

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

**SPİNORFİNİN AĞRILI DİYABETİK NÖROPATİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ İN VİVO DAVRANIŞSAL BİR
ÇALIŞMA**

**UZMANLIK TEZİ
Dr.Erkan ÇAKMAK**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN**

ELAZIĞ - 2010

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN _____

Dekan

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Emir DÖNDER _____

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN _____

Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince benden desteklerini esirgemeyen, bilgisinden ve tecrübesinden her zaman yararlandığım, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Bölüm Başkanı Prof. Dr. Emir DÖNDER'e, tezimin yazımı aşamasında destekleriyle her zaman yardımcı olan ve bilgisiyle asistanlık eğitimime büyük katkı sağlayan değerli hocam Endokrinoloji Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Yusuf ÖZKAN'a, tez çalışmama bilgileriyle önemli katkılarda bulunan; Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Bilim Dalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Ramiz ÇOLAK'a ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ahmet AYAR'a, yine çalışmam esnasında büyük desteklerini gördüğüm Fırat Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Yrd. Doç. Dr. Mete ÖZCAN'a, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan Uzman Dr. Tuncay KULOĞLU'na, Biyofizik Anabilim Dalından Doç. Dr. Ramazan BAL'a Fizyoloji Anabilim Dalından Araştırma Görevlisi Dr. Ergül ALÇİN'e, tezimin yazım aşamasında büyük katkıları olan Farmakoloji A.B.D.'dan Uz. Dr. Selçuk İLHAN'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalında görev yapan tüm değerli hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve tüm personele teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca doğduğum günden beri sevgi, ilgi ve dualarıyla her zaman yanımda olan değerli anneme ve babama sonsuz saygılarımı ve şükranlarımı sunarım. Sevgisi ve destekleriyle her zaman yanımda olan sevgili eşim Sinem'e teşekkür ederim. Eşim ve oğlum Yiğit'le tüm güzelliklere...

ÖZET

Diabetes mellitus (DM), insülin eksikliği ya da insülin etkinliği veya her ikisinin bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkan; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklara neden olan kronik hiperglisemi olarak tanımlanır. DM, kronik komplikasyonlarla seyreden bir hastalıktır. Ayak amputasyonları gibi ciddi problemlere neden olan ve hastada yaşam kalitesini olumsuz etkileyen diyabetik nöropati, diyabetin kronik komplikasyonlarından biridir.

Çalışmada, 75 adet üç haftalık erkek fareler kullanıldı. Birinci grup sağlıklı kontrol grubu (n=15) olarak belirlendi. Daha sonra streptozosin (STZ) ile diyabet indüklenmiş farelerde indüksiyonu takiben (yaklaşık 4. hafta) diyabetik hayvanlar alt gruplara bölündü. Birinci grup: Sağlıklı kontrol grubu, İkinci grup: Diyabetik kontrol grubu (spinorfin çözücüsü verilecek grup) (n=15), Üçüncü grup: DM+SP0.1 grubu (0.1 mg/kg Spinorfin uygulanacak grup) (n=15), Dördüncü grup: DM+SP1 grubu (1mg/kg Spinorfin uygulanacak grup) (n=15) ve Beşinci grup: DM+SP5 grubu (5mg/kg Spinorfin uygulanacak grup) (n=15) farelerden oluşturuldu.

Streptozosin uygulanan gruplarda diyabetik nöropati yapabilecek ölçüde hiperglisemi gelişmiştir. Nöropati gelişmesi için gerekli süre tamamlanmıştır.

Diyabetik kontrol grubu ile sağlıklı kontrol grubu ağrı eşiği değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmıştır ($P<0.05$). Bu sonuç nöropati gelişimi açısından anlamlı kabul edilmiştir ($P<0.05$).

DM+SP0.1 ve DM+SP1 gruplarında ağrı eşiği değerleri, diyabetik kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($P>0.05$).

DM+SP5 grubunda 30. ve 45.dk'larda bakılan ağrı eşiği değerleri antinosiseptif etki için istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($P<0.05$).

Bu çalışmada diyabetik farelerde ağrılı nöropatinin akut antinosiseptif tedavisinde spinorfinin 5mg/kg veya daha yüksek dozlarda ve intraperitoneal uygulamalarda etkili olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik nöropati, hot plate, spinorfin

ABSTRACT

INVESTIGATING THE EFFECTS OF SPINORPHIN ON PAINFUL DIABETIC NEUROPATHY AN IN VIVO BEHAVIORAL STUDY

Diabetes mellitus (DM) is defined as chronic hyperglycemia due to insulin insufficiency, functional insulin disorders or both which causes disorders of carbohydrate, lipid and protein metabolism. DM is a disease which is associated with chronic complications. Diabetic neuropathy is a chronic complication of DM that cause serious problems such as foot amputations, which negatively affects the quality of life in patients.

In this study, we investigated the effect of spinorphin on painful diabetic neuropathy in streptozosin (STZ) induced diabetic mice.

75 three weeks old male mice were used in this study. Following induction of diabetes in mice induced by STZ (nearly 4 weeks); Group one: Healthy control group (n=15). Group two: Diabetic control group (the group that spinorphin solver will be administered) (n=15). Group three: group DM+SP0.1 (the group that spinorphin solver will be administered 0.1 mg/kg). Group four: group DM+SP1 (the group that spinorphin solver will be administered 1mg/kg) (n=15). Group five: group DM+SP5 (the group that spinorphin solver will be administered 5 mg/kg) (n=15).

Hyperglycemia levels which causes diabetic neuropathy, had been obtained in groups that STZ administered. Enough time for neuropathy progression had passed.

When the Diabetic control group compared with Healthy control group, statistically significant difference was found in terms of pain threshold ($P < 0.05$). This result is admission for development neuropathy significant.

Pain threshold values in DM+SP0.1 and DM+SP1 groups were not statistically significantly different in comparison to diabetic control groups ($P > 0.05$).

In DM+SP5 group, in 30 th and 45 th minutes pain threshold values for antinociceptive effect were statistically significantly different ($P < 0.05$).

In the study, we determined that spinorphine with dosage ≥ 5 mg/kg and intraperitoneal route in diabetic mice is effective in the acute antinociceptive treatment of painful neuropathy.

Key words: Diabetic neuropathy, Hot plate, spinorphine

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1.GİRİŞ	1
1.1.Diabetes Mellitus	1
1.1.1.Tanım	1
1.1.2.Epidemiyoloji	1
1.1.3. Tanı	2
1.1.4. Diabetes Mellitus Sınıflaması	3
1.1.5. Tip 1 Diabetes Mellitus	6
1.1.5.1. Tip 1 Diabetes Mellitus Patogenezi	6
1.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus	7
1.1.6.1. Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi	7
1.1.7. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları	7
1.1.8. Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonların Mekanizmaları	9
1.1.8.1. Vasküler Morfoloji ve Fonksiyon Değişiklikleri	9
1.1.8.1.1. Genel Vasküler Değişiklikler	9
1.1.8.1.1.1. Vasküler Hücrelerin Apoptozisi ve Büyümesi	9
1.1.8.1.1.2. Bazal Membran ve Ekstrasellüler Matriks	10
1.1.8.1.1.3. Endotel Fonksiyonu	10
1.1.8.1.2. Doku Spesifik Vasküler Değişiklikler	11
1.1.8.1.2.1. Retinadaki Vasküler Değişiklikler	11
1.1.8.1.2.2. Diyabette Renal Vasküler Yapılar	11
1.1.8.1.2.3. Kalpteki Mikrovasküler Değişiklikler	11
1.1.8.2. Diyabette Mikrovasküler Patolojinin Mekanizmaları	12
1.1.8.2.1. Sistemik Faktörlerin Neden Olduğu Lokal Değişiklikler	12

