	Hiperlipidemi	Count	0	1	1
		% within Özgeçmiş	0, 0%	100, 0%	100, 0%
		% within Grup	0, 0%	2, 2%	1, 1%
	Serebrovasküler olay	Count	1	0	1
		% within Özgeçmiş	100, 0%	0, 0%	100, 0%
		% within Grup	2, 2%	0, 0%	1, 1%
	Travma	Count	1	0	1
		% within Özgeçmiş	100, 0%	0, 0%	100, 0%
		% within Grup	2, 2%	0, 0%	1, 1%
	Hipertansiyon	Count	2	12	14
		% within Özgeçmiş	14, 3%	85, 7%	100, 0%
		% within Grup	4, 4%	26, 7%	15, 6%
	Bozulmuş açlık glukozu	Count	6	0	6
		% within Özgeçmiş	100, 0%	0, 0%	100, 0%
		% within Grup	13, 3%	0, 0%	6, 7%
	Özellik Yok	Count	0	32	32
		% within Özgeçmiş	0, 0%	100, 0%	100, 0%
		% within Grup	0, 0%	71, 1%	35, 6%
	Multipl skleroz	Count	1	0	1
		% within Özgeçmiş	100, 0%	0, 0%	100, 0%
		% within Grup	2, 2%	0, 0%	1, 1%
	Hipotiroidi	Count	1	0	1
		% within Özgeçmiş	100, 0%	0, 0%	100, 0%
		% within Grup	2, 2%	0, 0%	1, 1%
	Lomber disk hernisi	Count	1	0	1
		% within Özgeçmiş	100, 0%	0, 0%	100, 0%
% within Grup		2, 2%	0, 0%	1, 1%	
Behçet Hastalığı	Count	1	0	1	
	% within Özgeçmiş	100, 0%	0, 0%	100, 0%	
	% within Grup	2, 2%	0, 0%	1, 1%	
Hereditör Polinöropati	Count	1	0	1	
	% within Özgeçmiş	100, 0%	0, 0%	100, 0%	
	% within Grup	2, 2%	0, 0%	1, 1%	
Postherpetik Nevralji	Count	1	0	1	
	% within Özgeçmiş	100, 0%	0, 0%	100, 0%	
	% within Grup	2, 2%	0, 0%	1, 1%	
Total	Count	45	45	90	
	% within Özgeçmiş	50, 0%	50, 0%	100, 0%	
	% within Grup	100, 0%	100, 0%	100, 0%	

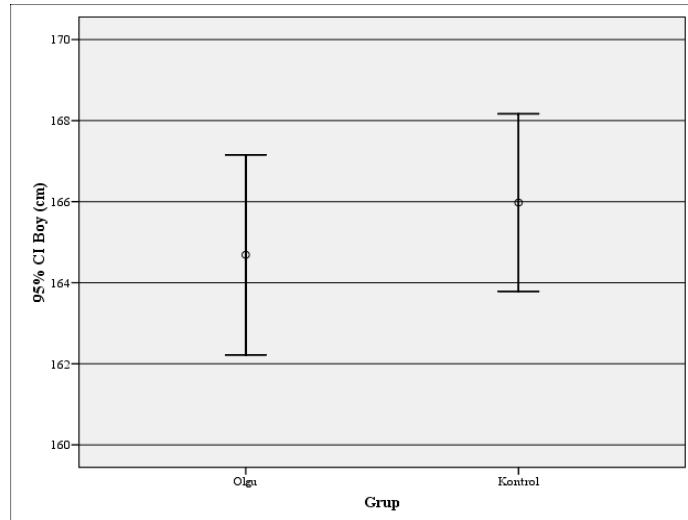
3- Çalışmaya katılan olguların % 8'inde sistemik hastalıklara yönelik ilaç kullanımı mevcut idi.

4- Hasta grubundaki olguların yaş ortalaması 46.91, standart sapması 7.14 olarak,, kontrol grubundaki olguların yaş ortalaması 47.58, standart sapması 11.19 olarak belirlendi. Gruplar arası yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Şekil 21).



Şekil 21. Olguların Yaş Dağılımı

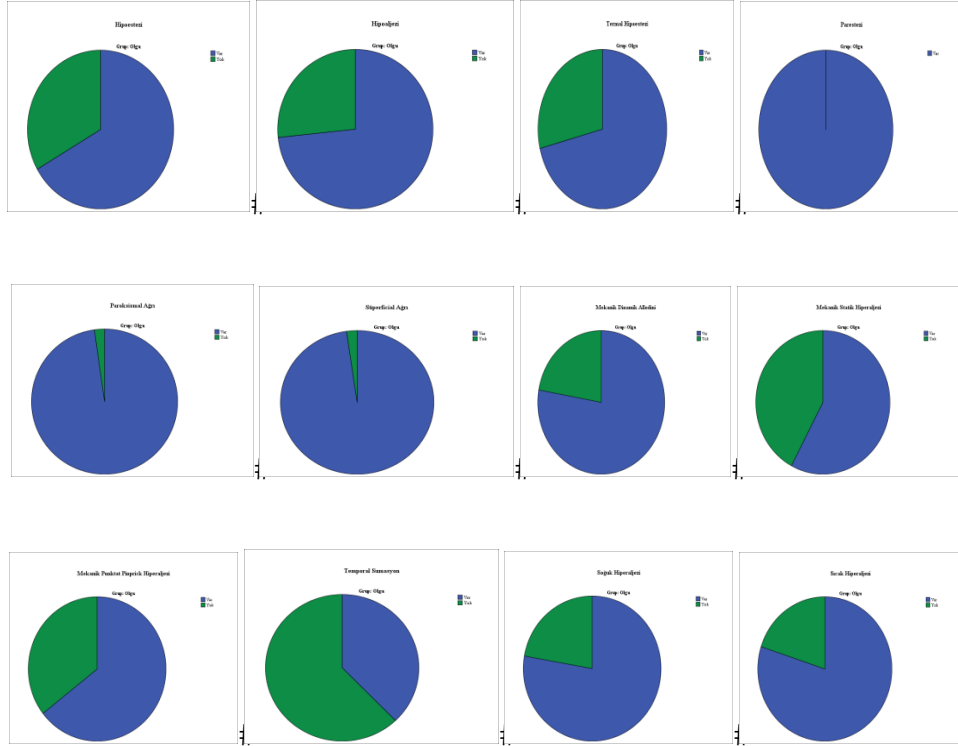
5- Hasta grubunun boy ortalaması 164.69 cm, kontrol grubundaki olguların boy ortalaması 165.98 cm olarak saptandı. Gruplar arası boy ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Şekil 22).



Şekil 22. Olguların Boy Dağılımı

Nörolojik Muayene Bulguları:

1-Hasta grubunun ayrıntılı yapılan duyu muayenesinde %66.72'sinde hipoestezi saptandı.Bu olguların % 23.4'ünde üst ekstremite distallerinde, %43.32'sinde ise alt ve üst ekstremite distallerinde hipoestezi şeklinde idi.Olguların %57.8'inde pall hipoestezi, %73.3'ünde hipoaljezi, %71.1'inde termal hipoestezi, %97.8'inde paroksizmal ve yüzeysel ağrı, %77.8'inde mekanik dinamik allodini, %57.8 olguda mekanik statik hiperaljezi, %64.4'ünde mekanik punktat pinprick hiperaljezi, %37.72sinde temporal sumasyon, %77.8'inde soğuk hiperaljezi, %80'ninde sıcak hiperaljezi, %51.1'inde mekanik derin statik hiperaljezi saptandı. Hastaların tümünde parestezi saptandı.



Şekil 23. Hasta Grubu Duyu Muayenesi Dağılımı

2-Vibrasyon duyusu hasta grubunda %4.2'sinde altta azalmış, %6.7'sinde dört yanlı azalmış, %51.1'inde ise normal olarak bulundu. Pozisyon duyusu ise %33.3'ünde altta bozuk, %2.2'sinde dört yanlı bozuk, %64.4'ünde ise normal olarak bulundu.

3-Olguların hiçbirinde motor sistem etkilenmesi mevcut değildi.Olguların %13.3'ünde derin tendon refleksleri altta azalmış, %37.8'inde dört yanlı azalmış, %48.9'unda ise normal olarak bulundu.

4-Çalışmaya alınan olguların 9 tanesinde ortostatik hipotansiyon mevcut olup bu olgulardan5'i ince lif, 4 tanesi ise kalın lif grubuna ait idi.

5-Hasta grubunda 3 olguda dorsalis pedis nabızı alınamadı (Tablo 16).

Tablo 16.Periferik Nabız Bulguları

			Nabız (dors.pedis)		Total
			Alınıyor	Alınmıyor	
Grup	Olgu	Count	42	3	45
		% within Grup	93, 3%	6, 7%	100, 0%
	Kontrol	Count	45	0	45
		% within Grup	100, 0%	0, 0%	100, 0%
Total	Count	87	3	90	
	% within Grup	96, 7%	3, 3%	100, 0%	

6- Hasta grubunda ortalama LANSS skoru 17.62/24, ortalama VAS skoru 8.80/10, ortalama DN4 7.62/10 olarak bulundu.

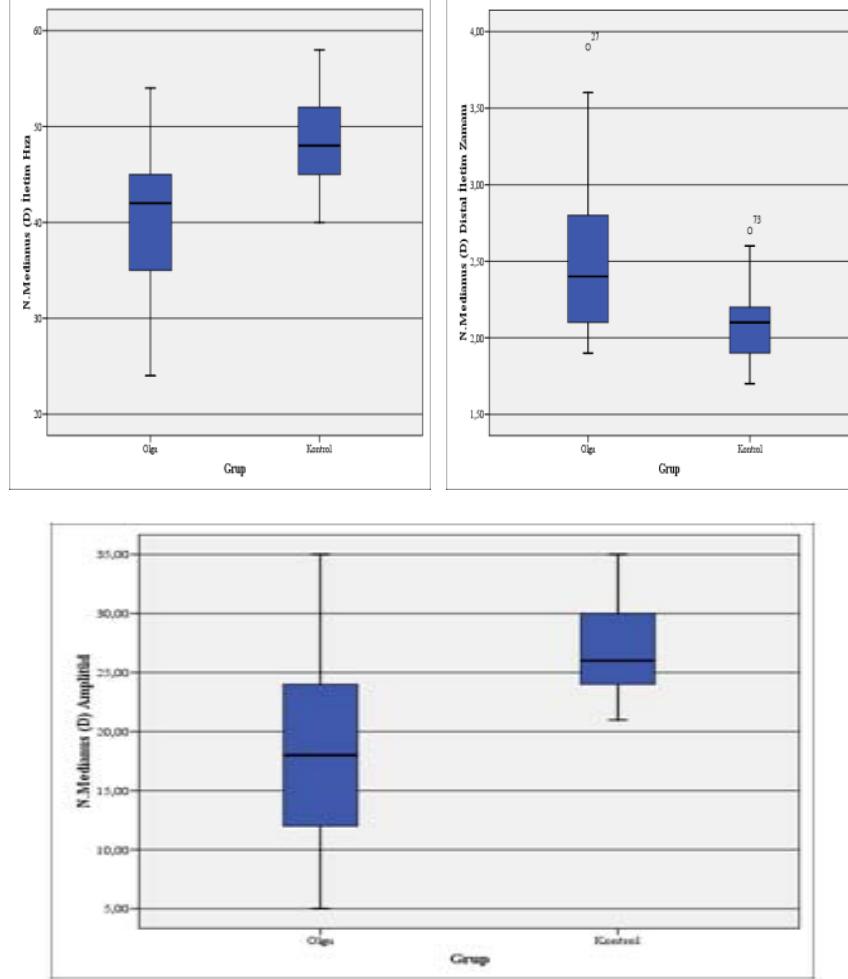
Tablo 17.LANNS, VAS, DN4 Değerleri

Grup		LANSS Toplam Skor	VAS	DN4 Toplam Skor
Olgu	N	45	45	45
	Mean	17, 62	8, 80	7, 62
	Std. Deviation	3, 121	0, 661	1, 527
	Std. Error of Mean	0, 465	0, 098	0, 228
	Minimum	13	8	4
	Maximum	24	10	10

EMG verileri:

1-Hasta grubundaki olguların N. medianus sinir duysal iletim hızı median değeri 42m/sn (minimum 24 m/sn, maksimum 54 m/sn) distal iletim zamanı 2.4 msn (minimum 1.9 msn, maksimum 3.9 msn) amplitüdü 18 µV (minimum 5 µV, maksimum 35 µV), kontrol grubu N. medianus duysal iletim hızı median değeri 48.00 m/sn, (minimum 40 m/sn, maksimum 58 m/sn) distal iletim zamanı 2.10 msn, amplitüdü 26 µV olarak saptandı. Hasta ile kontrol grubu arasında N. medianus

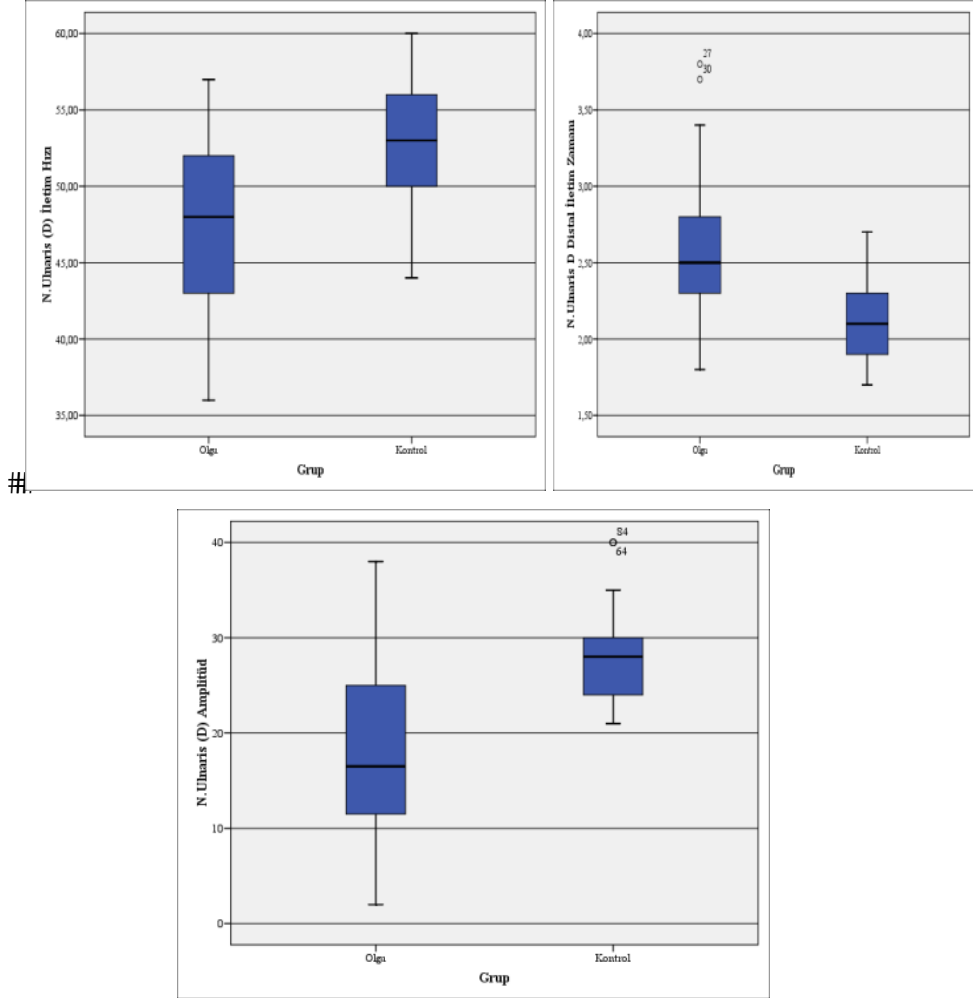
duysal iletim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hasta grubunda N. medianus duysal iletim hızı ve kontrol grubuna göre azalmış, distal iletim zamanı uzamış, N. medianus duysal amplitüdü kontrol grubuna göre ufalmıştı, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.



