



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABET HASTALIĞI OLANLARIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ VE METABOLİK PARAMETRELERİ
İLE NÖROPATİK AĞRI İLİŞKİSİ**

Dr. Senasultan PAKTAŞ
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Ağustos, 2021

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**TİP 2 DİYABET HASTALIĞI OLANLARIN KLİNİK
ÖZELLİKLERİ VE METABOLİK PARAMETRELERİ
İLE NÖROPATİK AĞRI İLİŞKİSİ**

Dr. Senasultan PAKTAŞ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran MUTLU

İSTANBUL
Ağustos, 2021

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Senasultan PAKTAŞ'ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "TİP 2 DİYABET HASTALIĞI OLANLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE METABOLİK PARAMETRELERİ İLE NÖROPATİK AĞRI İLİŞKİSİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran MUTLU

.....

Üyeler:

Prof. Dr. Mehmet SARGIN

.....

Prof. Dr. Zuhale Aydan SAĞLAM

.....

Tez Savunma Tarihi: __/__/2021

Yazar Bildirimi

“TİP 2 DİYABET HASTALIĞI OLANLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE METABOLİK PARAMETRELERİ İLE NÖROPATİK AĞRI İLİŞKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr.Senasultan PAKTAŞ;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığı “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ağustos, 2021

Dr. Senasultan PAKTAŞ

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Herhangi bir firma desteği veya sponsorluğu ile kongreye katılmadım.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar; Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran MUTLU
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Senasultan PAKTAŞ

T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof. Dr. Süleyman YALÇIN Şehir Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda eğitimim süresince katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma;

Asistanlık dönemimde klinik bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof. Dr. Süleyman YALÇIN Şehir Hastanesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet SARGIN'a;

Uzmanlık eğitimimin tüm aşamalarında bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen hocam ve tez danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Hacer Hicran MUTLU'ya;

Asistanlık sürecimin keyifli geçmesinde emeği olan tüm asistan arkadaşlarıma;

Her zaman ve her yerde yanımda olan, sonsuz güvenini ve desteğini hep hissettiğim sevgili ailem ve eşime;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Senasultan PAKTAŞ
senayalvac@gmail.com

Özet

TİP 2 DİYABET HASTALIĞI OLANLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE METABOLİK PARAMETRELERİ İLE NÖROPATİK AĞRI İLİŞKİSİ

Amaç: Bu çalışma ile Endokrinoloji Diyabet polikliniğine başvuran Tip 2 diyabetli hastalarda nöropatik ağrı oranını belirlemeyi; hastaların klinik özellikleri ve metabolik parametreleri ile nöropatik ağrı ve ağrı şiddetinin arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 01.06.2020-01.10.2020 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof. Dr. Süleyman YALÇIN Şehir Hastanesi Endokrinoloji Diyabet Polikliniğine ardışık olarak başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden 18 yaş ve üzerinde Tip 2 Diyabet Hastalığı olan 300 hasta dahil edildi ve kesitsel olarak incelendi. Hastaların sosyodemografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, BİA yöntemi ile elde edilen vücut analizi ve hastane elektronik ortamındaki kan tetkik verileri kullanıldı. Hastalara nöropatik ağrı semptomlarını sorgulayan LANSS ağrı skalası ve yüz ifadelerinden oluşan bir ağrı skalası olan Wong-Baker Yüz İfadesi Skalası uygulandı. Bu skalaya göre ağrının şiddeti belirlendi. LANSS ağrı skalasına göre nöropatik ağrıları saptanan ve Wong-Baker Yüz İfadesi Skalası ile ağrı şiddetleri belirlenen bireyler ile LANSS ağrı skalasına göre nöropatik ağrıları saptanmayan bireylerin sosyodemografik özellikleri, biyokimyasal parametreleri ve antropometrik ölçümleri arasındaki fark incelendi.

Bulgular: Tüm katılımcılar içerisinde nöropatik ağrısı olan 41 (%31,5) kişi, olmayan 89 (%68,5) kişi saptandı. Nöropatik ağrısı olan hastalar ve nöropatik ağrısı olmayan hastalar arasında uzun etkili insülin kullanımı, total kolesterol ve HDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0.05$). Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon varlığı, BKİ, vücut yağ kütlesi, vücut kas kütlesi, vücut sıvı kütlesi, diyabet için uygulanan tedavi ve diğer laboratuvar değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişim bulunmadı ($p>0.05$). Nöropatik ağrısı olanların laboratuvar değerleri ile Wong Baker skalası arasındaki ilişki inceleğinde LDL değeri ile ağrı şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p<0.05$). Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon varlığı, BKİ, vücut yağ

kütlesi, vücut kas kütlesi, vücut sıvı kütlesi, diyabet için uygulanan tedavi diğer laboratuvar değerlerinde ise ağrı şiddeti açısından istatistiksel olarak anlamlı bir değişim bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Tip 2 diyabetli hastaların klinik özellikleri ve metabolik parametreleri ile nöropatik ağrı ve ağrı şiddetinin arasında önemli bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır. Nöropatik ağrının diyabet hastalarında sık gelişen ve hastaların hayat kalitelerini oldukça etkileyen bir komplikasyon olduğu göz önünde bulundurularak, daha geniş hasta ve kontrol grupları ile yapılan çalışmalar ile bu komplikasyonu etkileyen klinik özelliklerin ve metabolik parametrelerin etkilerinin ortaya konması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Tip 2 Diyabet, diyabetik nöropati, nöropatik ağrı, metabolik parametre, antropometrik ölçüm

Abstract

THE RELATIONSHIP BETWEEN NEUROPATHIC PAIN AND CLINICAL CHARACTERISTICS AND METABOLIC PARAMETERS OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Objective: By this study, we planned to determine the rate of neuropathic pain in patients with Type 2 diabetes who applied to the Endocrinology Diabetes outpatient clinic and to investigate the relationship between the clinical characteristics and metabolic parameters of the patients, and neuropathic pain and pain intensity.

Materials and Methods: Between 01.06.2020-01.10.2020 who consecutively applied to T.R. Ministry of Health Göztepe Prof. Dr. YALÇIN City Hospital Endocrinology Diabetes Polyclinic 300 patients with Type 2 Diabetes, aged 18 years and over, and accepted to participate in the study were included and analyzed cross-sectionally. Patients' sociodemographic characteristics, anthropometric measurements, body analyzes obtained by BIA method and blood test data in the hospital electronic environment were used. The LANSS pain scale, which questions neuropathic pain symptoms, and the Wong-Baker Facial Expression Scale, which is a pain scale consisting of facial expressions, were applied to the patients. The intensity of pain was determined according to this scale. The difference between sociodemographic characteristics, biochemical parameters and anthropometric measurements of individuals whose neuropathic pain was determined according to the LANSS pain scale and whose pain intensity was determined by the Wong-Baker Facial Expression Scale and those whose neuropathic pain was not detected according to the LANSS pain scale were examined.

Results: Among all participants, 41 (31.5%) people with neuropathic pain and 89 (68.5%) people without neuropathic pain were identified. There was a statistically significant difference between patients with neuropathic pain and patients without neuropathic pain in terms of long-acting insulin use, total cholesterol and HDL levels ($p<0.05$).

There was no statistically significant change in age, gender, smoking, hypertension, BMI, body fat mass, body muscle mass, body fluid mass,

diabetes treatment and other laboratory values ($p>0.05$). In the analysis of the relationship between laboratory values of patients with neuropathic pain and Wong Baker scale, in terms of LDL value and pain intensity statistically significant difference was found ($p<0.05$). There was no statistically significant change in pain intensity in age, gender, smoking, hypertension, BMI, body fat mass, body muscle mass, body fluid mass, treatment for diabetes and other laboratory values ($p>0.05$).

Conclusion: It was found that there was no significant relationship between the clinical features and metabolic parameters of patients with type 2 diabetes, and neuropathic pain and intensity of pain. Considering that neuropathic pain is a complication that develops frequently in diabetic patients and affects the quality of life of patients, we think that studies with larger patient and control groups should reveal the effects of clinical features and metabolic parameters affecting this complication.

Key Words: Type 2 Diabetes, diabetic neuropathy, neuropathic pain, metabolic parameter, anthropometric measurement

İçindekiler

Şekil Listesi	xiii
Tablo Listesi	xiv
Kısaltmalar	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 DİYABETES MELLİTUS	3
2.1.1 Diyabetes Mellitus Tanımı	3
2.1.2 Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi	3
2.1.3 Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri ve Sınıflandırması	5
2.1.4 Diyabetes Mellitus Klinik Semptomları	8
2.1.5 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları	8
2.2 DİYABETİK NÖROPATİ	11
2.2.1 Diyabetik Nöropati Tanımı	11
2.2.2 Diyabetik Nöropati Epidemiyolojisi	11
2.2.3 Diyabetik Nöropati Sınıflandırması	12
2.2.4 Diyabetik Nöropati Patofizyolojisi	15
2.2.5 Diyabetik Nöropati Klinik Bulguları	17
2.2.6 Diyabetik Nöropatinin Tanısı	18
2.2.7 Diyabetik Nöropatide Ağrının Sorgulanması	18
2.2.8 Diyabetik Nöropatide Ayırıcı Tanı	20
2.2.9 Diyabetik Nöropatide Tarama Testleri ve Klinik Testler	21
2.2.10 Diyabetik Nöropatide Tedavi	23
2.3 NÖROPATİK AĞRI	27
2.3.1 Nöropatik Ağrı Tanımı	27
2.3.2 Nöropatik Ağrı Epidemiyolojisi	27
2.3.3 Nöropatik Ağrı Patofizyolojisi	27
2.3.3.1 Ağrı Sinyalizasyon Değişiklikleri	28
2.3.3.2 İyon Kanal Değişiklikleri	29

2.3.3.3. İkinci-sıra nosiseptif nöron değişiklikleri	30
2.3.3.4. İnhibitör modülasyon değişiklikleri.....	30
2.3.3.5. Ağrı Modülasyon Mekanizmaları.....	31
2.3.4 Nöropatik Ağrı Semptomları ve Klinik Özellikleri.....	33
2.3.5 Nöropatik Ağrı Tanısı ve Taraması	34
2.3.6 Nöropatik Ağrı Tedavisi.....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	43
3.2 ÇALIŞMA.....	43
4. BULGULAR	45
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	61
5.1 TARTIŞMA.....	61
5.2 ÇALIŞMANIN KISITLILIĞI.....	67
5.3 SONUÇ VE ÖNERİLER	67
Kaynaklar	68
Etik Kurul Onay Formu ve Ekler	81

Şekil Listesi

Şekil 4.1: Nöropatik ağrı	48
Şekil 4.2: Wong Baker skalası.....	49
Şekil 4.3: Total kolesterol değeri ile nöropatik ağrı ilişkisi	54
Şekil 4.4: HDL değeri ile nöropatik ağrı ilişkisi.....	54
Şekil 4.5: Nöropatik ağrısı olanlarda LDL değeri ile Wong Baker skalası arasındaki ilişki	59

Tablo Listesi

Tablo 2.1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (17)	5
Tablo 2.2: Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması (17)	6
Tablo 2.3: Başlangıçta ve Takip Ziyaretlerinde Kapsamlı Diyabet Değerlendirmesi Bileşenleri (22)	9
Tablo 2.4: Diyabetik Polinöropati Ayırıcı Tanısı (45)	21
Tablo 2.5: Nöropatik Ağrı Gelişiminde Rol Oynayan Yapılar ve Görevleri (89-91)	33
Tablo 2.6: Ağrılı Diyabetik Polinöropatilerde Semptomatik Tedavi (41)	42
Tablo 4.1: Sosyodemografik özellikler.....	45
Tablo 4.2: HT varlığı.....	46
Tablo 4.3: İlaç kullanımı	46
Tablo 4.4: Laboratuvar değerleri	47
Tablo 4.5: Nöropatik ağrı	48
Tablo 4.6: Nöropatik ağrısı olan hastalarda Wong Baker skalası	48
Tablo 4.7: Demografik özellikler ile nöropatik ağrı ilişkisi.....	49
Tablo 4.8: DM ve HT varlığı ile nöropatik ağrı ilişkisi	50
Tablo 4.9: Yaş ve antropometrik ölçümler ile nöropatik ağrı ilişkisi.....	51
Tablo 4.10: İlaç kullanımı ile nöropatik ağrı ilişkisi.....	52
Tablo 4.11: Laboratuvar değerleri ile nöropatik ağrı ilişkisi.....	53
Tablo 4.12: Nöropatik ağrısı olanlarda demografik özellikler ile Wong Baker skalası ilişkisi	55

Tablo 4.13: Nöropatik ağrısı olanlarda yaş ve antropometrik ölçümler ile Wong Baker skalası korelasyonu 56

Tablo 4.14: Nöropatik ağrısı olanlarda ilaç kullanımı ile Wong Baker skalası arasındaki ilişki 57

Tablo 4.15: Nöropatik ağrısı olanların laboratuvar değerleri ile Wong Baker skalası arasındaki ilişki 58

Tablo 4.16: Nöropatik ağrısı olanlarda laboratuvar değerleri ile Wong Baker skalası korelasyonu 60



ADA	American Diabetes Association
AGEs	Glikozilasyon Son Ürünleri
AKŞ	Açlık kan şekeri
ALT	Alanin aminotransferaz
ALP	Alkalen fosfataz
AMPA.....	a-amino 3-hidroksi-5-metil-4- izoksazolepropionik asit
AST	Aspart aminotransferaz
BİA	Biyoelektriksel impedans analizi
BKİ	Beden kitle indeksi
CNE	Klinik nörolojik muayene
CPM.....	conditioned pain modulation
CRP	C reaktif protein
DM	Diyabetes mellitus
DN	Diyabetik Nöropati
DNE.....	Diyabetik Nöropati Muayenesi
DNIC.....	Diffuse noxious inhibitory controls
DNS	Diabetic Neuropathy Symptom Score
DN4	Douleur Neuropathique 4
DSÖ.....	Dünya Sağlık Örgütü
DSAP	Duysal aksiyon potansiyeli
DSPN	Distal Simetrik Sensimotor Polinöropati
DPN	Distal Polinöropati
EMG	Elektronöromiyelografi
GABA.....	γ -aminobütirik asit
HbA1C.....	Glikozile hemoglobin
HDL-K	Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	Hipertansiyon

IASP.....	Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
Kg.....	Kilogram
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
LANSS	Leeds Nöropatik Semptomları ve İşaretleri Değerlendirme
LDL-K.....	Düşük dansitelilipoprotein
M-NDS.....	Modifiye Nöropati Yetersizlik Skoru
MNSI.....	Michigan Nöropati Tarama Testi
NA	Nöropatik ağrı
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NDS	Nöropati Yetersizlik Skoru
NF Kappa Beta	Nuclear Factor Kappa Beta
NIS-LL	Nöropatik Alt Ekstremitede Özürlülük Skoru
NMDA.....	N metil-D-aspartat
NO	Nitrik Oksit
NPS.....	Nöropatik Ağrı Ölçeği
NPSI	Nöropatik Ağrı Semptom Envanteri
NSS	Nöropati Semptom Skoru
NSP.....	Nöropati Semptom profili
OGTT.....	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAH	Periferik Arter Hastalığı
PAI 1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1
PARP.....	Poli ADP Riboz Polimeraz
QST	Kantitatif Duyusal Test
RAGE.....	Glikozilasyon Son Ürünleri Reseptörleri
RNS	Reaktif Nitrojen Ürünleri
ROS	Reaktif oksijen türleri

SF-MCGİLL-2.....	MCGİLL Anketi Kısa Form-2
SSS.....	Santral sinir sistemi
TCSS	Toronto klinik puanlama sistemi
TEMD	Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TG	Trigliserid
TGF	Transforming growth factor
TK.....	Total kolesterol
TSH	Tiroid stimulan hormon
TURDEP I	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması I
TURDEP II	Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması II
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
UDPG1cNAc	Üridin Difosfat-N-Asetil Glikozamine
VKK	Vücut kas kütlesi
VSK	Vücut sıvı kütlesi
VYK	Vücut yağ kütlesi
WHO.....	Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes Mellitus (DM) hiperglisemi ile seyreden bir grup metabolik bozukluğa verilen genel addır (1). Çağımızda gündelik hayatın giderek sedanter tarza kayması, gıdaya kolay ulaşılması gibi etkenler ile diyabet hastalarının sayısı giderek artmaktadır. Dünya genelinde, 1980 yılından 2014'e kadar olan zamanda diyabetli hastaların sayısı 4 katına ulaşmıştır. Hastalığın kendisinde ve hastalık seyrinde ortaya çıkan komplikasyonlar sebebi ile oluşturduğu yüksek mortalite, morbidite oranları ve ekonomik yük DM'nin ne kadar önemli bir hastalık olduğunu göstermektedir (2).

Nöropatik ağrı (NA), somatosensoryal sistemi etkileyen bir hastalık veya lezyon sonucunda ortaya çıkan ağrı şeklinde tanımlanmaktadır (3). Somatosensoryal sistemin periferik ve/veya santral sinir sistemindeki nöronların travma, enfeksiyon, inflamasyon, iskemi, metabolik hastalıklar ya da diğer bir nedenle hasarlanması sonucunda ortaya çıkan ağrıdır. Nöropatik ağrıya sebep olan sık nedenlerden biri de diyabetes mellitus (DM)'tur (4).

Diyabetin kronik komplikasyonları içerisinde nöropati, tanı ve tedavi açısından klinisyenleri en çok zorlayanlardan biridir. Klasik olarak diğer nöropati nedenleri dışlandıktan sonra periferik sinir disfonksiyonu bulgularının olması olarak tanımlanır (5). Ağrı, yanma, batma, karıncalanma, dokunma, pozisyon ve sıcaklık duyusunun kaybı, hiperaljezi gibi bulgularla ortaya çıkabilir. İlerleyen dönemlerde ayak ülseri gelişiminde de rol oynadığı bilinmektedir (6). Hiperglisemi ve dislipidemi, glukoz ve lipid metabolizmasında, nöronal fonksiyonu etkileyebilecek çeşitli patolojik değişikliklere yol açar. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ile diyabetik nöropati gelişimine katkıda bulunur. Aynı zamanda hiperglisemi gelişmiş glikasyon son ürünlerinin (AGEs) üretimine yol açar. Diyabet süresi ve HbA1c düzeyleri diyabetik nöropati için majör prediktörlerdendir. Obezite, sigara, alkol kullanımı nöropati gelişmesi için diğer risk faktörleridir (7). HbA1c seviyelerinden bağımsız, metabolik sendrom bileşenlerinin sayısı, örneğin hipertrigliseridemi, hipertansiyon, abdominal obezite ve yüksek yoğunluklu

lipoprotein (HDL) seviyeleri, hastalarda diyabetik nöropati ile tutarlı bir şekilde ilişkilidir (8).

Diyabetik nöropati dendiğinde çoğunlukla Distal Simetrik Polinöropati (DSPN) kastedilmektedir. Ancak bunun dışında otonom nöropati, mononöropati ve radikülopati gibi tutulumlar mevcuttur. Diyabetik simetrik polinöropati açısından DM hastalarının yıllık olarak taranması önerilmektedir. Ayrıca metabolik sendrom ve prediyabeti olan hastaların da bir kısmında nöropati izlendiğinden bu hastaların da semptom varlığında incelenmesi düşünülebilir. ADA (American Diabetes Association), DSPN açısından hastaların taranması için dikkatli bir öykü ile beraber motor ve duyuusal sinirlerin değerlendirilmesini içeren fizik muayeneyi önermektedir. Günlük pratikte kullanımı güç olan elektrofizyolojik çalışmaların ise atipik nöropatik tutulumlu vakalara saklanması önerilmektedir (6). Periferik diyabetik nöropati hastalarının taranmasına yönelik ve klinik pratikte kolayca uygulanabilir bazı testler geliştirilmiştir. 2001 yılında Michael Bennett tarafından geliştirilen ve 2004 yılında Yücel ve arkadaşları tarafından Türkiye’de geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan Leeds Nöropatik Semptomları ve İşaretleri Değerlendirme (LANSS) skalası NA ile nosiseptif ağrının ayırıcı tanısında, yatak başında uygulanabilecek basit ancak yararlı bir testtir (9).

Biz de bu çalışma ile Endokrinoloji Diyabet polikliniğine başvuran Tip 2 diyabetli hastalarda nöropatik ağrı oranını belirlemeyi; hastaların klinik özellikleri ve metabolik parametreleri ile LANSS skalası ile saptadığımız nöropatik ağrı varlığı ve Wong-Baker Yüz İfadesi Skalası ile saptadığımız ağrı şiddetinin arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

GENEL BİLGİLER

2.1 DİYABETES MELLİTUS

2.1.1 Diyabetes Mellitus Tanımı

Diabetes Mellitus, temelde insülin sekresyonundaki bozulma ve/veya insülin hormonuna karşı dokularda dirençle ortaya çıkan, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklarla seyreden multiple etyolojili bir grup bozukluğun ortak adıdır. Bu bozuklukların sonucu olarak gelişen hiperglisemi, hiperglisemi ile ilişkili akut komplikasyonlar ve uzun dönemde ortaya çıkan uç organ hasarı diyabetin temelini oluşturur. Özellikle renal yapılar, kardiyovasküler yapılar, sinirler ve gözler üzerindeki etkileriyle yaşam kalitesi ile yaşam süresi üzerinde olumsuz sonuçlar doğurur (10).

2.1.2 Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

21. Yüzyılda gıdaya erişimin daha önce hiç olmadığı kadar kolay olmasıyla obezite ve DM önemli halk sağlığı sorunlarından biri haline gelmiştir. Uluslararası Diyabet Vakfı (International Diabetes Foundation) verilerine göre dünyada, 20-79 yaş arasında, DM'lu hasta sayısı 2000 yılında 151 milyon saptanırken 2009 yılında 285 milyon ve 2017'de 425 milyon olarak belirtilmiştir. 2040 yılında ise 9 milyarlık dünya nüfusunda 642 milyon kişinin diyabet hastalığına sahip olması beklenmektedir. Yine 20-79 yaş aralığındaki hastalara ait verilere göre 2017 yılında global prevalans kadınlarda %8,4, erkeklerde ise %8,9 olarak kaydedilmiştir. 2040 yılında ise erişkin nüfustaki her 10 kişiden 1 inde hastalığın saptanması öngörülmektedir (2, 11).

Ülkemizde ilk defa 1997-1998 yılları arasında diyabet prevalansını belirlemek amacıyla 29.050 kişinin katılımıyla yapılan TURDEP çalışmasında diyabet prevalansı %7,2 saptanmış ve bu rakam 2010 yılında yapılan ve 26.499 katılımcıyla gerçekleştirilen TURDEP II çalışmasında %16,5 düzeyine yükselmiştir. TURDEP I çalışmasında ileriye dönük diyabet riskini öngören bozulmuş glukoz toleransı sıklığı % 6,7 saptanırken 12 yıl sonra yapılan

çalışmada, prediyabet oranı %30 lara kadar yükselmiştir. 2010 yılında ortalama vücut ağırlığında erkeklerde 6kg, kadınlarda ise 8kg artış olduğu saptanmıştır. Bu veriler göz önüne alınırsa Türk toplumunda her 5 kişiden birinin diyabet olduğu ve her 3 kişiden birinin de prediyabet olduğu düşünüldüğünde ne kadar büyük bir halk sağlığı sorunu ile karşı karşıya olduğumuz görülmektedir (12, 13).

Diyabet ve komplikasyonları sadece toplumlar üzerinde değil, devletlerin ekonomileri üzerinde de ağır bir yük oluşturmaktadır. 18-99 yaş arası yetişkin popülasyonda diyabet ile ilişkili harcamaların dünya genelinde 850 milyar dolara kadar ulaştığı bildirilmiştir. Ülkeler bazında bu rakamlar ele alındığında devletlerin sağlık bütçelerinin %6-14 ünü diyabet ile ilişkili harcamaların oluşturduğu görülmüştür (2). Chairmaine ve arkadaşlarının 2007-2011 arasında diyabet maliyeti ile ilgili yapılmış çalışmalarını içeren incelemesinde diyabet hastalarının, hasta başına düşen yıllık maliyetinin 150-14.000 dolar arasında değiştiği belirlenmiştir (14). Bu maliyetlere geçen zaman içinde yeni geliştirilen ilaç sayısındaki artış ve diyabetli hasta sayısının artmasının da eklenmesiyle giderek arttığı öngörülebilir.

2017 yılında IDF tarafından dünyada 5 milyon insanın diyabet ve diyabet ile ilişkili durumlardan hayatını kaybettiği belirtilmiştir. Yine aynı verilerden yola çıkılarak her 10 ölümden 1'nin diyabet nedeniyle olduğu saptanmıştır (%9.9) (11). Tüm sebeplere bağlı ölümlerin başlıca nedenleri olan kardiyovasküler hastalıklar, serebrovasküler olaylar, maligniteler ve enfeksiyonlarla da diyabet arasındaki ilişki düşünüldüğünde, diyabetin aslında çok daha fazla insanın hayatını etkilediği düşünülebilir. Hatta bir diğer ölüm sebebi olan travmaların da diyabet ve diyabet ile ilişkili komplikasyonlarla sıklığının arttığını söylemek mümkündür. Retinopatinin neden olduğu körlük, nöropatiye bağlı gelişen yanıklar, pozisyon hissinin kaybı ve hipoglisemiye bağlı düşmeler bunlara örnek olarak gösterilebilir (15, 16).