1.1.8.2.1.1. Hipertansiyon	12
1.2. Diyabetik Nöropati	12
1.2.1. Diyabetik Nöropatinin (DN) Tanımı	12
1.2.2. Diyabetik Nöropati Epidemiyolojisi	13
1.2.3. Diyabetik Nöropatinin Etiyopatogenezi	13
1.2.3.1. Hipergliseminin Diyabetik Polinöropati Patogenezindeki Rolü	15
1.2.3.2. Diyabetik Polinöropati Patogenezinde Polyol Yolu Aktivasyonu	15
1.2.3.3. Diyabetik Nöropatide Nörotrofik Faktörler	16
1.2.3.4. Diyabetik Nöropatide Vasküler Hipotezler	17
1.2.3.5. Diyabetik Nöropatide Otoimmünite	18
1.2.3.6. Proteinlerin Nonenzimatik Glukozilasyonu ve AGE oluşumu	18
1.2.3.7. Diyabetik Polinöropatide Glukoz Otooksidasyonu	18
1.2.4. Diyabetik Nöropatinin Sınıflandırılması	18
1.2.5. Diyabetik Nöropati Kliniği	18
1.2.5.1. Distal simetrik polinöropatiler	20
1.2.5.2. Proksimal diyabetik nöropati (diyabetik amyotrofi, femoral nöropati)	21
1.2.5.3. Trunkal monöropati (radikülopati)	21
1.2.5.4. Kraniyal nöropatiler	21
1.2.5.5. Tuzak nöropatileri	21
1.2.5.6. İzole Periferik Sinir Nöropatileri	22
1.2.5.7. Otonom nöropati	22
1.2.6. Diyabetik Nöropatide Tanı ve Ayırıcı Tanı	23
1.2.6.1. Klinik Ölçümler	24
1.2.6.2. Elektrodiagnostik Ölçümler	24
1.2.6.3. Morfolojik ve Biyokimyasal Ölçümler	25
1.2.6.4. Kantitatif Duysal Test	26
1.2.7. Diyabetik Nöropatide Tedavi	26
1.2.7.1. Kan Şekeri (KŞ) Regülasyonu	26
1.2.7.2. Beslenme Tedavisi	26
1.2.7.3. Spinorfin Tedavisi	26
1.2.7.4. Aldoz Redüktaz İnhibitörleri (ARI'ler)	27

1.2.7.5. Alfa-Lipoik Asit	27
1.2.7.6. Myo-İnozitol	27
1.2.7.7. Gamma-Linoleik asit (GLA)	27
1.2.7.8. AGE İnhibitörleri (Aminoguanidin)	28
1.2.7.9. Protein Kinaz C (PKC) İnhibitörleri	28
1.2.7.10. İnsan İntravenöz İmmünoglobulini	28
1.2.7.11. Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF)	28
1.2.7.12. Antikonvülzanlar	29
1.2.7.12.1. Gabapentin	29
1.2.7.12.2. Pregabalin	29
1.2.7.13. Trisiklik Antidepresanlar	29
1.2.7.14. Pankreas Transplantasyonu	30
1.2.7.15. Diğer Tedaviler	30
1.3. Ağrı	30
1.3.1. Ağrı Tipleri ve Özellikleri	31
1.3.1.1. Nosisseptif Ağrı	31
1.3.1.2. Nöropatik Ağrı	31
1.4. Diyabetik Ratlarda Ağrılı Nöropati	32
1.5. Deneysel Ağrı Modelleri	33
2. GEREÇ VE YÖNTEM	34
2.1. Deney Hayvanları	34
2.2. Deneysel Uygulamalar	35
2.3. Diyabet indüksiyonu	35
2.4. Gruplar	35
2.5. Hot Plate Testi	36
2.6. Diyabetik Farelerde Hot Plate Testi	37
2.7. İstatistiksel Metod	38
3. BULGULAR	39
3.1. Kan Şekeri Ölçümleri	39
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	43
5. KAYNAKLAR	48
6. ÖZGEÇMİŞ	63

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Diabetes Mellitus'un tanı kriterleri	2
Tablo 2. Glukoz Toleransının Sınıflaması	3
Tablo 3. Diyabetik nöropatide olası sorumlu mekanizmalar	14
Tablo 4. Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması	19
Tablo 5. Nöropati Semptom skorlaması	25
Tablo 6. Nöropati Sekel ve Bozukluk Skoru	25
Tablo 7. Deney hayvanlarına verilen yemin bileşimi	34
Tablo 8. Diyabetik farelerin haftalık ortalama kan şekeri değerleri	39
Tablo 9. Hot-plate testi uygulanan KONTROL, DM, DM+SP0.1, DM+SP1, DM+SP5 grubu farelerin ağrı eşiği değerleri	42

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Polyol yolunun şeması	15
Şekil 2. Duyusal nöron tipleri	32
Şekil 3. Harvard hot plate analjezimetresi (Edenbridge İngiltere)	37
Şekil 4. Sağlıklı kontrol grubuyla diyabetik kontrol grubunun ağrı eşiği değerlerinin karşılaştırılması	40
Şekil 5. DM+SP5 grubunun ağrı eşiği değerlerinin karşılaştırılması	41

KISALTMALAR LİSTESİ

ADA	: Amerikan Diyabet Cemiyeti
AGE	: Advanced Glikosylation End Product
AIDS	: Edinsel İmmun Yetmezlik Sendromu
AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
Akt	: Protein Kinaz B
ALADIN	: Alfa Lipoic Asit In Diabetic Neuropathy
ARİ	: Aldoz Redüktaz İnhibitörleri
BDNF	: Beyin-derived Nörotrofik Faktör
CAM P-Selektin	: Cell Adhesion Molekül P-Selektin
CGrP	: Kalsitonin Geni ilişkili Peptid
COX	: Siklooksijenaz X
DAG	: Diaçilgliserol
DM	: Diabetes Mellitus
DN	: Diyabetik Nöropati
DPP III	: Dipeptidil Peptidaz III
DRG	: Dorsal Root Ganglion
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DTR	: Derin Tendon Refleksi
EMG	: Elektromiyelografi
EPO	: Evening Primrose Oil- Cuha Yağı
FGF	: Fibroblast Growth Faktör
FÜDAM	: Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi
GABA	: Gama Amino Bütirik Asit
GAD	: Glutamik Asit Dekarboksilaz
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GH	: Growth Hormon
GİP	: Gastrik İnhibitör Peptid
GLA	: Gamma Linoleik Asit
Gli	: Glisin
GLP	: Glukagon Benzeri Peptid

Glu	: Glutamat
GLUT	: Glukoz Taşıyıcı Protein
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HLA	: Human Leukocyt Antigen
IA₂	: Tirozin Fosfataz
IAPS	: Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği
ICA	: Adacık Hücre Antijeni
IDDM	: İnsüline Bağımlı Diabetes Mellitus
IFG	: Bozulmuş Açlık Glisemisi
Ig	: İmmüoglobülin
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
IL	: İnterlökin
İP	: İnterperitoneal
İV	: İntervenöz
KİDP	: Kronik Demiyelinizan Polinöropati
LANSS	: Leeds Assesment of Neuropathic Symthoms and Signs
Leu	: Lösin
Met	: Metiyonin
MMP	: Metalloproteinazlar
MODY	: Maturity Onset Diabetes of The Young
NADH	: İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	: İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NDS	: Nöropati Bozukluk Skoru
Na-K ATP az	: Sodyum- Potasyum Adenozidin Trifosfataz
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NK	: Natural Killer
NMDA	: N-Metil-D-Aspartat
NO	: Nitrik Oksit
NSS	: Nöropati Semptom Skoru
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PDGF	: Platelet-Derived Growth Faktör