şekil 24. Median sinir duysal iletim dağılımı

2-Hasta grubundaki olguların N.ulnaris sinir duysal iletim hızı median değeri 48m/sn (minimum 36 m/sn, maksimum 57 m/sn) distal iletim zamanı 2.5 msn (minimum 1.8msn, maksimum 3.8 msn) amplitüdü 16.50 μ V (minimum 2 μ V, maksimum 38 μ V), kontrol grubu N.ulnaris duysal iletim hızı median değeri 53 m/sn, (minimum 44 m/sn, maksimum 60 m/sn) distal iletim zamanı 2.10 msn, amplitüdü 28 μ V olarak saptandı. Hasta ile kontrol grubu arasında N.ulnaris duysal iletim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hasta grubunda

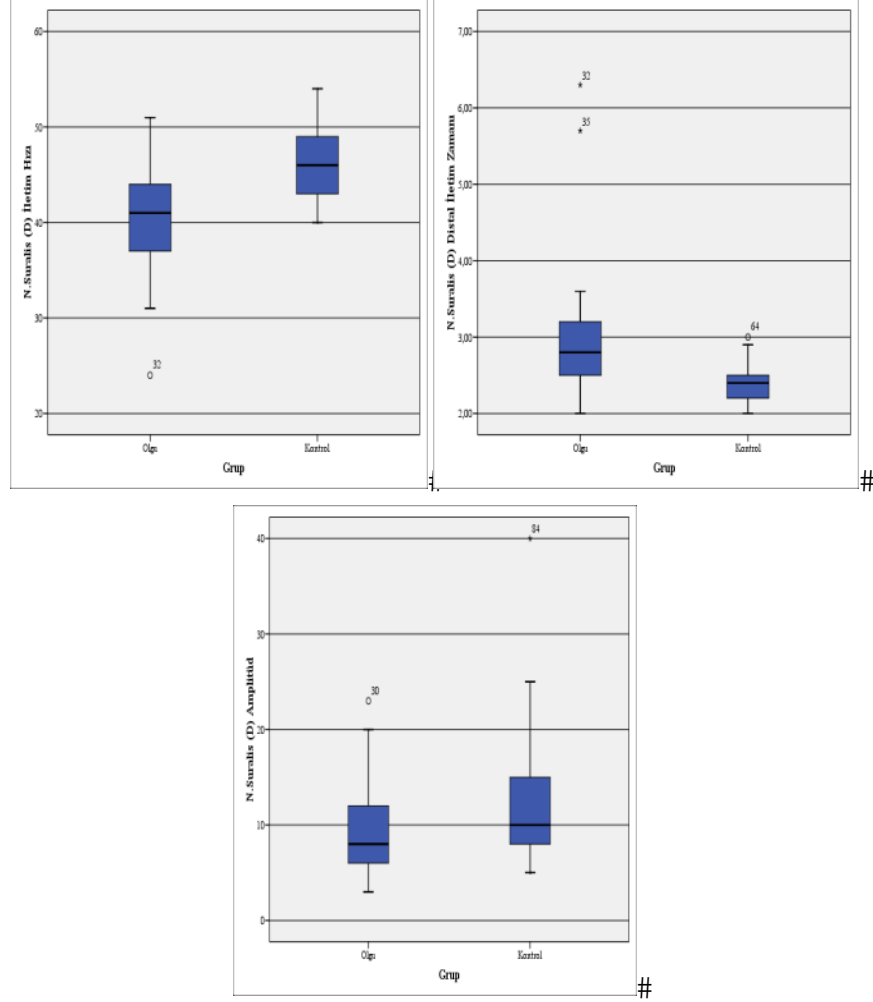
N.ularis duysal iletim hızı ve kontrol grubuna göre azalmış, distal iletim zamanı uzamış, N.ularis duysal amplitüdü kontrol grubuna göre ufalmıştı, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.



Şekil 25.Ulnar sinir duysal iletim dağılımı

3-Hasta grubundaki olguların N.suralis duysal iletim hızı median değeri 41 m/sn (minimum 24 m/sn, maksimum 51 m/sn) distal iletim zamanı 2.8 msn (minimum 2 msn, maksimum 6.30 msn) amplitüdü 8 µV (minimum 3 µV, maksimum 23 µV), kontrol grubu N.suralis duysal iletim hızı median değeri 46 m/sn, (minimum 40 m/sn, maksimum 54 m/sn) distal iletim zamanı 2.40 msn, amplitüdü 10 µV olarak saptandı. Hasta ile kontrol grubu arasında N.suralis duysal iletim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hasta grubunda N.suralis duysal iletim hızı

ve kontrol grubuna göre azalmış, distal iletim zamanı uzamış, N.suralis duysal amplitüdü kontrol grubuna göre ufalmıştı, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

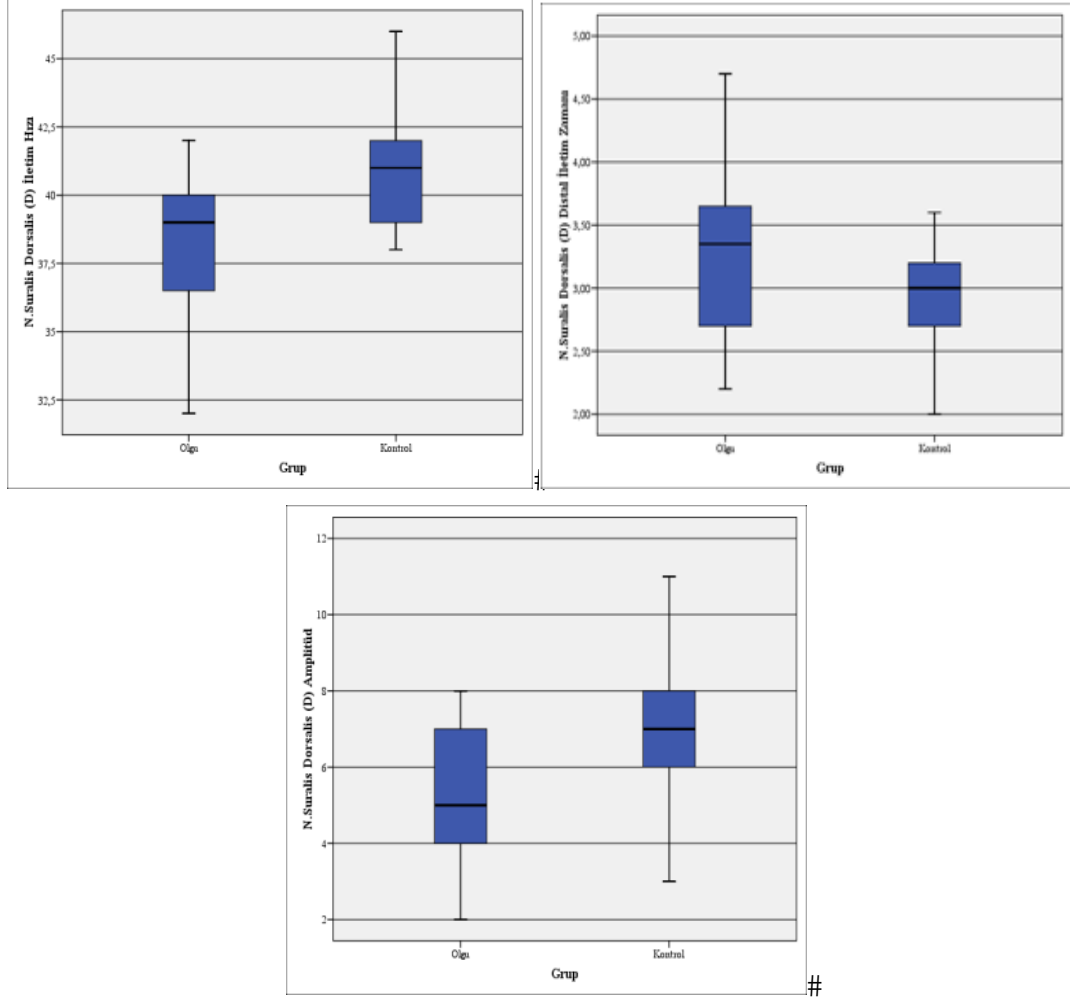


Şekil 26.Sural sinir duysal iletim dağılımı

4-Hasta grubundaki olguların N.dorsalis suralis sinir duysal iletim hızı median değeri 39 m/sn (minimum 32 m/sn, maksimum 42 m/sn) distal iletim zamanı 3.35 msn (minimum 2.20 msn, maksimum 4.70 msn) amplitüdü 5 μ V (minimum 2 μ V, maksimum 8 μ V), kontrol grubu N.dorsalis suralis duysal iletim hızı median değeri 41 m/sn, (minimum 38 m/sn, maksimum 46 m/sn) distal iletim zamanı 3 msn, amplitüdü 7 μ V olarak saptandı. Hasta ile kontrol grubu arasında N.dorsalis suralis duysal iletim hızı ve amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hasta grubunda N.dorsalis suralis duysal iletim hızı kontrol grubuna göre azalmış, N.dorsalis suralis duysal amplitüdü kontrol grubuna göre ufalmıştı, bu fark

istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak distal iletim zamanı arasında kontrol grubuna göre uzama olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun nedeni örnek grubunun çapı büyük olsa anlamlı değer olabilirdi.

#



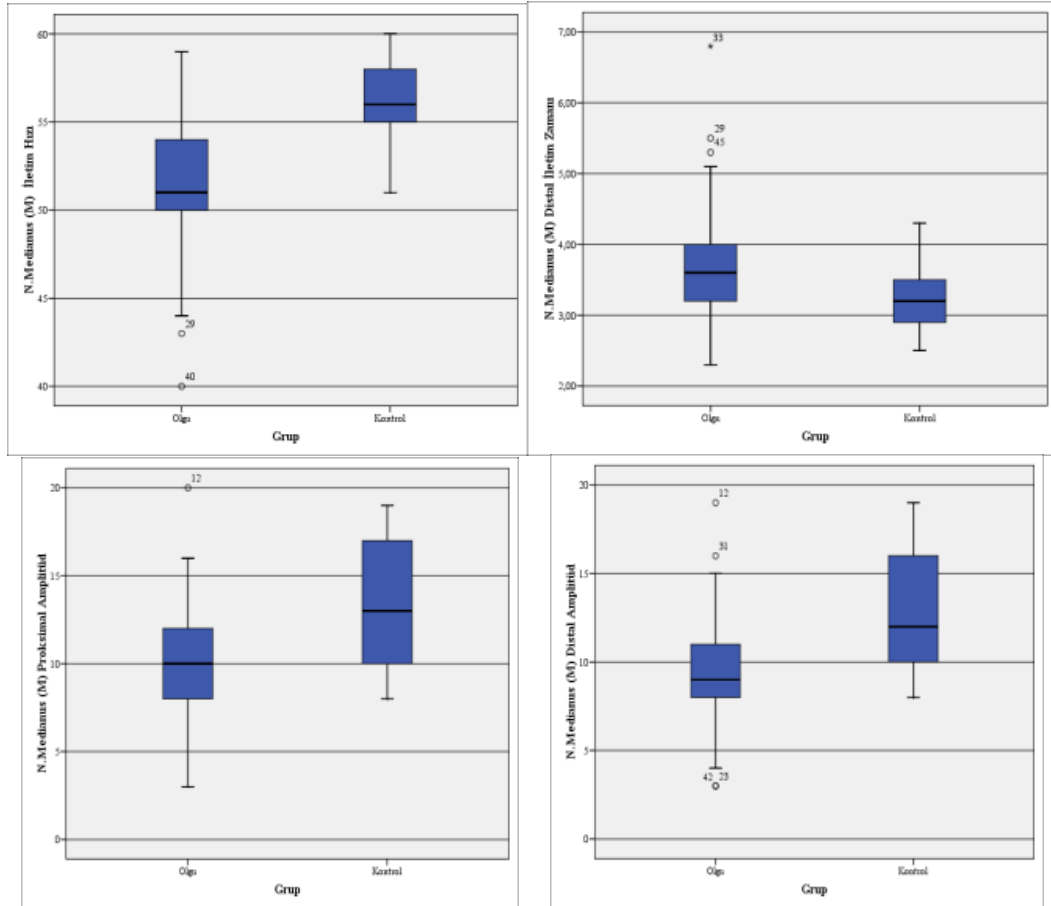
Şekil 27. Dorsal sural sinir duysal iletim dağılımı

Tablo 18. Duysal Sinir İletim Çalışması Sonuçları

Grup	N.Medianus (D) İletim Hızı	N.Medianus (D) Distal İletim Zamanı	N.Medianus (D) Amplitüd	N.Ulnaris (D) İletim Hızı	N.Ulnaris (D) Distal İletim Zamanı	N.Ulnaris (D) Amplitüd	N.Suralis (D) İletim Hızı	N.Suralis (D) Distal İletim Zamanı	N.Suralis (D) Amplitüd	N.Suralis (D) Distal İletim Zamanı	N.Suralis (D) Amplitüd
Olgu	N	41	41	44	44	44	33	33	33	16	16
	Mean	40,88	2,51	18,51	47,34	17,61	39,94	2,97	8,97	38,38	3,29
	Std. Error of Mean	1,10	0,09	1,33	0,81	1,32	1,03	0,15	0,83	0,69	0,18
	Std. Deviation	7,02	0,55	8,49	5,40	8,73	5,91	0,88	4,75	2,75	0,71
	Median	42,00	2,40	18,00	48,00	16,50	41,00	2,80	8,00	39,00	3,35
	Minimum	24	1,90	5,00	36,00	1,80	24	2,00	3	32	2,20
	Maximum	54	3,90	35,00	57,00	3,80	51	6,30	23	42	4,70
Kontrol	N	45	42	45	45	45	45	45	45	45	45
	Mean	48,76	2,10	26,69	52,98	2,14	46,11	2,40	12,16	40,89	2,92
	Std. Error of Mean	0,70	0,04	0,63	0,61	0,04	0,60	0,03	0,94	0,30	0,06
	Std. Deviation	4,72	0,23	4,21	4,12	0,27	4,54	0,23	6,28	2,00	0,41
	Median	48,00	2,10	26,00	53,00	2,10	46,00	2,40	10,00	41,00	3,00
	Minimum	40	1,70	21,00	44,00	1,70	40	2,00	5	38	2,00
	Maximum	58	2,70	35,00	60,00	2,70	40	3,00	40	46	3,60
Total	N	86	83	86	89	89	78	78	78	61	61
	Mean	43,00	2,31	22,79	50,19	2,36	43,50	2,64	10,81	40,23	3,02
	Std. Error of Mean	0,77	0,03	0,83	0,59	0,04	0,65	0,07	0,66	0,32	0,07
	Std. Deviation	7,10	0,46	7,74	5,55	0,41	8,47	0,66	5,87	2,47	0,52
	Median	43,00	2,20	24,00	51,00	2,30	43,00	2,50	10,00	40,00	3,00
	Minimum	24	1,70	5,00	36,00	1,70	24	2,00	3	32	2,00
	Maximum	58	3,90	35,00	60,00	3,80	54	6,30	40	46	4,70