2.1.3 Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri ve Sınıflandırması

Diabetes Mellitus tanısı için Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından aşağıdaki tanı kriterleri önerilmektedir:

-8 saat açlık sonrası plazma açlık glukozunun 126mg/dl veya üzerinde olması,

-75 gr Oral glukoz tolerans testinde 2. saat plazma glukozunun 200mg/dl veya üzerinde olması,

-Rastgele ölçülen plazma glukoz seviyesinin 200mg/dl veya üzerinde olması ve beraberinde diyabet semptomlarının bulunması,

-Ulusal Glikohemoglobin Programı tarafından sertifikalandırılmış bir merkezde yapılan HbA1c ölçümünde, değerin %6,5 (48 mmol/mol) veya üzerinde olması.

*Yukarıda belirtilen kriterlerden herhangi birinin varlığında aşikar DM tanısı konulur (17).

Tablo 2.1: Diabetes mellitus ve glukoz metabolizmasının diğer bozukluklarında tanı kriterleri (17)

	Aşikar DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT	YRG
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.st PG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-	-
A1C**	≥%6.5 (≥48 mmol/mol)	-	-	-	%5.7-6.4 (39-47 mmol/mol)

*Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz veya heksokinaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. 'Aşikar DM' tanısı için dört tanı kriterinden herhangi birisi yeterli iken 'İzole BAG', 'İzole BGT' ve 'BAG + BGT' için her iki kriterin bulunması şarttır. **Standardize metodlarla ölçülmelidir.

DM: Diabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A_{1c}, BAG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), BGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), YRG: Yüksek risk grubu

Diabetes Mellitus 4 başlıkta sınıflandırılmaktadır:

- Tip 1 DM
- Tip 2 DM
- Gestasyonel DM
- Diğer Spesifik Diyabet Tipleri

Tablo 2.2: Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Sınıflaması (17)

I. Tip 1 diyabet [Genellikle mutlak insülin noksanlığına sebep olan β -hücre yıkımı vardır]	
II. Tip 2 diyabet [insülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir]	
III. Gestasyonel diabetes mellitus [GDM: Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet formudur]	
IV. Diğer spesifik diyabet tipleri	
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları) • 20. Kromozom, HNF-4α (MODY1) • 7. Kromozom, Glukokinaz (MODY2) • 12. Kromozom, HNF-1α (MODY3) • 13. Kromozom, IPF-1 (MODY4) • 17. Kromozom, HNF-1β (MODY5) • 2. Kromozom, NeuroD1 (MODY6) • 2. Kromozom, KLF11 (MODY7) • 9. Kromozom, CEL (MODY8) • 7. Kromozom, PAX4 (MODY9) • 11. Kromozom, INS (MODY10) • 8. Kromozom, BLK (MODY11) • Mitokondriyal DNA • 11. Kromozom, Neonatal DM (INS, Kir6.2, ABCC8, KCNJ11 mutasyonu) • 11. Kromozom, KJN11 (MODY13) • 3. Kromozom, APL1 (MODY14) • Diğerleri B. İnsülinin etkisindeki genetik defektler • Leprechaunism • Lipoatrofik diyabet • Rabson-Mendenhall sendromu • Tip A insülin direnci • Diğerleri C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları • Fibrokalkülöz pankreatopati • Hemokromatoz • Kistik fibroz • Neoplazi • Pankreatit • Travma/pankreatektomi • Diğerleri D. Endokrinopatiler • Akromegali • Aldosteronoma • Cushing sendromu • Feokromositoma • Glukagonoma • Hipertiroidi • Somatostatinoma • Diğerleri	E. İlaç veya kimyasal ajanlar • Atipik anti-psikotikler • Anti-viral ilaçlar • β-adrenerjik agonistler • Diazoksit • Fenitoin • Glukokortikoidler • α-İnterferon • Nikotinik asit • Pentamidin • Proteaz inhibitörleri • Tiyazid grubu diüretikler • Tiroid hormonu • Vacor • Statinler • Diğerleri (Transplant rejeksiyonunu önlemek için kullanılan ilaçlar) F. İmmün aracılıklı nadir diyabet formları • Anti insülin-reseptör antikorları • Stiff-man sendromu • Diğerleri G. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar • Alström sendromu • Down sendromu • Friedreich tipi ataksi • Huntington korea • Klinefelter sendromu • Laurence-Moon-Biedl sendromu • Miyotonik distrofi • Porfiriya • Prader-Willi sendromu • Turner sendromu • Wolfram (DIDMOAD) sendromu • Diğerleri H. Enfeksiyonlar • Konjenital rubella • Sitomegalovirus • Koksaki B • Diğerleri (adenovirus, kabakulak)

TİP 2 DM

Patolojinin temelinde insülin direnci ve insülin sekresyonunda azalma rol oynar. Diabetes Mellitus patogenezi anlamaya yönelik yapılan incelemelerde hipergliseminin ve artmış serbest yağ asitlerinin beta hücrelerindeki olumsuz etkilerinin de hastalığın gelişimi ve ilerleyişi üzerinde önemli faktörler olduğu koyulmuştur (18-20).

Post-reseptör düzeyde hücre-reseptör defektine bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan problemler nedeniyle glukoz hücre içine emilip enerji olarak kullanılamaz, yani hücre içi hipoglisemi vardır. Periferik dokularda, özellikle de kas ve yağ dokusunda insülinin etkisi yeterli olmadığından glukoz tutulumu azalmıştır.

Pankreas, kan glukoz seviyesine yanıt olarak yeterli oranda insülin salgılayamaz. Karaciğerde glukoz yapımı ileri derecede artmıştır. Karaciğerde glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha fazla salınan kontr-insülinler sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn fenomeni) sorumludur.

Genellikle insülin direnci tip 2 diyabet öncesinde başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmaktadır. İnsülin sekresyonunda ciddi azalmaysa diyabetin ilerleyen dönemlerinde ya da araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir.

İnkretinler gıda alımına yanıt olarak gastrointestinal sistemdeki özel hücrelerden salınan ve insülin salınımını stimüle eden hormonlardır. İnkretin etkisi gıda alımından sonraki toplam insülin sekresyonunun yaklaşık %60'ından sorumludur. İnkretin hormon yetersizliğinin tip 2 diyabet etyopatogeneziinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bunların dışında; pankreas adacık hücrelerinden glukagon sekresyonun artması, lipolizin artması, glukozun geri emiliminin artması ve nörotransmitter disfonksiyonu da patofizyolojideki diğer etkenlerdir. Ayrıca son zamanlarda birçok çalışma bağırsak mikrobiyomunda tip 2 diyabet ve obezite gibi yaygın hastalıkların gelişiminde rol oynadığını göstermiştir.

Çoğunlukla 30 yaşından sonra ortaya çıkar, ancak obezite artışının sonucu olarak son yıllarda çocukluk veya adolesan çağlarında ortaya çıkan tip 2 diyabet vakaları da artmaya başlamıştır. Güçlü bir genetik yatkınlık mevcuttur. Ailede genetik yoğunluk ne kadar fazlaysa, sonraki nesillerde diyabet riski o kadar artar ve hastalık daha erken yaşlarda başlar. Hastalar sıklıkla obez ya da kiloludur (17).

2.1.4 Diyabetes Mellitus Klinik Semptomları

Diyabetin klasik semptomları poliüri, polidipsi, polifaji veya iştahsızlık, halsizlik, çabuk yorulma, ağız kuruluğu, noktüridir. Daha az görülen semptomlar ise bulanık görme, açıklanamayan kilo kaybı, inatçı enfeksiyonlar, tekrarlayan mantar enfeksiyonları ve kaşıntı olarak söylenebilir (17).

Tip 1 Diyabetes Mellitus'ta hiperglisemi ile ilişkili (ağız kuruluğu, polidipsi, açlık hissi, poliüri, kilo kaybı ve yorgunluk gibi) semptom ve bulgular ani şekilde ortaya çıkar. Hastalar genellikle zayıf veya normal kilodadır. Bununla birlikte, son zamanlarda fenotip açısından insülin direnci hakim tip 2 diyabete benzeyen, kilolu kişilerde görülen ve 'Duble diyabet', 'Hibrid diyabet', 'Dual diyabet' veya 'Tip 3 diyabet' olarak isimlendirilen tip 1 diyabet formu da tanımlanmıştır. 'Duble diyabet' sıklıkla Tip 2 Diyabet için genetik yatkınlığı olan Tip 1 diyabetli kişilerde, özellikle insülin tedavisi sonrasında kontrolsüz kilo alımı olunca kendisini belli eder. Tip 1 DM'li kişiler diyabetik ketoasidoza daha yatkındır (17).

Tip 1 Diyabetes Mellitus genellikle sinsi başlamaktadır. Pek çok hastada başlangıçta hiçbir semptom görülmez. Bazı hastalardaysa bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma, karıncalanma, ayak ağrıları, tekrarlayan mantar enfeksiyonları veya yara iyileşmesinde gecikme gibi şikayetlerle doktora başvurabilir. Başlangıçta ketoasidoza yatkın değildir. Ancak uzun süreli hiperglisemi döneminde veya β -hücre rezervinin azaldığı ileri dönemlerde diyabetik ketoasidoz görülebilir (17).

2.1.5 Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

Hem tip 1 DM'li hem de tip 2 DM'li hastalarda diyabet ile ilişkili komplikasyonlar yaygın olarak görülmektedir ve önemli morbidite ve mortalite sebepleridirler. Diyabetin akut komplikasyonları arasında

hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperosmolar durum, laktik asidoz bulunmaktadır. Kronik komplikasyonları ise genel olarak mikrovasküler ve makrovasküler olarak iki gruba ayrılmıştır. Mikrovasküler komplikasyonlar, makrovasküler komplikasyonlara kıyasla daha yüksek prevalansa sahiptir. Mikrovasküler komplikasyonlar grubu içinde nöropati, nefropati ve retinopati bulunurken; makrovasküler komplikasyonlar grubu içinde kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı (PAH) bulunmaktadır. Diyabetik ayak sendromu ise nöropatinin, PAH'ın ve enfeksiyonun ilişkili olduğu ayak ülserlerinin birlikteliği olarak tanımlanmaktadır ve alt ekstremitte amputasyonlarının önemli bir nedenidir. Bunlara ek olarak, diş hastalıkları, enfeksiyonlara karşı azalmış direnç ve gestasyonel diyabeti olan kadınlarda doğum komplikasyonları gibi her 2 kategori içinde bulunmayan diyabet komplikasyonları da bulunmaktadır (21).

Tablo 2.3: Başlangıçta ve Takip Ziyaretlerinde Kapsamlı Diyabet Değerlendirmesi Bileşenleri (22)

	İLK VİSİT	HER TAKİPTE	YILLIK TAKİPTE
GEÇMİŞ MEDİKAL TEDAVİ VE AİLE ÖYKÜSÜ	Diyabet Öyküsü		
	*Karakteristik özellikler	✓	
	*Önceki tedavi rejimlerinin ve yanıtlarının gözden geçirilmesi	✓	
	*Geçmiş hastane yatışının sıklığının/nedeninin/ şiddetinin değerlendirilmesi	✓	
	Aile Öyküsü		
	*Birinci derece yakınında diyabet öyküsü	✓	
	*Ailede otoimmün hastalık öyküsü	✓	
	Komplikasyon durumu ve yaygın komorbiditeler		
	*Makrovasküler ve mikrovasküler	✓	
	*Eşlik eden komorbiditeler	✓	
SOSYAL ÖYKÜ	*Hemoglobinopati veya anemi varlığı	✓	
	*Yüksek tansiyon veya anormal lipitler	✓	
	*Son dış hekimi ziyareti	✓	✓
	*Son dilate göz muayenesi	✓	✓
	*Gittiği uzman muayeneleri	✓	✓
	Aralıklı öykü almak		
	*Son vizitten beri değişen medikal tedavi	✓	✓
	Yaşam Tarzı ve Davranış Patemlerini Değerlendirme		
	*Yeme paterni ve kilo alma öyküsü	✓	✓
	*Uyku düzeni ve fiziksel aktivite durumu	✓	✓
	*Tip 1' de karbonhidrat sayımına aşinalık	✓	
	*Sigara, alkol ve madde kullanımı	✓	
	*Mevcut sosyal destekleri tanımlamak	✓	
	Aralıklı öykü		
	*Son görüşmeden beri değişen sosyal öykü	✓	✓

MEDİKAL TEDAVİ VE BAĞIŞIKLAMA	*İlaç alma davranışı *İlaç intoleransı durumu ve yan etkileri *Tamamlayıcı ve alternatif tedavi kullanımı *Bağışıklama öyküsü ve ihtiyaçlar	✓	✓	✓
TEKNOLOJİ KULLANIMI	*Sağlık uygulamaları, online eğitim, hasta portallarının kullanımı değerlendirme *Glikoz izleme (metre / DGM): sonuçlar ve veri kullanımı *İnsülin pompası ayarını gözden geçirme	✓		✓
TARAMA	Psikososyal koşullar *Depresyon, anksiyete ve yeme bozukluğu için taraması; gereklilik halinde daha fazla değerlendirme veya müdahale için sevk ediniz. *Bilişsel bozulma için değerlendirme yapmayı düşünün. (≥65)	✓		✓
	Diyabet öz-yönetim eğitimi ve desteği *Diyetisyen / diyabet öz-yönetim öyküsü *Diyabet öz- yönetimine ait engellerin taranması *İhtiyaç halinde destek alma ve yerel kaynaklara başvurma tercihi ya da sevk durumu	✓	✓	✓
	Hipoglisemi *Epizodların zamanlaması, farkındalığı, sıklığı ve nedenleri	✓	✓	✓
	Gebelik planlaması *Çocuk sahibi olma kapasitesi olan kadınlar için kontraseptif ihtiyaçları ve gebelik öncesi planlamasının gözden geçirilmesi	✓	✓	✓
FİZİK MUAYENE	* Boy, kilo ve VKİ; Çocuklarda ve ergenlerde büyüme / pubertal gelişim * Kan basıncı ölçümü *Ortostatik tansiyon ölçümleri (belirtildiğinde) *Fundoskopik muayene (bkz. göz uzmanı) *Tiroid palpasyonu *Cilt muayenesi: Akantosis nigricans, insülin enjeksiyonu uygulama bölgeleri, lipodistrofi *Kapsamlı ayak muayenesi ∞İnspeksiyon (örneğin deri bütünlüğü, sıyrık oluşumu, ayak deformitesi veya ülser, ayak tınakları kontrolü) ∞PAD için tarama (ayak nabızları kontrolü; azaltılmış ABI'ye bakın) ∞Sıcaklık, titreşim ya da pinprick hissi ve 10-g monofilaman muayenesi yapılması	✓	✓	✓
LABORATUAR DEĞERLENDİRMESİ	*A1C, eğer sonuçlar son 3 ayı kapsamıyorsa bakılmalı *Geçtiğimiz yıl içinde bakılmamış; ∞Total LDL ve HDL kolesterol ve trigliseritler dahil lipit profili ∞Karaciğer fonksiyon testleri ∞Spot idrar albümin-kreatinin oranı ∞Serum kreatinin ve tahmini glomerüler filtrasyon oranı ∞Tip 1 diyabetli hastalarda tiroid uyarıcı hormon ∞Metformin kullanıyorsa B12 vitamini (belirtilen) ∞ACE inhibitörleri, ARB'ler veya diüretik kullanan hastalarda serum potasyum seviyeleri	✓	✓	✓

DEĞERLENDİRME VE PLANLAMA	Hedef belirleme			
	*A1C / kan şekeri hedefini ve izlem sıklığını ayarlama	✓	✓	✓
	*Hipertansiyon tanısı konduğunda, kan basıncı hedefini belirleme	✓	✓	✓
	*Yeni sağlık çalışanı üyelerini gerekli olduğu şekilde bakım ekibine dahil etmek	✓		✓
	*Diyabet eğitimi ve kişisel yönetim desteği ihtiyaçlarını belirleme	✓	✓	✓
	Kardiyovasküler risk değerlendirilmesi ve KBH evreleme			
	*ASKVH öyküsü	✓	✓	✓
	*ASKVH risk faktörlerinin varlığı	✓	✓	✓
	*KBH evreleme	✓	✓	✓
	Terapötik tedavi planı			
	*Yaşam tarzı yönetimi	✓	✓	✓
	*Farmakolojik terapi	✓	✓	✓
	*Gerektiğinde uzmana sevkler (diyet ve diyabet eğitimsi dahil)	✓	✓	✓
	*Glikoz ölçümü aletleri ve insülin cihazlarının kalibrasyonu	✓	✓	✓
DGM: Düzenli Glikoz Monitörizasyonu, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, ABI: Ankle-brachial Nabız İndeksi, ACE: Anjiyotensin Converting Enzim, ARB: Antiyotensin Reseptör Blokörü, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, ASKVH: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık				

2.2 DİYABETİK NÖROPATİ

2.2.1 Diyabetik Nöropati Tanımı

Diyabetik nöropati (DN), diyabetli bir hastada, diğer periferik sinir fonksiyon bozukluğu nedenlerinin dışlanması halinde, nöropati semptomlarının ve bulgularının varlığı durumunu ifade eder (23). DN, periferik nöropatinin en yaygın nedenleri arasındadır. Diyabetin hastane yatışı gerektiren diğer komplikasyonlarından daha sık görülmesinin yanı sıra travmatik olmayan amputasyonların da en sık nedenidir (23).

2.2.2 Diyabetik Nöropati Epidemiyolojisi

Diyabetik nöropati, gelişmiş ülkelerde görülen en sık nöropati türüdür. Diyabetle birlikte yaşam süresi uzadıkça nöropatinin görülme sıklığı da artar. Prevalansı, hastalık süresiyle ilişkili olmakla beraber, çok sayıda çalışmada saptanmıştır ki, diyabetli hastaların yaklaşık olarak yüzde 50'sinde sonunda nöropati gelişmektedir (24).

Diyabetik nöropati, tekrarlayan alt ekstremitte enfeksiyonları, ülserasyonlar ve devamında amputasyonlar dahil önemli morbidite ile sonuçlanır (24).

2.2.3 Diyabetik Nöropati Sınıflandırması

Diyabetik nöropati, tek bir nörolojik klinik tabloya değil, çeşitli şekillerde periferik sinir tutulumlarına sebep olabilmektedir. Diyabetin seyri sırasında ortaya çıkan nöropati tablolarını ayırt etmek, bu nöropatilerin tedavisi için de önem taşımaktadır (25):

I.Simetrik Jeneralize PNP

1. Kronik PNP

- Distal sensorimotor PNP
- Otonomik PNP
- Kronik inflamatuvar demiyelizan PNP ile kombinasyon

2. Akut PNP

- Akut ağırlı duysal PNP
- Hiperglisemik PNP
- Kaşektik PNP
- Hiperinsülin PNP

II. Asimetrik Multifokal PNP

1. Proksimal diyabetik PNP (Diyabetik amiyotrofi-Lumbal radiküloplexopati)
- 2.Trunkal PNP (Trokolomber radikülopati)

III. Diyabetik Mononöropatiler

- 1.Kranial nöropatiler (En sık okülomotor sinir tutumu)
- 2.Extremite nöropatileri
- 3.Mononöropati multiplex

Distal Simetrik Polinöropati: Distal simetrik sensorimotor polinöropati(DPN), diyabetik nöropatiler arasındaki en yaygın görülen türdür. Çoğu zaman tip 2 DM'nin ortaya çıkış zamanının kesin olarak bilinmemesinden dolayı hastalığın ilk klinik bulgusu olarak da karşılaşılabılır. Duyusal aksonal kayıp ile ilişkili olan ilerleyici bir distal duyu kaybı, bunun yanı sıra ağır seyreden vakalarda bunu takiben, motor zaaf ve motor aksonal kayıp ile karakterize olan bir durumdur. Uzunluk bağımlı nöropatiye bağlı olarak "eldiven-çorap" tarzında duyu kaybı ile karşılaşılabılır. Ekstremitelerin distal bölgelerinde yanma, batma ya da sızlama şeklinde oluşabilen ağrı, parestezi ve hipoesteziden oluşan duyu belirti ve bulgulara ilerleyen dönemlerde otonom sinir sistemi tutulumu ile ilişkili bulgular ve hafif derecede distal motor zaaf ve atrofi eklenebilir. Şikayetler alt ekstremitelerin distal bölgelerinden başlayarak sinsi bir şekilde ilerleyerek proksimal bölgelere yayılır. Ön planda miyelinsiz ve ince miyelinli sinir liflerini etkileyen DPN, tam olarak yerleştiğinde büyük oranda geriye dönüşümsüzdür. Klinik tabloya zamanla ayak ülserleri ve nöropatik artropati (Charcot eklemleri) de eklenebilir. Elektrofizyolojik analizlerde genellikle aksonal hasarla birlikte seyreden sensorimotor bir polinöropatiyi yansıtan bulgulara rastlanır. Ön planda ince sinir lifleri tutulan hastalarda sinir iletim incelemeleri normal saptanırken nöropatik ağrı bulunabilir (6).

Otonom Nöropati: Diyabetik otonom nöropati sıklıkla distal simetrik polinöropatiye eşlik etmektedir. Küçük myelinli ve myelinsiz sinir liflerinin diyabetteki tutuluşu ile birliktelik gösterir. Tüm diyabet popülasyonunun %5' inde bulunmaktadır. Genellikle klinik belirti göstermeden ve sadece laboratuvar yöntemleri ile saptanıyorsa da diyabetin gidişine etkisi olumsuzdur. Klinikte ortostatik hipotansiyon, nöropatik ödem, kardiyak ritm bozukluğu, anhidroz, kuru ayak, nokturnal terleme, seksüel disfonksiyon ve nörojenik mesane şeklinde karşılaşılmaktadır.

Akut Ağrılı Diyabetik Nöropati: Nadiren karşılaşılan bir polinöropati formudur. El ve ayaklarda çok şiddetli yanıcı-yakıcı ağrılı bir tablo görülür. Dokunma bile çok şiddetli ağrılar meydana getirebilmektedir. Bu tablo klinikte daha çok distal simetrik polinöropati tablosu üzerine eklenmiş distal ağrılı polinöropati olarak karşımıza çıkmaktadır. Burada yapılması gereken çok iyi bir glukoz regülasyonu sağlamaktır.

İnsülin Nöropatisi: İnsülin tedavisine başlandıktan sonra insülinin metabolik yollar üzerinde etkisi ile beraber ortaya çıkan ve 3- 4 hafta içinde düzelen bir polinöropati türüdür. Tedavisinde düşük doz insülin ile glisemi kontrolüne başlamak ve dozu yavaş yavaş arttırmak gerekmektedir.

Kaşektik Polinöropati: Akut ağrılı bir polinöropati türüdür. Diyabet kontrolünün zor olduğu kadın hastalarda ortaya çıkar. Hastada hızlı bir kilo kaybı olur, bu duruma ağrılı polinöropatinin özellikleri eşlik eder. İnsülin tedavisine dramatik olarak cevap verir.

Diyabetik Amiyotrofi(proksimal diyabetik polinöropati): Tip 2 diyabette % 1.1, Tip 1 diyabette %0.3 sıklıkla gözlenir. Bu polinöropati formu akut veya subakut, gürültülü, sıklıkla asimetrik başlangıç şekli ile dikkati çeker. Genellikle bir alt ekstremitede, başlıca kalça ve uyluk üzerinde şiddetli bir ağrı ile başlar. Birçok olguda 8- 12 ay içinde spontan kısmi veya tam düzelme gösterilmiştir. Başlangıçtan kısa bir süre sonra pelvifemoral kaslarda güçsüzlük ortaya çıkar. Patogenezi bakımından iskemik faktörlerin ağır bastığı söylenir bununla beraber metabolik faktörlerden de bahsedilir. Son zamanlarda ise biyopsi sonuçları göz önüne alınarak vaskülitte bağlı olduğu ileri sürülmekte ve tedavisinde immün modülatör ilaçlar önerilmektedir.

Trunkal Radikülopati: Diyabetik amiyotrofi gibi nedeni tam olarak saptanamamış, diyabet seyrinde ortaya çıkan akut veya yavaş ilerleyici olabilen bir tablodur. Orta ve ileri yaştaki diyabet hastalarında ve Tip 2 diyabet seyrinde gözlenir. Belirtilerden en önde geleni ağrıdır. Tanıda iğne EMG'si önemlidir, fakat bu bölgenin EMG'si çok zor ve komplikasyon riski yüksek olduğu için torasik bölgede paravertebral kaslarda çalışılabilir ancak bu da tam olarak güvenilir değildir. Ayırıcı tanıda mutlaka görüntüleme tekniklerinden faydalanılmalıdır (25, 26).