PGE₂	: Prostaglandin E2
Phe	: Fenilalanin
PKC	: Protein Kinaz-C
PMNL	: Polimorfnükeer lökosit
PNP	: Periferik Nöropati
Pro	: Prolin
SP	: Spinorfin
STZ	: Streptozosin
TGFβ	: Transforming Growth Faktör Beta
Thr	: Treonin
TNF-Alfa	: Tümör Nekroz Faktör Alfa
Trk	: Tirozin Kinaz
Trp	: Triptofan
TRPV	: Transient Receptor Potential Vanilloid
TÜRDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
Tyr	: Tirozin
Val	: Valin
VEGF	: Vasküler Endotel Büyüme Faktörü
VAS	: Visual Analog Scala

1.GİRİŞ

1.1.Diabetes Mellitus

1.1.1.Tanım

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

Diabetes mellitus klinik olarak polidipsi, poliüri, polifaji ve kilo kaybı gibi klinik belirtiler ile ortaya çıkar. Ağır formlarında tedavi edilmediğinde stupor, koma hatta ölüme neden olabilen ketoasidosis ya da nonketotik hiperosmolar komayla seyredebilmektedir. Tip 2 DM'da olduğu gibi çoğunlukla semptomlar hafif seyretmekte olup, bazen hiçbir semptom da görülmeyebilir. Patolojik fonksiyon değişikliklerine neden olan hiperglisemi, DM tanısı konulmadan uzun süre önce mevcut olabilir. Kimi zamanda retinopati, nöropati, nefropati gibi komplikasyonları ile karşımıza gelir (1-3). Bazı durumlarda diyabet, gestasyonel diabetes mellitus (GDM) veya gebelikte görülen glukoz intoleransı gibi örneklerde olduğu gibi kolaylıkla fark edilebilir.

Diyabet gelişiminde çeşitli patogenetik mekanizmalar rol oynar. Bunlar mutlak insülin eksikliğine yol açan pankreas β hücre harabiyeti ve insülin direncine yol açan diğer nedenlerdir. Karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasındaki anormallikler, insülin eksikliği ve duyarlılığında azalma sonucu insülinin hedef dokulardaki etkisinin yokluğuna bağlıdır. Bugün artık anlaşılmıştır ki diabetes mellitus, glukoz intoleransının ortak payda olduğu genetik ve klinik olarak heterojen bir grup bozukluğu içermektedir (2).

1.1.2.Epidemiyoloji

Diabetes mellitusun tanınması, tedavi programlarının belirlenmesi, erken dönemde tanı konulabilmesi ve bu konuda toplumsal sağlık politikalarının oluşturulabilmesi için hastalığın epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi şarttır (4).

Hastalık ilk yıllarda genellikle asemptomatik seyrettiğinden, gelişmiş ülkelerde bile diyabetiklerin bilinmeyen diyabetlilere oranı 2/1'dir. Diyabet sinsi

seyirli bir hastalık olduğundan prevalansının saptanması da güçlük yaratmaktadır. Hemen hemen tüm toplumlarda görülmesine karşın diyabet prevalansı ırka bağlı olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir (5). Amerika’de 2002 yılında yaklaşık 16 milyon civarında DM hastası mevcut olup bunların %90’ını Tip 2 DM’li hastalar oluşturmaktaymış (6). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün yaptığı çalışmalara göre 100 milyon civarındaki diyabetli sayısının 2010 yılında 200 milyona ve 2015 yılında da 300 milyona ulaşması beklenmektedir (7). Ülkemizde ise 1997-1998 yıllarında yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması (TÜRDEP)’na göre 20-80 yaş aralığında diyabet sıklığı %7.2 olarak bulunmuştur (8).

Tip 2 Diabetes mellitus orta yaş grubunun ve yaşlıların hastalığıdır. Ancak, son yıllarda genç erişkin ve adolesan yaş gruplarında da sıklığı artmaktadır (9, 10).

1.1.3. Tanı

Amerikan Diyabet Birliği’ne (ADA) göre diyabet tanısı, açlık kan şekerinin venöz plazmada ardışık en az iki ölçümde 126 mg/dl veya üzerinde olması ile konur (11). Ayrıca günün herhangi bir saatde açlık ve tokluk durumuna bakılmaksızın venöz plazmada ölçülen kan şekerinin 200 mg/dl’nin üzerinde olması ve buna polidipsi, poliüri, polifaji kilo kaybı gibi diyabet semptomlarının eşlik etmesi de tanı koymak için yeterlidir (11) (Tablo 1).

Açlık plazma glukoz düzeyi 100-126 mg/dl arasında olan hastalarda bozulmuş açlık glisemisi (IFG) söz konusu olup, bu hastalar Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) yapılarak DM açısından değerlendirilmelidir. Oral Glukoz Tolerans Testinin 2. saatinde kan şekerinin 200 mg/dl ve üzerinde olması diyabet tanısı koydurur (Tablo 1).

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

-
1. Diyabete özgü semptomlara ek olarak günün herhangi bir saatinde ölçülen plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl olması.
 2. Açlık plazma glukoz değerinin ≥ 126 mg/dl olması: En az 8 saat, en fazla 14 saatlik açlık sonrası.
 3. Oral glukoz tolerans testi sırasında 2. saat plazma glukoz düzeyinin ≥ 200 mg/dl olması.
-

Bozulmuş açlık glisemisi (IFG), 1997'de ADA tarafından tanımlandı. Bununla eş zamanlı olarak, diyabetin tanısı için açlık plazma glukoz konsantrasyonu 126 mg/dL (≥ 7.0 mmol/L)'ye düşürüldü. IFG için, açlık plazma glukoz konsantrasyonu 110-125 mg/dL (6, 1-7 mmol L) olarak belirlendi, fakat 2003'de 100-125 mg/dL (5, 6-7 mmol/L) olarak değiştirildi (Tablo 2).

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

Açlık Plazma Glukozu

Normal <100 mg/dl

Bozulmuş açlık glukozu ≥ 100 mg/dl ve <126 mg/dl

Diyabet ≥ 126 mg/dl

OGTT sırasında 2. saat plazma glukozu

Normal <140 mg/dl

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

Diyabet ≥ 200 mg/dl

* ADA; American Diabetes Association, OGTT; Oral Glukoz Tolerans Testi, IGF; Impaired Glucose Tolerance.

Eğer bir hastada ağz kuruluğu, polidipsi, poliüri, açıklanamayan kilo kaybı, uykuya meyil veya koma ve glukozüri varsa diyabet teşhisi, açlık hiperglisemisinin gösterilmesiyle konabilir. Eğer açlık glukoz konsantrasyonu diyabet için tanısal birimler içinde ise teşhis için OGTT yapılmasına gerek yoktur. Bireyler arası farklılık veya tam olmayan bir açlık yanlış tanı ile sonuçlanabilir. Eğer hasta asemptomatik veya minimal semptom varsa ve açlık kan veya plazma glukoz konsantrasyonları tanısal değilse, diyabet tanısının konması veya dışlanması için OGTT yapılması gerekli olur (11).

1.1.4. Diabetes Mellitus Sınıflaması

Dünya sağlık örgütü (DSÖ), 1985 yılında diyabet hastalığını insüline bağımlı diyabet (IDDM) ve insüline bağımlı olmayan diyabet olarak ayırmış ve klinik bir sınıflama yapmıştır. Ancak bu sınıflamanın sınırlayıcı yönleri söz konusuydu. Çünkü

diyabet heterojen bir hastalıktır; İki sınıf arasında ve kendi içlerinde etiyolojik ve fenotipik farklılıklar söz konusudur.

1997 yılında ADA etiyolojik bir sınıflama yaparak Tip 1 ve Tip 2 diyabet sınıflamasını önermiştir (12).

Etiyolojik Sınıflama

Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (ADA 1997)

I-Tip 1 Diyabet: (Beta hücre yıkımı, çoğunlukla mutlak insülin eksikliği)

A: immünolojik

B: idiyopatik

II- Tip 2 Diyabet: İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu neden olabilir.