5-Hasta grubundaki olguların N.medianus motor iletim hızı median değeri 51 m/sn (minimum 40 m/sn, maksimum 50 m/sn) distal iletim zamanı median değeri 3.60 msn (minimum 2.30 msn, maksimum 6.80 msn) proksimal amplitüd median değeri 10 μ V, distal amplitüd median değeri 9 μ V olarak saptandı.Kontrol grubundaki N.medianus motor iletim hızı median değeri 56 m/sn (minimum 51 m/sn, 60 maksimum m/sn) distal iletim zamanı median değeri 3.20 msn (minimum 2.50 msn, maksimum 4.30 msn) proksimal amplitüd median değeri 13 μ V, distal amplitüd median değeri 12 μ V olarak saptandı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre N.medianus motor iletim hızı ve distal iletim zamanı uzamış, N.medianus motor proksimal ve distal amplitüdüleri ufalmış olarak saptandı.Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

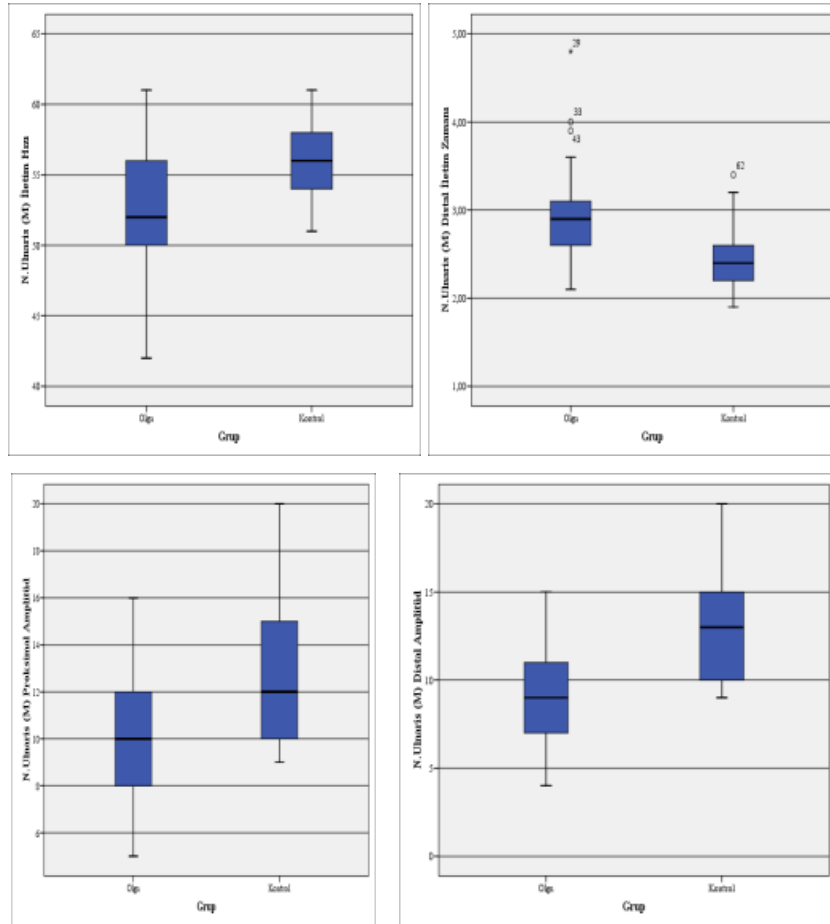
#



Şekil 28. Median sinir motor iletim dağılımı

6-Hasta grubundaki olguların N.ulnaris motor iletim hızı median değeri 52 m/sn (minimum 42 m/sn, maksimum 61 m/sn) distal iletim zamanı median değeri 2.90

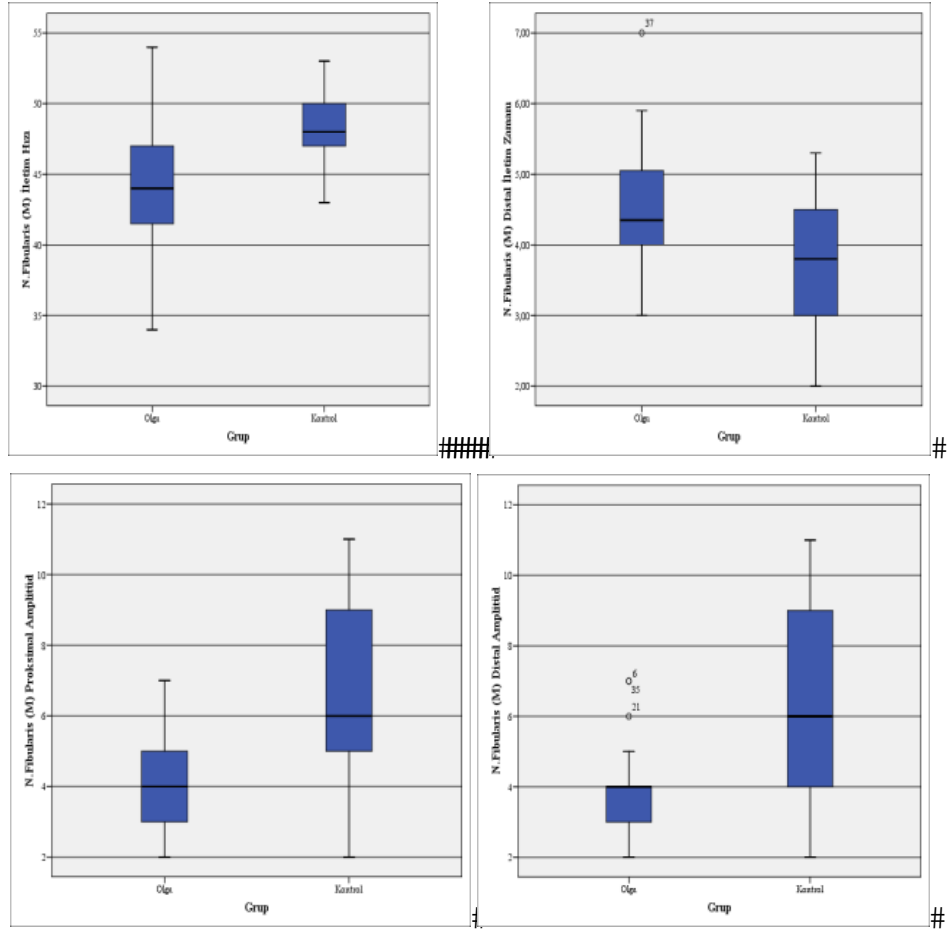
msn (minimum 2.10 msn, maksimum 4.80 msn) proksimal amplitüd median değeri 10 μ V, distal amplitüd median değeri 9 μ V olarak saptandı.Kontrol grubundaki N.ulnaris motor iletim hızı median değeri 56 m/sn (minimum 51 m/sn, 61 maksimum m/sn) distal iletim zamanı median değeri 2.40 msn (minimum 1.90 msn, maksimum 2.40 msn) proksimal amplitüd median değeri 13 μ V, distal amplitüd median değeri 12 μ V olarak saptandı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre N.ulnaris motor iletim hızı ve distal iletim zamanı uzamış, N.ulnaris motor proksimal ve distal amplitüdüleri ufalmış olarak saptandı.Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı. #



Şekil 29.Ulnar sinir motor iletim dağılımı

7-Hasta grubundaki olguların N.fibularis motor iletim hızı median değeri 44 m/sn (minimum 34 m/sn, maksimum 54 m/sn) distal iletim zamanı median değeri 4.35 msn (minimum 3 msn, maksimum 7 msn) proksimal amplitüd median değeri 4 μ V, distal amplitüd median değeri 4 μ V olarak saptandı.Kontrol grubundaki N.fibularis

motor iletim hızı median değeri 48 m/sn (minimum 43 m/sn, 53 maksimum m/sn) distal iletim zamanı median değeri 3.80 msn (minimum 2 msn, maksimum 5.30 msn) proksimal amplitüd median değeri 6 μ V, distal amplitüd median değeri 6 μ V olarak saptandı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre N.fibularis motor iletim hızı ve distal iletim zamanı uzamış, N.fibularis motor proksimal ve distal amplitüdüleri ufalmış olarak saptandı. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

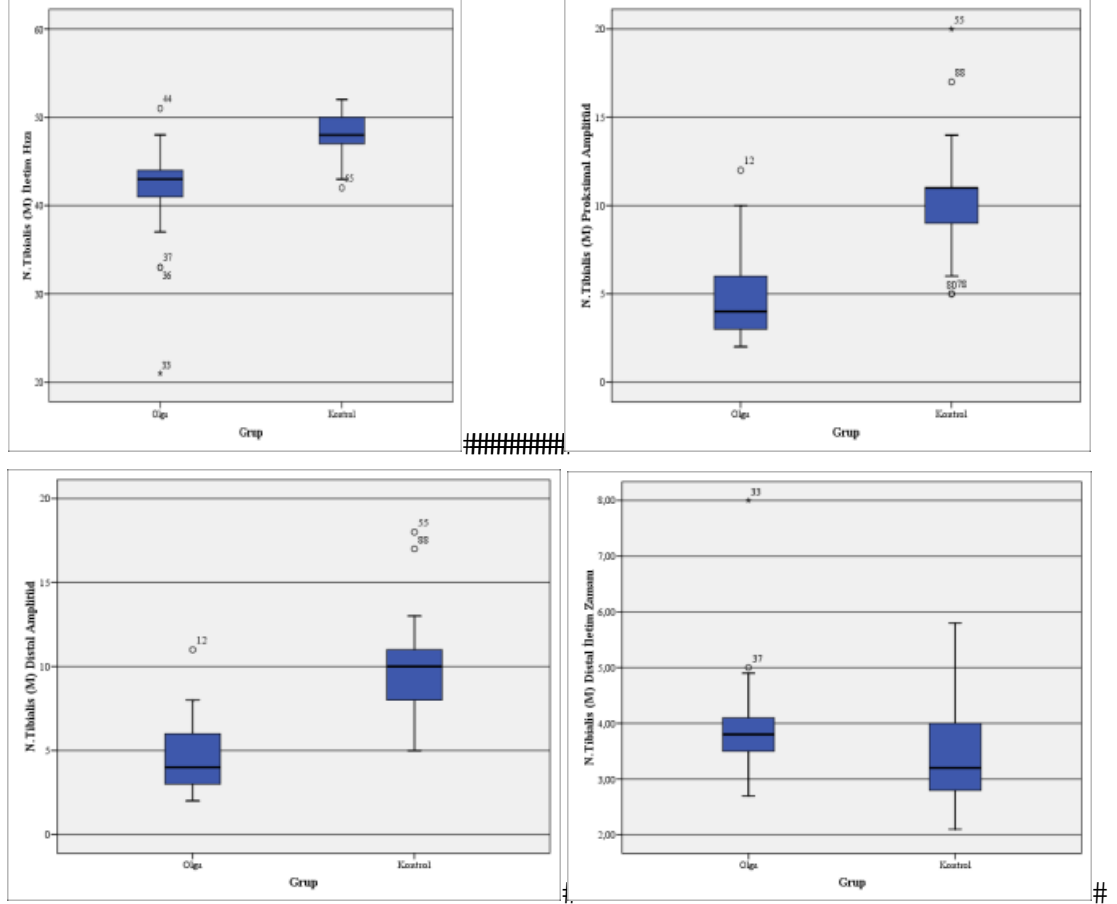


Şekil 30. Fibular sinir motor iletim dağılımı

8-Hasta grubundaki olguların N.tibialis motor iletim hızı median değeri 43 m/sn (minimum 21 m/sn, maksimum 51 m/sn) distal iletim zamanı median değeri 3.80 msn (minimum 2.80 msn, maksimum 8 msn) proksimal amplitüd median değeri 4 μ V, distal amplitüd median değeri 4 μ V olarak saptandı. Kontrol grubundaki N.tibialis motor iletim hızı median değeri 48 m/sn (minimum 42 m/sn, 52 maksimum m/sn) distal iletim zamanı median değeri 3.20 msn (minimum 2.10 msn, maksimum

5.8 msn) proksimal amplitüd median değeri 11 μ V, distal amplitüd median değeri 10 μ V olarak saptandı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre N.tibialis motor iletim hızı ve distal iletim zamanı uzamış, N.tibialis motor proksimal ve distal amplitüdüleri ufalmış olarak saptandı.Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

#



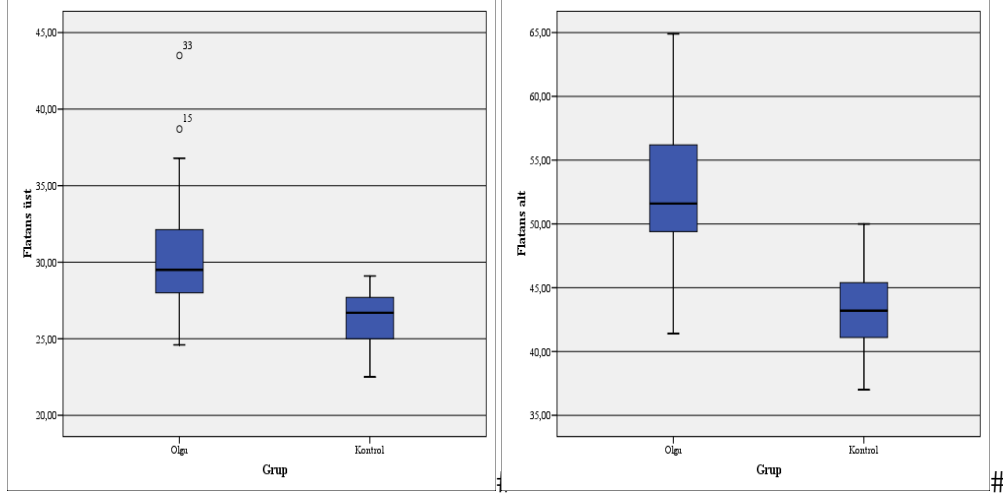
Şekil 31. Tibial sinir motor iletim dağılımı