Kranial Nöropatiler: Oküler nöropati en sık kranial nöropatidir. En sık gözlenen bozukluk izole 3. kranial sinir lezyonlarıdır. Daha az sıklıkta 6. sinir lezyonları görülmektedir. 4. sinir ise nadir olarak tek başına tutulur. 3. sinir tutulumu olduğunda sıklıkla gözün arkasında veya üstünde ciddi ve yanıcı ağrı meydana gelebilir. Diyabetik 3. sinir tutulumlarında pupillerin innervasyonu sıklıkla etkilenmemektedir. Fasiyal sinir, optik ve olfaktor sinirler, korneal miyelinli ve miyelinsiz ince liflerin tutulumu da diyabetik olgularda nondiyabetiklere göre daha sık görülmektedir. Ayrıca trigeminal ve

vagal nöropati ile rekürren larengeal sinir patolojileri de nadiren olmakla birlikte bildirilmiştir (27).

Tuzak Nöropatisi: Diyabette görülen tuzak nöropatilerin diyabetle direk ilişkili olup olmadığı tartışma konusudur. Karpal tünel sendromu ile fibuler sinir fibula başında tuzak nöropatisinin çok sık olarak diyabetle birlikte bulunduğu gösterilmiş olmakla beraber non-diyabetik populasyonda da sık olarak görülmektedir. Bu nedenle olayı diyabet ile ilişkilendirmeden önce ayrıntılı tetkik edilmelidir (25, 26).

2.2.4 Diyabetik Nöropati Patofizyolojisi

Diyabetik nöropati patofizyolojisi henüz net olarak saptanamamıştır. Şu an için hiperglisemi, polyol yolunun aktivasyonu, ileri glikozilasyon ürünlerindeki artış, heksozamin ve protein kinaz C yolağının aktivasyonu, oksidatif stress, nitrik oksid düzeyindeki azalma ve inflamasyonun etkili olabildiği düşünülmektedir (28).

Artmış hiperglisemi glukoz ve diğer karbonhidrat türevlerinin, protein, nükleotid ve lipidlerle non-enzimatik şekilde birleşmesine sebep olur. Bu olay glikozilasyon olarak tanımlanmaktadır, reaksiyonda oksijen moleküllerinin bulunmasına da gliko-oksidasyon denir. Glikozilasyona uğrayan maddelerin bir kısmı hücrelerin yaşamsal döngülerinde faaliyette bulunan işlevsel ve yapısal proteinlerdir. Glikozilasyon bu moleküllerin işlevselliklerini bozmaktadır. Bunlara ek olarak hücre dışındaki Glikozilasyon Son Ürünleri (AGEs), RAGE olarak adlandırılan reseptörlerine bağlanarak NADPH oksidaz uyarımına neden olur. NADPH oksidazın net etkisi oksidatif strese artışa sebep olmasıdır. AGEs Nuclear Factor Kappa Beta (NF Kappa Beta) üzerinden inflamasyon cevabının uyarımına sebep olur. Sonuç olarak bozulmuş nöronal mikroçevre, vasküler hasar, bozulmuş tamir mekanizmaları nöropati oluşumuna sebep olur. Ayrıca AGEs kollajenle yakın ilişkisi ve kollajen yıkımını engellemesi diğer mikrovasküler komplikasyonlar ile birlikte nöropati patogenezinde de rol almaktadır (28-30).

Kronik hiperglisemi ile birlikte nöronlardaki glikolitik yollar doygunluğa erişir ve fazla olan glukoz polyol yolağında aldoz redüktaz tarafından 24 sorbitole indirgenir. Sorbitolün direkt hasarının yanı sıra, hücre içindeki

NADPH miktarını azaltarak oksidatif strese artışa neden olması, patogeneze önemli mekanizmalardan biridir (28, 31).

Hücre içindeki artan glukozun yönlendirildiği yollardan bir diğeri de heksozamin yolağıdır. Artan glukoz frutoz-6-fosfat üzerinden Üridin Difosfat-N-Asetil Glikozamine (UDPGlcNAc) dönüştürülür. Bu da artmış TGF beta gen ekspresyonuna ve hücre içinde inflamasyonda artışa neden olur. Ayrıca Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1(PAI 1) düzeylerinde yükselme ile de ilişkisi vardır (24, 28).

Fazla glukozun bir diğeri kısmı da diasilgliserole dönüştürülür. Diasilgliserol vasküler dokularda protein kinaz C yi aktive etmektedir. İntraselüler olarak TGF beta, NF kappa beta, PAI 1 gibi moleküllerin ekspresyonunda artış gözlenir. Vasküler etkilenme nöronal dokuya vazokonstriksiyon sonucunda ortaya çıkan hipoksi olarak yansımaktadır (28, 32, 33). Buna rağmen streptozosinle indüklenen diyabetik ratlarda, nöronal dokuda diasilgliserol seviyelerinde azalma olduğu gözlemlenmiştir (34).

Glikolitik yollara düşen fazla yük ROS ve Reaktif Nitrojen Ürünlerinin(RNS) açığa çıkmasına neden olur. ROS ve RNS molekülleri mitokondriyal hasara ve apoptoza neden olabilir. Ayrıca Poli ADP Riboz Polimeraz(PARP) yolunu aktive edebilir ki bu yolk gen transkripsiyon ve ekspresyonun korunmasında önemli bir yere sahiptir (28). PARP yolağı da terapötik hedeflerden biri olarak araştırılmıştır (35).

Superoksit anyonu hiperglisemide meydana gelen ROS moleküllerinden birisidir ve Nitrik Oksit(NO) ile reaksiyona girerek Peroksinitriti meydana getirir. Peroksinitrit güçlü bir oksidan moleküldür. Ek olarak azalan NO'nin vasküler mikroçevredeki vazodilatasyon, trombozun engellenmesi gibi yararlı olan etkileri de kaybolmaktadır. Bu aslında oksidatif stres ve inflamasyonu oluşturan diğeri mekanizmaların son kademesi olarak da düşünülebilir (36).

Özet olarak AGE üretimi ve polyol yolunun uyarılması hücrenin redoks potansiyelini azaltmakta ve ROS üretimini sağlayarak nöronal hasarı uyarmaktayken, heksozamin, protein kinaz c ve PARP yolları üzerinden inflamasyonu uyarak nöron hasarına neden olmaktadır (28).

2.2.5 Diyabetik Nöropati Klinik Bulguları

Diyabetik DPN'nin ilk görülen belirtileri hem büyük hem de küçük miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin bütünlüğünün kademeli olarak kaybını yansıtmaktadır:

- Büyük sinir liflerinin kaybı, vibrasyon ve propriosepsiyon duyularının bozulmasına ve ayak bileği reflekslerinde azalmaya sebep olur.
- Küçük sinir liflerinin kaybı, ağrı, hafif dokunma ve ısı duyularının bozulmasına neden olur.

Diyabetik polinöropatinin ana semptomları arasında uyuşukluk, güçsüzlük gibi negatif semptomlar (sinir lifi kaybı ya da disfonksiyonuyla ilişkili) ve karıncalanma, ağrı gibi pozitif semptomlar (hayatta kalan sinir liflerinin anormal fonksiyonuyla ilişkili) bulunmaktadır. Belirtiler ayak parmakların distal uçlarından başlar ve pozitif belirtiler genellikle geceleri daha kötüleşmektedir. Diyabetik polinöropatili hastaların yaklaşık yarısı kadarı asemptomatik olabilmektedir, ancak bu hastalarda fizik muayenede hafif ile orta derecede duyu kaybı saptanmaktadır. Ayak bileği refleksinde azalma ya da kayıp hastalığın erken döneminde gözlenmekteyken, reflekslerin daha yaygın kaybı ileri dönemlerde gözlemlenen bir bulgudur.

Hastalığın ilerlemesi ile duyuusal kayıp artar ve yaklaşık olarak baldır seviyesine geldiğinde, ellerde de gözükmeye başlar. Bu kademeli gelişim, tipik olarak “eldiven çorap” tarzı duyuusal kayba sebep olmaktadır. Bu desen akson uzunluğuna bağlı gelişen hasarı gösterir; önce en uzun aksonlar etkilenmektedir. Motor tutulum da aynı şekildedir, ancak daha ileri seviyede ve daha ağır vakalarda meydana gelir (37).

2.2.6 Diyabetik Nöropatinin Tanısı

Diyabetik nöropati tanısının konabilmesi için öykü ve fizik muayene bulgularının ve hastanın klasik klinik değerlendirmesinin yanında; morfolojik, ve elektrofizyolojik incelemeler, kantitatif sensoryal testlerin yapılması da büyük öneme sahiptir. Hastada klinik yakınma, muayene bulgusu, elektrofizyolojik inceleme ve kantitatif duyu testlerinden en az ikisi bulunuyorsa nöropati var denebilir (38, 39).

Sinir iletilerinin anormalliği, derin solumaya kalp atımı cevabının azalması veya valsava manevrasına anormal cevap en sık görülen ve erken dönemde ortaya çıkan bulgulardandır (40). Sinir ileti anormalliğinden sonra ya da aynı anda ortaya çıkan klinik bulgular aşıl refleksinde azalma ya da kayıp oluşması ve baş parmak vibrasyon duyusunun kaybıdır.

Semptomlar iki tipe ayrılır:

Negatif semptomlar: Nöronal fonksiyon azalması ile gelişir. Taktil ve diğer mekanoreseptör duyularda kayıp, duyusal ataksi, termal ve ağrı duyuları kaybı, erkeklerde empotans, gastroparezi, sudomotor kayıp gibi otonomik bozukluklar ve atrofidir.

Pozitif semptomlar: Olasılıkla nöronal fonksiyon artışı nedeniyledir. Karıncalanma, sıkıca bastırılma duyusu, parmak ve ayakların altında pamuk varmış hissi veya ağrı örnek verilebilir (41).

2.2.7 Diyabetik Nöropatide Ağrının Sorgulanması

Ağrı skalaları tek veya çok boyutlu ve kendi kendine değerlendirmeye ya da gözleme dayalı skalalar şeklinde sınıflandırılır. Klinik izlemde ağrının başlangıç aşamasındaki yoğunluğunu ve tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla kullanılırlar. Ağrı değerlendirme yöntemleri (42):

1- Tek boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri

- a. Görsel analog skala
- b. Sözel tarif skalaları
- c. Sayısal değerlendirme skalaları
- d. Yüz ifadesi skalası
- e. Dermatomal ağrı çizimi

2- Çok boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri

- a. McGill ağrı anketi
- b. LANNS ağrı anketi
- c. Dartmouth ağrı anketi
- d. Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı
- e. Karşıt yöntem karşılaştırması

3- Objektif kriterli ağrı derecelendirme yöntemleri

- a. Davranışsal ölçümler
- b. Fizyolojik ölçümler
- c. Nörofarmakolojik yöntemler
- d. Nörolojik ölçümler

Nöropatik ağrı tanısına yönelik olarak gösterilen çeşitli ağrı sorgulama yöntemleri bulunmaktadır ancak bu yöntemlerin hiç biri altın standart olarak kabul edilmiş değildir (43).

Nöropatik – nosiseptif ağrı ayırımında güvenilir bir yöntem olan “The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs” (LANNS) ağrı skalası ülkemizde sık olarak kullanılmaktadır. LANSS puanının 12 ve üzerinde olması, nöropatik ağrı için tanı koydurucudur. ‘Michigan Neuropathy

Screening Instrument' ve 'Michigan Diabetic Neuropathy Score' nöropatik ağrı tanısında kullanılan diğer yöntemler arasındadır (27).

2.2.8 Diyabetik Nöropatide Ayırıcı Tanı

Diyabetik hastaların %10'unda nöropatinin diyabete bağlı olmayan nedenlerden kaynaklandığı söylenmiştir. Nörolojik hastalıklar hakkında yeterli bilgiye sahip olmayanların tanı koyması, nöropati semptomunun hafif veya nonspesifik olması ve nörolojik olmayan sebeplerin düşünülmesi (özellikle fokal ve multifokal nöropatilerde) yanlış tanılarının konulmasına sebep olmaktadır.

Rutin testlere (tam kan sayımı ve serum biyokimyası) ilave olarak yapılması gereken laboratuvar incelemeleri; serum ve idrar protein elektroforezi (monoklonal protein varsa immunoelektroforez), tiroid fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, bağ dokusu hastalıkları için; ANA, RF, SS-A ve benzeri testler ile vitamin B12 düzeyleridir. Bazı testler her hastada yapılmamakla beraber ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Enfeksiyöz ajanlar için seroloji (sifiliz, lyme, HIV, hepatit), serum lipid profili (Tangier hastalığı, abetalipoproteinemi), göğüs radyografisi, metastatik kemik survey (osteosklerotik myeloma veya metastatik hastalık), idrarda ağır metal taraması bu tetkiklerden birkaçıdır.

Öykü ve klinik bulgular hekimi spesifik tanıya yönlendirdiğinde, amiloid için abdominal yağ aspirasyonu veya diğer dokulardan biyopsi yapılabilir. Spondiloz, disk herniasyonu veya maligniteyi ekarte etmek amacıyla lumbosakral görüntüleme (MRG veya BT, myelografi) yapılabilir. Spesifik kalıtsal hastalıklar için biyokimyasal/enzimatik tetkikler yapılır. Moleküler genetik tetkikler (herediter motor ve duysal nöropati tip1 ve tip 3, basınca duyarlı herediter nöropati, spinoserebellar ataksi tip 1 ve tip 3) yapılabilir (41). Diyabetik nöropatinin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken durumlar Tablo 2.6'da gösterilmiştir.

Tablo 2.4: Diyabetik Polinöropati Ayırıcı Tanısı (45)

Kalıtsal
Hereditör motor ve duyuşal nöropatiler
Hereditör duyuşal ve otonomik nöropatiler
Spinocerebellar dejenerasyon
Ailevi amiloid polinöropati
Fabry Hastalığı
Tangier Hastalığı Porfiri
Edinsel
İnflamatuvar
Duyuşal poliganglionopati
Paraneoplastik
Konnektif doku hastalıkları ile ilişkili (Sjögren sendromu, İdyopatik)
Vaskülitler
Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati
Monoklonal gammopati
İnfeksiyöz (Taber dorsalis, Lyme, Lepa, HIV)
Metabolik (Üremi, Hipotiroidi)
Nutrisyonel (Vitamin B ve E eksikliği, Alkol)
Toksik
İlaçlar
Ağır metaller (Arsenik, kurşun, civa, talyum), endüstriyel ajanlar

2.2.9 Diyabetik Nöropatide Tarama Testleri ve Klinik Testler

Tip 1 diyabetlilerde tanıdan itibaren 5 yıl sonra, tip 2 diyabetlilerdeyse tanı ile başlamak suretiyle, yılda bir kez nöropati taraması yapılması önerilmektedir (17, 22). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'ne göre; nöropati taraması, fizik muayeneye ek olarak 10 gramlık bası yapan monofilaman ve diyapazon gibi basit klinik testlerle yapılmalıdır (17).

ADA, sıcak soğuk ayırımı, ayak bileği refleksi ve titreşim algısı (128 Hz diapazon) veya basınç hissi testinin (10 g monofilament testi) birini ya da birkaçını barındıran muayeneyi önermektedir (22).

IDF ise ilk olarak 5.07 monofilament kullanılmasını eğer hissedemiyorsa; diğer kantitatif testlerin uygulanmasını önermektedir. Ayrıca ağrı değerlendirmesini de önerir (44).

Birden fazla testin kombine edilmesi DPN'nin daha duyarlı bir şekilde tespit edilmesine yardımcı olabilir (45). DPN taramasında birçok klinik skorlama sistemleri kullanılmaktadır. Tarama semptom skorlaması, muayene skorlaması ya da her ikisini birden içerebilir (46).

Diyabetik Nöropati Semptom Skoru (DNS-Diabetic Neuropathy Symptom Score): Ağrı, uyuşukluk, karıncalanma ve ataksi durumunu değerlendiren semptom skorlamasıdır. Maksimum DNS skoru dördüttür, bir puan daha fazlası nörolojik anormalliği ifade eder (43).

Nöropati Yetersizlik Skoru (NDS-Neuropathy Disability Score): Nöropati belirtileri 35 madde ile değerlendirilir. Değerlendirme bilateral; kranial sinir tutulumu, kas kuvveti, refleks kaybı ve duyu kaybı kontrolü maddelerini içerir (47).

Nöropatik Alt Ekstremitede Özürlülük Skoru (NIS-LL-Neuropathic Impairment Score In The Lower Limbs): NDS'nin düzenlenmesi ile oluşturulmuştur. Tipik DPN'nin distal simetrik sensorimotor polinöropatisi olduğu göz önünde bulundurulduğunda, alt ekstremitelerdeki NIS'nin bir alt kümesi olan nöropati bozukluğu skoru (NIS-LL) periferik nöropatinin değerlendirilmesinde yararlanılmaya başlanmıştır (48).

Modifiye Nöropati Yetersizlik Skoru (M-NDS-Modified-Neuropathy Disability Score): Günümüzde, modifiye NDS güvenilir ve uygulanması için nöroloji deneyimi gerektirmeyen kolay bir yöntem olarak kabul edilmekte ve yaygın olarak kullanılmaktadır (49). Bilateral ayak bileği refleksi, ayak baş parmağına titreşim, pin prick testi ve sıcaklık (soğuk sıcak ayrımı) hissini içeren bir testtir. Maksimum elde edilen puan 10'dur. NDS=0 ise normal, NDS=10 ise maksimum defisit olarak kabul edilir (50). NDS değeri altı veya altının üzerinde olan kişilerin anormal reaksiyonlar gösterdiği düşünülmektedir (49-51). Kimi çalışmalarda NDS altı ve üzerinde puan alan hastaların ayak ülseri gelişme riskinin 6 kat arttığı söylenmektedir (50). Bazı çalışmalarda NDS altı ve üzerinde puan alan hastalara DPN tanısı konulmuştur (52, 53).

Diyabetik Nöropati Muayenesi (DNE-Diabetic Neuropathy Examination):

NDS'den uyarlanmış sekiz maddeneyi içeren muayane türüdür. Bu muayenede, sadece sağ ekstremitte incelenir ve maksimum alınabilecek puan 16 puandır. Üç puanın üzeri anormal olarak kabul edilir (45).

Klinik nörolojik muayene (CNE-Clinical neurological examination):

Alt ekstremitde sensörinöral duyuları ve ayak bileği reflekslerini içeren puanlama sistemidir (54).

Michigan Nöropati Tarama Testi (MNSI-Michigan neuropathy screening instrument):

15 soruluk anket formu ve ayak muayenesini içerir (55). Poliklinik şartlarında ve ayaktan tedavi gören hastalarda diyabetik nöropati tanısı koyabilmek amacıyla kullanılabilecek bir tarama testidir.

Toronto klinik puanlama sistemi (TCSS-Toronto Clinical Scoring System):

Üç bölümden meydana gelir: semptom skorları, refleks skorları ve duyu test skorları. Maksimum alınabilen puan 19'dur. DPN için sınıflandırma kriterleri de TCSS puanına göre düzenlenmiştir. TCSS, ağırlı DPN prevalansını değerlendirmek amacıyla tip 2 diyabetli hastalarda kullanılmıştır (56).

2.2.10 Diyabetik Nöropatide Tedavi

Sinir hasarını engellemek ya da düzeltmek için bu hastaların normal veya normale yakın kan glikozu regülasyonlarının sağlanması gerekmektedir. Kan şekerinin yüksekliği kadar, dalgalı seyir göstermesi de önemli bir risk faktörüdür. Hiperinsülinizmden korunmak gerekir. HgbA1C'nin 7'nin altında tutulması, kolesterolün kontrolü, sigaranın bırakılması, alkolün azaltılması, obeziteden kaçınılması, ayak bakımının yapılması nöropati gelişimini ve ilerlemesini geciktirir. Vücut kitle indeksi arttıkça kan şekerini kontrol etmek güçleşir.

Farmakolojik tedavinin ana ilkesi patogeneze uygunluk, semptomatik etki göstermesi, nöropati gidişini yavaşlatmak, durdurmak ve hatta geri çevirmektir (41).

Hipergliseminin kontrolü: Diyabetik nöropati spektrumu içindeki bazı sendromlar örnek olarak, üçüncü kranial sinir lezyonları, asimmetrik proksimal alt ekstremit motor nöropatisi ve akut ağrılı diyabetik nöropati hipergliseminin regülasyonuna iyi yanıt verir (41).

Aldoz redüktaz inhibisyonu: Aldoz redüktaz inhibitörleri sorbinil tolrestat, alrestatin, ponalrestat, epalrestat ile yapılan hayvan deneylerinde sinir ileti değerlerinin düzeldiği saptanmıştır (57).

Diyete myoinositol ilavesi: Diyetle myoinositol eklenmesinin, sinir ileti değerlerini ve sinir Na-K ATPaz aktivitesini düzelttiği gösterilmekle birlikte insanlarda semptom, bulgu ve elektrofizyolojik parametrelerde düzelme saptanamamıştır (58). Potansiyel faydaları sinir hasarını engelleyebilmeleridir. Bu yüzden en faydalı etki en erken aşamada verilmeleri sayesinde olacaktır.

Vasodilatör ilaçlar: Birçok vasodilatör ilacın, sinir fonksiyonunu ve endonöral kapiller anormallikleri düzelttiği belirtilmiştir. Bu vasodilatör ilaçlar; noradrenerjik antagonistler, kalsiyum kanal blokerleri, renin-anjiyotensin sistem inhibitörleri, çeşitli prostanoid analogları ve nitratlardır (59, 60). Pentoxifylin'in kısmi olarak tıkalı damarlardaki sirkülasyonu düzelttiği ve potansiyel faydaları olduğu ileri sürülmektedir (59).

Acetyl L-carnitine (ALCAR): ALCAR'ın SP'nin aksonal transportunu ve sentezindeki azalmayı engellediği ve bu sayede duyuşal nöropatiyi düzelttiği ileri sürülmüştür. Diyabetik ratlarda karnitinin karaciğerde yağ asitlerinin beta oksidasyonunu kolaylaştırdığı ve motor sinir ileti değerlerindeki yavaşlamayı engellediği saptanmıştır (61).

Prostaglandinler: PGE1 analoglarının çeşitli hayvan deneylerinde ve diyabetik bireylerde, diyabetik polinöropatide faydalı olabileceği gösterilmiştir (62).

Alfa lipoik asit: Deneyşel ve klinik çalışmalarda alfa lipoik asitin yüksek dozlarının, insülin rezistansı ile diyabetik polinöropati tedavisinde terapötik faydası olduğu saptanmıştır (62).

Gama linolenik asit (GLA): GLA'nın askorbat ile kombinasyonu sinir ileti değerlerini ve kan akımını düzeltmede tek başına GLA ve askorbat'dan daha fazla etki gösterdiği gösterilmiş ve askorbat GLA'nın diyabetik nöropatinin klinik çalışmalarında daha iyi bir bileşik olabileceği düşünülmüştür (63).

Gangliosidler: Olasılıkla reinnervasyonu sağlayarak nöropati bulgularında gerilemeyi sağlayacaklarını gösteren bulgular vardır (63).

Ginkgo biloba ekstresi: Çeşitli sebeplere bağlı nöropatisi olan bireylerde otonomik disregülasyonun ginkgo biloba ekstresi ile düzeldiği ve ağrı parametrelerinde düzelme olduğu saptanmıştır (63).

Aminoguanidine: Aminoguanidine tedavisinin, eksperimental nöropatide endonöral mikrosirkülasyonu düzelterek faydalı olabileceği saptanmıştır (60).

Nitrik oksit agonisti: NO, diyabetik periferik nöropatinin patogeneğinde rol oynayan etkenlerden biridir ve nitrik oksit agonisti L-arginine'nin Na-K ATPase aktivitesini arttırdığı saptanmıştır (62).

Vitamin ilavesi: Vitamin tedavisi nöropatilerde sıklıkla nonspesifik tedavi yöntemleridir. Kontrollü çalışmalar thiamin, vitamin B12 veya pantotenik asidin diyabetik nöropatide kullanılmasının fayda sağlamadığını göstermektedir (62, 63). Aynı şekilde pridoksin alınımindan da fayda sağlanamamıştır. Ayrıca yüksek dozlarda pridoksin kullanımının da sinirlerde toksik etkisi vardır. Vitamin B verilecek ise de düşük dozda verilmelidir (63).

İmmünsosupresif tedavi: Diyabetik nöropatisi olan hastaların sinir biyopsilerinde inflamatuvar vaskülopatiyeye rastlanabilmektedir. Proksimal diyabetik nöropati veya amiotrofi gösterilmiş vakaların patogeneğinde inflamatuvar vaskülopatinin önemli olduğu düşünülmektedir. IVIG veya kortikosteroid gibi immünomodülatör ajanlarla olan tedaviler diyabetik amiotrofinin doğal seyrine uygun, geçerliliği kabul edilen tedavilerdir (64). Kendiliğinden gerileme meyili olan bu nöropatilerde uygulanan immünomodülatör tedavilerin faydalı olup olmadığı tartışılmakla beraber, bu tedaviler birçok merkezde ağır seyirli ve yeterli fayda göstermeyen vakalar üzerinde denenmektedir. Kortikosteroid tedavisine iyi yanıt alınmakta ve IVIG'e göre tedavi maliyeti daha az olmaktadır ancak, steroid

uygulamalarında kan şekeri regülasyonu zorlaşabilmektedir (65). IVIG dozu başlangıçta 0,4 g/kg/5 gün olup, 3-6 ay boyunca aylık 2 g/kg/2 gün şeklinde tedaviye devam edilir(64-66). Diyabetik bireylerde yüksek doz IVIG'in kısa sürede verilmesi akut böbrek yetmezliğine sebep olabileceğinden yan etkiler açısından oldukça dikkatli olunmalıdır.