III- Diğer Spesifik Tipler

A: Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt

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

2- Kromozom 7, glikokinaz, (MODY 2)

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

4- Mitokondriyal DNA

5- Diğerleri

B: İnsülin etkisinde genetik defekt

1-Tip A insülin rezistansı

2- Leprechaunizm

3- Rabson-Mendelhall sendromu

4- Lipoatrofik diyabet

5- Diğerleri

C: Ekzokrin pankreas hastalıkları

1- Pankreatit

2- Travma /pankreatektomi

3- Neoplazm

4- Kistik fibrozis

5- Hemakromatozis

6- Fibrokalküloz pankreas

7- Diğerleri

D: Endokrinopati

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

E: Enfeksiyonlar

- 1- Konjenital rubella
- 2- Sitomegalovirus
- 3- Diğerleri

F: İmmün diyabetin bilinmeyen formları

- 1- Stiff-man sendromu
- 2- Anti- insülin antikoru
- 3- Diğerleri

G: İlaç ya da kimyasallara bağlı

- 1- Pentamidin
- 2- Nikotinic asit
- 3- Glikokortikoidler
- 4- Tiroid hormonu
- 5- Diazoksit
- 6- Beta adrenerjik agonistler
- 7- Tiazidler
- 8- Dilantin
- 9- Alfa- interferon
- 10- Diğerleri

H: Diyabetle bazen birlikteliği olan genetik sendromlar

- 1- Down sendromu
- 2- Klinefelter sendromu
- 3- Turner sendromu
- 4- Wolfram sendromu
- 5- Friedreich ataksisi

- 6- Huntington koreası
- 7- Laurence-Moon-Biedl sendromu
- 8- Miyotonik distrofi
- 9- Porfıria
- 10- Prader-Willi sendromu
- 11- Diğerleri

IV: Gestasyonel diyabet

1.1.5. Tip 1 Diabetes Mellitus

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

1.1.5.1. Tip 1 Diabetes Mellitus Patogenezi

a) Genetik Faktörler: Tip 1 diyabette genetik faktörlerin öneminin bilinmesine karşın spesifik bir genetik geçiş şekli tespit edilememiştir. Tip 1 diyabetlilerin kardeşlerinde, diyabet sıklığı genel popülasyona göre yaklaşık 15 kat daha fazladır. Tip 1 diyabetli vakalarda otoantikolar %90'ın üzerinde pozitifdir ve genetik olarak, %90'ı DR3 veya DR4, %30-50'si ise DR3 ve DR4 geni taşırlar (15-19).

b) Beta Hücre İmmüntoleransının Bozulmasına Neden Çevresel Faktörler: Beta hücrelerinde immün toleransın bozulmasına ve otoimmünitenin aktivasyonuna neden olan etkenlerin başında virüsler, toksinler ve bazı gıda maddeleri gelir (15-19).

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

d) İnsülitis ve Beta Hücre Ölümü: Geç faz immün aktif dönemde, inflamasyon ve mononükleer hücre infiltrasyonu süreci insülitis olarak nitelendirilir. Adacıkları önce makrofajlar CD8 sitotoksik T lenfositleri daha sonra CD4 lenfositleri TH1, NK (Natural Killer) hücreleri ve B lenfositleri infiltre eder ve hasara uğratar. Hasar, hastalığın başlangıç yaşı küçük olanlarda, puberte döneminde, sekonder infeksiyonlarda ve kız çocuklarında daha hızlıdır (15- 19).

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

1.1.6. Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diyabetliler, tüm diyabetiklerin ortalama %85'ini oluşturmaktadır (19). Uzun sürebilen asemptomatik bir dönem çoğunlukla mevcuttur. Yakınmalar genellikle 45 yaş civarında başlar. İlk tanı konulduğunda kronik komplikasyonlar çoğu zaman vardır (1, 3).

1.1.6.1. Tip 2 Diabetes Mellitus Patogenezi

Tip 2 diyabet patogenezinde beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin direnci ve hepatik glukoz üretimi artışı gibi üç ana metabolik bozukluk rol oynar (1-4). Primer defekt olarak insülin direnci ve /veya insülin eksikliği ön plandadır (1, 2).

Tip 2 diyabette primer patolojinin beta hücre fonksiyon bozukluğu veya insülin direnci olmasında yaş, etnik farklılıklar, obezite ve diyabetin heterojenitesinin kısmen de olsa belirleyici olduğu ileri sürülmektedir (20). Tip 2 diyabetin çoğu formları genetik yükünlük ile ilişkilidir. Son yıllarda bunlara eklenen dördüncü bir görüş, primer defektin hiperinsülinemi olduğu ve insülin direncinin hiperinsülinemiye bağlı olarak oluştuğu hipotezidir. Hiperinsülineminin nonoksidatif glukoz kullanımını veya glikojen sentezini bozarak tip 2 diyabette olduğu gibi insülin direncine yol açabileceği ileri sürülmektedir (21, 22).

1.1.7. Diabetes Mellitus'un Komplikasyonları

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

A) Akut (Metabolik) Komplikasyonlar:

- Diyabetik ketoasidoz
- Hiperosmolor non-ketotik koma
- Hipoglisemi koması

B) Kronik (Dejeneratif) Komplikasyonlar:

1) Makrovasküler komplikasyonlar:

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

2) Mikrovasküler Komplikasyonlar:

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nöropati

3) Diğer Kronik Komplikasyonlar:

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

Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) çalışmasının sonuçları ve deneysel çalışmalar, iyi bir glukoz kontrolünün diyabetin komplikasyonlarını azaltıcı etkisinin olduğunu göstermiştir. Uzun süreli olarak HbA1C düzeylerinin %7.1'in altında seyretmesi retinopati, nöropati ve nefropati gelişimini %50-70 oranında azaltmıştır. Bu değer makrovasküler komplikasyonların gelişmemesi yönünden de yararlı olmaktadır (24).

Kronik hiperglisemi sonucunda oluşan değişiklikler:

A. Biyokimyasal değişiklikler

1. Polyol yolunun işletilmesi
2. Glikasyon/oksidasyon
3. Protein kinaz C aktivasyonu
4. Gen ekspresyonunun değişmesi

B. Fonksiyonel değişiklikler

1. Sinir iletiminin bozulması
2. Glomerüler filtrasyonun değişmesi
3. Kapiller sızma
4. Büyüme faktörlerinin artması
5. Lipoprotein metabolizmasında değişiklik

C. Organ değişiklikleri

1. Akson yapısında bozulma
2. Glomerüler yapıda bozulma
3. Matriks değişimi

4. İntimal proliferasyon
5. Endotelde değişiklikler

D. Kliniksel yansıma

1. Anjiyopati, retinopati, nefropati, nöropati
2. Deri değişiklikleri ve infeksiyona eğilim
3. Aterosklerozis

Kronik hipergliseminin bu sonuçlara yol açmasında ilk basamak glukozillenmiş son ürünlerin (advanced glycation end products-AGEs) artışı önemli rol almaktadır. Oksidasyon ve glikasyon reaksiyonu sürdükçe yüksek derecede reaktif karbonil gruplarının oluşması irreversibl hale gelir. Yani inaktif metabolitler oluşamaz (deoksidifikasyon kaybı). Glukoz alımı insüline bağımlı olan dokularda (lens, nöron, endotel) ise ancak glukoz sorbitole dönüştürülerek enerji için kullanılabilirdiğinden polyol yolunun aktivitesi artar. Protein kinaz C, glukoz fosforilasyonunun anahtar enzimlerinden biridir. Yüksek glukoz konsantrasyonunda retina endotel hücrelerinde ve renal glomerulusta artmış, nöronda azalmış olarak bulunur. Protein kinaz C aktivitesi doku proliferasyonu ve anjiyogeneze yol açar. Kronik hiperglisemi sonucu oluşan AGE proteinleri arter duvarındaki kalınlaşmadan sorumludur. Bu AGE'ler ve lipoproteinler arteryel duvardan immobilize olur ve köpük hücrelere taşınır. Interlökin-1, TNF, PDGF, IGF-1 birlikte intimal kalınlaşma, kollagen sentezinde artma aterosklerozun erken değişikliklerini başlatırlar (25, 26).