Tablo 19. Motor Sinir İletim Çalışması Sonuçları

Grup	N. Medianus (M) İletim Hızı		N. Medianus (M) Distal İletim Zamani		N. Medianus (M) Proksimal Amplitüd		N. Medianus (M) Distal Amplitüd		N. Ulnaris (M) İletim Hızı		N. Ulnaris (M) Distal İletim Zamani		N. Ulnaris (M) Proksimal Amplitüd		N. Ulnaris (M) Distal Amplitüd		N. Fibularis (M) İletim Hızı		N. Fibularis (M) Distal İletim Zamani		N. Fibularis (M) Proksimal Amplitüd		N. Fibularis (M) Distal Amplitüd							
	N	Mean	Std. Error of Mean	Std.	Median	Minimum	Maximum	N	Mean	Std. Error of Mean	Std.	Median	Minimum	Maximum	N	Mean	Std. Error of Mean	Std.	Median	Minimum	Maximum	N	Mean	Std. Error of Mean	Std.	Median	Minimum	Maximum		
Olgu	N	45			45			45				45			45			45			45			45			45			
	Mean	51,11	3,80	0,13	4,10	3,80	10,18	9,47	52,07	2,89	0,08	0,50	4,97	3,32	3,27	10,00	9,00	9,00	44,02	44,02	44,02	4,50	4,24	3,79	41,87	41,87	3,92	5,02	4,38	
	Std. Error of Mean	0,61	0,13	0,49	0,50	0,74	0,08	0,40	0,74	0,08	0,74	0,08	0,40	0,74	0,08	0,40	0,74	0,08	0,74	0,08	0,74	0,12	0,24	0,21	0,71	0,12	0,34	0,32	0,32	
	Std.	4,10	0,86	3,27	3,32	4,97	3,90	2,65	2,53	4,93	0,50	0,50	2,65	2,53	4,93	0,50	0,50	2,65	4,93	0,50	0,50	0,80	1,51	1,30	4,77	0,81	2,25	2,15	2,15	
	Median	51,00	3,60	10,00	9,00	52,00	3,90	10,00	9,00	52,00	3,90	44,00	4,35	4,00	4,00	43,00	4,00	4,00	43,00	44,00	44,00	44,00	4,35	4,00	4,00	43,00	4,35	4,00	4,00	4,00
	Minimum	40	2,30	3	3	42	2,10	5	4	34	2,10	5	4	34	2,10	5	4	34	2,10	5	4	34	2,10	5	4	34	2,10	5	4	2
	Maximum	59	6,80	20	19	61	4,80	16	15	54	4,80	16	15	54	4,80	16	15	54	4,80	16	15	54	4,80	16	15	54	4,80	16	15	11
Kontrol	N	45			45			45				45			45			45			45			45			45			
	Mean	56,15	3,22	13,31	12,89	56,16	2,44	12,98	48,27	3,73	6,73	6,29	48,11	3,39	10,51	9,87	9,87	48,11	48,11	48,11	3,39	6,73	6,29	48,11	3,39	10,51	9,87	9,87	9,87	
	Std. Error of Mean	0,52	0,06	0,51	0,51	0,41	0,04	0,52	0,51	0,04	0,52	0,51	0,41	0,52	0,51	0,41	0,52	0,51	0,52	0,51	0,41	0,52	0,51	0,41	0,52	0,51	0,41	0,52	0,51	
	Std.	2,15	0,40	3,41	3,41	2,75	0,30	3,48	3,42	2,44	0,36	0,14	0,14	0,36	0,14	0,36	0,14	0,36	2,44	2,44	2,44	0,92	2,73	2,64	2,26	0,90	2,71	2,59	2,59	
	Median	56,00	3,20	13,00	12,00	56,00	2,40	12,00	13,00	48,00	3,80	48,00	4,30	4,00	4,00	48,00	4,00	4,00	48,00	48,00	48,00	3,80	4,00	4,00	48,00	3,80	4,00	4,00	4,00	
	Minimum	51	2,50	8	8	51	1,90	9	9	45	2,00	2	2	42	2,10	5	5	42	2	2	2	2,00	2	2	42	2,10	5	5	5	
	Maximum	60	4,30	19	19	61	3,40	20	20	53	3,30	5,30	5,30	11	5,55	5,14	44,99	3,66	7,77	7,12	5,55	5,14	44,99	3,66	7,77	7,12	5,55	5,14	44,99	3,66
Total	N	90			90			90				90			90			90			90			90			90			
	Mean	53,62	3,52	11,74	11,18	54,41	2,66	11,32	10,97	46,17	4,11	5,55	5,14	44,99	3,66	7,77	7,12	44,99	44,99	44,99	4,11	5,55	5,14	44,99	3,66	7,77	7,12	7,12		
	Std. Error of Mean	0,45	0,08	0,39	0,40	0,46	0,05	0,37	0,38	0,47	0,10	0,28	0,27	0,51	0,09	0,39	0,38	0,47	0,47	0,47	0,10	0,28	0,27	0,51	0,09	0,39	0,38	0,38		
	Std.	4,12	0,74	3,68	3,76	4,36	0,47	3,50	3,56	4,41	0,94	2,55	2,47	4,86	0,89	3,71	3,63	4,86	4,86	4,86	0,94	2,55	2,47	4,86	0,89	3,71	3,63	3,63		
	Median	54,00	3,40	11,00	10,50	55,00	2,60	11,00	10,50	47,00	4,20	5,00	4,00	46,00	3,60	8,00	7,50	46,00	46,00	46,00	4,20	5,00	4,00	46,00	3,60	8,00	7,50	7,50		
	Minimum	40	2,30	3	3	42	1,90	5	4	34	2,00	2	2	42	2,10	5	5	42	2	2	2	2,00	2	2	42	2,10	5	5	2	
	Maximum	60	6,80	20	19	61	4,80	16	15	54	4,80	16	15	54	4,80	16	15	54	4,80	16	15	54	4,80	16	15	54	4,80	16	15	18

9- Ortalama F dalga latansı median sinirden yapılan ölçümde hasta grubunda 29.50 msn, kontrol grubunda 26.70 msn, fibuler sinirden yapılan ölçümde hasta grubunda 51.60 msn, kontrol grubunda 43.20 msn olarak saptandı. Median sinir ve fibuler sinir F dalgası latansı hasta grubunda daha uzun olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. (Şekil 32) #

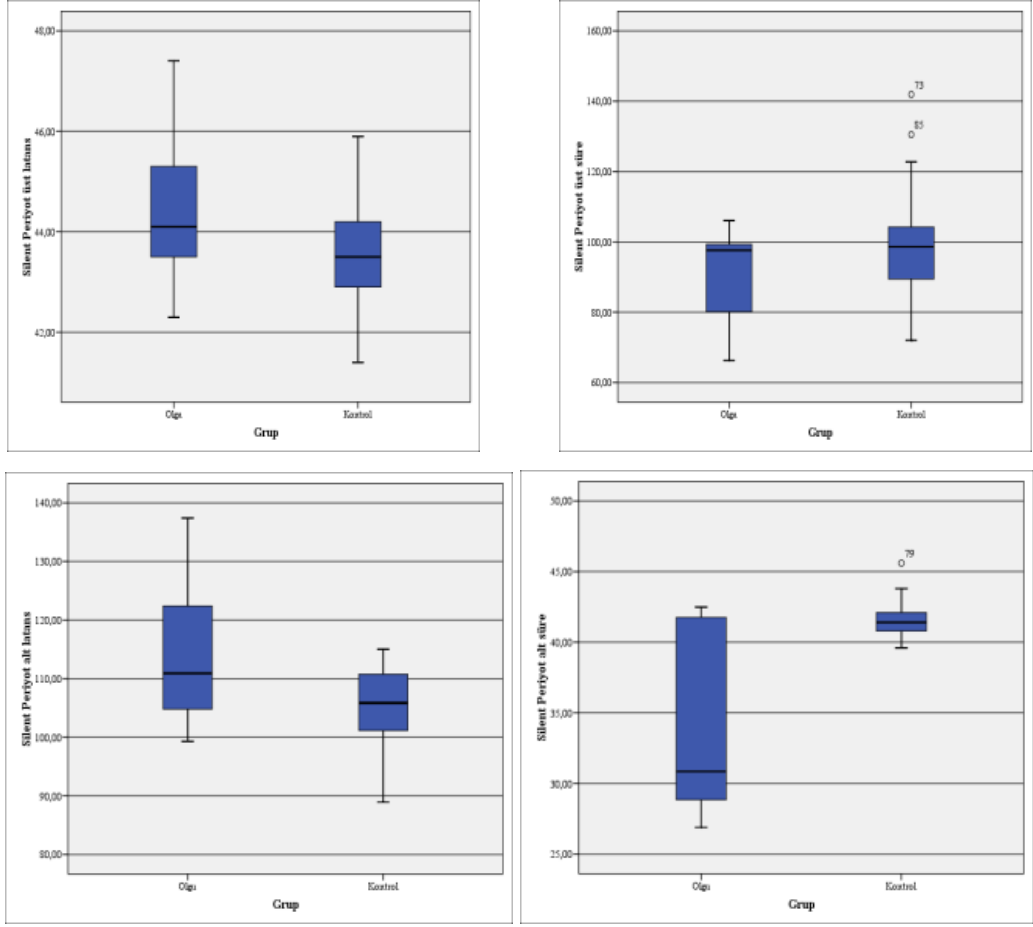
#



Şekil 32.F latans dağılımı

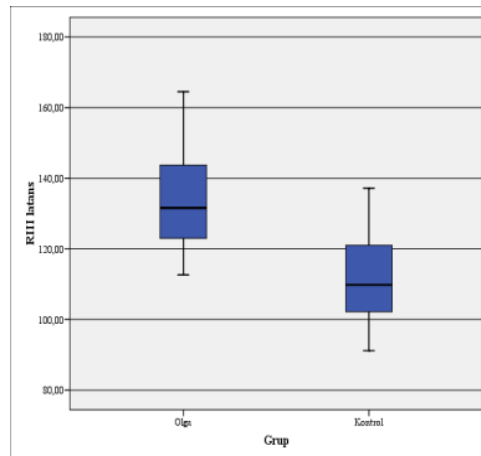
10-SSR üst ve alt ekstremitede tüm olgularda normal iken, hasta grubunda 1 olguda alınamadı.

11-Hasta grubunda üst kutanöz sessiz periyod latansı median değeri 44.10ms, süresi 97.60 ms, kontrol grubunda üst kutanöz sessiz periyod latansı median değeri 43.50 ms, süresi 98.60 ms idi. Hasta grubunda alt kutanöz sessiz period latansı median değeri 110.90 ms, süresi 30.85 ms, kontrol grubunda alt kutanöz sessiz periyod latansı median değeri 105.85 ms, süresi 41.20 ms idi. Hasta grubunda üst ve alt kutanöz sessiz periyod latansı kontrol grubuna göre uzamış, süresi kısalmıştı.Bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Şekil 33).



Şekil 33. Alt ve üst kutanöz sessiz period süre, latans dağılımı

12-Hasta grubunda RIII latansı median değeri 131.60 msn, kontrol grubunda RIII latansı median değeri 109.80 msn olarak bulundu. Hasta grubunda RIII latansı kontrol grubuna göre uzamış olup, bu istatistiksel olarak anlamlıydı.



Şekil 34. RIII latans dağılımı

Tablo 20.F Latansı, Kutanöz Sessiz Periyot, RIII Latans Çalışması Sonuçları

Grup		Flatans üst	Flatans alt	Silent Periyot üst latans	Silent Periyot üst süre	Silent Periyot alt latans	Silent Periyot alt süre	RIII latans
Olgu	N	45	37	45	45	33	32	44
	Mean	30,29	52,32	44,40	89,91	113,98	34,32	133,94
	Std. Error of Mean	0,54	0,87	0,18	1,70	1,82	1,12	1,98
	Std. Deviation	3,60	5,31	1,20	11,42	10,44	6,36	13,16
	Median	29,50	51,60	44,10	97,60	110,90	30,85	131,60
	Minimum	24,60	41,40	42,30	66,30	99,30	26,90	112,60
	Maximum	43,50	64,90	47,40	106,00	137,40	42,50	164,50
Kontrol	N	45	45	45	45	36	36	45
	Mean	26,32	43,26	43,63	98,93	105,30	41,60	111,10
	Std. Error of Mean	0,25	0,44	0,15	2,02	1,09	0,20	1,71
	Std. Deviation	1,67	2,94	0,99	13,57	6,54	1,19	11,45
	Median	26,70	43,20	43,50	98,60	105,85	41,40	109,80
	Minimum	22,50	37,00	41,40	72,00	88,90	39,60	91,20
	Maximum	29,10	50,00	45,90	141,90	115,00	45,60	137,20
Total	N	90	82	90	90	69	68	89
	Mean	28,31	47,35	44,02	94,42	109,45	38,17	122,39
	Std. Error of Mean	0,36	0,68	0,12	1,40	1,16	0,69	1,78
	Std. Deviation	3,43	6,14	1,16	13,27	9,61	5,73	16,79
	Median	27,75	46,20	43,90	97,80	107,40	41,00	122,00
	Minimum	22,50	37,00	41,40	66,30	88,90	26,90	91,20
	Maximum	43,50	64,90	47,40	141,90	137,40	45,60	164,50

Lif tipi Etkilenmesine Göre Yapılan Analizler:

Çalışma kapsamında değerlendirilen 20 olgunun standart sinir iletim çalışması normal olup bu olgularda dizestezi, ağrı, yanma gibi duysal yakınmalar ve/veya nörolojik muayenede küçük lif tutulum bulguları, 25 olguda ise standart EMG çalışmalarında kalın lif tutulumu bulguları mevcuttu. Bu veriler ile 20 olguda ön planda küçük lif tutulumu, 25 olguda ön planda kalın lif tutulumu varlığı düşünüldü.

Hasta grubunda :

25 olguda klinik muayenede parestezi, hipoestezi, DTR'lerde azalma gibi kalın lif tutulmasını gösteren bulgular vardı.

Bu gruba yapılan rutin EMG tetkiklerinin hepsi patolojikti ve bu kalın lif tutulumunu desteklemekteydi.

A.Klinik ve elektrofizyolojik olarak ağırlıklı kalın lif tutulumu olan olgularda:

1-Üst ve alt kutanöz sessiz periyod latans ve süresinde kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmadı. KSP ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

2-Alt ekstremitte RIII latansında kontrol grubuna göre uzama saptandı.Bu istatistiksel olarak anlamlıydı.

3- F dalga latansı, median sinirden ve fibular sinirden yapılan ölçümde kontrol grubuna göre uzamış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

4-25 kalın lif ağırlıklı etkilenmesi olan grupta ; dorsal sural sinir iletim hızı ölçülemedi.

5-25 olguda yapılan nöropatik ağrı ölçütlerinde LANSS skoru 17.80/24, ortalama VAS skoru 8.80/10, ortalama DN4 7.85/10 olarak saptandı.Bu test sonuçları patolojik idi.

Hasta grubunda :

20 olguda klinik muayenede dizestezi, ağrı, yanma gibi duysal yakınmalar ve/veya nörolojik muayenede küçük lif tutulum bulguları vardı. Bu gruba yapılan rutin EMG tetkiklerinin hepsi normaldi ve bu ince lif tutulumunu desteklemekteydi.

B.Klinik ve elektrofizyolojik olarak ağırlıklı ince lif tutulumu olan olgularda:

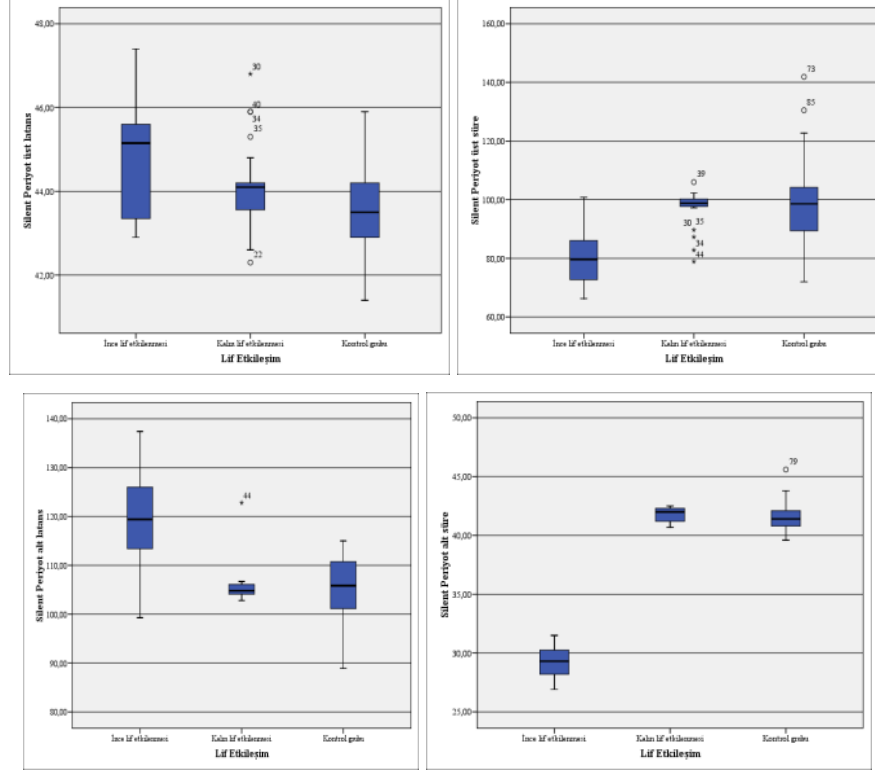
1-Üst ve alt kutanöz sessiz periyod latansında kontrol grubuna göre uzama, süresinde kontrol grubuna göre kısalma saptandı. KSP ölçümlerindeki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

2-Alt ekstremitte RIII latansında kontrol grubuna göre uzama saptandı.Bu istatistiksel olarak anlamlıydı.