Pankreas Transplantasyonu: Pankreas transplantasyonu sensoryal, motor ve otonomik bulguları orta düzeyde düzeltebilmekte ve ilerlemeyi duraksama sağlayabilmektedir. Hastalarda genellikle nefropati de bulunup renal ve pankreas transplantasyonunun birlikte yapılmasının tedavide daha faydalı olduğu saptanmıştır (62).

Otonomik nöropati semptomlarının Tedavisi: Ciddi semptomları olan akut gastroparezili vakalar hastanede takip edilmelidir. IV sıvı alımı sağlanmalı ve elektrolit dengesizliği tedavi edilmelidir. Akut gastrik staz için iv eritromisin 3mg/kg, her 8 saatte bir 5-7 gün olarak uygulanır. Gerekirse daha sonra 250-500 mg/gün oral olarak tedaviye devam edilir. Kısa etkili insülinin sık olarak verilmesi gerekebilir. Akut gastrik dilatasyon mevcutsa gastrik dekompresyon veya lavaj uygulanmalıdır. Tedaviye yeterli cevap alınamıyorsa mide bypass edilir ve jejunal tüp ile beslenme sağlanır. Miktar her öğünde azaltılır. Yağlar ve emilimi zor gıdalardan uzak durulur ve yeterli nutrisyon ile ek vitamin desteği sağlanır (67, 68).

Cisapride günde dört kez 10 mg, 4 hafta süreyle alındığında oldukça faydalıdır. Metaklopramide, periferik ve santral olarak dopamini antogonize etmektedir. Sıklıkla yemeklerden önce günde 3 kez 10 mg kullanılır. Domperidone, periferik dopamin reseptörleri üzerine etkilidir. Kan beyin bariyerini geçemez, nörolojik yan etkileri çok azdır. 10-20 mg/gün, 4 dozda oral olarak kullanılır. Postural hipotansiyon gelişmesi durumunda yatağın başı 10 cm kaldırılır. Fraksiyone tuz kullanımı önerilir. Fludrokortizon 1000 mikrograma kadar, indometazin 25-50 mg 3-4 kez, ibuprofen 400 mg 3-4 kez kullanımları önerilir (68). Varis çorapları ve alfa adrenarjik agonist midodrine tedavide kullanılabilir. Mesane disfonksiyonu olan hastalarda suprapubik basınç veya intermittant self kateterizasyonla boşaltma sağlanabilir.

Ağrı tedavisi: Ağrı tedavisinin detayları nöropatik ağrı tedavisi başlığı altında değerlendirilmiştir.

2.3 NÖROPATİK AĞRI

2.3.1 Nöropatik Ağrı Tanımı

Nöropatik ağrı, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği (IASP) tarafından “somatosensoriyel sinir sisteminin lezyonundan veya hastalığından kaynaklanan ağrı” olarak tanımlanmıştır. 2017 yılında düzenlenen tanımlama, ‘periferik veya merkezi sinir sisteminin primer lezyonu, disfonksiyonu veya geçici rahatsızlığı nedeniyle ortaya çıkan ağrı’ şeklinde olan eski nöropatik ağrı tanımının yerini almıştır.

2.3.2 Nöropatik Ağrı Epidemiyolojisi

Nöropatik ağrı insidansının ve prevalansının tahmininde bulunmak, genel popülasyondaki büyük epidemiyolojik araştırmalar için basit tanı kriterlerinin bulunmaması sebebiyle zordur. Son yıllarda anketler şeklinde basit tarama yöntemlerinin geliştirilmesi, nöropatik ağrının genel prevalansı ile ilgili önemli yeni bilgiler sağlamıştır. Douleur Neuropathique 4 (DN4) Anketi veya Leeds Nöropatik Belirti ve Bulgular (LANSS) Ağrı Skalası gibi tarama yöntemleri kullanılarak yapılan çalışmalarda, nöropatik özelliklere sahip kronik ağrı sıklığının %7-10 arasında olduğu tahmin edilmiştir (69, 70).

2.3.3 Nöropatik Ağrı Patofizyolojisi

Santral nöropatik ağrı, omurilik ve/veya beyinde meydana gelen bir lezyon veya hastalıktan kaynaklanmaktadır. Santral somatosensoriyel yolları etkileyen serebrovasküler hastalık (post-stroke ağrı), nörodejeneratif hastalıklar (özellikle de Parkinson hastalığı), spinal kord lezyonları, demiyelinizan hastalıklar santral nöropatik ağrının önemli nedenleri arasında sayılmaktadır (71, 72). Buna karşılık, nöropatik ağrıya sebep olan periferik bozuklukların patofizyolojisi, büyük ölçüde küçük miyelinsiz C liflerinin ve miyelinli A liflerinin, yani A β ve A δ liflerinin etkilenmesine bağlıdır (73).

Periferik nöropatik ağrı bozuklukları, jeneralize dağılım (genellikle simetrik) ve lokal dağılım olmak üzere 2 alt gruba ayrılmaktadır. Diyabet ile ilişkili nöropatiler, pre-diyabet ve diğer metabolik bozukluklarla ilişkili nöropatiler, HIV enfeksiyonu ve lepra başta olmak üzere infeksiyöz hastalıklar ile ilişkili nöropatiler, kemoterapi ile ilişkili nöropatiler, immun ve inflamatuvar

bozukluklar, kalıtsal nöropatiler ve kanalopatiler (kalıtsal eritromelalji gibi) klinik olarak önemli olan ağrılı jeneralize nöropati türleridir.

Belirtilen bozukluklarda özellikle ekstremitelerin distallerinde tutulum olması nedeniyle 'eldiven çorap' tarzı olarak tanımlanan topografik dağılım meydana gelir. Bu dağılım tarzı dying-back, uzunluk bağımlı, distal periferik nöropatilerin karakteristik özelliğidir. Distalde daha belirgin olmakla beraber distal-proksimal progresif duyu kaybı, ağrı ve seyrek olarak da güçsüzlük gözlenir. Daha nadir olarak, ağrının özellikle gövde, uyluk ve üst kolda daha belirgin olmak üzere proksimal bir dağılımı olur; bu dağılım paterni, duyusal ganglionların da tutulumu olduğu zaman meydana gelir. Ağrılı fokal periferik bozukluklar, bir veya birden fazla periferik sinir veya sinir kökünü etkileyen patolojik oluşumlardan kaynaklanır. Bu hastalıklar postherpetik nevralji, travma sonrası nöropati, ameliyat sonrası nöropati, servikal ve lomber poliradikülopati, HIV enfeksiyonu ile ilişkili ağrı, lepra ve diyabetes mellitus, kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 2 ve trigeminal nevralji olarak sayılabilir (74).

Nöropatik ağrı patofizyolojisinde görev alan sebepler aşağıda alt başlıklar halinde özetlenmiştir.

2.3.3.1 Ağrı Sinyalizasyon Değişiklikleri

Periferik nöropati, duyusal sinirlerin elektriksel özelliklerini değiştirir; bu durumda da, merkezi eksitator ve inhibitör sinyalizasyon arasında dengesizliğe neden olarak inhibitör internöronların ve korteksten inen kontrol sisteminin bozulmasına sebep olmaktadır. Buna bağlı olarak periferik sinir sistemi, omurilik ve beyinde eksitasyon ve fasilitasyonda artış, inhibisyonunda ise azalma gözlemlenir. Bu değişiklikler sensoriyel yolları, hipereksitabl hale getirir ve zamanla periferden santrale giden yollarda meydana gelen bir dizi değişiklik nöropatik ağrının kronikleşmesine katkı sağlar.

Primer afferent liflerdeki ektopik aktivite, periferik sinir hasarını takiben meydana gelen nöropatik ağrının patofizyolojisinde kilit bir role sahiptir. Ağrılı diyabetik polinöropati ve travmatik periferik sinir hasarı oluşan hastalarda, periferik sinir bloğu (voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke eden lidokain ile) ile tedavi edildiklerinde, spontan ve uyarılmış ağrının ipsilateral

olarak ortadan kalktığı saptanmıştır (75). Mikronörografi çalışmaları özellikle C liflerinde ağrı ile ilişkili olabilecek spontan bir aktivite saptamışlardır. Bu saptama bizleri nöropatik ağrının patogenezinde olası periferik mekanizmalara yönlendirmektedir (76).

Genel olarak, nöropatik ağrı üzerinde konuşulan hipereksitabilite mekanizması, iyon kanal fonksiyonu ve ekspresyonundaki değişikliklerden, ikinci sıra nosiseptif nöronal fonksiyondaki değişikliklerden ve inhibitör internöronal fonksiyondaki değişimlerden kaynaklanmaktadır.

2.3.3.2. İyon Kanal Değişiklikleri

Nöropati, etkilenen sinirlerde bulunan iyon kanallarında (sodyum, kalsiyum ve potasyum kanalları) değişikliklere sebep olur. Bu değişikliklere, beyin ve omurilikteki duyuşal sinyal iletimini etkileyen her türlü afferent sinir lifinde rastlanabilir. Örnek olarak, duyuşal sinirlerin omurilik terminalindeki sodyum kanallarının ekspresyonunun ve fonksiyonunun artması veya kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ alt ünitesinin ekspresyonunun artması eksitabilitede, sinyal iletiminde ve nörotransmitter salınımında artışa sebep olur. Gerçekten de, kalıtsal kanalopatileri olan hastalarda, sodyum kanallarının kritik önemi, artmış ya da azalmış ağrı olarak gösterilmiştir (77). Aynı zamanda, normalde nöronal aktiviteyi modüle eden potasyum kanallarında da kayıp meydana gelmektedir.

Bir afferent lifin hasarlanması veya lezyonu nedeni ile periferle iletişiminin kesilmesi, duyuşal kayıp gelişmesine sebep olur. Yine de hasarlı bölgede kalmış olan lifler, ektojik aktivite üretirler (örneğin, neuroma C lif afferentleri) ve bu durum etkilenmiş olan ‘uyuşmuş’ bölgeden ağrı oluşmasına sebep olur. Geride kalan korunmuş lifler hipereksitabldır, bunlar irritable nosiseptörler olarak adlandırılırlar. Tüm bu mekanizmaların sonucunda, hasta sürekli bir ağrı ve hissizlik ile birlikte ağrının dönem dönem alevlendiği bir klinik tabloya sahip olur. Artmış kalsiyum kanal fonksiyonu ile birlikte spinal korda gelen değişmiş inputlar, nörotransmitter salınımında artışa neden olarak, nosiseptif döngüdeki eksitator sinaptik iletimde artışa yol açar (78).

2.3.3.3. İkinci-sıra nosiseptif nöron değişiklikleri

Spinal nöronlardaki artmış eksitabilite, birçok duyuşsal modaliteye karşı artan cevaplar üretir, düşük-eşikli mekanosensitif A β ve A δ afferent liflerin nosiseptif nöronları aktive etmesine neden olur (ki bu nosiseptif nöronlar, duyuşsal bilgileri beyne aktarırlar) ve nöronların reseptif alanlarını genişletir. Böylece verilen stimulus daha fazla ikinci-sıra nosiseptif nöronun uyarılmasına sebep olur. Bu durum santral sensitizasyon olarak adlandırılır (79). Bu duruma, eksitator amino asitlerin ve nöropeptidlerin artmış salınımı ile beraber periferik afferent liflerin sürekli deşarjı sonucu meydana gelen ikinci-sıra nosiseptif nöronlardaki postsinaptik değişiklikler sebep olur. N metil-D-aspartat (NMDA) ve a-amino 3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) reseptörlerinin artmış fosforilasyonu aşırı sinyal iletimine yol açar. Bu sekonder değişiklikler, fiziksel alodini durumunu açıklar ve artan duyuşsal talamik nöronal aktiviteyi yansıtmaktadır (80). Diğer taraftan, γ -aminobütirik asit (GABA) salgılayan inhibitör interneuronların azalması da hipereksitabiliteye katkıda bulunur (81). Ayrıca, spinal kordda mikrogliya ve astrositler gibi nöronal olmayan hücrelerin de aşırı duyarlılığın gelişmesine katkı sağladıkları bilinmektedir (82).

2.3.3.4. İnhibitör modülasyon değişiklikleri

Nöropatik ağrısı olan hastalarda, ağrıyı ileten nöronlardaki değişikliklere ilave olarak, inhibitör internöronlarda ve inen modulator kontrol sisteminde fonksiyon bozukluğu vardır. İternöron disfonksiyonu, inen inhibitör uyarılar ile eksitator uyarılar arasında bozulan dengeye negatif yönde katkı sağlar. Bunun sonucunda talamusa ve kortekse giden değişmiş projeksiyonlar ve limbik bölgelere giden paralel yollar, yüksek ağrı skorunun, anksiyete, depresyon ve uyku bozukluğu gibi problemlerin meydana gelmesine neden olur.

Singulat korteks ve amigdala gibi alanlar devamlı ağrı durumu ve nöropatik ağrı ile ilişkili komorbiditelerle ilişkilendirilmiştir. Bu ön beyin alanlarından çıkan projeksiyonlar periakvaduktal gri cevherden (inen ağrı modülasyonunda primer kontrol merkezi) beyin sapına kadar uzanan kontrol yollarını modüle ederek, spinal sinyal iletimi üzerine etkide bulunurlar (83).

Spinal korddaki, α_2 -adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği noradrenerjik inhibisyonlar nöropatik ağrıda baskılanmıştır ve 5-HT₂ ve 5-HT₃ serotonin reseptörlerinin aracılık ettiği serotonin sinyalizasyonuysa baskın duruma geçmiştir. Noradrenerjik sistemin, diffüz tehlikeli inhibitör kontroller (diffuse noxious inhibitory controls, DNIC)'e aracılık ettiği göz önüne alındığında, noradrenerjik inhibisyonların baskılanmış olması DNIC'in ağrı modülasyonunda efektif çalışamayacağı anlamını taşımaktadır (84). İnsandaki koşullu ağrı modülasyonu (conditioned pain modulation, CPM)'nin hayvanlardaki karşılığı DNIC'tır. DNIC, spinal ve trigeminal nöronlar üzerinde etkili olan endojen inen inhibitör kontrolün benzersiz bir formudur. Temel mantığı bir ağrının, inen yollar sayesinde başka bir ağrıyı inhibe etmesine dayanır. DNIC (ve CPM), nöropatisi olan hastalarda kısmi olarak veya tamamen bozulmuştur. Noradrenerjik inhibisyonu düzeltilmiş olan hayvanlarda, nöropatilerinin ve benzer düzeyde sinir hasarı olmasına rağmen, belirgin şekilde hipersensitivitelerinin azaldığı görülmüştür (85). Bu bulgular monoamin sistemine etki eden ilaçların DNIC'i artırması bakımından avantajlı olduğunu göstermektedir.

2.3.3.5. Ağrı Modülasyon Mekanizmaları

Nöropatik ağrısı olan bazı hastalar ağır düzeyde etkilenirken, bazıları hafif düzeyde etkilenmektedir. Buna ilave olarak, hastalar birbirinden farklı farmakolojik ve non-farmakolojik tedavilere değişen cevaplar gösterirler. Bu değişkenlikteki kilit faktör, santral sinir sistemi (SSS)'nde ağrı mesajlarının modüle edilme şekli olabilir. Ağrı sinyali, giriş noktasından (arka boynuz), SSS boyunca serebral kortekse ulaşana kadar arttırılabilmekte veya azaltılabilmektedir. Çok çeşitli yollar ile nöronlar arasındaki ilişkilerle, periferik patolojinin derecesi ve ağrı sendromunun derecesi arasında olan korelasyon modifiye edilebilir. Nöropatik ağrısı olan bir çok hasta, pro-nosiseptif ağrı modülasyon profili göstermektedir. Pro-nosiseptif ağrı profilinde kastedilen şey ağrı mesajlarının SSS'de arttırılması durumudur. Bu durum ya inen yollardaki endojen inhibisyonda azalma sonucu, ağrı algısının olması gereken şekilde inhibe olmaması sonucu oluşur. Öyle ki bu durum CPM(BOX1)'in yeterince etkili çalışmaması anlamına gelmektedir veya çıkan ağrı yollarının sensitizasyonu yoluyla fasilite edilmesi sonucu oluşur ki bu durum da ağrılı uyaranların temporal sumasyonunu ifade eder. Bu mekanizmalardan biri veya ikisi birlikte rol alarak SSS'de ağrı mesajlarının

arttırılmasına sebep olur. Temporal sumasyon, nöropatik ve non-nöropatik ağrıda artmıştır, fakat nöropatik ağrıda daha fazla artış gözlenir (86). Çeşitli ağrı sendromuna sahip olan hastalarda, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında CPM'in daha az etkili olduğu gösterilmiştir (87).

Ağrı modülasyonundan faydalanılarak, ağrı yönetimine daha kişiselleştirilmiş bir yaklaşımla ağrıyı kontrol altına alma fikri umut vadetmektedir. Yapılan çalışmalar ağrı modülasyon profilinin kronik postoperatif ağrının gelişimi ve yayılımını tahmin edebildiğini saptamıştır. Eğer bu sonuçlar geniş çaplı başka çalışmalarla desteklenirse, fasilatör pro-nosiseptif profile sahip hastaların gabapentinoidler gibi fasilasyonu azaltan ilaçlar ile tedavi edilebileceği; inhibitör pro-nosiseptif profile sahip hastaların serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri gibi inhibitör kapasiteyi kolaylaştıran ilaçlar ile tedavi edilebileceği gibi umutlar doğabilir. Hem daha az CPM etkinliğine sahip hem de artmış temporal sumasyona sahip olan hastalardaysa kombinasyon tedavilerine gereksinim doğabilir. CPM seviyeleri duloksetin (selektif serotonin-noradrenalin geri-alım inhibitörü)'in etkinliğini tahmin etmeyi sağlar. Hem duloksetin hem de tapentadol (noradrenalin geri alım inhibitörü) CPM'in fonksiyonunda artışa yol açar. Üstelik, hastadaki değişmiş ağrı modülasyon tablosu, ağrının tedavi edilmesi ile beraber normale çevrilebilir (88).

Tablo 2.5: Nöropatik Ağrı Gelişiminde Rol Oynayan Yapılar ve Görevleri (89-91)

BEYİN	İnflamatuvar mediatör salınımı Glial hücre aktivasyonu Kortikal remodelling Artmış dessendan fasilitasyon Azalan dessendan inhibisyon
SPİNAL KORD	İnflamatuvar mediyatör salınımı Glial hücre aktivasyonu Artmış sinaptik etkinlik Azalmış inhibitör tonus
DORSAL KÖK GANGLİONU	Artmış eksitabilite Gen ekspresyonunda değişme Ektopik ateşlenme
PERİFERİK SİNİR	Nosiseptör sensitivitesinde artış Ektopik ateşlenme Sinyal transmisyonunda gecikme

2.3.4 Nöropatik Ağrı Semptomları ve Klinik Özellikleri

Kalite: yanıcı, bıçak saplanır tarzda, elektrik çarpar gibi, künt, sızlayıcı, zonklayıcı, derin ağrı

Şiddet: hafiften çok şiddetli ağrıya dek değişen şiddette

Ağrının Paterni: sürekli, uzun- kısa süreli, saplanıcı-şimşek çakar tarzda anlık, saniyeler süren ağrı, keskin ağrı

Negatif Sensoriyel Semptomlar: duyu kaybı ile giden; hipoestezi, hipoaljezi, uyuşma

Pozitif sensoriyel semptomlar : Karıncalanma, sıkıca bastırılma duyusu, parmak ve ayakların altında pamuk varmış hissi

Spontan Ağrı: paretteziler iğnelenme, yanıcı ağrı, keskin ağrı, elektrik çarpar gibi uyarılmış ağrı; allodini, hiperaljezi (92)

Nöropatik ağrı oluşumunda ve sürdürülmesinde periferik sinir sonlanmalarından kortekse kadar duyu yollarıyla ilişkili tüm yapılar ve bu yapıların üzerinde olan çok sayıdaki farklı reseptörler ile nöronlar ve diğer hücrelerden salgılanan mediyatörler rol almaktadır. Bu yolların her birinin aktivasyonu statik ve dinamik allodini, hiperaljezi, spontan ağrı ve “wind up” gibi nöropatik ağrı sendromlarının meydana gelmesine sebep olur. Bu semptomların ortaya çıkması periferik sinir sonlanmaları, sinir gövdesi, spinal kord arka boynuz, spinal kord, beyinsapındaki merkezler ile subkortikal ve kortikal yapıların birinde veya daha fazlasında nöropatik ağrıya sebep olan plastik değişikliklere bağlıdır. Bu plastik değişikliklerden ve nöropatik ağrının meydana gelmesinden ikisi periferde bulunmak üzere beş farklı mekanizma sorumludur. Bu mekanizmalar ağrı sinyalizasyon değişiklikleri, iyon kanal değişiklikleri, ikinci-sıra nosiseptif nöron değişiklikleri, inhibitör modülasyon değişiklikleri ve ağrı modülasyon mekanizmalarıdır (93).

2.3.5 Nöropatik Ağrı Tanısı ve Taraması

Nöropatik ağrısı olan hastalarda nöropatik ağrıyı değerlendirirken aşağıdaki kriterler uygulanmalıdır:

1. Kesin nöroanatomik dağılımı bulunan ağrı*
2. Periferik veya santral somatosensoriyel sistemi etkileyen bir hastalığı veya lezyonu düşündüren öykü**
3. Kesin nöroanatomik dağılımın en az bir teyit eden test ile gösterilmesi***
4. Nöropatik ağrı meydana getirebilecek hastalık veya lezyonun en az bir teyit edici test ile gösterilmesi****

Kesin nöropatik ağrı: 4 kriterin beraber bulunması

Muhtemel nöropatik ağrı: 1. ve 2. kriter ile 3. Veya 4. kriterden herhangi birinin olması

İhtimal dahilinde: 1. ve 2. kriterin bulunması 3. ve 4. kriterlerin olmaması

*: Periferik sinir dağılımına uyan bir bölge ya da santral sinir sisteminde (SSS) gövdenin bir parçasının topografik reprezentasyonuna uyan bölge

****:** şüphelenilen hastalık ya da lezyonun ağrı ile birlikte olması veya geçici bir süre beraber seyredebilmesi

*****:** Nörolojik muayenenin bir parçası olarak bu testler ağrının dağılımına uygun olarak pozitif ya da negatif nörolojik bulguların mevcudiyetini göstermesi. Klinik sensoriyel muayene altta yatabilecek olan subklinik anormallikleri de ortaya çıkarabilecek testlerle desteklenmelidir.

******:** Nörolojik muayenenin bir parçası olarak, bu testler şüphelenilen lezyon ya da hastalığın teşhisini doğrulamalıdır. Bu doğrulayıcı testler nöropatik ağrıya sebep olan lezyon ya da hastalığa yönelik olmalıdır (94, 95).

Nöropatik ağrıya, sıklıkla birbiri ile çakışan birçok farklı hastalık süreçleri sebep olabilir, ama günümüzde hastalık için evrensel olarak kabul edilmiş bir klasifikasyon yoktur. Bununla beraber son zamanlarda etiyoloji ve anatomiye dayanan dört başlıkta hastalık katagorisi fark edilmiştir; bu kategoriler periferik sinir sisteminin fokal ve multifokal lezyonları, periferik sinir sisteminin yaygın polinöropatileri, santral sinir sistemi lezyonları ve kompleks nöropatik bozukluklardır (96).

Nöropatik ağrı sendromunu oluşturan mekanizmaları net olarak belirleyebilmek için bütün semptom ve belirtilerin araştırılması ve primer rol oynayan bir hastalık düşünülüyorsa, bu hastalığa yönelik tetkiklerin tamamının yapılması gereklidir. Ağrı etiyolojisini anlamak için ilk basamak ayrıntılı medikal ve cerrahi öykü almaktır. Hastanın klinik semptomlarının hangi parametrelerden meydana geldiğini, özellikle ağrının lokalizasyonunu, özelliklerini, yoğunluğunu ve yapısını saptamak için iyi bir öykü alınmalıdır. Spesifik uyarı kaynaklı bulguların varlığı ve yokluğu için hastayı değerlendirme de nörolojik muayene önemli bir yere sahiptir. Hasta başı basit nörolojik testleri kapsayan muayenede, hipoestezi veya hiperestezi gibi bulguların olup olmadığı araştırılırken, duyuşal muayeneye özel önem verilmelidir (97, 98).

Nöropatik ağrıya eşlik eden başlıca semptomlar şunlardır:

Stimulusla uyarılan:

Hiperaljezi: Normalde ağrılı olan uyarana karşı verilen cevabın artmış olmasıdır.