1.1.8. Diyabetik Mikrovasküler Komplikasyonların Mekanizmaları

1.1.8.1. Vasküler Morfoloji ve Fonksiyon Değişiklikleri

1.1.8.1.1. Genel Vasküler Değişiklikler

1.1.8.1.1.1. Vasküler Hücrelerin Apoptozisi ve Büyümesi

Proliferatif retinopatide endotelial hücrelerin büyümesi açıktır, fakat diyabetik nefropati veya diyabetik kalbin mikro damarlarında endotelial hücrelerin kaybı gözlenmiştir. Retinal mikrovasküler yapıların konsantrik hücreleri, retinal kapiller perisitler, diyabetik retinopatide kaybedilir, fakat vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu aterosklerotik lezyonlarda artar. Diyabetik hastaların retinal kapillerlerinde apoptotik yollar, endotel hücrelerinden ziyade perisitlerde aktive olurlar (27, 28). Perisitlerdeki apoptozise galaktoz, yüksek glukoz konsantrasyonu ve ilerlemiş glukozilasyon son ürünleri (AGEs) ile beslenme neden

olabilir (29, 30). Diyabetik hastaların kalp biyopsi örneklerinde endotel hücrelerinin ve kardiyomyositlerin apoptozisi birkaç kat artmıştır (31).

1.1.8.1.1.2. Bazal Membran ve Ekstrasellüler Matriks

Diyabetik mikroanjiopati içindeki bir klasik morfolojik bulgu, bazal membranın kalınlaşmasıdır (32). Bazal membran, doku bütünlüğünü korur, proliferasyon gibi hücre fonksiyonları değiştirir ve filtrasyon bariyeri oluşturur. Bazal membran böbrekteki glomerüllerde, Bowman kapsülünün epitelyal hücreleri ve kapillerlerin endotel hücreleri arasına yerleşir. Bazal membran retinada, kapiller endotel hücreleri ve perisitleri ayırır. Bazal membranın kimyasal bileşenleri, kollojenler öncelikle tip-IV, kandroitin, heparin sülfat, proteoglikanlar ve laminin gibi çeşitli glikoproteinlerdir (33-35). Retinadaki kapiller bazal membran, yaşla birlikte kalınlaşır (36), fakat diyabetik hastalarda ve diyabetik hayvan modellerinde hızlanan oranda kalınlaşır (37). Böbreklerde ekstrasellüler matriks artışı, glomeruler bazal membran kalınlaşması, mezangium genişlemesi ve tubulointerstisyel fibrozis gibi aşıkardır (35). Diyabetlilerde aşırı tespit edilmiş birçok ekstrasellüler proteinler, normal mezangium ve bazal membranın parçalarıdır. Kollojen tip IV ve fibronektin diyabetlilerde aşırı salgılanmaktadır (35).

Glomerüllerde üretimi artan diğer önemli mediatörler anjiotensin (AT)-II, transforming growth faktör- β (TGF β) ve bağ doku büyüme faktörü (Connective Tissue Growth Factor, CTGF)'dür (35). MMP'lerin mRNA salınımı diyabetiklerde ve diyabetik hayvan modellerinde azalmıştır (35). MMP plazmin tarafından veya MMP2 varlığında membran tip MMP1 tarafından aktive edilir. Diyabetiklerde plazminin ve membran tip MMP1 aktivitesi azalmıştır (38). Ayrıca MMP1'in doku inhibitör düzeyi diyabetik hastalarda artmıştır (39).

1.1.8.1.1.3. Endotel Fonksiyonu

Diyabetin her iki tipinde de endotel bağımlı vazodilatasyon azalır. Artmış glukoz kontrastrasyonu ile ilişkili kısa periyotlardan sonra endotel disfonksiyonu görülebilir. Yüksek glukoz konsantrasyonundan altı saat sonra, tavşandan elde edilen aort damarında (40) ve sağlıklı insanlarda endotel bağımlı vazorelaksasyon azalır (41).

Nitrik oksid (NO), endotel bağımlı vazodilatasyonun önemli bir mediatörüdür. Diyabetiklerde, NO bağımlı kan akışının azalması sonucunda, retinal kan akımında da düşüş olabildiği gözlemlenmiştir. Erken streptozosin bağımlı diyabette, vasküler sızıntı, artan NO üretimine bağlı olarak ortaya çıkar (42-44).

1.1.8.1.2. Doku Spesifik Vasküler Değişiklikler

1.1.8.1.2.1. Retinadaki Vasküler Değişiklikler

Endüstrileşmiş toplumlarda, diyabetik retinopati, körlüğün başta gelen nedenlerindendir (45). Retinal mikrodamarların yapısındaki ve fonksiyonundaki patolojik değişimler, diyabetik retinopatinin en büyük nedeni olarak kabul edilir (46, 47). Kapiller bazal membranın kalınlaşmasını içeren yapısal değişiklikler, damar geçirgenliğini, retinal perisitlerin kaybını ve kapiller mikroanevrizmaların oluşumunu artırır. Bu yapısal değişikliklere retinal kan akışındaki azalma, kapiller oklüzyon, anjiogenezis, hemoraji, fibrotik doku oluşumu, retinal ayrılma eşlik eder. Bu olaylar tam veya kısmi görme kaybına neden olabilirler (46).

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

1.1.8.1.2.2. Diyabette Renal Vasküler Yapılar

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

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

1.1.8.1.2.3. Kalpteki Mikrovasküler Değişiklikler

Koroner arterler diyabetli hastalarda en fazla ve en ağır şekilde etkilenen damarlardır. Büyük damarlara ait değişiklikler, diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlardan çok farklı değildir. Fakat daha erken yaşlarda başlar ve daha sık görülür. Diyabetik hastalarda büyük damar hastalığı normal popülasyondan 2-3 misli daha fazla görülür. Bu risk, 40-60 yaşları arasında %35-45 iken 60 yaşından sonra

%60'ın üzerine çıkar. Erişkin diyabetlilerin %65-75'i kalp veya büyük damar hastalığının nedeniyle ölmektedirler. Bu oran diyabetli olmayanlarda %50-55 civarındadır. (61-64).

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

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

1.1.8.2. Diyabette Mikrovasküler Patolojinin Mekanizmaları

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

1.1.8.2.1. Sistemik Faktörlerin Neden Olduğu Lokal Değişiklikler

1.1.8.2.1.1. Hipertansiyon

Mikrovasküler disfonksiyon ve patoloji hipertansiyonu başlatabilir. Diyabetlilerde gözlenen glomeruler hiperfiltrasyon sistemik hipertansiyona neden olabilir. Ayrıca Hipertansiyonun kendisi de mikrovasküler komplikasyonların gelişimine neden olabilir (73).

1.2. Diyabetik Nöropati

1.2.1. Diyabetik Nöropatinin (DN) Tanımı

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

Uzun sürede (kan şekerinin düzenlenme düzeyine de bağlı olarak) hastaların yaklaşık yarısında nöropati gelişmektedir Nöropati nadiren ölüme yol açar, ancak

morbiditenin en önemli nedenidir. Ağrılı diyabetik nöropati gelişmiş ülkelerdeki en sık nöropati nedenidir ve nontravmatik amputasyonların %50-75'inden sorumludur. Diyabetik ayak sorunlarının etyolojisinde en önemli nedendir (76).

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

1.2.2. Diyabetik Nöropati Epidemiyolojisi

Diyabetik nöropatinin gerçek prevalansı çok değişken bildirilmiştir (%10-90). Tip 1 diyabetiklerde %1.4, Tip 2 diyabetiklerde ise yaklaşık olarak %14.1 oranında görölmektedir. Yapılan birçok prospektif çalışma nöropati prevalansının hastalığın süresiyle arttığını göstermiştir. Her iki cinsi eşit olarak etkiler. Tip 1 ve Tip 2 diyabetiklerde simetrik nöropatinin prevalansı benzer iken, fokal sendromlar Tip 2 diyabetlilerde daha sık görülür (78).