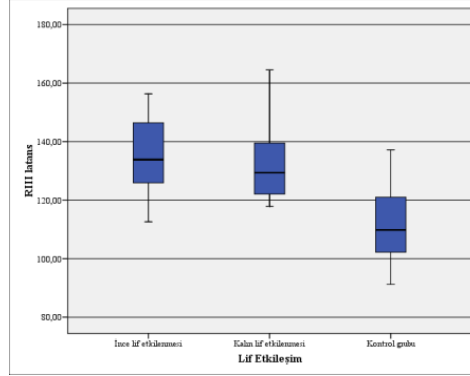
3- F dalga latansı, median sinirden ve fibular sinirden yapılan ölçümde kontrol grubuna göre uzamış olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

4- Dorsal sural sinir iletim hızı kontrol grubuna göre azalmış, dorsal sural sinir amplitüdü kontrol grubuna göre ufalmıştı.Bu istatistiksel olarak anlamlıydı.

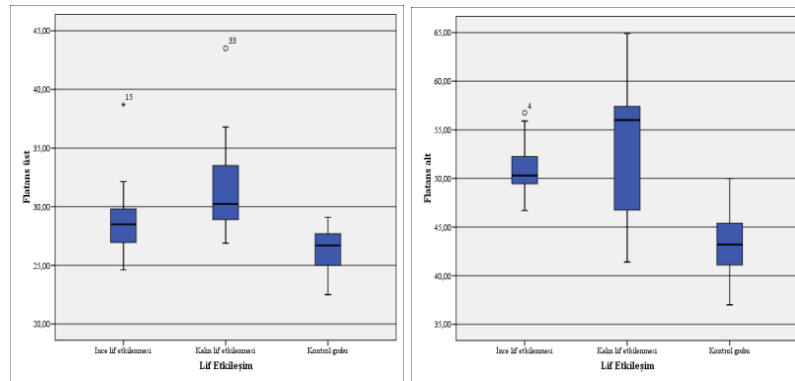
5-25 olguda yapılan nöropatik ağrı ölçütlerinde LANSS skoru 16.90/24, ortalama VAS skoru 8.30/10, ortalama DN4 7.40/10 olarak saptandı.Bu test sonuçları patolojik idi.



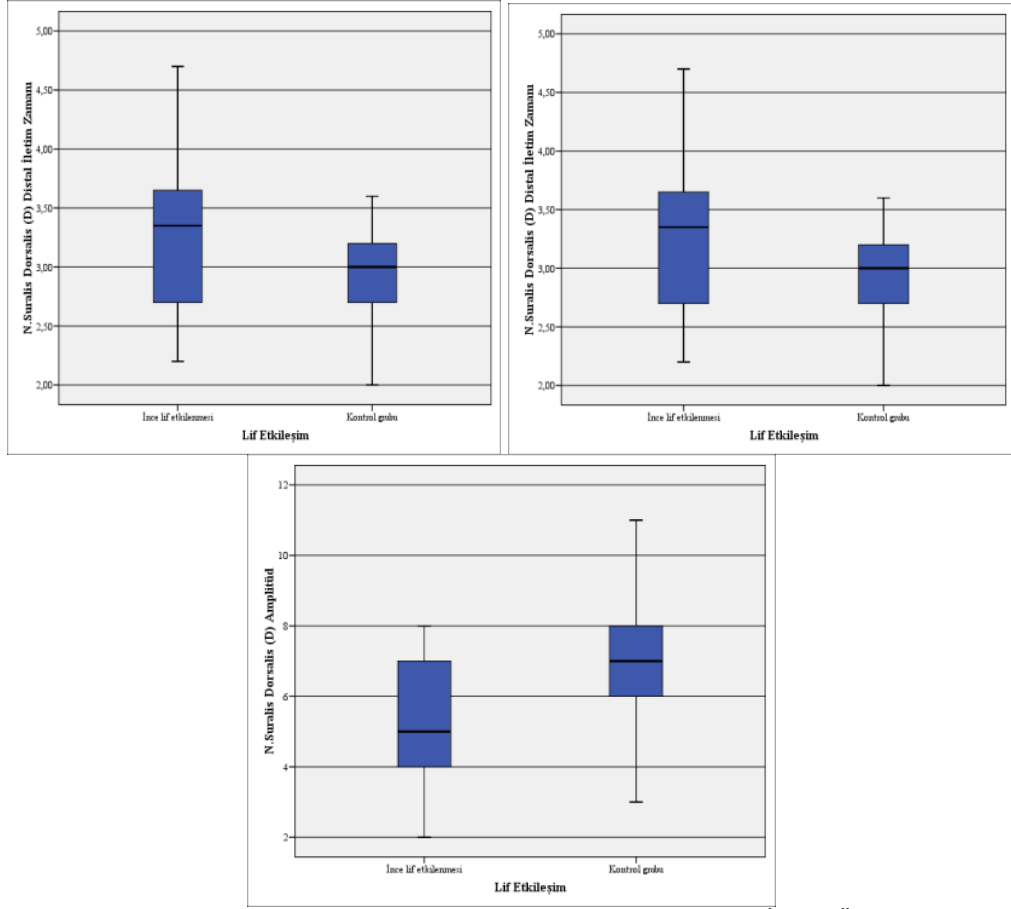
Şekil 35. Etkilenen Lif Grubuna Göre Kutanöz Sessiz Periyod Latans ve Süre Özellikleri



Şekil 36. Etkilenen Lif Grubuna Göre RIII Latans Özellikleri



Şekil 37. Etkilenen Lif Grubuna Göre F Dalgası Latans Özellikleri



Şekil 38. Etkilenen Lif Grubuna Göre Dorsal Sural Sinir Duysal İletim Özellikleri

Olgu grubunun ayrıntılı yapılan duyu muayenesinde hipoestezi, pall hipoestezi, hipoaljezi, termal hipoestezi, paroksizmal ve yüzeysel ağrı, mekanik dinamik allodini, mekanik statik hiperaljezi, mekanik punktat pinprick hiperaljezi, temporal sumasyon, soğuk hiperaljezi, sıcak hiperaljezi, mekanik derin statik hiperaljezi, parestezi gibi duysal bulgular saptanmıştır.

Her bir duysal bulgu ayrı ayrı kendi içinde *elektrofizyolojik çalışmalar, ağrı skalaları* ile karşılaştırıldı.

Yapılan istatistiksel analizde bu bulgulara sahip olan hastalarla, bu bulguları olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Örneğin temporal sumasyonu olan hasta grubuyla, temporal sumasyonu olmayan hasta grubu arasında elektrofizyolojik çalışmalar, ağrı skalaları karşılaştırıldı. Ancak istatistiksel olarak hiçbirinde anlamlı bir fark bulunamadı.

5.TARTIŞMA

Nöropatik ağrı, nosiseptörlerin uyarımı olmaksızın, doğrudan doğruya çevresel veya santral sinir sisteminin fonksiyon bozukluğuna bağlı oluşan ağrı ya da başka bir deyişle somatosensoryal sistemi etkileyen bir hastalık sonrası ortaya çıkan ağrıdır. Bu çalışmada nöropatik ağrısı olan olan olgularda kalın lif ve ince lif tutulumuna yönelik ayrıntılı duysal nörolojik muayene, nöropatik ağrı skalaları ile değerlendirme yapıldı. Standart ENMG çalışması, erken dönem nöropatiyi gösteren dorsal sural sinir iletimi, sempatik deri yanıtları, kutanöz sessiz period, alt ve üst ekstremiteler F latansı, ağrının değerlendirilmesinde etkin bir yöntem olan RIII refleksi çalışmaları gibi özellikli ENMG çalışmaları yapıldı. Yapılan bu çalışmalar eşliğinde nöropatik ağrıda etkin elektrofizyolojik, klinik ve nöropatik ağrı ölçütleri kendi aralarında karşılaştırıldı.

Her bir duysal bulgu ayrı ayrı kendi içinde elektrofizyolojik çalışmalar, ağrı skalaları ile değerlendirildi. Yapılan istatistiksel analizde bu bulgulara sahip olan hastalarla, bu bulguları olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Bunun örneklem sayısının azlığından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda hasta grubunun %44.4'ünde anamnezde parestezi, dizestezi, ağrı, yanma gibi duysal yakınmalar ve/veya nörolojik muayenede ağırlıklı küçük lif tutulum bulguları mevcut olup rutin sinir iletim çalışmaları normaldi ve bu olgular ağırlıklı küçük lif etkilenmesi bulguları olan olgular olarak değerlendirildi.

Hasta grubunun %55.6'sında ise elektrofizyolojik çalışmalar, nörolojik muayene bulguları eşliğinde ağırlıklı kalın lif etkilenmesi saptandı.

Erken dönem polinöropatide ilk önce alt ekstremitelerin en distalinde duysal sinir lifleri etkilenmektedir ve bu etkilenme rutin alt ekstremiteler duysal iletimleri ile gösterilememektedir.

Dorsal sural sinir çalışması ile erken dönemde ayak distalindeki duysal lif tutulumu ortaya konabilmektedir. Çalışmamızda ağırlıklı kalın lif etkilenmesi bulguları olan 25 olguda dorsal sural sinir iletimi ölçülemedi. Bunun dışındaki hasta grubunda dorsal sural sinir duysal iletim hızı kontrol grubuna göre azalmış, dorsal sural sinir duysal amplitüdü kontrol grubuna göre ufalmıştı, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Lif tipine göre yapılan analizde ise ince lif tutulumu ağırlıklı olan hasta grubunda, dorsal sural sinir iletim hızı kontrol grubuna göre azalmış, dorsal sural sinir aksiyon potansiyel amplitüdü kontrol grubuna göre ufalmıştı. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı.

Dorsal sinir yanıtı alınamayan olguların 3'ünde sural sinir iletimleri normal sınırlarda idi. Uluç ve arkadaşlarının diyabetik hastalarda median plantar ve dorsal sural sinir iletimlerini değerlendirdiği bir başka çalışmada hasta grubunda dorsal iletim hızı kontrollere göre yavaş, küçük lif ve mikst tip sinir etkilenmesi olan olgularda dorsal sural sinir aksiyon potansiyel amplitüdü kontrollerden düşük olarak saptanmıştır (185).

Killian ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada sural sinir iletim çalışmalarının normal sınırlarda olduğu durumlarda dorsal sural sinir iletim çalışmalarının duyarlılığını ortaya koymuşlardır (186).

Kendi deneyimlerimiz ve literatürdeki diğer çalışmalar doğrultusunda dorsal sural sinir iletiminin erken dönemde polinöropati varlığını ortaya koymada etkili olduğunu düşündük.

Klinik ve elektrofizyolojik olarak ağırlıklı küçük lif etkilenmesi bulguları olan olgular ile ağırlıklı kalın lif etkilenmesi bulguları olan olguların sinir iletim çalışması sonuçları karşılaştırıldığında ağırlıklı küçük lif etkilenmesi olan olgularda standart sinir iletim çalışmaları normal olup, F latansında kontrol grubuna göre uzama saptandı. Bu istatistiksel olarak anlamlıydı.

Ağırlıklı kalın lif etkilenmesi olan grupta median, ulnar, sural, fibular ve tibialis posterior sinirlerinde ve F dalga latansında etkilenme saptandı. Devigili ve arkadaşlarının küçük lif nöropatilerini değerlendirdiği bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde küçük lif etkilenmesi olan olgularda normal elektrofizyolojik veriler

saptanmış ve kalın lif etkilenmesi olan olgularda duysal aksonal nöropati bulguları saptanmış, ancak F latans değerleri arasında farklılık gözlenmemiştir (187).Fibuler sinirden ve median sinirden ölçülen F dalgası latansı olgu grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde uzun saptandı. Diyabetik hastalarda yapılan bir çalışmada ise 5 yıldan uzun süredir diyabeti olan hastalarda median ve fibular F dalga latansında anlamlı uzama saptanmıştır (188).Bizim de olgu grubumuzun %64.4'ünde diyabet mevcuttu ve ortalama hastalık süreleri 7.8 yıldır. Turgut ve arkadaşlarının diabetes mellitus ve BGT tanılı hastalarda yaptığı bir çalışmada standart sinir iletim çalışmaları normal olan diyabetik hastalarda F latansı kontrollere göre uzamış olarak saptanmıştır (189).Ayrıca bizim çalışmamızda lif grubuna göre ayrı ayrı yapılan analizlerde ağırlıklı ince ve kalın lif özelliklerini taşıyan olgu grubunda fibuler sinirden ve median sinirden ölçülen F dalgası latansı kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde uzun saptandı.Diyabetik hastalarda F dalga latansının değerlendirildiği bir çalışmada da asemptomatik diyabetik hastalarda hastaların %12'sinde F dalga değişiklikleri saptanmıştır (72).Bu sonuçlar ışığında hem erken dönem hem de aşikar polinöropatide F dalga latansının polinöropatiyi göstermede etkin olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda küçük lif polinöropati varlığının gösterilmesi açısından olgularda üst ve alt kutanöz sessiz period ölçümleri yapıldı. Kutanöz sessiz periyod ölçümlerinin küçük lif etkilenmesinin değerlendirilmesinde objektif bir parametre olduğu belirtilmektedir (94).

Ağırlıklı kalın lif tutulumu olan olgularda üst ve alt kutanöz sessiz periyod latans ve süresinde, kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmadı.

Ağırlıklı ince lif tutulumu olanlarda, alt ve üst kutanöz sessiz periyot latansında kontrol grubuna göre uzama saptandı.Bu istatistiksel olarak anlamlıydı.Yine ağırlıklı ince lif tutulumu olanlarda kutanöz sessiz periyot süresinde kontrol grubuna göre kısalma saptandı.Bu istatistiksel olarak anlamlı idi.

Kim ve arkadaşlarının diyabetik hastalarda yaptığı bir çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında kutanöz sessiz period süresi arasında anlamlı fark saptanmamakla birlikte hasta grubunda latans uzaması olduğu belirtilmektedir (190).Yaman ve arkadaşlarının da diyabetik hastalarda yaptığı bir çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna göre kutanöz sessiz period latansında uzama saptanmıştır (104). Küçük lif

nöropatisi olan diyabetik olgularda üst ve alt ekstremitelerde kutanöz sessiz period ölçülen bir başka araştırmada hasta grubunda alt ekstremiteden ölçülen kutanöz sessiz period süresinin kontrol grubundan kısa olduğu ve latansında uzama olduğu saptanmıştır, üst ekstremiteden yapılan ölçümlerde ise sessiz period ölçümlerinde anlamlı fark gözlenmemiştir (191). Bu sonuçlar ışığında üst ve alt ekstremiteden ölçülen kutanöz sessiz periodun ince lif tutulumunun ortaya konmasında önemli bir tanı aracı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda olguların sempatik deri yanıtlarının alınıp alınmadığı değerlendirildi.

45 olgunun 1 tanesinde SSR yanıtı alınmadı .Bu olgunun elektrofizyolojik ve muayene bulguları ağırlıklı kalın lif tutulumu ile uyumluydu. Bu olguda RIII refleksi latansı uzamıştı. Ancak alt ve üst kutanöz sessiz periyot latans ve süresinde kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunamadı.

Lif tipi etkilenmesinin nörofizyolojik testler ile değerlendirildiği bir çalışmada duysal polinöropatisi olan 45 hastanın 4'ünde SSR yanıtı alınmamış ve bu olguların 2'sinde küçük, 1'inde mikst ve 1'inde de kalın lif tutulumu olduğu belirtilmiştir (192).