Allodini: Normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrıya sebep olmasıdır.

Hiperestezi: Özel duyular haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın artmış olmasıdır.

Hipoestezi: Özel duyular haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın azalmış olmasıdır.

Hiperpati: Tekrarlanan uyarılara karşı eşik değerin düşerek yanıtın artmış olmasıdır.

Stimulustan Bağımsız:

Dizestezi: Kendiliğinden ya da uyarı ile ortaya çıkan anormal bir duyudur. Herhangi bir uyarı olmadan oluşan yanma gibi ağrılı bir histir.

Parestezi: Kendiliğinden ya da uyarı ile ortaya çıkan hoş olmayan bir duyudur. Herhangi bir uyarı olmadan oluşan karıncalanma gibi ağrısız bir histir (99).

Nöropatik ağrı şiddetinin ve kalitesinin, tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde çeşitli jenerik skalalar kullanılabilir. Ancak, belli belirti ve bulguların, altta yatan patofizyolojik mekanizmaların göstergesi olabileceği düşüncesinden hareket ederek, nöropatik ağrı sendromlarının değişik komponentlerinin ölçülmesi amacıyla, nöropatik ağrıya özel değerlendirme ölçekleri geliştirilmiştir (100-102).

NÖROPATİK AĞRI ÖLÇEĞİ (NPS)

Nöropatik ağrı kalitesinin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiş ilk ölçektir. Kişinin kendi kendine değerlendirmesine dayalı bir ankettir. Ağrı kalitesi ile ilgili 10 madde bulunur. Her madde 0 ile 10 arasında sayısal ölçek ile değerlendirilir. Nöropatik ağrı çalışmalarında genellikle sekonder sonuç ölçütü olarak, bazılarında da primer sonuç ölçütü olarak kullanılmıştır.

Ancak bazı yetersizlikleri vardır: sadece multiple sklerozda tam olarak geçerliliği gösterilmiştir ve nöropatik ağrı sendromlarında sık görülen allodini ve paroksizmal ağrı özelliklerini içermemektedir. Bu sorunların üstesinden gelebilmek amacıyla bu skalaya nöropatik ağrı kalitesi ile ilgili 10 ilave madde eklenerek “Ağrı Kalitesi Değerlendirme Ölçeği [Pain Quality Assessment Scale (PQAS)] oluşturulmuştur. Ancak değişime duyarlılığı tam olarak ortaya konamamış ve sadece karpal tünel sendromunda net olarak geçerliliği gösterilebilmiştir (102, 103).

NÖROPATİK AĞRI SEMPTOM ENVANTERİ (NPSI)

NPS gibi kişinin kendi kendini değerlendirme anketidir. Nöropatik ağrının farklı mekanizmalara bağlı farklı yönlerini değerlendirmek için geliştirilmiştir. Her biri beş farklı ağrı kalitesini (spontan derin ağrı, spontan yanıcı ağrı, uyartılmış ağrı, paroksizmal ağrı ve parestezi/disestezi) sorgulayan 10 madde ve ağrının zamansal özellikleri ile ilgili 2 madde (ağrı ataklarının sayısı ve son 24 saat içinde devam eden spontan ağrı süresi) içerir (103).

MCGİLL ANKETİ KISA FORM-2 (SF-MCGİLL-2)

Kısaltılmış McGill Anketi'nin, nöropatik ağrıya özel 7 yeni madde ilave edilerek genişletilmiş halidir. Her semptom 0 ile 10 arasında sayısal olarak derecelendirilir. İlk geçerlilik çalışması diyabetik polinöropatiye yönelik bir ilaç çalışmasında yapılmıştır (104).

LANSS AĞRI ANKETİ

Hastaya yatak başında uygulanabilecek, kısa süreli, anket verilerinin analizine dayanan çok boyutlu bir ölçek olarak kullanılmaktadır. Özellikle nöropatik ağrı ile nosiseptif ağrının ayırımını yapmakta oldukça yararlıdır. LANSS toplamda 7 maddeden oluşmaktadır. Bunlardan 5 tanesi ağrı semptomlarını sorgulayan sorular içermektedir. Diğer 2 tanesi ise allodini ve iğne batmaları (pin-prick) testini içeren duyuşsal muayeneye yöneliktir. Skala 0 ile 24 arasında skorlanır, 12 puan ve üstü nöropatik ağrıyı ifade eder. LANSS'da yer alan klinik muayene zorunluluğu üzerine S-LANSS (Self-Administered Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) anketi geliştirilmiştir. Nöropatik ağrı ayırıcı tanısı amacıyla kullanılan Türkçe

validasyonu 2004 yılında yapılmıştır. Buna göre LANSS ölçeğinin toplam tanılardaki doğruluk oranı %92 olarak saptanmıştır (9).

NÖROPATİK AĞRIDA KULLANILAN LABORATUAR TESTLERİ:

-Elektromiyografi: Nöropatinin spesifik araştırılmasına EMG ve sinir iletim hızlarının çalışılması ile başlanmalıdır. Küçük lif nöropatisini değerlendirmekte faydalı olmamakla beraber, periferik nöropati varlığını göstermekte en faydalı standart yöntemdir. Motor iletiler ve iğne EMG'si, nöropatik ağrılı hastada bir motor tutulum varlığının, dolayısıyla etyolojinin aydınlatılmasına yardım etmektedir. QST (kantitatif duyuşal test), duyuşal algı düzeyinin tekrarlanan ve azalan-artan şiddetlerde uyarımlarla objektife yakın bir şekilde ölçen bir testtir. Mekanik ve termal allodini ve hiperaleji gibi pozitif duyuşal fenomenlerin sayısal ölçümü için uygun bir inceleme yöntemidir. Aynı zamanda QST nöropatik ağrıda noninvaziv bir tarama testi özelliği de taşımaktadır (94, 105).

-Mikronörografi (MNG): MNG, uyanık bireylerde, perkutan girilen 1-15 um çaplı semimikroelektrodlarla (tungstenden yapılmış oldukça ince özel bir elektrod) periferik sinirin tek aksonundaki, fasiküldeki ya da fasikülün bir bölümündeki aktiviteyi kaydedebilen minimal invaziv bir tekniktir (106).

-Otonomik Testler : Nöropatik ağrılı vakalarda uygulanan otonom testler içinde QSART en faydalı olanıdır. Polinöropatilerde de, otonom tutulumu ortaya koymada duyarlılık ve özgünlüğü yüksektir. Küçük lif nöropatisinde duyarlılık %80 saptanmıştır. Bu test özel ekipman ihtiyacı nedeni ile çok fazla kullanılmamaktadır (107).

-Fonksiyonel Görüntüleme Yöntemleri: Pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), verilen bir görevle ya da belli bir uyarı ile ilişkili belirli beyin alanlarındaki kan akımını ya da metabolik aktiviteyi ölçen yöntemlerdir. Kanıta dayalı tıpta akut ağrı ile ilgili PET çalışmaları çoğunlukta olup nöropatik ağrı ile ilgili PET çalışmaları azımsanacak kadar az sayıdadır. Her ne kadar nöropatik ağrı ile diğer ağrı türlerinin aktivasyon özellikleri farklı gibi görünüyorsa da mevcut kanıtlar rutin tanıda kullanılması için yeterli düzeyde değildir. Ancak analjezik ilaçların ağrı ile ilişkili beyin aktivitesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesinin ve yeni tedavi stratejilerinin önünü açabileceği görüşü mevcuttur (108).

-Deri Biyopsisi: Ağrılı alandan alınan biyopsi örneği ile epidermise penetre olmuş durumda olan A-delta ve C nosiseptörlerinin morfolojisi ve patolojisi araştırılabilir. Bu yöntemle ek olarak, intraepidermal lif yoğunluğu nicel olarak ifade edilebilir.

Küçük lif nöropatisinin gösterilmesinde faydalı olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. Ancak lif yoğunluğu ile ağrı şiddeti arasındaki negatif ilişkinin zayıf olması sebebiyle, ağrı ölçümünde kullanılamayacağı belirtilmektedir (108).

2.3.6 Nöropatik Ağrı Tedavisi

Diyabetik nöropatik ağrı patofizyolojisi şimdiye kadar tam olarak anlaşılamamış olmakla beraber ağrının giderilmesi de hala tatmin edici seviyede değildir. Glisemik regülasyonu hedefleyen tedaviler haricinde farmakolojik tedaviler semptomatik şekildedir ve patofizyolojik mekanizmalara odaklanılmamıştır. Bu ilaçların kullanılması yan etkiler ve tolerans gelişimi nedeni ile de kısıtlıdır (109). Klinik çalışmalarda genellikle hastanın yaşam kalitesi, depresyon, yorgunluk ve uykusuna yönelik ilave faydalar sağlanabiliyor ve ağrı seviyesinde %50 ya da daha fazla azalma sağlanabiliyor ise tedavi başarılı kabul edilmektedir. (110).

Uygun tedavi, seçeneklerin denenmesiyle bulunmaktadır. Bu tür hastalarda deneme yanılma yöntemi uygulanmaktadır. Tarihsel sürece bakıldığında hastalığın durumuna göre spesifik olmayan tedaviler yapıldığı ve genel olarak;

-Diyabetik nöropatide: antikonvülzanlar, antidepresanlar;

-Postherpetik nevraljide: antikonvülzanlar, antidepresanlar, kapsaisin, topikal lidokain, opioidler;

-Trigeminal nevraljide: antikonvülzanlar;

-Nöropatik kanser ağrısında: antikonvülzanlar, antidepresanlar, opioidlerin kullanımı şeklinde yaklaşım izlendiği görülmektedir (111).

Antidepresanlar: Nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan ajanlardır trisiklik antidepresanlar (TCA) ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)'dir.

Trisiklik antidepresanlar: Trisiklik antidepresanlar sekonder ve tersiyer amin bileşikleri olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenmektedir. Sekonder amin bileşikleri olan nortriptilin, desipramin ve maprotilin göreceli olarak selektif bir şekilde noradrenalin geri alımını bloke ederek etki gösterirler. Tersiyer amin bileşikleri olan amitriptilin, imipramin ve klomipramin hem serotonin

hem de noradrenalin geri alımını bloke ederek etki göstermektedirler (112). Trisiklik antidepresanların antinevraljik özelliklerinin antidepresan özelliklerinden bağımsız olduğu saptanmıştır (113). Trisiklik antidepresanların nöropatik ağrı tedavisinde etkinliği olduğu birçok çalışmada saptanmıştır (114-117). En sık gözlenen yan etkileri sedasyon, ortostatik hipotansiyon, baş dönmesi, ağız kuruluğu, konstipasyon ve kilo alımıdır (114, 116, 117). Özellikle yaşlılarda ve kardiyovasküler hastalığı bulunan bireylerde kullanım sırasında dikkat edilmesi gerekmektedir.

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri: Selektif serotonin geri alım inhibitörleri genellikle daha iyi tolere edilmelerine karşın nöropatik ağrı tedavisinde trisiklik antidepresanlardan daha az etkindir. Yapılan çalışmalarda, Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin depresyonu bulunan hastalarda kullanımları durumunda fayda gösterdiği ancak depresyonu bulunmayan hastalarda etkinliklerinin minimal olduğu saptanmıştır (118, 119). Selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin sık rastlanılan yan etkileri asteni, terleme, konstipasyon, somnolans, baş dönmesi, ejakülasyon bozuklukları ve libido azalmasıdır.

Antikonvülzanlar: Antiepileptik ilaçlar arasında karbamazepin ve bir seviyeye kadar fenitoin tedavide önemli bir yer almaktadır. Özellikle semptomların aralıklı olduğu allodini ve/veya hiperaljezi eşlik eden ağrıda antikonvülzan ilaçlardan karbamazepin ilk tercih edilen seçenektir. Fakat son yapılan çalışmalarda trigeminal nevralji haricinde bu tür durumlarda gabapentin de önerilmektedir. Antinevraljik etki mekanizmaları net olarak ortaya konamamış olmasına rağmen fenitoin, karbamazepin ve lamotrigin gibi bazı antikonvülzan ajanların iyon kanallarını modüle ettiği, bu sayede membran stabilizasyonu oluşturduğu ve periferik sensitizasyonu takip eden süreçteki ektojik deşarjları önlediği düşünülmektedir. Gabapentin gibi diğer antikonvülzanlar ise antinevraljik özelliklerini büyük bir ihtimalle santral mekanizmalar üzerinden sağlamaktadır. Özellikle yan etkilerinin trisikliklere göre daha az olması ve ileri yaşlarda bile güvenle kullanılabilmesi, giderek kullanımını yaygınlaştırmıştır (120-124).

Opioidler: Opioid tedavisinin genellikle nöropatik ağrılı hastalarda etki göstermediği ve ancak çok yüksek dozlarda kullanım ile sonuç sağlanabileceği konusunda bir fikir birliği bulunmaktadır (125). Yan etkileri sebebiyle opioidler bu hastalarda genel olarak tercih edilmemektedir. Ancak son zamanlarda transdermal uygulanan fentanil ile başarılı sonuçlar alındığı saptanmıştır. Opioid ajanlar arasında, zayıf opioid afinitesi olan ve etki mekanizmasında serotonerjik sistemin öneminin ortaya konmasından sonra ün kazanmış olan tramadol hidrokloridin özel bir yeri olduğu söylenmekte ve bu ajanla yapılan klinik çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmektedir (126-130). Tramadolün trisiklikler veya gabapentin ile birlikte kullanımı, her iki ilacın da düşük dozda kullanılabilmesi ve faydalı sonuçlar alınabilmesi düşüncesini doğurmakla beraber bu konuda yapılmış kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diğer ajanlar: Yukarıda sayılan ilaçların yetersiz kaldığı veya hastaların tolere edemediği zamanlarda, membran stabilizanları, lokal anestezi ve antiaritmik ilaçlar aksiyon potansiyelini inhibe ederek nöronların eksitabilitesini düşürmek amacı ile önerilmektedir. Maalesef ki bu ilaçlar ile yapılan kontrollü çalışma sayısı oldukça az miktardadır. Oral antiaritmik, lidokain analogu meksiletin ile yapılan çalışmalar sonucunda bu ajanın periferik ve santral ağrıda faydalı olduğu belirtilmiştir. Meksiletinin faydalı olabileceği, ağrılı nöropatilerde sistemik lidokain kullanımı sırasında saptanmıştır.

Son zamanlarda ağrı mekanizmaları ile ilgili yapılan çalışmalarda kullanılan kapsaisin düşük konsantrasyonlarının desensitizasyon yapıcı özelliği saptanmış ve bu ajan postherpetik nevralji tedavisinde topikal olarak kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca son dönemlerde NMDA antagonistleri ve özellikle bu ajanlardan ketamine ilave olarak, L-dopa ve klonidin gibi ajanlar da denenmektedir (99).

Tablo 2.6: Ağrılı Diyabetik Polinöropatilerde Semptomatik Tedavi (41)

ilaç	Uygulama yolu	Doz	Dikkat edilmesi gerekenler
İlk seçilecek			
Trisiklik antidepresanlar	po	10-100 mg (gece yatarken)	Mental durum, kan basıncı (ortostatik hipotansiyon), kalp hızı, idrar yapma güçlüğü (erkeklerde)
İkinci sırada seçilecek			
Karbamazepin	po	200-400mg (3-4X)	Mental durum, kan sayımı, drog serum düzeyi
Gabapentin	po	300-800mg (3X)	Mental durum
Tramadol	po	50 mg (3-4X)	Mental durum, baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar
Lamotrigine	po	400 mg (2-4X)	Mental durum, gastrointestinal semptomlar
Fluoksetin	po	10 mg (2-4 X)	Gastrointestinal semptomlar
Paroksetin	po	10 mg (2-4 X)	Gastrointestinal semptomlar
Venlafaxine	po	225 mg (3 X)	Gastrointestinal semptomlar
Üçüncü sırada seçilecek			
Meksiletin	po	200-300mg (3X)	Kalp hızı, kan basıncı, kan sayımı, karaciğer enzimleri, drog serum düzeyi
Fenitoin	po	300-400mg (gece yatarken)	Mental durum, gingiva hiperplazisi, drog serum düzeyi
Diğer			
Kapsaisin krem	deri	%0.025-0.075(3-4X)	Deri irritasyonu, göze temasından kaçınmalı, uygularken eldiven giyilmeli
Lidokain/prilokain krem	deri	%2.5/%2.5(3-4X)	
Transkutanöz sinir uyarımı) (TENS)	deri	Günlük (Değişken)	

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (karar no:2020/0424) ile kesitsel tipte bir çalışma olarak planlanmış ve yapılmıştır.

Çalışmamızda 01.06.2020-01.10.2020 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Göztepe Prof. Dr. Süleyman YALÇIN Şehir Hastanesi Endokrinoloji Diyabet Polikliniğine ardışık olarak başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden 18 yaş ve üzerinde Tip 2 Diyabet Hastalığı olan 300 hasta incelendi.

3.1 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile sürekli değişkenler ortalama, standart sapma, ortanca, en küçük ve en büyük değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki kare, Fisher Ki kare testleri ve Yates düzeltmesi yapılmıştır. Bağımsız iki grup ortalama karşılaştırmalarında parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda unpaired t testi, sağlanmadığı durumlarda ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

3.2 ÇALIŞMA

Çalışmada Endokrinoloji Diyabet Polikliniğine ardışık ardışık olarak başvuran, çalışmaya katılmayı kabul eden Tip 2 Diyabet Hastalığı olan 18 yaş ve üzerinde 300 hasta incelendi. 10 hasta (% 3,3) ek nörolojik hastalığı olmasından dolayı, 39 hasta (% 13) mevcut nöropatisi nedeni ile tedavi

almasından dolayı, 121 hasta (% 40,3) ağrı şikayeti olmamasından dolayı çalışmaya dahil edilmedi. Herhangi bir ek nörolojik hastalığı olmayan ve nöropatik ağrı sebebi ile tedavi almayan ağrı şikayeti olan 130 Tip 2 diyabet hastası (% 43,3) çalışmaya dahil edildi. Hastaların sosyodemografik özelliklerinden cinsiyet, yaş, hipertansiyon hastalığı varlığı, sigara kullanımı; antropometrik ölçümlerinden BMI, kilo, boy değerleri; BİA yöntemi ile elde edilen yağ, kas, sıvı düzeyleri ve hastane elektronik ortamındaki hemogram, glukoz, HbA1c, insülin, c-peptit, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, trigliserit, üre, kreatinin, AST, ALT, ALP, kalsiyum, fosfor, albümin, sedimentasyon, CRP, TSH, serbest T4, 25-OH Vitamin D, vitamin B12 verileri kullanıldı. Hastalara 2004 yılında Aysen YÜCEL ve arkadaşları tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan ve hastalarda nöropatik ağrı semptomlarını sorgulayan LANSS ağrı skalası uygulandı. Bu skala kapsamında hastalara his muayenesi ve Pin-prick testi de uygulandı. His muayenesi yapılırken hastalara, aynı araştırmacı tarafından bir pamuk parçası önce ağrılı olmayan bölgeye ardından ağrılı bölgeye hafifçe dokundurularak hastanın yanıtı değerlendirildi. Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla hastaya aynı araştırmacı tarafından 38 mm 21G Yeşil iğne ucu ile nazikçe önce ağrılı olmayan bölgeye sonra da ağrılı bölgeye, cilt üzerine hafifçe dokundurularak kıyaslama yapıldı. LANSS ağrı skalasına göre puanı 12 ve üzerinde olanlarda nöropatik ağrı varlığı kabul edildi. Puanı 12 ve üzerinde çıkanlara Donna Wong ve Connie Baker tarafından geliştirilen 0'dan 10'a kadar belirlenen numaralara karşılık yüz ifadelerinden oluşan bir ağrı skalası olan Wong-Baker Yüz İfadesi Skalası uygulandı. Bu skalaya göre ağrının şiddeti belirlendi. LANSS ağrı skalasına göre nöropatik ağrıları saptanan ve Wong-Baker Yüz İfadesi Skalası ile ağrı şiddetleri belirlenen bireyler ile LANSS ağrı skalasına göre nöropatik ağrıları saptanmayan bireylerin sosyodemografik özellikleri, biyokimyasal parametreleri ve antropometrik ölçümleri arasındaki fark incelendi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan toplam 130 kişinin 101'i (%77,7) kadın, 29'u (%22,3) erkektir. 24 kişi (%18,5) sigara kullanmaktadır. En küçük yaşındaki katılımcı 21, en büyük yaşındaki katılımcı 85 yaşındadır ve yaş ortalaması $55,78 \pm 10,82$ yıl olarak hesaplanmıştır. Katılımcıların ortalama ağırlıkları $55,43 \pm 9,01$ kg, uzunlukları $160,98 \pm 8,70$ cm, BMI'leri $35,47 \pm 6,84$ kg/cm², yağ ağırlıkları $33,42 \pm 11,10$ kg, kas ağırlıkları $55,43 \pm 9,01$ kg ve sıvı ağırlıkları $41,64 \pm 7,06$ kg'dır (Tablo 4.1).

Tablo 4.7: Sosyodemografik özellikler

Değişkenler (n:130)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	101	77,7
Erkek	29	22,3
Sigara kullanımı		
Var	24	18,5
Yok	106	81,5
Antropometrik ölçümler	Ort±sd	Ortn (min-maks)
Yaş (yıl)	$55,78 \pm 10,82$	56,5 (21-85)
Ağırlık (kg)	$55,43 \pm 9,01$	53,7 (36,2-82,2)
Boy (cm)	$160,98 \pm 8,70$	160 (144-184)
BMI (kg/cm ²)	$35,47 \pm 6,84$	35,75 (20-57,6)
Yağ (kg)	$33,42 \pm 11,10$	33 (9,10-66,30)
Kas (kg)	$55,43 \pm 9,01$	53,7 (36,20-82,20)
Sıvı (kg)	$41,64 \pm 7,06$	40,35 (27,10-62,20)

130 katılımcının 84'ünde (%64,6) HT hastalığı var iken 46'sında (%35,4) yoktur (Tablo 4.2).

Tablo 4.8: HT varlığı

HT (n:130)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Var	84	64,6
Yok	46	35,4

Katılımcıların büyük çoğunluğu (%93,8) metformin kullanmaktadırlar. Kullanılan tüm ilaçlar tablo 3 ile gösterilmiştir. Metforminden sonra en çok kullanılan ilaçlar sırası ile şu şekildedir; eksenatid (%38,5), dapagliflozin (%31,5), empagliflozin (%25,4), insülin glarjin (%19,2), linagliptin (%15,4), vildagliptin (%10,8), sitagliptin (%8,5) ve diğer ilaçlar (Tablo 4.3).

Tablo 4.9: İlaç kullanımı

İlaç kullanımı (n:130)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Metformin	122	93,8
Gliklazid	6	4,6
Eksenatid	50	38,5
Empagliflozin	33	25,4
Dapagliflozin	41	31,5
Sitagliptin	11	8,5
Saksagliptin	2	1,5
Linagliptin	20	15,4
Vildagliptin	14	10,8
Akarboz	1	0,8
Pioglitazon	5	3,8
İnsülin aspart	8	6,2
İnsülin glulisin	2	1,5
İnsülin lispro	2	1,5
İnsülin glarjin	25	19,2
İnsülin glarjin 300U	4	3,1
İnsülin detemir	3	2,3
İnsülin aspart, insülin degludeg	7	5,4

Tablo 4.4'te tüm katılımcıların laboratuvar değerleri sunulmuştur. Yapılan analizlere göre ortalama Hb değerleri $13,19 \pm 1,54$ g/dl, mcv değerleri $86,14 \pm 5,95$ fL, plt değerleri $285,03 \pm 74,75$ $10^3/uL$, HbA1c değerleri $\%7,77 \pm 1,74$, insülin değerleri $21,61 \pm 38,77$ uU/mL, C peptit değerleri $2,39 \pm 1,47$ ng/ml, glukoz değerleri $152,81 \pm 66,13$ mg/dL, üre değerleri $31,86 \pm 12,39$ mg/dL, albümin değerleri $44,36 \pm 3,62$ g/L, kreatinin değerleri $0,81 \pm 0,24$ mg/dL, AST değerleri $20,99 \pm 11,64$ U/L, ALT değerleri $24,33 \pm 16,87$

U/L, ALP değerleri $78,17 \pm 22,16$ U/L, kalsiyum değerleri $9,37 \pm 0,46$ mg/dL, fosfor değerleri $3,83 \pm 0,51$ mg/dL, total kolesterol değerleri $203,70 \pm 54,41$ mg/dL, HDL değerleri $50,70 \pm 12,84$ mg/dL, LDL değerleri $126,82 \pm 159,90$ mg/dL, trigliserit değerleri $204,33 \pm 211,90$ mg/dL, CRP değerleri $1,42 \pm 3,90$ mg/dL, sedimentasyon değerleri $22,56 \pm 15,70$ mm/saat, TSH değerleri $1,88 \pm 1,88$ uIU/mL, sT4 değerleri $0,97 \pm 0,27$ ng/dL, 25OHVitD değerleri $23,42 \pm 14,24$ ng/ml, vitamin B12 değerleri $326,67 \pm 149,08$ pg/mL olarak hesaplanmıştır.