1.2.3. Diyabetik Nöropatinin Etiyopatogenezi

Diyabetik nöropatinin klinik olarak tanımlanması 19. yüzyılın ikinci yarısına dayanmasına rağmen, hastalığın patogenezi ile ilgili bilgilerimiz fokal diyabetik nöropatide beklenmedik bir biçimde inflamatuvar lezyonların saptanması ile ancak çok kısa süre önce birikmeye başlamıştır (79). Diyabetik nöropati patogenezinde birçok mekanizma öne sürölmüştür. Bunlar: direkt sinir hasarı yapan metabolik süreçler, endonöral mikrovasküler hasar, otoimmün inflamasyon ve azalmış nörotrofik destektir (80).

Erken evrelerde küçük sinir lifleri etkilenirken ilerleyen dönemlerde büyük sinir liflerinin tutulumu gözlenir ve histopatolojik verilere ek olarak ileti hızlarında yavaşlama ve vibrasyon eşğinde azalma görülür. Distal lif kaybı bozulmuş glukoz toleransı olan olguların baldırlarından alınan cilt biyopsilerinde de saptanmıştır. Bu evrede uyluk bölgesinin korunmuş olması da sinir uzunluğunun patogenezdaki rolünü desteklemektedir. Erken evrede belirgin lif kaybı başlamadan önce sinir vasküler yapılarında mikroanjiopatik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (82).

Tablo 3'de diyabetik nöropati patogenezinde sorumlu mekanizmalar özetlenmiştir (75, 81).

Tablo 3. Diyabetik nöropatide olası sorumlu mekanizmalar

A. Metabolik etyolojiyi düşündüren bozukluklar

- Sorbitol birikimi
- Hücrelerde serbest radikallerin artışı
- İntraaksonal proteinlerin sentez ve taşınma hızında düşme
- Nöron hücresi Na-K ATP az' ında azalma
- Protein kinaz C aktivasyonu
- Arka kök ganglionuna azalmış aminoasit girişi
- Myelin glikolipid ve aminoasit girişinin azalması
- Periferik sinirde non-enzimatik protein glukozilasyonun artması
- Aşırı glikojen birikimi
- Sinir hipoksisi
- İnozitol-lipid mekanizmasında bozukluk

B. Vasküler etyolojiyi düşündüren bozukluklar

- Bazal membran kalınlaşması
- Endotelial hücre şişmesi ve proliferasyonu
- Tıkayıcı trombüsler
- Kapillerlerin kapanması
- Epinöral damar ateroskleroza
- Azalmış eritrosit yapısı eksikliği

C. Diğerleri

- Artmış sinir ödemi
 - Artmış kan sinir permeabilitesi
 - Azalmış endojen sinir büyüme faktörü
 - İnsülin yetmezliği
-

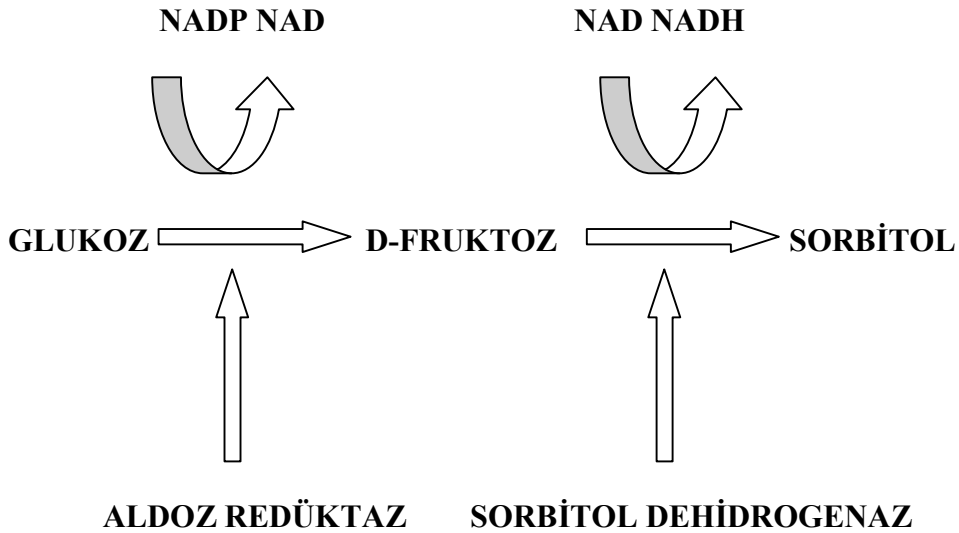
1.2.3.1. Hipergliseminin Diyabetik Polinöropati Patogenezindeki Rolü

Diyabetes control and complications trial (DCCT) isimli klinik çalışma kan şekerini sıkı kontrol altına alan yoğun insülin tedavisinin diyabetik nöropati gelişme riskini 5 yılda %64 oranında azalttığını göstermiştir (83). Bu bulgu kontrolsüz hipergliseminin nöropatiye yol açtığının kuvvetli kanıtıdır. Progresif sinir harabiyeti hiperglisemi süresi ve şiddeti ile ilişkilidir. Streptozosin (STZ) ile diyabet oluşturulan farelerde kötü metabolik kontrol ile 2-3 haftada diffüz distal sinir kaybı ve multipl proksimal sinir infarktları geliştiği gösterilmiştir (84).

Hiperglisemi sonucu sinir hücresi içine giren glukozun artışı ve sinir içinde sodyuma bağlı myoinozitol tutulmasının azalışı, sinir içinde myoinozitol miktarını düşürür. Bunun sonucu diaçil gliserol düzeyi, protein kinaz C (PKC) aktivasyonu ve sodyum-potasyum ATPaz aktivitesi azalır. Bu şekilde hücre içinde sodyum birikmeye başlar, sinir hücresinde ödem, myelinde şişme gelişir, aksoglial aralık açılır, sinirde dejenerasyon meydana gelir. Nöronal kan akımının azalmış, vasküler rezistansın artmış, pO₂ düzeyinin azalmış ve vasküler permeabilitenin artmış olması, hipoksinin nöropatinin gelişiminde etkili olduğunu destekleyen göstergelerdir (85).

1.2.3.2. Diyabetik Polinöropati Patogenezinde Polyol Yolu Aktivasyonu

Şekil 1’de polyol yolu şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1. Polyol yolunun şeması (79).

Hiperglisemi nedeniyle bu yolun aşırı aktivasyonu sonucu glukoz aldolaz redüktaz enzimi tarafından sorbitol ve fruktoza dönüşür. Hücre içinde sorbitol birikimi myoinozitol ve taurinin azalmasına, bu da Na-K ATP'az aktivitesi azalmasına ve sinir ileti hızının düşmesine neden olur (85).

Aldolaz redüktaz enzim aktivitesindeki artışı ile nikotinamid difosfat (NADPH) deposu azalır. NADPH bağımlı diğer enzim aktiviteleri, özellikle glutatyon azalması sonucu endotel hücrelerin oksidatif hasara özellikle hidrojen peroksit duyarlılığı artar. Glukoz transportu için insülin gerektirmeyen bazı dokularda (sinirler, lensler, böbrekler ve kan damarları) hiperglisemi intrasellüler dokuda glukoz artışına neden olabilir. Bu fazla glukoz aldolaz redüktaz enzimi ile bir poliol olan sorbitole ve daha sonra fruktoza metabolize olur. Bu değişiklik iki istenmeyen etkiye sebep olur. Birincisi biriken sorbitol ve fruktoz intrasellüler osmolariteyi artırarak su akımına ve sonunda osmotik hücre hasarına neden olur. Lensin osmotik olarak çekilen su şişme ve opasiteye neden olur. İkinci olarak sorbitol birikimi myoinozitol içeriğinde azalma ve Na/K adenosin trifosfat (ATPaz) da bozulmaya neden olur. Bu mekanizma Schwann hücrelerindeki ve retinal kapillerlerin perisitlerindeki hasardan sorumlu olabilir; periferik nöropati ve mikroanevrizmalara neden olur. Aldolaz redüktaz inhibitörleri uygulayarak diyabetik nöropatiyi tedavi etmeyi amaçlayan çalışmalar yüz güldürücü olmamıştır (86, 87).