Çalışmamızda hasta grubunda RIII latansı median değeri 131.60 msn, kontrol grubunda RIII latansı median değeri 109.80 msn olarak bulundu. Hasta grupta RIII latansı kontrol grubuna göre uzamış olup, bu istatistiksel olarak anlamlıydı.

Kalın ve ince lif ağırlıklı tutulum olan gruplar arasınca RIII latansında anlamlı fark bulunamadı.

Nosiseptif fleksiyon refleksi, klinikte analjezik nörostimülasyonun spinal nosiseptif refleksi ark üzerine etkisini değerlendirmede, santral kökenli ağrılarda, santral ve periferik analjezinin etkisini göstermede, kronik ağrı çalışmalarında kullanılmaktadır. EFNS çalışmaları RIII refleksini tedavi etkinliğini belirlemede en güvenilir nosiseptif refleksi olarak tavsiye etmektedir (109, 116, 193).

Nöropatik ağrıda RIII refleksinin kullanımı tam olarak gün ışığına çıkmamıştır. Alt ekstremitte fleksiyon refleksi çalışmaları onun klinik ve farmakolojik ağrı değerlendirmesi için kullanışlı bir araç olduğunu göstermiştir (109).

Biz hasta grubunda RIII refleksi latansını kontrol grubuna göre uzamış bulduk.

Literatürde nöropatik ağrıda RIII refleksi çalışmasıyla ilgili çalışma bulunamadık.

Tedavi verdiğimiz 8 hastanın izleminde RIII refleks latansı median değeri 115.60 msn olarak bulundu.Tedavi sonrası RIII reflex latansında belirgin kısalma gördük ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı.Ancak bu izlem için örnekleme grubumuz küçüktü.Biz nöropatik ağrı gibi günlük yaşam aktivitelerini de engelleyen olgularda, ağrının subjektif ölçütü olarak RIII reflex çalışmalarını önermekteyiz.

Olgu grubuna hipoestezi, pall hipoestezi, hipoaljezi, termal hipoestezi, paroksizmal ve yüzeysel ağrı, mekanik dinamik allodini, mekanik statik hiperaljezi, mekanik punktat pinprick hiperaljezi, temporal sumasyon, soğuk hiperaljezi, sıcak hiperaljezi, mekanik derin statik hiperaljezi, parestezi gibi ayrıntılı duyu muayenesi yapıldı. Olgu grubunun ayrıntılı yapılan duyu muayenesinde %66.72'sinde hipoestezi saptandı.Bu olguların % 23.4'ünde üst ekstremitte distallerinde, %43.32'sinde ise alt ve üst ekstremitte distallerinde hipoestezi şeklinde idi.Olguların %57.8'inde pall hipoestezi, %73.3'ünde hipoaljezi,%71.1'inde termal hipoestezi, %97.8'inde paroksizmal ve yüzeysel ağrı, %77.8'inde mekanik dinamik allodini, %57.8 olguda mekanik statik hiperaljezi, %64.4'ünde mekanik punktat pinprick hiperaljezi, %37.72sinde temporal sumasyon, %77.8'inde soğuk hiperaljezi, %80'ninde sıcak hiperaljezi, %51.1'inde mekanik derin statik hiperaljezi saptandı.Olguların tümünde parestezi saptandı.

Nöropatik ağrısı olan 1236 hastadaki uyarılmış ağrıyı inceleyen bir çalışma sonucunda, postherpetik nevraljili hastaların 49%'u ve tüm hastaların 20%'sinin mekanik dinamik allodini olduğu göstermiştir. Soğuk hiperaljezi, postherpetik nevraljili hastaların 21%'nde görülürken, sıcak hiperaljezi ise posttravmatik sinir lezyonlu hastaların 25%'nde tespit edilmiştir. Pin-prick hiperaljezi, tüm hastaların 29%'nda tespit edilmiştir Ters olarak, ağrılı polinöropati için mekanik hiperaljezi, hastaların 8.5%'inde bildirilirken, mekanik allodini 12%'sinde, termal hiperaljezi ise 1.5-7%'sinde bildirilmiştir (45).Soğuk hiperaljezi, talamik lezyon sonrası santral ağrısı olan hastaların 20%'sinde bildirilmiştir (46).Maier ve arkadaşlarının çalışmalarında, ayrıntılı duysal muayenede saptanan çeşitli duyu modalitelerinin ölçümleri için verilen yüzdeler ile bizim aynı şekildeki yüzde değerlerimizdeki farklılığının, ağrının algılanmasındaki etnik farklılıktan kaynaklanabileceğini düşündük (194).

A- Ağırlıklı kalın lif tutulumu düşünölen 25 olguda hipoestezi, parestezi, derin tendon reflekslerinde azalma, pallestezi gibi kalın lif patolojisini düşünödüren bulgular saptandı.

- Rutin sinir iletim çalışması, nöropatik ağrı ölçütleri (LANSS, VAS, DN4) patolojikti.

- Bu hastaların tümünde RIII latansı uzamıştı.

-Ancak alt ve üst kutanöz sessiz period ölçümlerinde kontrol grubuyla bir fark bulunamadı.

i.Herbir muayene bulgusu, ağrı ölçütleri ve elektrofizyolojik çalışmalar birbirleriyle karşılaştırıldı.Muayene bulgularıyla, ağrı ölçütleri ve elektrofizyolojik çalışmalar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ağırlıklı kalın lif tutulumu düşünölen bu grupta, ağrı ölçütlerini RIII, KSP değerleriyle karşılaştırdık.Sonuçta, nöropatik ağrı elemanlarının (ör:allodini, hiperaljezi, wind up gibi) RIII ya da KSP ile ilişkisini bulamadık.

ii.Ancak ağırlıklı kalın lif tutulumu düşünölen bu hasta grubunda, özellikle ince lif tutulumunu gösteren RIII refleks latansında anlamlı bir uzama saptandı. Fleksör refleksler küçük çaplı Adelta liflerinin aktivasyonu sonrası ortaya çıkar. İnsanlarda RIII öğesi A-delta aktivasyonu yüzündendir (112, 113).İpsilateral sural sinirin elektrik uyarana tepki olarak ortaya çıkan biceps femoris kasından kaydedilen fleksör refleks örneği; hızlı ve yavaş reflekslerin birleşimidir ki miyelinli A-delta lifleri ve miyelinsiz C-fiberler tarafından aracılık edilirler (114, 115).Bu grubun nörolojik muayenesinde hipoestezi, derin tendon reflekslerinde azalma, pallestezi gibi kalın lif tutulumunu gösteren bulgular vardı.Rutin sinir iletim çalışmaları patolojikti ve bu da kalın lif tutulumuyla uyumluydu.Ağırlıklı kalın lif tutulumu düşünölen grupta bulduğumuz bu patolojik RIII değeri, bize erken dönem küçük çaplı liflerin etkilenmesini göstermektedir. Klinik ve elektrofizyolojik olarak ağırlıklı kalın lif etkilenmesi bulguları hastalarda, erken dönem küçük lif etkilenmesini göstermede RIII latansının duyarlı bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

a. Biz RIII refleks latans ölçümünün kalın lif tutulumu olan hastalarda ince lif tutulumunun başladığını gösteren bir erken dönem duyarlı bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

b.Ağırlıklı kalın lif tutulumu düşünülen bu grupta, ağrı ölçütlerini RIII, KSP değerleriyle karşılaştırdık.Sonuçta, nöropatik ağrı elemanlarının (ör:allodini, hiperaljezi, wind up gibi) RIII ya da KSP ile ilişkisi olmadığını düşünmekteyiz.

B- Ağırlıklı ince lif tutulumu düşünülen 20 olguda ağrı, disestezi, yanma, parestezi gibi ince lif patolojisini düşündüren bulgular saptandı.

-Rutin sinir iletim çalışmaları normaldi.

- Nöropatik ağrı ölçütleri (LANSS, VAS, DN4) patolojikti.

-Bu hastaların tümünde RIII latansı uzamıştı.

-Alt ve üst kutanöz sessiz period latansında uzama, süresinde kısalma saptandı.

-R-III ve KSP değerleri istatistiksel olarak anlamlıydı.

i.Herbir muayene bulgusu, ağrı ölçütleri ve elektrofizyolojik çalışmalar birbirleriyle karşılaştırıldı:Muayene bulgularıyla, ağrı ölçütleri ve elektrofizyolojik çalışmalar arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

İnce lif tutulumunda ağrı, disestezi, yanma, parestezi yakınmalar saptanmaktadır. Örneğin allodini olan grupla, allodini olmayan grup arasında, nöropatik ağrı ölçütleri ve elektrofizyolojik testler arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı .Ağrı ölçütleri, duyunun niteliği, tutulan lif tipi hakkında bilgi verici olabilmektedir. Sonuçta tüm bu özellikler nöropatik ağrının ne mutlak tanı koydurucusudur, ne de her zaman mevcuttur; ancak bu bulguların varlığında nöropatik ağrı tanısı oldukça ihtimal dahilindedir. Bu yüzden, hastanın öyküsü almak ve klinik bir muayene gerçekleştirmek, nöropatik ağrının varlığı doğrulamak için gerekli adımlardır (14).

ii.Ağırlıklı ince lif tutulumu düşünülen bu hasta grubunda, özellikle ince lif tutulumunu gösteren RIII refleksi latans ölçümü, alt ve üst kutanöz sessiz periyot ölçümünün duyarlı olduğu bulundu.

KSP afferentlerinin afferent komponentinin ince miyelinli sinirler olduğuna dair kanıtlar vardır. KSP 'yi uyarmak için yüksek stimulus yoğunlukları gerekir, bu da A-delta lifleri fonksiyonu ile uyumludur (82).

Yine sessiz period oluşumunun pluri ve supra segmental olduğu ve üst ekstremité somatik A-delta liflerinin fonksiyonunu gösterdiği bildirilmektedir (79).DSAP ve SEP elde edilemeyen duysal nöropatisi olan hastalarla yapılan bir çalışmada normal KSP 'ler ölçülmüştür. DSAP ve SEP kalın çaplı liflerin fonksiyonunu yansıtmakta,

böylece KSP oluşumunda kalın çaplı liflerin önemli bir katkısı olmadığı görülmektedir (83).İdiyopatik duysal nöronopati, Friedreich ataksisi ve Abetalipoproteinemi gibi kalın lif nöropatilerinde genellikle normal KSP'ler saptanmıştır (89, 103). Küçük lif etkilenmesinin değerlendirilmesinde objektif bir parametre olduğu belirtilmektedir (94).Alt ve üst ekstremiteden yaptığımız KSP çalışmasının ince lif nöropatisinde duyarlı bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

Her bir duysal bulgu ayrı ayrı kendi içinde elektrofizyolojik çalışmalar, ağrı ölçütleri ile değerlendirildi.Yapılan istatistiksel analizde bu bulgulara sahip olan hastalarla, bu bulguları olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.Örneğin temporal sumasyonu olan hasta grubuyla, temporal sumasyonu olmayan hasta grubu arasında elektrofizyolojik çalışmalar, ağrı ölçütleri karşılaştırıldı..Ancak istatistiksel olarak hiçbirinde anlamlı bir fark bulunamadı.

6.SONUÇLAR

1 - Bu çalışmada çeşitli etiyojilerden ağır hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunun, nöropatik ağrıya yönelik semptomlarını sorgulayarak ayrıntılı duysal muayene yaptık.

2 - Nöropatik ağır hasta grubuna LANSS, DN4, VAS gibi tek ve çok boyutlu nöropatik ağrı skalaları (ölçütleri) uyguladık.

3 - Tüm gruplara rutin ENMG incelemesi, sempatik deri yanıtları, alt ve üst kutanöz sessiz period, alt ve üst ekstremitte F latansı, alt ekstremitte R-III incelemesi, erken dönem nöropatiyi gösteren dorsal sural sinir iletimi, gibi özellikli elektrofizyolojik kayıtlamalar yaptık.

4 - Bu bulgular eşliğinde 45 hasta grubunun; 25'inin ağırlıklı kalın lif nöropatisi, 20'sinin ağırlıklı ince lif nöropatisi olduğu belirlendi.Nöropatik ağrı klinik yaklaşımı, nöropatik ağrı ölçütleri (VAS, DN4, LANSS) ve elektronörofizyolojik yöntemler birbirleri ile karşılaştırıldı.

5-Klinik ve elektrofizyolojik olarak ağırlıklı kalın lif tutulumu olan olgularda:

a -rutin sinir iletim çalışmasının,

b- özellikle ince lif tutulumunu gösteren RIII refleks latansının,

c - median sinirden ve fibular sinir F dalga latansının,

d-erken polinöropatinin varlığını ortaya koymada dorsal sural sinir iletim çalışmasının etkinliğini belirledik.

6-Klinik ve elektrofizyolojik olarak ağırlıklı ince lif tutulumu olan olgularda:

a-üst ve alt kutanöz sessiz periyod çalışmasının,

b-alt ekstremitte RIII latansının

c- median sinirden ve fibular sinir F dalga latansının duyarlı olduğu saptandı.

7.KAYNAKLAR

- 1- Byers MR, Bonica JJ. Peripheral pain mechanisms and nociceptor plasticity. Bonica's Management of Pain, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001; 26–72.
- 2- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008; 1630-1635.
- 3- Argoff CE .The coexistence of neuropathic pain, sleep, and psychiatric disorders: a novel treatment approach. Clin. J. Pain 2007 ;15-22.
- 4- Uludağ B.Nöropatik Ağrı Değerlendirmesinde Elektrofizyolojik Yöntemler. Tan E. Editor. Nöropatik Ağrı. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık 2009;S:109-118.
- 5- Merskey HM.Pain terms. 1986; suppl. 3: 215-21.
- 6- Ertekin C. Ağrının nöroanatomisi ve nörofizyolojisi.Ağrı ve tedavisi.İbrahim Yegül (ed). İzmir:Yapım Matbaacılık, 1993; 1-18.
- 7- CostiganM, Scholz J, Woolf CJ.Neuropathic pain:A maladaptive response of the nervous system to damage.Ann Rev Neurosci 2009;32:1-32.
- 8- Torres L, Dunlop DD, Peterfy G.The relationship between specific tissue lesions and pain severity.Osteoarthritis Cartilage 2007 ;14:1033-40.
- 9- Jovin Z, Cvijanovic M, Ilin M, Kopitovic A, Jesic A.Assesment of neoropathic pain and clinical evalution of patients with suspected neuropathic pain.Curr Top Neurol Psychiatr Relat Discip.2010;18-2.
- 10- Merskey H, Bogduk N.Classification of chronic pain.Seattle:IASP Press, 1994.
- 11- Hansson P.Neuropatic pain:clinical characteristics and diagnostic workup.Eur. J.Pain 2002;6 (suppl A) :47-50.