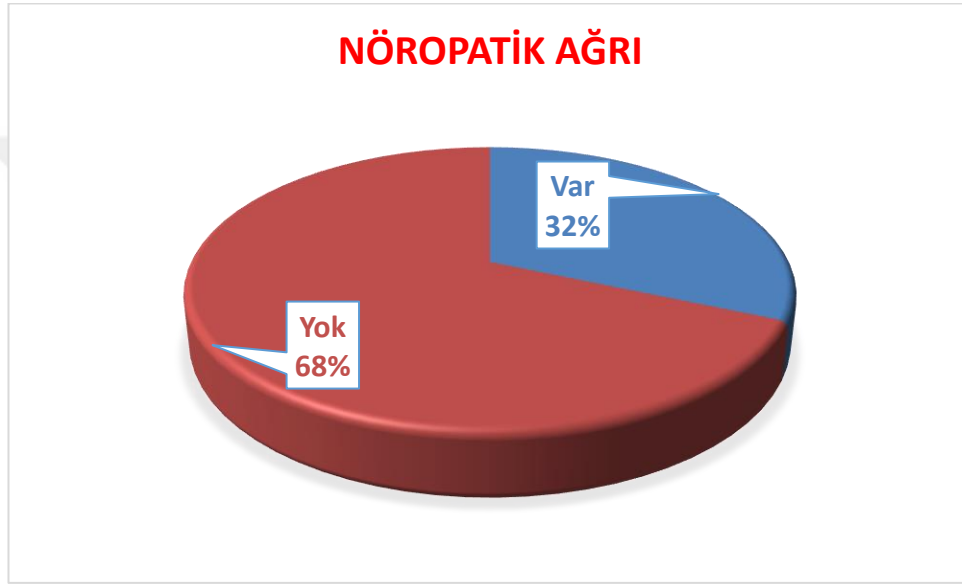
Tablo 4.10: Laboratuvar değerleri

Değişkenler (n:130)	Ortalama	SD	Ortanca	Min	Maks
Hemoglobin (g/dl)	13,19	1,54	13,2	3,2	17
Mcv (fL)	86,14	5,95	87,15	64,90	98,50
Plt (10^3 /uL)	285,03	74,75	281	86	504
HbA1c (%)	7,77	1,74	7,20	5,30	14,30
İnsülin (uU/mL)	21,61	38,77	10,35	2,5	280,90
C peptit (ng/ml)	2,39	1,47	2,20	0,0	13,10
Glukoz (mg/dL)	152,81	66,13	130,0	75,0	440,0
Üre (mg/dL)	31,86	12,39	30,0	15,0	94,0
Albumin (g/L)	44,36	3,62	44,20	36,70	53,20
Kreatinin (mg/dL)	0,81	0,24	0,70	0,5	1,70
AST (U/L)	20,99	11,64	18,0	8,0	95,0
ALT (U/L)	24,33	16,87	20,5	3,70	120,0
ALP (U/L)	78,17	22,16	77,0	18,0	198,0
Kalsiyum (mg/dL)	9,37	0,46	9,40	8,10	10,70
Fosfor (mg/dL)	3,83	0,51	3,80	2,00	5,70
Total kolesterol (mg/dL)	203,70	54,41	203,5	96	512
HDL (mg/dL)	50,70	12,84	49,0	25,0	92,0
LDL (mg/dL)	126,82	159,90	113,0	29,0	1886,0
Trigliserit (mg/dL)	204,33	211,90	155,0	53,0	1584,0
CRP (mg/L)	1,42	3,90	0,3	0,05	32,0
Sedimentasyon (mm/saat)	22,56	15,70	19,0	2,0	116,0
TSH (uIU/mL)	1,88	1,88	1,4	0,01	17,80
sT4 (ng/dL)	0,97	0,27	0,90	0,60	3,60
25OHVitD (ng/ml)	23,42	14,24	21,55	5,0	124,0
Vitamin B12 (pg/mL)	326,67	149,08	291,0	112,0	1124,0

Tüm katılımcılar içerisinde nöropatik ağrısı olan 41 (%31,5) kişi, olmayan 89 (%68,5) kişi bulunmaktadır (Tablo 4.5, Şekil 4.1). LANSS ağrı skalası ile nöropatik ağrısı saptanmış olan 41 hastada ortalama LANSS skoru 16,6 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 4.11: Nöropatik ağrı

Nöropatik ağrı (n:130)	Sayı (n)	Yüzde (%)
Var	41	31,5
Yok	89	68,5

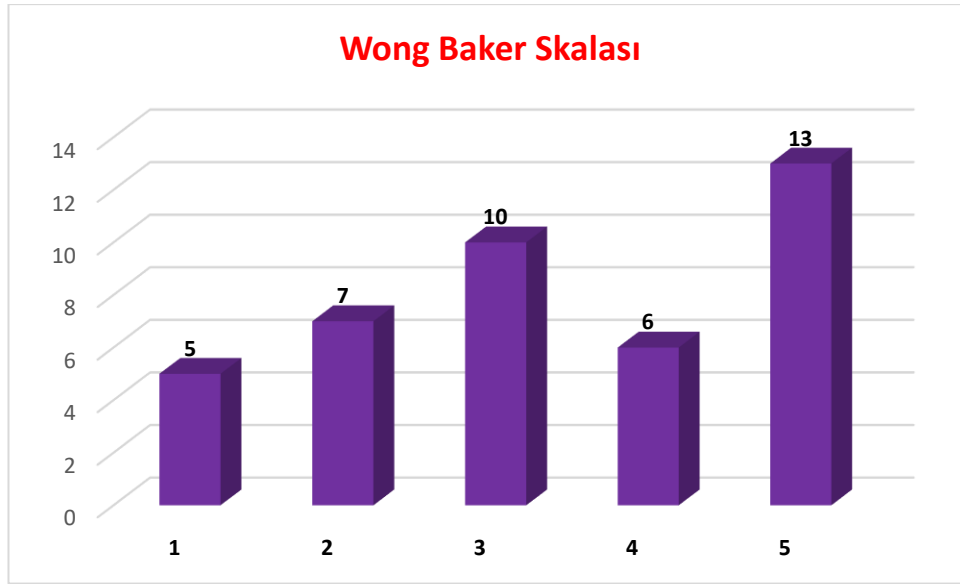


Şekil 4.1: Nöropatik ağrı

Nöropatik ağrısı olan 41 kişinin Wong Baker skalasından aldıkları puanlar incelendiğinde 5 kişinin 1 puan (biraz ağrı), 7 kişinin 2 puan (biraz daha fazla ağrı), 10 kişinin 3 puan (daha fazla ağrı), 6 kişinin 4 puan (oldukça fazla ağrı) ve 13 kişinin 5 puan (en şiddetli ağrı) aldığı gözlenmiştir (Şekil 4.2). Wong Baker skalası puan ortalaması ise $3,36 \pm 1,40$ bulunmuştur (Tablo 4.6).

Tablo 4.12: Nöropatik ağrısı olan hastalarda Wong Baker skalası

Wong Baker skalası (n:41)	Sayı (n)	Yüzde (%)
1 (biraz ağrı)	5	12,2
2 (biraz daha fazla ağrı)	7	17,1
3 (daha fazla ağrı)	10	24,4
4 (oldukça fazla ağrı)	6	14,6
5 (en şiddetli ağrı)	13	31,7
Genel puan: Ort±sd-Ortn (min-maks)	3,36±1,40	3 (1-5)



Şekil 4.2: Wong Baker skalası

Katılımcıların demografik özelliklerine göre nöropatik ağrı varlığı analiz edildiğinde nöropatik ağrı varlığının cinsiyet ve sigara içme durumuna göre değişmediği tespit edilmiştir ($p>0,05$). Kadınların %32,7'sinde erkeklerin %27,6'sında nöropatik ağrı bulunmaktadır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde nöropatik ağrı sigara içenlerin %41,7'sinde, içmeyenlerin %29,2'sinde görülmüştür ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4.7).

Tablo 4.13: Demografik özellikler ile nöropatik ağrı ilişkisi

Değişkenler	Nöropatik ağrı var (n:41)		Nöropatik ağrı yok (n:89)		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kadın	33	32,7	68	67,3	0,770
Erkek	8	27,6	21	72,4	
Sigara					
Var	10	41,7	14	58,3	0,348
Yok	31	29,2	75	70,8	

Ki kare, Yates

Sadece DM'si olan hastaların %23,9'unda nöropatik ağrı varken DM ve HT bir arada olan hastalarda bu oran %35,7 ile daha fazla görülmüştür ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.14: DM ve HT varlığı ile nöropatik ağrı ilişkisi

Değişkenler	Nöropatik ağrı var (n:41)		Nöropatik ağrı yok (n:89)		p
	n	%	n	%	
DM+HT	30	35,7	54	64,3	0,235
DM	11	23,9	35	76,1	

Ki kare, Yates

Tablo 4.9’da yaş ve antropometrik ölçümler ile nöropatik ağrı varlığı ilişkisi gösterilmiştir. Nöropatik ağrısı olan hastaların yaş ortalaması ($57,39 \pm 10,19$) olmayan hastalara ($55,04 \pm 11,07$) göre bir miktar daha yüksektir ancak anlamlı derecede değildir ($p > 0,05$). Ortanca ağırlık nöropatik ağrısı olanlarda 93,6 ($51,1-136,6$) kg olmayanlarda 89,19 ($55-137,6$) kg, boy uzunluğu nöropatik ağrısı olanlarda 160 ($148-180$) olmayanlarda 159 ($144-184$) cm, BMI nöropatik ağrısı olanlarda $35,76 \pm 7,83$ kg/cm² olmayanlarda $35,34 \pm 6,39$ kg/cm², yağ ağırlığı nöropatik ağrısı olanlarda 32,7 ($9,10-66,3$) kg olmayanlarda 33,1 ($12,7-55,9$) kg, kas ağırlığı nöropatik ağrısı olanlarda 54,4 ($39,7-75,3$) kg olmayanlarda 53,1 ($36,2-82,2$) kg, sıvı ağırlığı nöropatik ağrısı olanlarda 40,8 ($29,5-56,8$) kg olmayanlarda 40,2 ($27,1-62,2$) kg olarak hesaplanmıştır ve tüm analizler istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p > 0,05$).

Tablo 4.15: Yaş ve antropometrik ölçümler ile nöropatik ağrı ilişkisi

Değişkenler	Nöropatik ağrı var (n:41)		Nöropatik ağrı yok (n:89)		p
	Ort±sd	Ortn (min-maks)	Ort±sd	Ortn (min-maks)	
Yaş (yıl) ^a	57,39±10,19	58 (34-83)	55,04±11,07	56 (21-85)	0,252
Ağırlık (kg) ^b	92,49±20,16	93,6 (51,1-136,6)	91,33±16,17	89,19 (55-137,6)	0,526
Boy (cm) ^b	160,90±8,62	160 (148-180)	161,02±8,78	159 (144-184)	0,910
BMI (kg/cm ²) ^a	35,76±7,83	35,8 (20-57,6)	35,34±6,39	35,7 (22,9-55,5)	0,748
Yağ (kg) ^b	34,16±12,47	32,7 (9,10-66,3)	33,08±10,47	33,1 (12,7-55,9)	0,873
Kas (kg) ^b	55,40±9,72	54,4 (39,7-75,3)	55,45±8,72	53,1 (36,2-82,2)	0,932
Sıvı (kg) ^b	41,69±7,81	40,8 (29,5-56,8)	41,61±6,74	40,2 (27,1-62,2)	0,934

^a, Unpaired t testi^b, Mann Whitney U testi

İlaç kullanımı ile nöropatik ağrı varlığı ilişkisi incelendiğinde uzun etkili insülin kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre daha fazla nöropatik ağrı olduğu tespit edilmiştir. Uzun etkili insülin kullanmayanların %25,5'inde nöropatik ağrı var iken uzun etkili insülin kullananlarda bu oran %50,0'ye yükselmektedir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,018). Bunun dışında metformin kullananların %31,1'inde, gliklazid kullananların %33,3'ünde, eksanatid kullananların %32,0'sinde, SGLT2-inh kullananların %35,1'inde, DPP4-inh kullananların %25,5'inde, pioglitazon kullananların %20,0'sinde, hızlı etkili insülin kullananların %41,7'sinde, insülin aspart/insülin degludeg kullananların %14,3'ünde nöropatik ağrı gözlenmiştir (Tablo 4.10).

Tablo 4.16: İlaç kullanımı ile nöropatik ağrı ilişkisi

İlaçlar	Nöropatik ağrı var (n:41)		Nöropatik ağrı yok (n:89)		p
	n	%	n	%	
Metformin					
Var	38	31,1	84	68,9	0,999
Yok	3	37,5	5	62,5	
Gliklazid					
Var	2	33,3	4	66,7	0,999
Yok	39	31,5	85	68,5	
Eksenatid					
Var	16	32,0	34	68,0	0,999
Yok	25	31,2	55	68,8	
SGLT2-inh					
Var	26	35,1	48	64,9	0,410
Yok	15	26,8	41	73,2	
DPP4-inh					
Var	12	25,5	35	74,5	0,361
Yok	29	34,9	54	65,1	
Pioglitazon					
Var	1	20,0	4	80,0	0,999
Yok	40	32,0	85	68,0	
Hızlı etkili insülinler					
Var	5	41,7	7	58,3	0,641
Yok	36	30,5	82	69,5	
Uzun etkili insülinler					
Var	16	50,0	16	50,0	0,018
Yok	25	25,5	73	74,5	
İnsülin aspart/İnsülin degludeg					
Var	1	14,3	6	85,7	0,431
Yok	40	32,5	83	67,5	

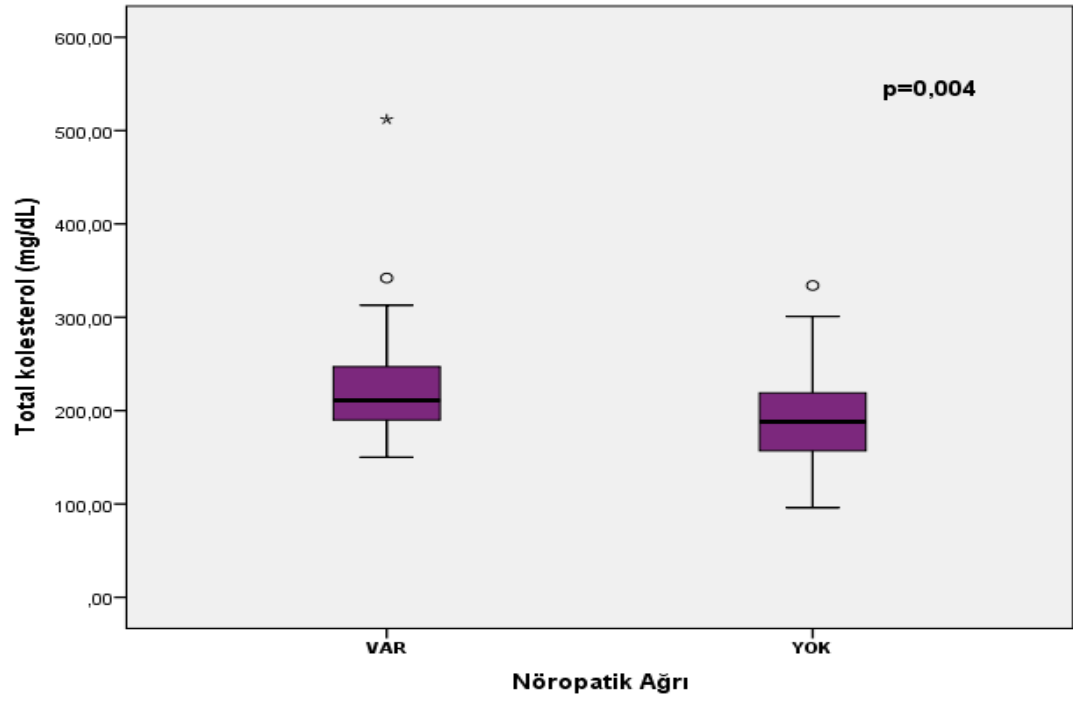
Ki kare, Yates, Fisher Ki kare

Laboratuvar değerleri nöropatik ağrı varlığına göre analiz edildiğinde total kolesterol değerinin nöropatik ağrısı olan grupta ortalama 211 (150-512) mg/dL, olmayan grupta ortalama 188 (96-334) mg/dL olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ($p=0,004$) (Şekil 4.3). HDL değerinin ise nöropatik ağrısı olan grupta ortalama 53 (30-86) mg/dL, olmayan grupta ortalama 47 (25-92) mg/dL olduğu ve bu farkın da istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ($p=0,009$) (Şekil 4.4) Sonuç olarak total kolesterol ve HDL değerleri nöropatik ağrısı olan grupta nöropatik ağrısı olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Diğer parametreler her iki grupta istatistiksel açıdan benzerdir ($p>0,05$) (Tablo 4.11).

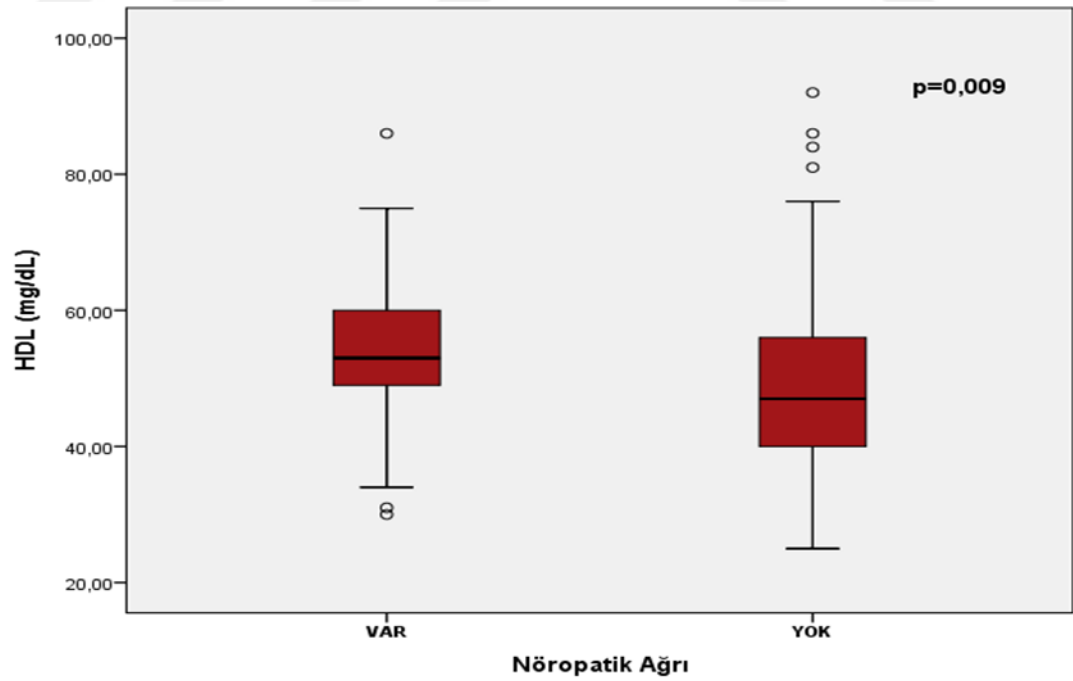
Tablo 4.17: Laboratuvar değerleri ile nöropatik ağrı ilişkisi

Değişkenler	Nöropatik ağrı var (n:41)		Nöropatik ağrı yok (n:89)		p
	Ort±sd	Ortn (min-maks)	Ort±sd	Ortn (min-maks)	
Hemoglobin (g/dl)	13,10±1,47	13,3 (9,9-16,2)	13,24±1,58	13,2 (9,2-17)	0,724
Mcv (fL)	87,14±5,40	88,2 (75,4-96,1)	85,68±6,17	86,8 (64,9-98,5)	0,216
Plt (10 ³ /uL)	290,70±86,37	280 (86-504)	282,41±69,12	281 (106-501)	0,521
HbA1c (%)	7,76±1,72	7,3 (5,5-12,7)	7,78±1,76	7,2 (5,3-14,3)	0,994
İnsülin (uU/mL)	18,32±24,04	9,4 (2,5-114,8)	23,12±43,98	10,6 (3,7-280,9)	0,281
C peptit (ng/ml)	2,33±1,23	2,1 (0,6-6,7)	2,42±1,57	2,3 (0,0-13,1)	0,599
Glukoz (mg/dL)	165,70±83,36	132 (86-440)	146,87±56,03	129 (75-320)	0,295
Üre (mg/dL)	290,70±86,37	280 (86-504)	282,41±69,12	281 (106-501)	0,462
Albumin (g/L)	43,90±1,96	43,6 (38,5-48,1)	44,57±2,86	44,7 (36,7-53,2)	0,106
Kreatinin (mg/dL)	0,85±0,29	0,8 (0,5-1,6)	0,79±0,21	0,7 (0,5-1,7)	0,462
AST (U/L)	21,53±11,84	18 (10-66)	20,74±11,61	18 (8-95)	0,962
ALT (U/L)	23,29±14,96	20 (6-73)	24,81±17,74	21 (3,7-120)	0,707
ALP (U/L) ^a	83,85±30,02	81 (18-198)	75,55±16,98	74 (36-128)	0,104
Kalsiyum (mg/dL)	9,42±0,47	9,4 (8,6-10,7)	9,35±0,46	9,4 (8,1-10,3)	0,693
Fosfor (mg/dL)	3,79±0,61	3,9 (2,5-7)	3,85±0,46	3,8 (2,6-5,1)	0,817
Total kolesterol (mg/dL)	225,12±63,76	211 (150-512)	193,84±46,68	188 (96-334)	0,004
HDL (mg/dL)	53,73±11,36	53 (30-86)	49,31±13,29	47 (25-92)	0,009
LDL (mg/dL)	123,36±37,18	118 (52-217)	128,41±191,95	108 (29-1886)	0,069
Trigliserit (mg/dL)	229,68±281,1	175 (53-1584)	192,66±171,67	154 (55-1506)	0,775
CRP (mg/L)	1,55±5,09	0,2 (0,1-32,0)	1,37±3,25	0,3 (0,05-23,0)	0,405
Sedimentasyon (mm/saat)	19,56±12,20	18 (3-70)	23,95±16,95	19 (2-116)	0,198
TSH (uIU/mL)	2,00±1,39	1,5 (0,01-6,40)	1,83±2,08	1,3 (0,1-17,8)	0,080
sT4 (ng/dL)	0,95±0,15	0,9 (0,6-1,4)	0,97±0,31	0,9 (0,6-3,6)	0,908
25OHVitD (ng/ml)	22,5±12,21	20,5 (5-55,6)	23,85±15,13	22,5 (5,9-124)	0,609
Vitamin B12 (pg/mL)	316,56±108,54	309 (141-593)	331,33±164,80	289 (112-1124)	0,879

^a, **ALP için Unpaired t testi, diğer parametreler için Mann Whitney U testi yapılmıştır.**



Şekil 4.3: Total kolesterol değeri ile nöropatik ağrı ilişkisi



Şekil 4.4: HDL değeri ile nöropatik ağrı ilişkisi

Hastaların Wong Baker skalasından aldıkları puanlar 1 ve 2 puan alanlar ve 3, 4 ve 5 puan alanlar olmak üzere iki gruba ayrılmış ve nöropatik ağrısı olan 41 hastanın demografik özellikleri bu iki gruba göre analiz edilmiştir. Kadınların %30,3'ü erkeklerin %25,0'i Wong Baker skalasından 1 ya da 2 puan almışken, kadınların %69,7'si erkeklerin %75,0'i Wong Baker skalasından 3 ve üzeri puan almışlardır. Sigara kullanan hastaların %60,0'ı kullanmayan hastaların ise %75,0'i bu skaladan 3 ve üzeri puan almışlardır. Wong Baker skalasından alınan puanlar cinsiyet ve sigara kullanımına göre değişmemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.18: Nöropatik ağrısı olanlarda demografik özellikler ile Wong Baker skalası ilişkisi

Değişkenler	Wong Baker (1-2) (n:12)		Wong Baker (3-5) (n:29)		p
	n	%	n	%	
Cinsiyet					
Kadın	10	30,3	23	69,7	0,999
Erkek	2	25,0	6	75,0	
Sigara					
Var	4	40,0	6	60,0	0,647
Yok	8	25,8	23	74,2	

Ki kare, Yates

Tablo 4.13'te nöropatik ağrısı olan hastalarda yaş ve antropometrik ölçümler ile Wong Baker skalası korelasyon analizi sunulmuştur. Yaş arttıkça Wong Baker skalasından alınan puanlar azalmaktadır ($r:-0,083$; $p:0,607$), diğer değişkenler ile Wong Baker skalası ise aynı yönde değişmektedir. Ancak bu korelasyonlar çok düşük düzeydedir ve istatistiksel olarak da anlamlı değildir ($p>0,05$).