1.2.3.3. Diyabetik Nöropatide Nörotrofik Faktörler

İlk nörotrofik faktör olan büyüme faktörü (NGF) Levi-Montalcini, Hamburger ve Cohen tarafından nöronların morfolojik yapılarını korumaları ve büyümelerini araştıran çalışmalarının sonucunda bulunmuştur (88). NGF, hedef organ (nöron) tarafından salgılanmakta ve akson terminalindeki reseptörlerine bağlandıktan sonra retrograd taşıma ile geriye doğru taşınmaktadır (89). Bu sistem diğer endokrinolojik sistemlerden hedef organın aynı zamanda salgılayıcı organ olması nedeniyle farklılık gösterirken daha çok vücut savunma sisteminde görev alan hücreler ile benzerlik göstermektedir (90).

Nörotrofik faktörler iki değişik reseptör üzerinden etki gösterirler; yüksek bağlanma gösterdikleri tirozin kinaz (Trk) reseptörleri ve daha düşük bağlanma gösterdikleri pan-nörotrofik reseptör p75'tir. Trk reseptörleri tirozin kinaz reseptörleridir, dimerlerinde p75 NTR vardır veya yoktur. Trk'ların ligand

aracılığıyla aktivasyonu reseptörün dimerizasyonuna ve farklı rezidülerin fosforilasyonuna neden olur, bu da çeşitli sinyalizasyon yollarının aktivasyonunu sağlar. Bu yolların gelişim sırasında aktivasyonu apoptozisi bloke eder ve hücre yaşamını ve farklılaşmasını sağlar. Yetişkin nöronlarında bu yolların aktivasyonu nöronal yanıt vermeyi ve sinaptik fonksiyonu düzenliyor ve ağrı iletim sisteminde önemli sonuçlara yol açıyor. P75 reseptörü trk'nın yokluğunda sentezlenirse ya da p75 /trkA oranı yüksekse, nörotrofinler yollarını p75 yönüne kaydırır (dNK, NF kB) ve apoptozise neden olur. Sensör nöronların terminallerinde eksprese edilen trk'ları aktive ederek canlıda nörotrofinler hedef dokuda üretilir (91).

Nörotrofik faktörler, sinir hücrelerinde sağkalımı destekleyen ve besleyici etkiler gösteren küçük proteinlerdir. Gelişme esnasında bu faktörlerin hedef hücreler (örneğin iskelet kası hücreleri) ilişkili nöronlara (medulla spinalis nöronları) zarar vermesini önlemede kritik roller oynarlar (95). Bu faktörlerin sinir hücrelerinin "yaşam kalitesini" belirlemede de önemli rollerinin olduğu bilinmektedir. Nörotrofik faktörler, nöronların gelişimini, protein sentezi gibi nöronların gelişim ve fonksiyonları ile alakalı metabolik olayları gerçekleştirmelerini, nörotransmitter sentezleyerek salıverme kapasitelerini kontrol eder. Böylece nörotrofik faktörler kişinin bütün yaşam evresi boyunca nöronal fonksiyonlarını sağlıklı olarak devam ettirmesinde önemli roller oynarlar (94, 95) .

1.2.3.4. Diyabetik Nöropatide Vasküler Hipotezler

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

Sonuç olarak azalmış nöronal kan akımı, artmış olan damar direnci ve bozulmuş vasküler permeabilite ile giden mikrovasküler yetmezlik nöropatide rol alabilir (54).

1.2.3.5. Diyabetik Nöropatide Otoimmünite

Tip 1 diyabette adacık hücre antijenine karşı oluşan otoantikörler hastalığın başından itibaren azalmasına rağmen, nöropatisi olan hastalarda yüksek titrede belirlenmiştir. Bu nedenle diyabetik nöropati etyopatogenezinde otoimmünitenin rolü olduğu düşünülmektedir (98). Diyabetik nöropatili hastalarda IL-6 seviyesi daha yüksek titrelerde bulunmuştur. CAM p-selektin düzeyinin yüksek olması diyabetik nöropatinin gelişme ve prognozu hakkında yol gösterici olabilir. Diyabetik nöropatili hastalarda nöronal rejenerasyonda rol alan laminin beta2 ekspresyonu azalmış bulunmuştur (96, 98).

1.2.3.6. Proteinlerin Nonenzimatik Glukozilasyonu ve AGE oluşumu

Hiperglisemi; kovalent, nonenzimatik glukozilasyon sonucunda proteinlerden ilerlemiş glikasyon son ürünleri olan AGE'lerin oluşmasına neden olur. AGE birikimi ile nitrik oksit aktivitesinde azalma, sitokin ve büyüme faktöründe artış, endotelial disfonksiyon, azalmış sinir kan akımı ve iskemiyle ilişkilidir (96, 97).

1.2.3.7. Diyabetik Polinöropatide Glukoz Otoksidasyonu

Glukoz otoksidasyonu oksidatif stresi artırır. Eser miktardaki serbest demir ve bakır gibi metallerle katalize edilerek reaktif oksijen radikal oluşumuna yol açar (26). Serbest radikaller mikrovasküler hasarla sinir iletiminde yavaşlama yapar (77).

1.2.4. Diyabetik Nöropatinin Sınıflandırılması

2005 yılında Amerikan Diyabet Çalışma grubu tarafından sınıflandırılan diyabetik nöropati, Tablo 4'de gösterilmiştir.

1.2.5. Diyabetik Nöropati Kliniği

Tutulan doku veya organda gelişen disfonksiyon kliniğe yansiyacaktır. En sık görülen yakınma el ve ayaklarda çorap-eldiven tarzında yanma- uyuşma ile kendini gösteren kronik sinsi seyirli nöropatidir.

Nöropatik ağrıya eşlik eden başlıca semptomlar şunlardır:

- Hiperalezi : Normalde ağrılı olan uyarana karşı verilen yanıtın artmasıdır.
- Allodini : Normalde ağrılı olmayan bir uyarının ağrıya neden olmasıdır.
- Hiperestezi : Özel duyarlar haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın artmasıdır.
- Hipoestezi : Özel duyarlar haricinde herhangi bir uyarana karşı duyarlılığın azalmasıdır.

- Dizestezi : Kendiliğinden veya uyarı ile ortaya çıkan anormal bir duydur.
Parestezi : Kendiliğinden veya uyarı ile ortaya çıkan hoş olmayan bir duydur.
Hiperpati : Tekrarlanan uyaranlara karşı eşğin düşerek cevabın artması (99).