- 12- Cervero F, Laird JMA. One pain or many pains? A new look at pain mechanisms. *News Physiol Sci*. 1991; 6: 268-273.
- 13- Finnerup NB, Jensen TS. Mechanism-based classification of neuropathic pain—a critical analysis. *Nat. Clin. Pract. Neurol*. 2005; 2: 107-115.
- 14- Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9: 807–819.
- 15- Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain—a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 95–106.
- 16- Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, et al. Towards a mechanism based classification of pain? *Pain* 1998; 77: 227–29.
- 17- Herrmann DN, Pannoni V, Barbano RL, Pennella-Vaughan J, Dworkin, RH. Skin biopsy and quantitative sensory testing do not predict response to lidocaine patch in painful neuropathies. *Muscle Nerve* 2006; 33: 42–48.
- 18- Scholz J, Mannion RJ, Hord DE, et al. A novel tool for the assessment of pain: validation in low back pain. *PLoS Med* 2009; 6: e1000047.
- 19- Wasner G, Baron R. Pain: clinical pain assessment: from bedside to better treatment. *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 359–61.
- 20- Nystrom B, Hagbarth KE. Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. *Neurosci Lett* 1981; 27: 211–16.
- 21- Orstavik K, Jorum E. Microneurographic findings of relevance to pain in patients with erythromelalgia and patients with diabetic neuropathy. *Neurosci Lett* 2010; 470: 108–04.
- 22- Amir R, Kocsis JD, Devor M. Multiple interacting sites of ectopic spike electrogenesis in primary sensory neurons. *J Neurosci* 2005; 25: 2576–85.
- 23- Bostock H, Campero M, Serra J, Ochoa JL. Temperature-dependent double spikes in C-nociceptors of neuropathic pain patients. *Brain* 2005; 128: 2154–63.
- 24- Lai J, Hunter JC, Porreca F. The role of voltage-gated sodium channels in neuropathic pain. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13: 291–97.
- 25- Siqueira SR, Alves B, Malpartida HM, Teixeira MJ, Siqueira JT. Abnormal expression of voltage-gated sodium channels Nav1.7, Nav1.3 and Nav1.8 in trigeminal neuralgia. *Neuroscience* 2009; 164: 573–77.

- 26- Dib-Hajj SD, Black JA, Waxman SG. Voltage-gated sodium channels: therapeutic targets for pain. *Pain Med* 2009; 10: 1260–69.
- 27- Orstavik K, Weidner C, Schmidt R, et al. Pathological C-fibres in patients with a chronic painful condition. *Brain* 2003; 126: 567–78.
- 28- Bahia PK, Suzuki R, Benton DC, et al. A functional role for small conductance calcium-activated potassium channels in sensory pathways including nociceptive processes. *J Neurosci* 2005;25: 3489–98.
- 29- MaW, Zhang Y, Bantel C, Eisenach JC. Medium and large injured dorsal root ganglion cells increase TRPV-1, accompanied by increased alpha2C-adrenoceptor co-expression and functional inhibition by clonidine. *Pain* 2005; 113: 386–94.
- 30- Biggs JE, Yates JM, Loescher AR, Clayton NM, Robinson PP, Boissonade FM. Effect of SB-750364, a specific TRPV1 receptor antagonist, on injury-induced ectopic discharge in the lingual nerve. *Neurosci Lett* 2008; 443: 41–45.
- 31- Serra J, Sola R, Quiles C, et al. C-nociceptors sensitized to cold in a patient with small-fiber neuropathy and cold allodynia. *Pain* 2009;147: 46–53.
- 32- Wasner G, Schattschneider J, Binder A, Baron R. Topical menthol—a human model for cold pain by activation and sensitization of C nociceptors. *Brain* 2004; 127: 1159–71.
- 33- Hains BC, Saab CY, Klein JP, Craner MJ, Waxman SG. Altered sodium channel expression in second-order spinal sensory neurons contributes to pain after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2004;24: 4832–39.
- 34- Ultenius C, Linderöth B, Meyerson BA, Wallin J. Spinal NMDA receptor phosphorylation correlates with the presence of neuropathic signs following peripheral nerve injury in the rat. *Neurosci Lett* 2006; 399: 85–90.
- 35- Finnerup NB, Jensen TS. Spinal cord injury pain—mechanisms and treatment. *Eur J Neurol* 2004; 11: 73–82.
- 36- Wasner G, Lee BB, Engel S, McLachlan E. Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord injury. *Brain* 2008; 131: 2387–400.
- 37- Scholz J, Woolf CJ. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1361–68.

- 38- Saab CY, Waxman SG, Hains BC. Alarm or curse? The pain of neuroinflammation. *Brain Res Rev* 2008; 58: 226–35.
- 39- Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10: 23–36.
- 40- Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Woolf CJ. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci* 2002; 22: 6724–31.
- 41- Scholz J, Broom DC, Youn DH, et al. Blocking caspase activity prevents transsynaptic neuronal apoptosis and the loss of inhibition in lamina II of the dorsal horn after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 2005; 25: 7317–23.
- 42- McLachlan EM, Janig W, Devor M, Michaelis M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 1993; 363: 543–46.
- 43- Price DD, Long S, Wilsey B, Rafii A. Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetics injected into sympathetic ganglia of complex regional syndrome patients. *Clin J Pain* 1998; 14: 216–26.
- 44- Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010;17 (8) :1010-8.
- 45- Maier C, Baron R, Toelle T, et al. Quantitative Sensory Testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS) : somatosensory abnormalities in 1236 patients with different neuropathic pain syndromes. *Pain* 2010;439-450.
- 46- Greenspan JD, Ohara S, Sarlani E, Lenz FA. Allodynia in patients with post-stroke central pain (CPSP) studied by statistical quantitative sensory testing within individuals. *Pain* 2004;109: 357–66.
- 47- Al-Shekhlee A, Chelimsky TC, Preston DC. Review: Small-Fiber Neuropathy. *The Neurologist* 2002;8 (4) :237-253.
- 48- Tavee J, Zhou L. Small fiber neuropathy: A burning problem. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2009;76:297-304.
- 49- Chelimsky TC, Mehari E. Editors. Neuropathic pain. In: Katirji B, Kaminski HJ, Preston DC, Ruff RL, Shapiro BE. *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. Boston: Butterworth-Heinemann; 2002.

- 50- Polydefkis M, Allen RP, Hauer P, Earley CJ, Griffin JW, McArthur JC, . Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome *Neurology* 2000;55:1115-1121.
- 51- Stewart JD, Low PA, Fealey RD. Distal small-fiber neuropathy:results of tests of sweating and autonomic cardiovascular reflexes. *Muscle Nerve* 1992;15:661-665.
- 52- Lacomis D. Small Fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2002; 22:173-188.
- 53- Gorson KC, Ropper AH. Idiopathic distal fiber neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1995;92:376-82.
- 54- Hoogwerf BJ. Complications of diabetes mellitus. *Int J Diab Dev Countries* 2005;Vol.25 (3) :63-9.
- 55- Davis MP:what is new in neuropathic pain?.*Support Care Cancer*. 2007;15:363-72.
- 56- Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT:a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain.*Curr Med Res Opin* 2006;22:1911-20.
- 57- Gustorff B, Dorner T, Likar R, Grisold W, Lawrence K, Schwarz F, et al.Prevalence of self-reported neuropathic pain and impact on quality of life:a prospective representative survey.*Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:132-6.
- 58- Freynhagen R., Bennett M I.Diagnosis and management of neuropathic pain.*BMJ* 2009;339:b3002.
- 59- Campbell W.DeJong's The Neurologic Examination 2008;429-449
- 60- Nebile Orazio E, Baldini L, Barbieri S, et al. Treatment of patient with neuropathy and anti-MAG IgM M proteins.*Ann Neurol* 1988;24:93-7.
- 61- Erdine S: Ağrı mekanizmaları Editor Erdine S Ağrı 2000;20-29
- 62- Kervancıoğlu Piraye.Ağrının Anatomisi.NEYAL Münife Editor. Nörolojide ağrıya güncel yaklaşım özel sayısı Türkiye Klinikleri 2010;P.1-7.
- 63- David C.Preston, Barbara E.Shapiro editors. Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrophysiologic Correlations. Boston: Butterworth-Heinemann; 2005.
- 64- Weidner C, Schmidt R, Schmelz M, et al. Time course of post-excitatory effects separates afferent human C fibre classes.*J Physiol* 2000;527:185-191.

- 65- Light AR, Perl ER. Peripheral Sensory systems. In Peter James Dyck, P. K. Thomas editors. Peripheral Neuropathy. WB Saunders;2005.
- 66- Serra J, Campero M, Bostock H, Ochoa J. Two types of C-nosiseptors in human skin and their behavior in areas of capsaicin-induced secondary hyperalgesia. J Neurophysiol 2004; 91:2770-2781.
- 67- Netter FH. The Netter Collection Of Medical Illustrations 2007:157.
- 68- Jääskeläinen SK. In: Traumatic nerve injury: diagnosis, recovery, and risk factors for neuropathic pain. Current Topics in Pain: 12th World Congress on Pain. Seattle, WA: IASP Press; 2009.
- 69- Robinson LR. Traumatic injury to peripheral nerves. Muscle Nerve 2000;23:863–73.
- 70- Uludağ B. Nöropatik Ağrı Değerlendirmesinde Elektrofizyolojik Yöntemler. Tan E. Editor. Nöropatik Ağrı. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2009, P.113-114.
- 71- Shin, J.B, Seong Y.J, Lee H.J, Kim S.H., Suk H., Lee Y.J. The usefulness of minimal F-wave latency and sural/radial amplitude ratio in diabetich polyneuropathy Yonsei Medical Journal 2000;41:393-397.
- 72- Trujillo-Hernandez B, Huerta M, Trujillo X, Vasquez C, Perez-Vargas D, Millan-Guerrero RO, F-wave and H-reflex alterations in recently diagnosed diabetic patients J Clin Neurosci, 2005 ;12 (7) :763-766.
- 73- Ertekin C. Diyabetik Nöropatiler Klinik ve Elektrofizyolojik Değerlendirme. 1. Baskı, İzmir:Meta, 2000:4-11.
- 74- Boulton AJM, Gries FA, et al. Guidelines for the diagnosis and outpatient manegement of diabetic peripheral neuropathy. Diabet Med, 1998;15:508-514.
- 75- Inghilleri M, Conte A, Frasca V, Berardelli A, Manfredi M, Cruccu G. Is the cutaneous silent period an opiate-sensitive nociceptive reflex?. Muscle Nerve. 2002 May;25 (5) :695-9.
- 76- Truini A, Galeotti F, Haanpaa M, Zucchi R, Albanesi A, Biasiotta A, Gatti A, Cruccu G. Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia: A clinical and neurophysiological study. Pain 2008;140:405–10.
- 77- Higgins DC, Lieberman JS. The muscle silent period and spindle function in man. Electroencephalography Clinical Neurophysiology 1968;25:238 –243.

- 78- Svilpauskaite J, Truffert A, Vaiciene N, Magistris MR. Electrophysiology of small peripheral nerves in man. A study using the cutaneous silent period. *Medicina (Kaunas)* 2006;42:300-313.
- 79- Ertekin C. Refleksoloji ve geç yanıtlar., Santral ve Periferik EMG.Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri.2006; 777-896 .
- 80- Oh SJ. Special nerve conduction techniques. *Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies*. 3th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, .2002; 447-503.
- 81- Floeter MK. Cutaneous silent periods. *Muscle Nerve* 2003;28:391-401.
- 82- Inghilleri M, Cruccu G, Argenta M, Polidori L, Manfredi M. Silent period in upper limb muscles after noxious cutaneous stimulation in man. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology* 1997;105:109 –115.
- 83- Leis AA, Kofler M, Ross MA. The silent period in pure sensory neuropathy. *Muscle Nerve* 1992;15:1345-1348.
- 84- Serrao M, Parisi L, Pierelli F, Rossi P. Cutaneous afferents mediating the cutaneous silent period in the upper limbs: evidences for a role of low-threshold sensory fibres. *Clinical Neurophysiology* 2001;112:2007–2014.
- 85- Walk D, Fisher MA: Effects of cutaneous stimulation in ipsilateral and contralateral motoneuron excitability: an analysis using H reflexes and F waves. *Electromyography Clinical Neurophysiology* 1993;33:259–264.
- 86- Manconi FM, Syed NA, Floeter MK. Mechanisms underlying spinal motor neuron excitability during the cutaneous silent period in humans. *Muscle Nerve* 1998;21:1256–1264.
- 87- Leis AA, Stetkarova I, Beric A, Stokic DS. Spinal motor neuron excitability during cutaneous silent period. *Muscle Nerve* 1995;18:1464-1470.
- 88- Gilio F, Bettolo CH, Conte A, Iacovelli E, Frasca V, Serrao M, Giacomelli E, Gabriele M, Prencipe M, Inghilleri M. Influence of the corticospinal tract on the cutaneous silent period: A study in patients with pyramidal syndrome. *Neurosci Lett* 2008;433:109-113.
- 89- Uncini A, Kujirai T, Gluck B, Pullman S. Silent period induced by cutaneous stimulation. *Electroencephalography Clinical Neurophysiology* 1991;81:344 – 352.

- 90- Shefner JM, Logigian EL. Relationship between stimulus strength and cutaneous silent period. *Muscle Nerve* 1993;16:278–282.
- 91- Serrao M, Parisi L, Valente G, Martini A, Fattapposta F, Pierelli F, Rossi P. L-Dopa decreases cutaneous nociceptive inhibition of motor activity in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica* 2002;105:196–201.
- 92- Shahani BT, Young RR. Studies of the normal human silent period. In Desmedt JE, editor. *New developments in electromyography and clinical neurophysiology* 1973. p 589–602.
- 93- Tataroğlu C, Uludağ B, Karapınar N, Bademkiran F, Ertekin C. Cutaneous silent periods of the vastus medialis evoked by the stimulation of lateral femoral cutaneous nerve. *Clin Neurophysiol* 2005;116:1335-1341.
- 94- Syed NA, Sandbrink F, Luciano CA, Altarescu G, Weibel T, Schiffmann R, Floeter MK. Cutaneous silent period in patients with Fabry disease. *Muscle Nerve* 2000;23:1179–1186.
- 95- Kaneko K, Kawai S, Fuchigami Y, Morita H, Ofuji A. Cutaneous silent period in syringomyelia. *Muscle Nerve* 1997;20: 884–886.
- 96- Floeter MK, Gerloff C, Kouri J, Hallett M. Cutaneous withdrawal reflexes of the upper extremity. *Muscle Nerve* 1998;21:591–598.
- 97- Corsi FM, Fausti S, Serrao M, Casal C, Parisi L, Piazza G. Electromyographic mixed nerve and cutaneous silent period in evaluating the A-delta fibres in a patient with hereditary sensory-autonomic neuropathy. *Functional Neurology* 2002;17:31–34.
- 98- Stetkarova I, Kofler M, Leis AA. Cutaneous and mixed nerve silent periods in syringomyelia. *Clinical Neurophysiology* 2001;112:78–85.
- 99- Rossi P, Pierelli F, Parisi L, Perrotta A, Bartolo M, Amabile G, Serrao M. Effect of painful heterotopic stimulation on the cutaneous silent period in the upper limbs. *Clinical Neurophysiology* 2003 Jan;114 (1) :1-6
- 100- Kofler M, Fröhlich K, Saltuari L. Preserved cutaneous silent periods in severe entrapment neuropathies. *Muscle Nerve*. 2003 Dec;28 (6) :711-4.
- 101- Leis AA. Silent period studies and long latency reflexes. In: Levin K, Luders HO, editors. *Comprehensive clinical neurophysiology*. Philadelphia: W. B. Saunders; 2000. p 295–306.