Tablo 4.19: Nöropatik ağrısı olanlarda yaş ve antropometrik ölçümler ile Wong Baker skalası korelasyonu

Değişkenler	Wong Baker Skalası ile Spearman korelasyon testi	
	r	p
Yaş (yıl)	-0,083	0,607
Ağırlık (kg)	0,272	0,085
Boy (cm)	0,148	0,354
BMI (kg/cm ²)	0,133	0,406
Yağ (kg)	0,272	0,085
Kas (kg)	0,186	0,244
Sıvı (kg)	0,177	0,267

Metformin kullananların %71,1'i, gliklazid kullananların tamamı, eksenatid kullananların %75,0'i, SGLT2-inh kullananların %65,4'ü, DPP4-inh kullananların %66,7'si, pioglitazon kullananların tamamı, hızlı etkili insülin kullananların %80,0'i, uzun etkili insülin kullananların %81,2'si, insülin aspart/insülin degludeg kullananların tamamı Wong Baker skalasından 3 ve üzeri puan almışlardır. Bu ilaçları kullananlar ile kullanmayanların Wong Baker skalasından aldıkları puanlar istatistiksel açıdan benzer bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.20: Nöropatik ağrısı olanlarda ilaç kullanımı ile Wong Baker skalası arasındaki ilişki

İlaçlar	Wong Baker (1-2) (n:12)		Wong Baker (3-5) (n:29)		p
	n	%	n	%	
Metformin					
Var	11	28,9	27	71,1	0,999
Yok	1	33,3	2	66,7	
Gliklazid					
Var	0	0,0	2	100,0	0,999
Yok	12	30,8	27	69,2	
Eksenatid					
Var	4	25,0	12	75,0	0,898
Yok	8	32,0	17	68,0	
SGLT2-inh					
Var	9	34,6	17	65,4	0,526
Yok	3	20,0	12	80,0	
DPP4-inh					
Var	4	33,3	8	66,7	0,999
Yok	8	27,6	21	72,4	
Pioglitazon					
Var	0	0,0	1	100,0	0,999
Yok	12	30,0	28	70,0	
Hızlı etkili insülinler					
Var	1	20,0	4	80,0	0,999
Yok	11	30,6	25	69,4	
Uzun etkili insülinler					
Var	3	18,8	13	81,2	0,405
Yok	9	36,0	16	64,0	
İnsülin aspart/İnsülin degludeg					
Var	0	0,0	1	100,0	0,999
Yok	12	30,0	28	70,0	

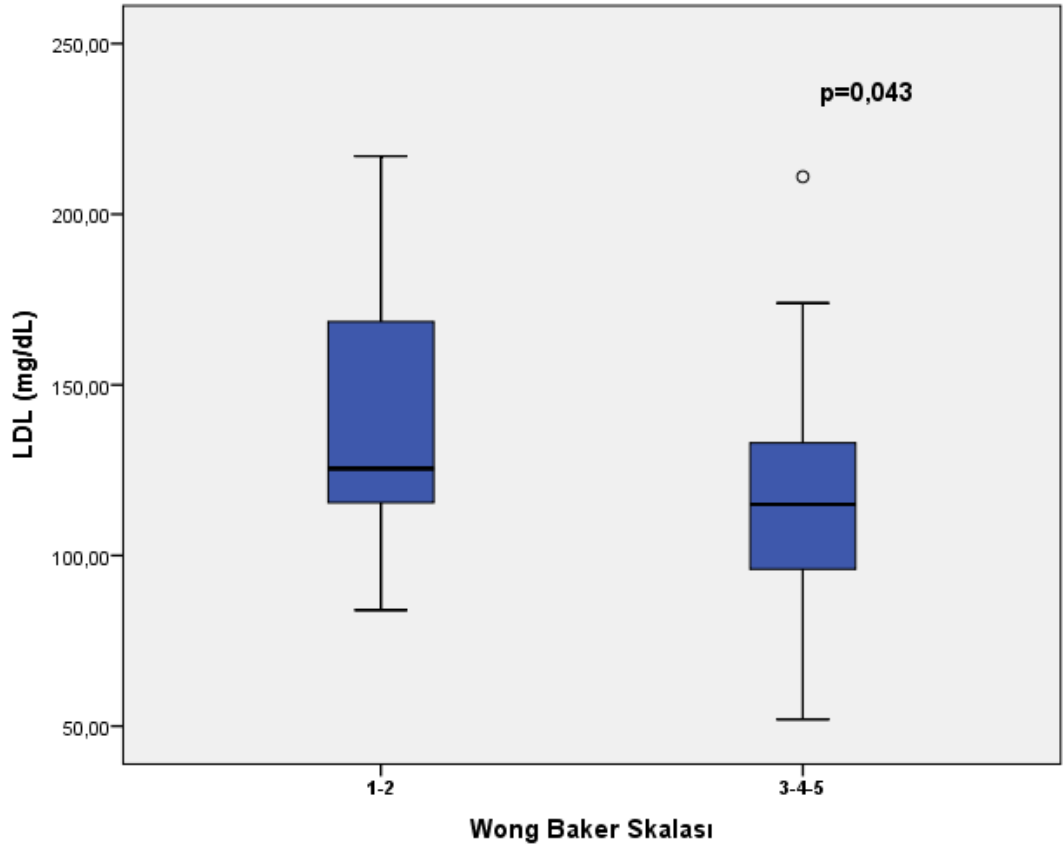
Ki kare, Yates, Fisher Ki kare

Nöropatik ağrısı olan 41 hastanın laboratuvar değerleri ile Wong Baker skalası gruplarına göre analiz edilmiş ve tablo 15 ile gösterilmiştir. Yapılan analizler sonucunda LDL dışındaki tüm parametrelerde gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. LDL değeri Wong Baker skalasından 2 ve daha az puan alan grupta $141,5 \pm 40,1$ mg/dL iken 3 ve daha fazla puan alan grupta $115,8 \pm 33,7$ mg/dL ile daha düşük bulunmuştur ($p=0,043$) (Şekil 4.5). Diğer parametreler incelendiğinde Wong Baker skalasından 3 ve üzeri alan grupta hemoglobin, HbA1c, insülin ve kalsiyum değerleri daha yüksek, diğer parametreler daha düşük bulunmuştur, ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). sT4 değeri ise her iki grupta aynıdır (Tablo 4.15).

Tablo 4.21: Nöropatik ağrısı olanların laboratuvar değerleri ile Wong Baker skalası arasındaki ilişki

Değişkenler	Wong Baker (1-2) (n:12)		Wong Baker (3-5) (n:29)		p
	Ort±sd	Ortn (min-maks)	Ort±sd	Ortn (min-maks)	
Hemoglobin (g/dl) ^a	13,09±1,34	13,3 (10,6-14,6)	13,10±1,54	13,3 (9,9-16,2)	0,976
Mcv (fL) ^a	87,39±5,36	87,5 (78,9-95,4)	87,04±5,50	88,2 (75,4-96,10)	0,854
Plt (10 ³ /uL) ^a	313,25±54,79	306 (222-414)	281,37±95,75	267 (86-504)	0,288
HbA1c (%) ^b	7,69±1,31	7,2 (5,9-9,9)	7,8±1,89	7,3 (5,5-12,7)	0,875
İnsülin (uU/mL) ^b	10,79±8,98	7,5 (4,1-36,1)	21,44±27,56	10 (2,5-114,8)	0,234
C peptit (ng/ml) ^b	2,43±1,49	2,15 (1,3-6,7)	2,29±1,13	2,10 (0,6-6,3)	0,966
Glukoz (mg/dL) ^b	169,75±78,05	156,5 (104-392)	164,03±86,74	126 (86-440)	0,547
Üre (mg/dL) ^b	33,58±8,86	32 (21-58)	35,72±17,08	30 (15-94)	0,907
Albumin (g/L) ^a	44,70±1,87	44,25 (41,7-47,7)	43,57±1,93	43,4 (38,5-48,1)	0,093
Kreatinin (mg/dL) ^b	0,79 ±0,16	0,8 (0,6-1,1)	0,88±0,33	0,7 (0,5-1,6)	0,907
AST (U/L) ^b	20,41±6,81	18,5 (13-34)	22,00±13,46	16 (10-66)	0,585
ALT (U/L) ^b	25,25±12,13	22 (11-52)	22,48±16,11	18 (6-73)	0,240
ALP (U/L) ^b	83,50±24,04	82,5 (53-131)	84,00±32,56	81 (18-198)	0,920
Kalsiyum (mg/dL) ^a	9,40±0,44	9,4 (8,6-10,0)	9,43±0,49	9,4 (8,7-10,7)	0,821
Fosfor (mg/dL) ^b	3,90±0,54	3,95 (2,8-4,9)	3,74±0,64	3,8 (2,0-5,7)	0,268
Total kolesterol (mg/dL) ^b	233,0±43,4	220,5 (156-311)	221,8±70,9	208 (150-512)	0,152
HDL (mg/dL) ^b	57,91±11,32	55,5 (44-86)	52,00±11,11	53 (30-75)	0,187
LDL (mg/dL) ^a	141,5±40,1	125,5 (84-217)	115,8±33,7	115 (52-211)	0,043
Trigliserit (mg/dL) ^b	168,16±56,74	190,5 (87-251)	255,13±330,64	172 (53-1584)	0,909
CRP (mg/L) ^b	0,68±0,70	0,35 (0,2-2,0)	1,91±6,03	0,20 (0,1-32,0)	0,409
Sedimentasyon (mm/saat) ^a	19,83±9,33	18 (10-40)	19,44±13,36	18 (3-70)	0,928
TSH (uIU/mL) ^b	2,29±1,96	1,8 (0,01-6,40)	1,88±1,10	1,50 (0,40-5,60)	0,688
sT4 (ng/dL) ^b	0,95±0,17	0,90 (0,7-1,4)	0,95±0,14	0,90 (0,6-1,3)	0,629
25OHVitD (ng/ml) ^a	24,95±12,98	24,4 (7,0-47,6)	21,48±11,97	20,2 (5,0-55,6)	0,416
Vitamin B12 (pg/mL) ^b	327,8±96,0	335,5 (141-515)	311,8±114,5	260 (163-593)	0,330

^a, Unpaired t testi^b, Mann Whitney U testi



Şekil 4.5: Nöropatik ağrısı olanlarda LDL değeri ile Wong Baker skalası arasındaki ilişki

Nöropatik ağrısı olan hastalarda laboratuvar değerleri ile Wong Baker skalası korelasyonu incelendiğinde ise Wong Baker skalası ile HbA1c, insülin, üre, kreatinin, ALP, sedimentasyon, TSH, sT4 değerlerinin aynı yönde, diğer parametrelerin ise ters yönde değiştiği gözlenmiştir. Ancak bu korelasyonlar da çok düşük düzeydedir ve istatistiksel olarak da anlamlı değildir ($p>0,05$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.22: Nöropatik ağrısı olanlarda laboratuvar değerleri ile Wong Baker skalası korelasyonu

Değişkenler	Wong Baker Skalası ile Spearman korelasyon testi	
	r	p
Hemoglobin (g/dl)	-0,063	0,695
Mcv (fL)	-0,284	0,072
Plt (103/uL)	-0,127	0,427
HbA1c (%)	0,005	0,977
İnsülin (uU/mL)	0,164	0,305
C peptit (ng/ml)	-0,117	0,465
Glukoz (mg/dL)	-0,086	0,591
Üre (mg/dL)	0,040	0,805
Albumin (g/L)	-0,096	0,551
Kreatinin (mg/dL)	0,040	0,805
AST (U/L)	-0,093	0,565
ALT (U/L)	-0,103	0,521
ALP (U/L)	0,095	0,556
Kalsiyum (mg/dL)	-0,054	0,738
Fosfor (mg/dL)	-0,232	0,145
Total kolesterol (mg/dL)	-0,238	0,134
HDL (mg/dL)	-0,149	0,353
LDL (mg/dL)	-0,267	0,092
Trigliserit (mg/dL)	-0,015	0,925
CRP (mg/L)	-0,230	0,147
Sedimentasyon (mm/saat)	0,003	0,986
TSH (ulU/mL)	0,116	0,471
sT4 (ng/dL)	0,090	0,576
25OHVitD (ng/ml)	-0,067	0,675
Vitamin B12 (pg/mL)	-0,140	0,381

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda görüldüğü üzere nöropatik ağrı sıklığı çok geniş bir yelpazede görülebilmektedir. Erbaş ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada Türkiye'de diyabetik hastalardaki nöropatik ağrı görülme sıklığı %16 olarak bildirilmiştir (131).

Marangoz ve arkadaşlarının yapmış oldukları diyabetik hastalarda nöropatik ağrısı olanlar ile olmayanlar arasında melatonin düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmada nöropatik ağrısı olan kişi oranı % 51,5 olarak saptanmıştır (132).

Öper ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada nöropatik ağrısı olan kişi oranı % 14,7 olarak saptanmıştır (133).

Yürük ve arkadaşlarının yapmış oldukları Tip 2 DM hastalarında uzun dönem oral antidiyabetik ve insülin kullanımında nöropatik ağrı seyrinin karşılaştırıldığı çalışmada nöropatik ağrısı olan kişi oranı % 51,1 olarak saptanmıştır (134).

Erdoğan ve arkadaşlarının yapmış oldukları ağrı ve ağrı dışı farklı nedenler ile başvuran diyabetik hastaların klinik ve elektrofizyolojik özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada ağrı ile başvuran hastaların nöropatik ağrı oranı % 73,3 ; ağrı dışı farklı nedenler ile başvuran diyabetik hastalardaki nöropatik ağrı oranı % 30 olarak saptanmıştır (135).

Çalışmamızda ise nöropatik ağrısı olan kişi oranı %31,5 olarak saptandı. Bu sıklık oranlarının arasındaki farklılığın nedeni çalışmalarda alınan popülasyon özelliklerinin farklı olmasından kaynaklanabilir.

Koçak ve arkadaşlarının nöropatik ağrısı olan Tip 2 DM'li hastalar ile yapmış oldukları bir çalışmada LANSS ağrı skoru ortalaması 17,5 olarak saptanmıştır (136).

Dağcı ve arkadaşlarının yapmış oldukları diyabetli bireylerde nöropatik ağrı ve uyku durumlarının incelendiği bir çalışmada LANSS ağrı skoru ortalaması 10,1 olarak saptanmıştır (137).

Gökmen ve arkadaşlarının yapmış oldukları diyabetik nöropatik ağrının depresyon ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada LANSS ağrı skoru ortalaması 9,8 olarak saptanmıştır (138).

Çalışmamızda da LANSS ağrı skoru ortalaması 16,6 olarak bulunmuştur.

Marangoz ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada cinsiyet ile nöropatik ağrı arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (132).

Alkhatatbeh ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada tip 2 diyabetli kadın hastalarda nöropatik ağrı erkek hastalara göre anlamlı olarak fazla gözlenmiştir. Bunun nedeni olarak kadınların erkeklere göre semptomlardan daha fazla şikayet etme olasılıklarının yüksek olduğu düşünülmüştür (139).

Yürük ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada cinsiyet ile nöropatik ağrı arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (134).

Topcu ve arkadaşlarının yapmış oldukları nöropatik ağrısı olan ve olmayan diyabetik hastaların periferik sinir uyarılabilirlik özelliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada nöropatik ağrı ile cinsiyet arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (140).

Dağcı ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada nöropatik ağrı oranının kadınlarda erkeklere göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (137).

Çalışmamızda da nöropatik ağrı ile cinsiyet arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bunun nedeni katılımcıların sayısal olarak kadın erkek oranı açısından belirgin çoğunluğun kadın olmasından ve çalışmalarda alınan popülasyon özelliklerinin farklı olmasından kaynaklanabilir.

Melek ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada nöropatik ağrılı ve ağrısız gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. İleri yaş ile nöropatik ağrı arasında ilişki saptanmıştır. Bunun nedeni olarak diyabetik nöropatinin risk faktörlerinden birinin de ileri yaş olması düşünülmüştür. (134).

Van Acker ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada yaş ile nöropatik ağrı gelişmesi arasında ilişkili bulunmamıştır (141).

Karataş ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada nöropatik ağrısı olan ve olmayan diyabetik hastalar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. İleri yaş ile nöropatik ağrı arasında ilişki saptanmıştır. Bunun nedeni olarak diyabetik polinöropatiyi predikte eden klinik parametrelerden birinin ileri yaş olması düşünülmüştür (142).

Çalışmamızda da yaş ile nöropatik ağrı arasında ilişkili bulunmamıştır. Bu sonuçlardaki farklılığın nedeni çalışmalarda alınan popülasyon özelliklerinin farklı olmasından kaynaklanabilir.

Çelik ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada diyabet tanısı olan kişilerde sigara içim yılı ve bağımlılık düzeyi arttıkça nöropatik ağrı gelişme olasılığı da anlamlı düzeyde artmış olarak saptandı (143).

Çalışmamızda ise nöropatik ağrı ile sigara kullanımı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni çalışmamızdaki katılımcıların sigara kullanım süreleri bilgilerinin elimizde olmamasından kaynaklanabilir.

Karataş ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada nöropatik ağrının BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$ olanlarda $< 30\text{kg/m}^2$ olanlara göre daha sık görüldüğü saptanmıştır. . Bunun nedeni olarak diyabetik polinöropatiyi predikte eden klinik parametrelerden birinin de obezite olması düşünülmüştür (142).

Yalın ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada BMI değeri nöropatik ağrısı olanlar ve olmayanlar arasında benzer olarak saptanmıştır. Bunun nedeni olarak çalışmaya alınan olguların BMI değerlerinin çok yüksek olduğu düşünülmüştür (137).

Çalışmamızda da BMI değeri nöropatik ağrısı olanlar ve olmayanlar arasında benzer olarak görüldü. Bu sonuçlardaki farklılığın nedeni çalışmalarda alınan popülasyon özelliklerinin farklı olmasından kaynaklanabilir.

Boy, daha uzun nöronların metabolik veya iskemik hasar için daha fazla risk altında olması, bu nedenle nöronal uzunluğun da bir göstergesi olabileceği için önceki çalışmalarda risk faktörü olarak tanımlanmıştır (144).

Dağcı ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada nöropatik ağrı ile boy uzunluğu arasında negatif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur. Bunun nedeni olarak örneklem grubunun küçük olması düşünülmüştür (137).

Çalışmamızda ise boy ile nöropatik ağrı arasında bir ilişki görülmedi. Bunun nedeni katılımcı sayımızın az olmasından kaynaklanabilir.

Melek ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada nöropatik ağrılı ve nöropatik ağrısız gruplar arasında hipertansiyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Hipertansiyonu bulunan hastalarda nöropatik ağrı daha çok saptanmıştır (134).

Yalın ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada nöropatik ağrı ile hipertansiyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (137).

Çalışmamızda da nöropatik ağrısı olan ve olmayan Tip 2 DM hastalarında hipertansiyon varlığı benzer olarak görülmüştür. Bunun nedeni katılımcıların hipertansiyon içim almış oldukları tedavilerden kaynaklanmış olabilir, ancak elimizdeki verilerde katılımcıların hipertansiyon için almış oldukları tedavi verileri bulunmamaktadır.

Karataş ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarda nöropatik ağrısı olanlar ile olmayanların hem oral antidiyabetik hem de insulin kullanım oranları benzer saptanmıştır. Bunun nedeni olarak iyi bir glisemik kontrolün özellikle Tip 1 DM' lerde diyabetik nöropati gelişmesine karşı koruyuculuğu daha belirgin olsa da bu etkinin Tip 2 DM' lerde minimal olduğu düşünülmüştür (142).

Yürük ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada nöropatik ağrılı ve nöropatik ağrısız guruplar arasında antidiyabetik tedavi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. . İnsülin tedavisinin, oral antidiyabetiklere yanıt alınamadığı veya mikro-makroanjiopatik komplikasyonların geliştiği diyabetin ileri evrelerinde başlanması bu sonuçlar üzerinde etkili olabileceği düşünülmüştür (134).

Gökmen ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada diyabetik nöropatik ağrı ile diyabet tedavi şekilleri arasındaki fark anlamlı çıkmıştır. Bunun nedeni olarak insulin tedavisi alan diyabetli bireylerin glisemik kontrolünün

sağlanamadığı ve nöropatik komplikasyonun daha ağır geçtiğini bilgisinden yola çıkarak çalışmalarındaki diyabetli bireylerin ağrı puanlarının bu nedenle yüksek olduğu düşünülmüştür (138).

Çalışmamızda da ilaç kullanımı ile nöropatik ağrı varlığı ilişkisi incelendiğinde uzun etkili insülin kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre daha fazla nöropatik ağrı olduğu tespit edildi. Oral antidiyabetik kullanımı ile nöropatik ağrı arasında ise ilişki saptanmadı. Uzun etkili insülin kullanan hastalarda kullanmayan hastalara göre daha fazla nöropatik ağrı saptamamızın nedeni uzun etkili insülin kullanan hastaların diyabet sürelerinin diğer hastalardan daha uzun olması olabilir ancak hastaların diyabet süreleri verileri elimizde bulunmamaktadır, bu da çalışmamızı kısıtlayan bir sebeptir.

Erdoğan ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada nöropatik ağrılı ve nöropatik ağrısız gruplar arasındaki HbA1c değerleri benzer olarak görülmüştür (135).

Yürük ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada nöropatik ağrılı gruptaki hastaların HbA1c değerleri daha yüksek saptanmıştır (134).

Topcu ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada nöropatik ağrılı ve nöropatik ağrısız gruplar arasındaki HbA1c değerleri benzer olarak görülmüştür (140).

Dağcı ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada nöropatik ağrısı olan ve nöropatik ağrısı olmayan gruplar arasındaki HbA1c değerleri benzer olarak saptanmıştır (137).

Karataş ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada nöropatik ağrılı ve nöropatik ağrısız gruplar arasındaki HbA1c değerleri benzer olarak görülmüştür (142).

Çalışmamızda nöropatik ağrısı olan hastalar ile olmayan hastalar arasındaki HbA1c değerleri benzer olarak saptandı, ancak hastaların daha önceki HbA1c değerleri ve diyabet süreleri verileri elimizde bulunmamaktadır ve bu çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Diyabet mellituslu hastalarda lipid metabolizmasındaki değişikliklerin çok sık olarak görüldüğü ve nöropati patogenezinde de önemli katkısının olduğu

bilinmektedir (145). Dislipideminin diyabetik nöropati açısından risk faktörü olduğunu destekleyen çalışmalar vardır (146, 147).

Melek ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada nöropatik ağrılı ve nöropatik ağrısız guruplar arasında hiperlipidemi varlığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (134).

Yalın ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada total kolesterol değeri nöropatik ağrısı olan gurupla olmayan grup arasında benzer olarak saptanmıştır (137).

Çalışmamızda total kolesterol değerinin nöropatik ağrısı olan grupta olmayan gruba göre daha yüksek olduğu görüldü.

Dağcı ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada nöropatik ağrısı olan gurupla olmayan grup arasında HDL ve LDL düzeyleri açısından herhangi bir anlamlı farklılık saptanmazken, TG düzeyleri açısından anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Nöropatik ağrısı olmayanlarda serum trigliserid değeri yüksek hesaplanmıştır (137).

Çalışmamızda TG ve LDL düzeyleri nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalar arasında benzer düzeyde saptanırken, HDL düzeyi nöropatik ağrısı olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek düzeyde görüldü. Nöropatik ağrısı olan gruptaki LDL düzeyi daha düşük olan hastalarda ise nöropatik ağrı şiddeti daha yüksek saptandı. Bunun nedeni hastaların kolesterol tedavileri için kullanmış oldukları ek ilaçlar olabilir, ancak elimizdeki verilerde hastaların kullanmış oldukları ek ilaçlar bulunmamaktadır. Bu da çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Melek ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalar arasında açlık kan şekeri açısından anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Nöropatik ağrısı olan grupta açlık kan şekeri daha yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni olarak fazla glikozun poliol yolu aktivasyonundan kaynaklı oksidatif stres oluşturması ve buna bağlı muhtemelen diyabetik nöropati gelişiminde en önemli faktörlerden olduğu düşünülmektedir (134).

Yalın ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalar arasında açlık kan şekeri açısından anlamlı bir ilişki

saptanmamıştır. Bunun nedeni olarak hastaların çoğunun diyabet tedavisi için diyet yapmakta ve diyabet tedavisinde oral antidiyabetik ilaçları kullanmakta olması ve olguların AKŞ ortalamalarının çok yüksek olması düşünülmüştür (137).

Çalışmamızda da nöropatik ağrısı olan ve olmayan hastalar arasında açlık kan şekeri açısından anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bunun nedeni çalışmamızda hastaların uzun süreli kan şekeri düzeyindeki dalgalanmaların değerlendirilmemesi olabilir.

5.2 ÇALIŞMANIN KISITLILIĞI

Çalışmamızda çok uzun olmayan bir takip süresi içinde kesitsel bir inceleme yapılması en önemli kısıtlayıcı faktördür. Bunun yanı sıra hasta sayısının yeterince çok olmaması, yaş aralığındaki değişkenlik, sayısal olarak kadın erkek oranı açısından belirgin çoğunluğun kadın olması, hastaların sigara kullanım sürelerinin değerlendirilmemiş olması, hastaların diyabet sürelerinin değerlendirilmemiş olması ve ek hastalıkları için kullanmış oldukları ilaç bilgilerinin elimizde olmaması çalışmamızı kısıtlayan diğer sebeplerdir.

5.3 SONUÇ VE ÖNERİLER

Nöropatik ağrı için risk faktörlerinin saptanmasının, özellikle değiştirilebilir faktörlere erken dönemde müdahale edilerek nöropatik ağrının önlenmesi veya geciktirilmesi açısından değerli olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda Tip 2 diyabetli hastaların klinik özellikleri ve metabolik parametreleri ile nöropatik ağrı ve ağrı şiddetinin arasında önemli bir ilişki bulunmadığını saptadık, ancak çalışmamızın birçok kısıtlılık faktörü olduğundan bunu net olarak söyleyebilmek mümkün değildir. Nöropatik ağrının diyabet hastalarında sık gelişen ve hastaların hayat kalitelerini oldukça etkileyen bir komplikasyon olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu komplikasyonu etkileyen klinik özelliklerin ve metabolik parametrelerin etkilerinin ortaya konması amacıyla daha fazla kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Kerner W, Bruckel J, German Diabetes A. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(7):384-6.
2. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271-81.
3. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
4. Tracy JA, Dyck PJ. The spectrum of diabetic neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008;19(1):1-26, v.
5. Boulton AJ. Guidelines for diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *European Association for the Study of Diabetes, Neurodiab. Diabetes Metab*. 1998;24 Suppl 3:55-65.
6. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136-54.
7. Yagihashi S, Mizukami H. Diabetic neuropathy. *Diabetes and Aging-related Complications: Springer*; 2018. p. 31-43.
8. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):1-18.
9. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*. 2001;92(1-2):147-57.
10. Association AD. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2003;26(suppl 1):s5-s20.

11. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes J, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes research and clinical practice*. 2017;128:40-50.
12. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(2):169-80.
13. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, Salman S, Salman F, Uygur S, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002;25(9):1551-6.
14. Ng CS, Lee JY, Toh MP, Ko Y. Cost-of-illness studies of diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;105(2):151-63.
15. De Liefde I, Van der Klift M, De Laet C, Van Daele P, Hofman A, Pols H. Bone mineral density and fracture risk in type-2 diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Osteoporosis international*. 2005;16(12):1713-20.
16. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *Journal of bone and mineral research*. 2012;27(2):301-8.
17. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED), Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu, 2020.
18. Kashyap S, Belfort R, Gastaldelli A, Pratipanawatr T, Berria R, Pratipanawatr W, et al. A sustained increase in plasma free fatty acids impairs insulin secretion in nondiabetic subjects genetically predisposed to develop type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(10):2461-74.
19. Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94(5):1714-21.
20. Robertson RP, Harmon J, Tran POT, Poitout V. β -cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(suppl 1):S119-S24.

21. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Physical therapy*. 2008;88(11):1254-64.
22. Association AD. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement 1):S151-S67.
23. Bansal V, Kalita J, Misra U. Diabetic neuropathy. *Postgraduate medical journal*. 2006;82(964):95-100.
24. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacology & therapeutics*. 2008;120(1):1-34.
25. Ertekin C. Diyabetik Nöropatiler. *Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik, Turkey*. 2006:211-490.
26. Ropper AH, Adams R, Victor M, Samuels MA. *Adams and Victor's principles of neurology*: McGraw Hill Medical; 2005.
27. Boulton AJ. Painful diabetic neuropathies. *Handbook of clinical neurology*. 2006;81:609-19.
28. Hosseini A, Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2013;2013.
29. Thornalley PJ. Glycation in diabetic neuropathy: characteristics, consequences, causes, and therapeutic options. *International review of neurobiology*. 2002;50:37-57.
30. Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S. Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Current pharmaceutical design*. 2008;14(10):953-61.
31. Oates PJ. Aldose reductase, still a compelling target for diabetic neuropathy. *Current drug targets*. 2008;9(1):14-36.
32. Evcimen ND, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacological research*. 2007;55(6):498-510.
33. Pacher P, Obrosova IG, Mabley JG, Szabó C. Role of nitrosative stress and peroxynitrite in the pathogenesis of diabetic complications. Emerging new therapeutical strategies. *Current medicinal chemistry*. 2005;12(3):267-75.

34. Ido Y, McHowat J, Chang KC, Arrigoni-Martelli E, Orfalian Z, Kilo C, et al. Neural dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats: prevention by acetyl-L-carnitine. *Diabetes*. 1994;43(12):1469-77.
35. Li F, Drel VR, Szabó C, Stevens MJ, Obrosova IG. Low-dose poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor-containing combination therapies reverse early peripheral diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2005;54(5):1514-22.
36. Shakher J, Stevens MJ. Update on the management of diabetic polyneuropathies. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. 2011;4:289.
37. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Distal symmetric polyneuropathy: a review. *Jama*. 2015;314(20):2172-81.
38. Said G. Diabetic neuropathy: an update. *Journal of neurology*. 1996;243(6):431-40.
39. Fişicioğlu C, Aydın A, Haktan M, Kiziltan M. Peripheral neuropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *The Turkish journal of pediatrics*. 1994;36(2):97-104.
40. Thomas P. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*. 1997;46(Supplement 2):S54-S7.
41. TERZİ M, CENGİZ N. Diyabetik nöropati. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2009;21(1).
42. Bebek N, Ertaş M. Neuropathic pain. *Ağrı*. 2007;19(3):5-10.
43. Meijer J, Smit A, Sonderen E, Groothoff J, Eisma W, Links T. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score. *Diabetic Medicine*. 2002;19(11):962-5.
44. Ibrahim A. IDF Clinical Practice Recommendation on the Diabetic Foot: A guide for healthcare professionals. *Diabetes research and clinical practice*. 2017;127:285-7.
45. Yang Z, Zhang Y, Chen R, Huang Y, Ji L, Sun F, et al. Simple tests to screen for diabetic peripheral neuropathy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2018;2018(7).
46. Perkins BA, Bril V. Diabetic neuropathy: a review emphasizing diagnostic methods. *Clinical neurophysiology*. 2003;114(7):1167-75.

47. Dyck PJ, Sherman WR, Hallcher LM, John Service F, O'Brien PC, Grina LA, et al. Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1980;8(6):590-6.
48. Dyck PJ, Davies JL, Litchy WJ, O'brien P. Longitudinal assessment of diabetic polyneuropathy using a composite score in the Rochester Diabetic Neuropathy Study cohort. *Neurology*. 1997;49(1):229-39.
49. Abbott C, Carrington A, Ashe H, Bath S, Every L, Griffiths J, et al. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabetic medicine*. 2002;19(5):377-84.
50. Boulton AJ, Malik RA, Arezzo JC, Sosenko JM. Diabetic somatic neuropathies. *Diabetes care*. 2004;27(6):1458-86.
51. Weintrob N, Amitay I, Lilos P, Shalitin S, Lazar L, Josefsberg Z. Bedside neuropathy disability score compared to quantitative sensory testing for measurement of diabetic neuropathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*. 2007;21(1):13-9.
52. Papanas N, Giassakis G, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotis C, Christakidis D, et al. Sensitivity and specificity of a new indicator test (Neuropad) for the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients: a comparison with clinical examination and nerve conduction study. *Journal of diabetes and its complications*. 2007;21(6):353-8.
53. Cabezas-Cerrato J. The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups. *Diabetologia*. 1998;41(11):1263-9.
54. Valk GD, DE SONNAVILLE JJ, van Houtum WH, Heine RJ, VAN ELJK JM. The assessment of diabetic polyneuropathy in daily clinical practice: reproducibility and validity of Semmes Weinstein monofilaments examination and clinical neurological examination. *Muscle & nerve*. 1997;20(1):116-8.
55. Feldman EL, Stevens M, Thomas P, Brown M, Canal N, Greene D. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological

- assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes care*. 1994;17(11):1281-9.
56. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2006;29(7):1518-22.
57. Malik R, Tesfaye S, Thompson S, Veves A, Sharma A, Boulton A, et al. Endoneurial localisation of microvascular damage in human diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 1993;36(5):454-9.
58. Said G, Slama G, Selva J. Progressive centripetal degeneration of axons in small fibre diabetic polyneuropathy: a clinical and pathological study. *Brain*. 1983;106(4):791-807.
59. Hopf HC, Gutmann L. Diabetic 3rd nerve palsy: evidence for a mesencephalic lesion. *Neurology*. 1990;40(7):1041-.
60. Archer A, Roberts V, Watkins P. Blood flow patterns in painful diabetic neuropathy. *Diabetologia*. 1984;27(6):563-7.
61. Trojaborg W, editor *The electrophysiologic profile of diabetic neuropathy*. Seminars in neurology; 1996: © 1996 by Thieme Medical Publishers, Inc.
62. Sima AA, editor *Metabolic alterations of peripheral nerve in diabetes*. Seminars in neurology; 1996: © 1996 by Thieme Medical Publishers, Inc.
63. Zochodne DW, editor *Neurotrophins and other growth factors in diabetic neuropathy*. Seminars in neurology; 1996: © 1996 by Thieme Medical Publishers, Inc.
64. Sander HW, Chokroverty S, editors. *Diabetic amyotrophy: current concepts*. Seminars in neurology; 1996: © 1996 by Thieme Medical Publishers, Inc.
65. Dyck PJB, Norell JE, Dyck PJ. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology*. 1999;53(9):2113-.
66. Dyck PJB, Windebank AJ. Diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathies: new insights into pathophysiology and treatment. *Muscle & nerve*. 2002;25(4):477-91.
67. Sumpton JE, Moulin DE. Treatment of neuropathic pain with venlafaxine. *Annals of Pharmacotherapy*. 2001;35(5):557-9.

68. Low PA, editor Diabetic autonomic neuropathy. Seminars in neurology; 1996: © 1996 by Thieme Medical Publishers, Inc.
69. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith B, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. PAIN®. 2014;155(4):654-62.
70. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain. 2008;136(3):380-7.
71. Watson JC, Sandroni P, editors. Central neuropathic pain syndromes. Mayo clinic proceedings; 2016: Elsevier.
72. Borsook D. Neurological diseases and pain. Brain. 2012;135(2):320-44.
73. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DL, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. Pain. 2016;157(8):1599.
74. Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. Current diabetes reports. 2009;9(6):423-31.
75. Haroutounian S, Nikolajsen L, Bendtsen TF, Finnerup NB, Kristensen AD, Hasselstrøm JB, et al. Primary afferent input critical for maintaining spontaneous pain in peripheral neuropathy. PAIN®. 2014;155(7):1272-9.
76. Kleggetveit IP, Namer B, Schmidt R, Helås T, Rückel M, Ørstavik K, et al. High spontaneous activity of C-nociceptors in painful polyneuropathy. PAIN®. 2012;153(10):2040-7.
77. Yang Y, Wang Y, Li S, Xu Z, Li H, Ma L, et al. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythralgia. Journal of medical genetics. 2004;41(3):171-4.
78. Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. Diabetes care. 2013;36(9):2456-65.
79. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. Pain. 2011;152(3):S2-S15.
80. Peyron R. Functional brain imaging: what has it brought to our understanding of neuropathic pain? A special focus on allodynic pain mechanisms. Pain. 2016;157:S67-S71.

81. Gagnon M, Bergeron MJ, Lavertu G, Castonguay A, Tripathy S, Bonin RP, et al. Chloride extrusion enhancers as novel therapeutics for neurological diseases. *Nature medicine*. 2013;19(11):1524-8.
82. Tsuda M, Beggs S, Salter MW, Inoue K. Microglia and intractable chronic pain. *Glia*. 2013;61(1):55-61.
83. Navratilova E, Atcherley CW, Porreca F. Brain circuits encoding reward from pain relief. *Trends in neurosciences*. 2015;38(11):741-50.
84. Bannister K, Patel R, Goncalves L, Townson L, Dickenson AH. Diffuse noxious inhibitory controls and nerve injury: restoring an imbalance between descending monoamine inhibitions and facilitations. *Pain*. 2015;156(9):1803-11.
85. Bannister K, Dickenson AH. What the brain tells the spinal cord. *Pain*. 2016;157(10):2148-51.
86. Yarnitsky D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain*. 2015;156:S24-S31.
87. Lewis GN, Rice DA, McNair PJ. Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *The journal of pain*. 2012;13(10):936-44.
88. Graven-Nielsen T, Wodehouse T, Langford R, Arendt-Nielsen L, Kidd B. Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(9):2907-16.
89. Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S. Neuropathic pain: central vs. peripheral mechanisms. *Current pain and headache reports*. 2017;21(6):28.
90. Finnerup N, Jensen T. Spinal cord injury pain—mechanisms and treatment. *European Journal of Neurology*. 2004;11(2):73-82.
91. Wasner G, Lee BB, Engel S, McLachlan E. Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord injury. *Brain*. 2008;131(9):2387-400.
92. Sommer C. Pain in peripheral nerve diseases. 2001.
93. Ji R-R, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends in neurosciences*. 2003;26(12):696-705.
94. Tan E. Nöropatik Ağrı Tanı ve Tedavi Rehberi. 2009.

95. Treede R-D, Jensen T, Campbell J, Cruccu G, Dostrovsky J, Griffin J, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630-5.
96. Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. *Bmj*. 2009;339.
97. Çelebi N, Canbay Ö, Şahin A. Nöropatik ağrıda tanı ve tedavide güncel yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2007;27(6):862-9.
98. Baron R. Peripheral neuropathic pain: from mechanisms to symptoms. *The Clinical journal of pain*. 2000;16(2 Suppl):S12-20.
99. Yücel A, Ağrı ÇAN. Mekanizmalar, tanı ve tedavi. *Ağrı*. 2005;17:5-13.
100. Selcuki D. Noropatik agri skalalari ile klinik degerlendirme. *Noropatik agri 1st ed Istanbul*. 2009:99-108.
101. Melzack R. The short-form McGill pain questionnaire. *Pain*. 1987;30(2):191-7.
102. AY O. Ağrılı hastanın değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2011;4:6-14.
103. Breivik H, Borchgrevink P, Allen S, Rosseland L, Romundstad L, Breivik Hals E, et al. Assessment of pain. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2008;101(1):17-24.
104. Soler MD, Kumru H, Pelayo R, Vidal J, Tormos JM, Fregni F, et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain*. 2010;133(9):2565-77.
105. Yucel A, Ozyalcin S, Talu GK, Kiziltan E, Yucel B, Andersen O, et al. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *European Journal of Pain*. 2005;9(4):407-16.
106. Jørum E, Schmeltz M. Microneurography in the assessment of neuropathic pain. *Handbook of clinical neurology*. 81: Elsevier; 2006. p. 427-38.
107. England J, Gronseth G, Franklin G, Carter G, Kinsella L, Cohen J, et al. Evaluation of distal symmetric polyneuropathy: the role of autonomic testing, nerve biopsy, and skin biopsy (an evidence-based review). *Muscle & nerve*. 2009;39(1):106-15.

108. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *PAIN®*. 2011;152(1):14-27.
109. Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes care*. 2012;35(12):2451-8.
110. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Rice AS. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane database of systematic reviews*. 2014(4).
111. Yücel A, Çimen A. Nöropatik ağrı: Mekanizmalar, tanı ve tedavi.
112. Gram LF. Antidepressants: Receptors, pharmacokinetics and clinical effects. *Antidepressants* Amsterdam: Elsevier Science Publishers. 1983:81-95.
113. Max M, Culnane M, Schafer S, Gracely R, Walther D, Smoller B, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology*. 1987;37(4):589-.
114. Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, Holmgren H, Lindström T, Thorell L-H. A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *The Clinical journal of pain*. 1997;13(4):313-23.
115. Max MB. Treatment of post-herpetic neuralgia: antidepressants. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1994;35(S1):S50-S3.
116. Watson CPN, Chipman M, Reed K, Evans RJ, Birkett N. Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, crossover trial. *Pain*. 1992;48(1):29-36.
117. Max M, Schafer S, Culnane M, Smoller B, Dubner R, Gracely R. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1988;38(9):1427-.
118. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(19):1250-6.

119. Sindrup SH, Gram LF, Brøsen K, Eshøj O, Mogensen EF. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain*. 1990;42(2):135-44.
120. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Jama*. 1998;280(21):1831-6.
121. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L, Group GPNS, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *Jama*. 1998;280(21):1837-42.
122. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine (lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain*. 1997;73(2):223-30.
123. Saudek CD, Werns S, Reidenberg MM. Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1977;22(2):196-9.
124. Killian JM, Fromm GH. Carbamazepine in the treatment of neuralgia: use and side effects. *Archives of neurology*. 1968;19(2):129-36.
125. Portenoy RK, Foley KM, Inturrisi CE. The nature of opioid responsiveness and its implications for neuropathic pain: new hypotheses derived from studies of opioid infusions. *Pain*. 1990;43(3):273-86.
126. Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2003;104(1-2):323-31.
127. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman SV, Greene D, Raskin P, et al. Maintenance of the long-term effectiveness of tramadol in treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Journal of diabetes and its complications*. 2000;14(2):65-70.
128. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*. 1998;50(6):1842-6.

129. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brösen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain*. 1999;83(1):85-90.
130. Göbel H, Stadler T. Treatment of post-herpes zoster pain with tramadol. Results of an open pilot study versus clomipramine with or without levomepromazine. *Drugs*. 1997;53:34-9.
131. Erbas M, Ertas M, Yucel A, Keskinaslan A, Senocak M. Assessment of severity of neuropathy by electromyography among diabetic neuropathy patient population attending to the Turkish university hospital outpatient clinics. 2005.
132. Marangoz AD. Diyabetik polinöropati tanılı hastalarda nöropatik ağrısı olanlar ile olmayanlar arasında melatonin düzeylerinin karşılaştırılması. 2019.
133. Öper M. Diyabet hastalarında ayak bakımı eğitiminin etkisi ve ayak ülseri gelişme riskinin belirlenmesi. 2019.
134. Yürük D, MELEK I. Uzun Dönem Oral Antidiyabetik ve İnsülin Kullanımında Nöropatik Ağrı Seyrinin Karşılaştırılması. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. 11(41):79-83.
135. Erdoğan Ç, Özlem D, Topcu BG, Seyit DA, Ongun N. Ağrı ve ağrı dışı farklı nedenler ile başvuran diyabetik hastaların klinik ve elektrofizyolojik özelliklerinin karşılaştırılması. *Pamukkale Tıp Dergisi*. 2012(3):128-31.
136. Koçak FA, Kurt EE, Koçak Y, Şaş S, Tuncay F, Erdem HR. Diyabetik nöropatik ağrılı hastalarda kaplıca tedavisinin ağrı, uyku ve yaşam kalitesi üzerine etkisi. *Van Tıp Dergisi*. 2019;26(2):186-94.
137. Selma DAĞCI YDDHY. Diyabetli Bireylerde Nöropatik Ağrı ve Uyku. 2013.
138. Gökmen S. Diyabetik nöropatik ağrının depresyon ve yaşam kalitesi üzerine etkisinin incelenmesi 2016.
139. Alkhatatbeh M, Abdul-Razzak KK. Neuropathic pain is not associated with serum vitamin D but is associated with female gender in patients with type 2 diabetes mellitus. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 2019;7(1):e000690.
140. Topcu BG. Nöropatik ağrısı olan ve olmayan diyabetik hastaların periferik sinir uyarılabilirlik özelliklerinin karşılaştırılması. 2013.

141. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, Weiss S, Matthys K, Raemen H, et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes & metabolism*. 2009;35(3):206-13.
142. KARATAS G, OZKAN AE. Diyabetik Polinöropatiyi Predikte Eden Bağımsız Klinik ve Demografik Faktörler. *Türkiye Diyabet ve Obezite Dergisi*. 2020;4(1):11-5.
143. Çelik SB, Can H, Sözmen MK, Şengezer T, Kaplan YC, Utlü G, et al. Evaluation of the neuropathic pain in the smokers. *Agri*. 2017;29(3):122-6.
144. Tkac I, Bril V. Glycemic control is related to the electrophysiologic severity of diabetic peripheral sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes care*. 1998;21(10):1749-52.
145. PENÇE HH, AKTAŞ HŞ. Diyabetik Nöropatisi Olan Kişilerde Monosit/HDL Kolesterol Oranı ile Kardiyovasküler Risk Arasındaki İlişki. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019;4(4):526-38.
146. BONDAR AC, POPA AR. Diabetic neuropathy prevalence and its associated risk factors in two representative groups of type 1 and type 2 diabetes mellitus patients from Bihor county. *Maedica*. 2018;13(3):229.
147. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(4):341-50.

**S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU**

Tarih: 01.07.2020

SAYI:

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	TİP 2 DİYABET HASTALIĞI OLANLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE METABOLİK PARAMETRELERİ İLE NÖROPATİK AĞRI İLİŞKİSİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI
	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:
	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON
	216 570 91 90
	FAKS
	216 565 55 26
	E-POSTA
	etik@sbgztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr Öğretim Üyesi Hacer Hicran Mutlu							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Aile Hekimliği							
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi							
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI								
	DESTEKLEYİCİ								
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)								
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ								
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐						
		FAZ 2	☐						
		FAZ 3	☐						
	FAZ 4	☐							
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐							
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐							
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐							
	İlaç dışı klinik araştırma	☒							
	Retrospektif	☐							
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	☒	ÇOK MERKEZLİ	☐	ULUSAL	☐	ULUSLARARASI	☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	☒	İngilizce	☐	Diğer	☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama					
	SİGORTA	☐							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐							
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐							
	İLAN	☐							
	YILLIK BİLDİRİM	☐							
	SONUÇ RAPORU	☐							
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐							
DİĞER:	☐								
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/0424	Tarih: 01.07.2020							
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.								

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ONER
İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 01.07.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	TİP 2 DİYABET HASTALIĞI OLANLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE METABOLİK PARAMETRELERİ İLE NÖROPATİK AĞRI İLİŞKİSİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ E ☐ H ☒		
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ E ☒ H ☐		
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ E ☐ H ☒		
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ E ☒ H ☐		
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ E ☐ H ☐		
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ E ☒ H ☐		
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☒ H ☐ E ☐ H ☒		
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ E ☒ H ☐		
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒ E ☐ H ☒		
Saliha Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒ E ☒ H ☐		

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

İST. NİV.
 Etik Kurul Başkanı
 Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
 İmza:

LANSS Ağrı Skalası

The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms & Signs Pain Scale

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Bu ağrı skalası ağrı sinyallerini taşıyan sinirlerin normal çalışıp çalışmadığını anlamaya çalışmaktadır. Bunu anlamak ağrıyı kontrol altına almak için verilecek tedavileri değiştireceğinden önemlidir.

A. Ağrı Anketi

Geçen hafta boyunca çektiğiniz ağrınızı düşünün. Tanımlamaların çektiğiniz ağrıya tam olarak uyup uymadığını belirtin.

1

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

- ☐₀ HAYIR, - Ağrımı bu şekilde hissetmiyorum.
☐₃ EVET, - Bunları yoğun olarak hissediyorum.

2

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

- ☐₀ HAYIR, - Ağrım cildimin renginde değişikliğe neden olmuyor.
☐₃ EVET, - Ağrım cildimin normalden farklı görünmesine neden oluyor.

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.

- ☐₀ HAYIR, - Ağrım nedeniyle, ilgili cilt bölgesinde anormal bir duyarlılık yok.
☐₃ EVET, - İlgili cilt bölgesinde dokunmaya karşı anormal bir duyarlılık var.

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.

- ☐₀ HAYIR, - Ağrım bu şekilde ortaya çıkmıyor.
☐₂ EVET, - Sıklıkla böyle hissediyorum.

5

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

- ☐₀ HAYIR, - Böyle bir farklılık hissetmiyorum.
☐₃ EVET, - Sıklıkla böyle hissediyorum.

B. Duyu Değerlendirmesi

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

**Allo
dini**

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.

- ☐₀ HAYIR, - İki bölgede de duyu normal.
☐₃ EVET, - Ağrılı bölgede allodini var (ağrılı olmayan bölge normal).

**Pin
Prick**

Pin-prick eşik değerini belirlemek amacıyla, 2 ml'lik enjektörün içine yerleştirilen 23 G (mavi) bir iğne (iğnenin ucu enjektörden çıkacak şekilde) nazıkçe, önce ağrılı olmayan sonra da ağrılı bölgede cildin üzerine konarak iki bölge kuyaslanır. Eğer ağrısız bölgede keskin bir batma hissi alınırken ağrılı bölgede farklı bir his varsa; örneğin his yok ya da kaba, künt bir his (yüksek PPT) veya çok ağrılı bir his (düşük PPT), PPT değişmiştir.

Eğer iki alanda da iğnenin batışı hissedilmezse, iğne enjektörün ucuna takılarak ağırlık etkisi artırılır ve inceleme tekrarlanır.

- ☐₀ HAYIR, - İki bölgede de eşit his.
☐₃ EVET, - Ağrılı bölgede PPT değişmiş.

Toplam Puan (0-24): _____ (<12puan = Nöropatik Ağrı Yok | >12puan = Nöropatik Ağrı Var)

Yüz İfadelerini Derecelendirme (Wong-Baker) Skalası