- 102- Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M, Priori A, Rothwell JC. Inhibition of hand muscle motoneurons by peripheral nerve stimulation in the relaxed human subject. Antidromic versus orthodromic input. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;97:63-68.
- 103- Sandbrink F, Shamburek RD, Syed NA, Molloy FM, Culcea E, Floeter MK. Cutaneous silent periods in abetalipoproteinemia. 46th Annual Scientific Meeting, American Association of Electrodiagnostic Medicine, Vancouver, British Columbia, Canada, October 6-9, 1999 (*Muscle Nerve* 1999;22:1324).
- 104- Yaman M., Uluduz D., Yüksel S., Pay G., Kızıltan M.E. The Cutaneous Silent Period in Diabetes Mellitus. *Neuroscience Letter* 2007;419:258-262.
- 105- Han JK, Oh K, Kim B, Koh SB, Kim JY, Park KW, Lee DH. Cutaneous silent period in patients with restless leg syndrome. *Clin Neurophysiol* 2007;118:1705-1710.
- 106- Koo YS, Park HR, Joo BE, Choi JY, Jung KY, Park KW, Cho SC, Kim BJ. Utility of the cutaneous silent period in the evaluation of carpal tunnel syndrome. *Clin. Neurophysiol.* 2010 Sep;121 (9) :1584-8.
- 107- Pullman SL, Ford B, Elibol A, Uncini A, Su PS, Fahn S. Cutaneous electromyographic silent period findings in brachial dystonia. *Neurology* 1996;46:503-508.
- 108- Zinnuroğlu M, Beyazova M. Üst extremitede flexor reflex incelenmesi: Karpal tünel sendromlu hastalar ve normal bireylerde karşılaştırma. *Fiziksel Tıp* 2005, 8 (3) :147-154.
- 109- Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G, Willer JC. The lower limb flexion reflex in humans *Prog Neurobiol.* 2005 Dec;77 (6) :353-95.
- 110- Ertekin C., Akçalı D. Effect of continuous vibration on nociceptive flexor reflexes. *Journal of Neurology and Neurosurgery* 1978;41:532-537.
- 111- Willer JC, Boureau F, Albe-Fessard D. Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation man. *Brain Res.* 1979;179 (1) :61-8.
- 112- Boureau F, Willer JC, Albe-Fessard D. Role played in man by myelinated fibers of different diameters for the evocation of a nociceptive flex reflex and the accompanying pain sensation. *CR Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D.* 1978 May 16;286 (19) :1375-8.

- 113- Wiensenfeld –Halkin, Z., Hallin, R. G., Persson, A. Do large diameter cutaneous afferents have a role in the transmission of nociceptive messages?. *Brain* 1984 Res.311, 375- 379.
- 114- Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Fischer M, Bak P, Bjerring P, Zbinden AM, The effect of N-methyl-D-aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesth Analg* 1995 Jul;81 (1) :63-8.
- 115- Serrao M, Rossi P, Sandrini G, Parisi L, Amabile GA, Nappi G, Pierelli F. Effects of diffuse noxious inhibitory controls on temporal summation of the RIII reflex in humans. *Pain* 2004 Dec;112 (3) :353-60.
- 116- Von Dincklage .F, Hackbart M, Schneider M et.al. Introduction of a continual RIII reflex threshold tracking algorithm. *Science Direct* 2009:24-29.
- 117- Sandrini G, Antonaci F, Lanfranchi S, Milanov I, Danilov A, Nappi G, Asymmetrical reduction of the nociceptive flexion reflex threshold in cluster headache. *Cephalalgia* 2000 Sep;20 (7) :647-52.
- 118- Gerdelat-Mas A, Simonetta-Moreau M, Thalamas C, Ory-Magne F, Slaoui T, Rascol O, Brefel-Courbon C. Levodopa raises objective pain threshold in Parkinson's disease: a RIII reflex study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 Oct;78 (10) :1140-2.
- 119- Haanpää ML, Backonja MM, Bennett MI, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson PT, Jensen TS, Kauppila T, Rice AS, Smith BH, Treede RD, Baron R. Assessment of neuropathic pain in primary care. *Am J Med* 2009;122:S13–21.
- 120- Torebjörk H-E. Human microneurography and intraneural microstimulation in the study of neuropathic pain. *Muscle Nerve* 1993;16:1063–5.
- 121- Haanpää ML, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson PT, et.al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*.152 (2011) 14–27.
- 122- Yıldız N. et.al..Nöropatik ağrının elektrofizyolojik değerlendirilmesi. *Nörolojide ağrıya güncel yaklaşım özel sayısı Türkiye Klinikleri* 2010.P.48.

- 123- Yamada T, Matsubara M, Shiraishi G et.al.Topographic analyses of somatosensory evoked potentials following stimulation of tibial, sural and lateral femoral cutaneous nerves.Electroenceph Clin Neurophysiol 1996;100:33-43.
- 124- Toropina GG, Egorov OE, Iakhno NN.Neurophysiological pain and sensory disorders correlates in patients with syringomyelia.Zh Nevrol Psikiatr Im S S Korsakova 2004;104 (3) :42-51.
- 125- Truini A, Galeotti F, Biasiotta A, Gabriele M, Inghilleri M, Petrucci MT, Cruccu G. Dissociation between cutaneous silent period and laser evoked potentials in assessing neuropathic pain. Muscle Nerve. 2009 Mar;39 (3) :369-73.
- 126- Treede RD, Lorenz J, Baumgartner U.Clinical usefulness of laser evoked potentials.Neurophysiol Clin 2003;33:303-314.
- 127- Truini A, Romaniello A, Galeotti F, Iannetti GD, Cruccu G.Laser evoked potentials for assessing sensory neuropathy in human patients.Truini A, Romaniello A, Galeotti F, Iannetti GD, Cruccu G. Neurosci Lett. 2004 May 6;361 (1-3) :25-8.
- 128- Casanova-Molla J, Grau-Junyent JM, Morales M, Valls-Solé J. On the relationship between nociceptive evoked potentials and intraepidermal nerve fiber density in painful sensory polyneuropathies . Pain. 2011 Feb;152 (2) :410-8.
- 129- Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jorum E, Serra J, Jensen T. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. Eur J Neurol 2004;11:153–62.
- 130- Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, Guerit JM, Kakigi R, Mauguiere F, Rossini PM, Treede RD, Garcia-Larrea L. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials. Clin Neurophysiol 2008;119:1705–19.
- 131- Perchet C, Godinho F, Mazza S, Frot M, Legrain V, Magnin M, Garcia-Larrea L.Evoked potentials to nociceptive stimuli delivered by CO2 or Nd: YAP lasers.Clin Neurophysiol 2008;119:2615–22.
- 132- Low PA, Caskey PE, Tuck RR, et al. Quantitative sudomotor axon reflex test in normal and neuropathic subjects. Ann Neurol. 1983;14:573-580.

- 133- Vinik A.I., et al, Diabetic Autonomic Neuropathy, *Diabetes Care*, 2003;26:1553-1579.
- 134- Ravits JM. AAEM minimograph #48: Autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve*, 1997;20: 919-937.
- 135- Schondorf R. The role of sympathetic skin responses in the assesment of autonomic function. Low PA. *Clinical autonomic disorders*. Bouston : Little, Brown Company, 1993: 231-241.
- 136- Ertekin Cumhuri. Santral ve Periferik EMG Kitabı . Flexor reflexler 2006 ;889-896
- 137- Wang HX, Jia ZR, Shi X, Liang W, Sun XR, Huang YN. Significance of sympathetic skin response in diagnosis diabetic small fiber neuropathy. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2008 Jul 1;88 (25) :1753-5.
- 138- England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, Asbury AK, Szigeti K, Lupski JR, Latov N, Lewis RA, Low PA, Fisher MA, Herrmann D, Howard JF, Lauria G, Miller RG, Polydefkis M, Sumner AJ; American Academy of Neurology; American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Practice parameter: the evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *PM R*. 2009 Jan;1 (1) :14-22.
- 139- Low PA. Composite autonomic scoring scale for laboratory quantification of generalized autonomic failure. *Mayo Clin Proc*. 1993;68:748-52.
- 140- Low VA, Sandroni P, Fealey RD, Low PA. Detection of small fiber neuropathy by sudomotor testing. *Muscle Nerve* 2006;34 (1) :57-61.
- 141- Hoitsma E, Reulen J.P.H., De Baets M., Drent M., Spaans F., C. Faber G. Small fiber neuropathy: A common and important clinical disorder. *Journal of Neurological Sciences* 2004;227:119-130.
- 142- Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook DL, et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984;7:447.

- 143- Horowitz SH. The diagnostic workup of patients with neuropathic pain. *Med Clin North Am* 2007;91:21-30.
- 144 -Yarnitsky D, Simone DA, Dotson RM, Cline MA, Ochoa JL. Single C nociceptor responses and psychophysical parameters of evoked pain: effect of rate of rise of heat stimuli in humans. *J Physiol.* 1992 May;450:581-92.
- 145- Yucel A, Ozyalcin S, Koknel Talu G, Kiziltan E, Yucel B, Andersen OK, Arendt-Nielsen L. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *Disci R. Eur J Pain.* 2005 Aug;9 (4) ;407-16.
- 146- Shy ME, Frohman EM, So YT, Arezzo JC, Cornblath DR, Giuliani MJ, Kincaid JC, Ochoa JL, Parry GJ, Weimer LH. Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2003 ;60 (6) :898-904.
- 147- Yıldız N, Doğan N, I Yıldız S, Altunrende B, Dikbaş O. Geniş Lif Nöropatisi Olmayan Tip II Diabetes Mellituslu Hastalarda İnce Lif Hasarının Kantitatif Duyusal Test ile Değerlendirilmesi ve Termal Eşik Normal Değerleri. *Nöropsikiyatri arşivi* 2010; 47 (3) :223-229.
- 148- Selçuki D. Nöropatik ağrı skalaları ile klinik değerlendirme. Tan E. Editor. *Nöropatik Ağrı.* İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2009, P.99-107.
- 149- Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J Pain* 2005;6:149–58.
- 150- Yücel A, Şenocak M, et al. Result of the leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: A validation study. *Journal of Pain* 2004;5:427-32.
- 151- Krause SJ, Backonja M. Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clin J Pain* 2003;19:306–14.
- 152- Backonja MM, Krause SJ. Neuropathic pain questionnaire – short form. *Clin J Pain* 2003;19:315–6.
- 153- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. Comparison of pain

- syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29–36.
- 154- Ünal Çevik I, Sarıoğlu A, Evcik D. A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish version of DN4. *J Pain*. 2010 Nov;11 (11) :1129-35.
- 155- Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911–20.
- 156- Bennett M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bouhassira D, Scholz J, Tölle T, Wittchen H, Jensen T. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007;199-203.
- 157- Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: The saga of clinical tools. *Pain* 2011; 152 (3 Suppl) :S74-83.
- 158- Lauria G, Cornblath DR, Johansson O, McArthur JC, Mellgren SI, Nolano M, Rosenberg N, Sommer C. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy. *Eur J Neurol* 2005;12:747–58.
- 159- Sommer C, Lauria G. Skin biopsy in the management of peripheral neuropathy. *Lancet Neurol* 2007;6:632–42.
- 160- Vlečkova-Moravcova E, Bednarik J, Dusek L, Toyka KV, Sommer C. Diagnostic validity of epidermal nerve fiber densities in painful sensory neuropathies. *Muscle Nerve* 2008;37:50–60.
- 161- McArthur JC, Stocs EA, Hauer P, Cornblath DR, Griffin JW. Epidermal nerve fiber density: normative reference range and diagnostic efficiency. *Arch Neurol* 1998;55:1513-20.
- 162- Siva Z.O. Diabetik Nöropati ve Ağrı. Tan E. Editor. Nöropatik Ağrı. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2009, P.119-137.
- 163- Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T, van der Laan L, Severens JL, Goris JA. Adjuvant physical therapy versus occupational therapy in patients with reflex sympathetic dystrophy/ complex regional pain syndrome type I. *Arch Phys Med Rehabil* 2000; 81: 49–56.
- 164- Ramachandran VS, Altschuler EL. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain* 2009; 132: 1693–710.

- 165- Dworkin R et al. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update. *Mayo Clin Proc.* 2010;85 (3) (suppl) :S3-S14.
- 166- Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987;37 (4) :589-596.
- 167- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain :evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132 (3) :237-251.
- 168- Wernicke J, Lledo A, Raskin J, et al. An evaluation of the cardiovascular safety profile of duloxetine: findings from 42 placebo-controlled studies. *Drug Saf.* 2007;30 (5) :437-455.
- 169- Fava M, Mulroy R, Alpert J et al. Emergence of adverse events following discontinuation of treatment with extended-release venlafaxine. *Am J Psychiatry* 1997;154 (12) :1760-1762.
- 170- Wiffen PJ, McQuay HJ, Edwards JE, Moore RA _ Gabapentin for acute and chronic pain *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20; (3) :CD005452.
- 171- Freeman R, et al. Efficacy and tolerability of pregabalin treatment for diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses. *Diabetes Care* 2008;31 (7) :1448-54.
- 172- Rosenstock J, et al. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double blind, placebo controlled trial. *Pain* 2004;110 (3) :628-38.
- 173- Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment :an evidence based proposal. *PAIN* 2005;118 (3) 289-305.
- 174- Garnock-Jones KP, Keating GM, Lidocaine 5% medicated plaster. A review of its use in postherpetic neuralgia. *Drugs* 2009 22;69 (15) :2149-65.
- 175- Harati Y, Gooch C, Swenson M, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50 (6) 1842-6.

- 176- Harati Y, Gooch C, et al. Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *J. Diabetes Complications* 2000;14 (2) :65-70.
- 177- Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ et al. CAPSS-237 Study Group. Randomized study of tramadol\acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin* 2007;23 (1) 147-61.
- 178- Ranoux D, Attal n, Morain F, Bouhissara D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol*.2008;64 (3) 274-284.
- 179- Yuan RY, Shen JJ, Yu JM et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009;72 (17) :1473-1478.
- 180- Magerl W, Fuchs PN, Meyer RA, Treede RD. Roles of capsaicin-insensitive nociceptors in cutaneous pain and secondary hyperalgesia. *Brain* 2001;124 (pt 9) :1754-1764.
- 181- Sindrup SH, Gram LF et al. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain* 1990;42 (2) :135-144
- 182- Sindrup SH, Bjerre U, et al. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1992;52 (5) :547-552.
- 183- Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE et al. Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med*.1192;326 (19) :1250-1256.
- 184- Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB. Pharmacology and treatment neuropathic pains. *Current Opinion in Neurology* 2009, 22:467-474.
- 185- Uluc K, Isak B, Borucu D, et al. Medial plantar and dorsal sural nerve conduction studies increase the sensitivity in the detection of neuropathy in diabetic patients *Clinical Neurophysiology* 2008;119:880-85.
- 186- Killian J.M, Smyth S, Guerra R, Adhikara I, Harati Y. Comparison of Sudo-motor and Sensory Nerve Testing in Painful Sensory Neuropathies. *Clinical Neuromuscular Disease* 2011;12:138-142

- 187- Devigili G, Tugnoli V, Penza P, et al. The diagnostic criteria for small fiber neuropathy: from symptoms to neuropathology *Brain* 2008;131:1912-25.
- 188- Cheliout-Heraut F, Zrek N, Khemliche H, et al. Exploration of small fibers for testing diabetic neuropathies, *Joint Bone Spine* 2005;72:412-415.
- 189- Turgut N, Güldiken S, Balçı K et al. Comparative Neurophysiological Study For The Diagnosis of Mild Neuropathy In Patients With Diabetes Mellitus and Glucose Intolerance *J Neuroscience* 2006;116:745-5.
- 190- Kim B.J, Kim N.H, Kim S.G, et al. Utility of cutaneous silent period with diabetes mellitus. *J Neurological Sciences* 2010;293:1-5.
- 191- Onal M.R, Ulas U.H, Oz O, et al. *Clinical Neurophysiology* 2010;121:714-18.
- 192- Lefaucheur J-P, Creange A. Neurophysiological testing correlates with clinical examination according to fibre type involvement and severity in sensory neuropathy. *J Neurology* 2004;75:417-22.
- 193- José A. Biurrun Manresa et.al. Andersen Test–retest reliability of the nociceptive withdrawal reflex and electrical pain thresholds after single and repeated stimulation in patients with chronic low back pain. *Eur J Appl Physiol* (2011) ; 111:83–92.
- 194- Campbell CM, France CR, Robinson ME, Logan HL, Geffken GR, Fillingim RB. Ethnic differences in the nociceptive flexion reflex (NFR). *Pain* 2008 Jan;134 (1-2) :91-6.