Tablo 4. Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması (99)

A. Subklinik nöropati	B. Klinik nöropati
1. Anormal diagnostik testler	1. Yaygın nöropati
a. Sinir ileti hızında azalma	a) Distal simetrik sensorimotor polinöropati (İnce lif nöropatisi, Kalın lif nöropatisi, Karışık tip)
b. Uyarılmış kas veya sinir aksiyon potansiyelinin azalması	b) Otonom nöropati (Anormal pupil fonksiyonu[myozis ve dilatasyon bozuklukları], Lakrimal gland disfonksiyonlar, Kardiyovasküler bozukluklar [Ortostatik hipotansiyon, istirahat taşikardisi, ağrısız miyokard infarktüsü, uzamış QT düzeyine bağlı ani ölüm] Sodomotor fonksiyon bozukluğu, Genitoüriner otonomik nöropati [Mesane fonksiyon bozukluğu, Seksüel fonksiyon bozukluğu], termoregülatör bozukluklar[Azalmış, artmış veya gustator terleme, nöropatik ödem], solunum kontrol bozuklukları)
	c) Gastrointestinal otonomik nöropati (Mide atonisi, Safra kesesi atonisi, Diyabetik ishal, Hipogliseminin varlığından habersizlik, Hipoglisemiye duyarsızlık)
2. Anormal kantitatif duyu testi	2. Fokal nöropati
a) Vibrasyon-dokunma	a) Mononöropati
b) Sıcak-soğuk testi	b) Mononöropati multipleks
	c) Radikülopati (L2, L3, L4 kökleri; diyabetik amyotrofi, T4-T12 kökleri; diyabetik torasik radikülopati, S1 (S2) kökleri, C5-C6 (C7, T1) kökleri)
	d) Kranial nöropati
	e) Pleksopati
3. Anormal otonomik fonksiyon testleri	
a) Sinüs aritmisi	
b) Sodomotor fonksiyonunda azalma	
c) Pupiller latans artması	

1.2.5.1. Distal simetrik polinöropatiler

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

Küçük Lif Nöropatisi (C-Fiber): Küçük lif tutulumunda daha ziyade alt ekstremitelerde ağrı ve pareteziler vardır. Semptomlar geceleri artar ve daha ziyade ayaklarda olur. Ağrı şiddeti ve karakteri farklıdır. Ağrı yanıcı ve kesici olarak tanımlanır. Ağrılar o kadar dayanılmaz olabilir ki hastalarda intihar girişimi yaratabilir. Zedelenen bu sinirlerin tahribatı tam olduğunda bu parateziler kaybolur. DTR ve motor muayeneler normaldir. Etiyolojide nörovasküler dolaşımın bozulmasının yanı sıra belli nöral antijene sahip cilt sinir liflerinde azalma sözkonusudur. Hastalarda termal eşikte ve otonom testlerde gerileme, ayak ülseri riskinde artış, normal EMG, giderek hissizlik, otonom etkilenmeye bağlı terlemede azalma, kuru cilt ve vozomotor bozukluklar nedeniyle soğuk ayak vardır. Ayak ülseri ve gangren en önemli risktir (99, 100).

Büyük Lif Nöropatisi (A Delta Fiber): Hem duyu hem de motor sinirleri tutar. Küçük liflerin aksine bunlar miyelinli olup başparmaktan başlar ve ilk sinapsisleri medulla oblongatadadır. En önce atake olan liflerdir çünkü en uzun olanlardır. Myelinli lifler oldukları için elektromiyogramda subklinik anormallikler saptanır. Kan akımında bozukluk yoktur ve ayaklar sıcaktır. Ayak kemiklerinde osteopeni vardır. Ataksi; düşme eğilimini ve fraktür riskini artırır. Mikst ve otonom tutulumda ağrı-ısı duyusu kaybı, Charcot eklemi, ağrısız mesane retansiyonu ve Argyll-Robertson pupili oluşur (diyabetik psödotabes). DTR'leri azalır. Myelinlidirler ve EMG ile değişiklik fark edilebilir. Diyabetik periferik otonomik nöropati ile birlikte periferik vasküler hastalık, travmatik ayak ülserine yol açar (96).

Çoğu hastada ince ve kalın lif nöropatileri birlikte dir. Kalın lif tutuluşunda daha yüksek, ince lif tutuluşunda daha alçak düzeyde çorap tarzı bir nöropati sözkonusudur. El ve ayak küçük kaslarında atrofi tipiktir (101).

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

Akut veya subakut, gürültülü, sıklıkla asimetric başlangıçla dikkati çeker. Genellikle bir alt ekstremitede, örneğin kalça ya da uylukta şiddetli ağrı ile başlar ve günler içerisinde kuvvetsizlik ve atrofi görülür. İliopsoas, obturator ve adduktor kaslar tutulurken gluteus maksimus ve minimus korunur. Nadiren beraberinde üst ekstremitede de tutulum olur. Akut ağrıyı izleyen proksimal ve distal zaaf ile giden klinik tablo birçok kere kompresif santral radikülopati ile karışır (77).

1.2.5.3. Trunkal monöropati (radikülopati)

Tek taraflı, asimetric olarak sinir kökünün etkilendiği bir sensoriyel nöropatidir. Daha ziyade yaşlı ve uzun süreli diyabetiklerde görülür. Her iki cinste eşit görülür. Genellikle periferik nöropatiyle ilişkilidir ve diyabetik kaşeksiye benzeyebilir. Tutulan kök bölgesindeki hiperestezi nedeniyle akut abdominal veya torasik ağrı ile karışabilir. Zonadaki erken ağrı veya neoplazi ağrılarına benzer. İç organ kökenli ağrılar ve herpes zoster enfeksiyonu ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Gece ağrı artabilir. Ortalama üç ayda düzelir (75).

1.2.5.4. Kraniyal nöropatiler

Akut başlangıçlı 3 ve 6. sinir felçleri genellikle ileri yaşlarda glisemi kontrolü kötü olan hastalarda ortaya çıkar. Genellikle hastaların yarısında ağrı yoktur. En sık 3. Kafa çifti tutulur. Göz çevresinde şiddetli ağrı ile başlar. Ptoz vardır. Diyabetik 3. sinir felcine genellikle pupilla katılmaz ve böylece kranial anevrizmadan ayrılır. 6. sinir daha az, 4. Kafa çifti nadir etkilenir. 7. Kafa çifti tutuluşuna bağlı izole yüz felci olabilir. Nadiren diğer kraniyal sinirlerde tutulabilir. Aylar içerisinde spontan ve tam düzelme gösterirler (99).

1.2.5.5. Tuzak nöropatileri

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

1.2.5.6. İzole Periferik Sinir Nöropatileri

Özellikle ulnar, medyan, radyal, femoral ve bacağın lateral kütan dallarını tutar. Genellikle motor ve sensoriyal tutuluş beraberdir. Özellikle risk altındaki sinirler fibula başında peroneal sinir, dirsekte ulnar sinir, bilekte medyan sinir, bacakta lateral kütan sinir ve peroneal sinirdir. Kraniyal sinir tutuluşundan daha yavaş iyileşirler ama genellikle 6-8 haftada düzelebilirler (99).

1.2.5.7. Otonom nöropati

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

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

Postural hipotansiyon en sık bulgudur. Posture bağlı olarak ortaya çıkan baş dönmesi ve senkopla karakterlidir. Hipovolemi ve sempatoadrenal yetersizlik ortostatik hipotansiyon nedenidir. Ortostatik hipotansiyon ayağa kalkmakla sistolik KB'nın 30 mmHg, diastolik kan basıncı 15 mmHg düşmesidir. Sistolik ve diastolik kan basıncındaki düşmeyi ayakta ani gelişen kompensatuar taşikardi izlemez. Kardiyak sempatik sisteme ait ağır lifleri tutulabileceğinden sessiz myokard enfarktüsü oluşabilir. Otonom nöropatinin en ağır komplikasyonu kardiyak sempatik innervasyondaki bozukluklara bağlı olarak gelişen Q-T mesafesi uzaması sonucu gelişen aritmi ve ani ölümlerdir (103).

Genitoüriner tutulumla atonik mesane, taşma inkontinansı, impotans, ejakülasyon yetersizliği, azalmış vajinal salgılama olur. Diyabetik nöropatisi olan

hastaların %82'inde asemptomatik nörojenik mesane vardır. İmpotans kronik diyabeti olan erkeklerin %75'inde gelişir. Erigent sinirlerin parasempatik liflerindeki harabiyet, bu sinirlerin penis arterlerini dilate ederek penisin korpora kavernoza ve korpus spongiosumunun kanla angorjmanını sağlar, komplet ve irreversibl impotansa neden olur. Libido genelde normaldir (103).

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

Pupillerde otonomik tutulum sonucu miyozis ve ışığa duyarsızlık ile sonuçlanan Argyll-Robertson pupili gelişir. Otonom nöropati gelişen hastalar Metabolik olarak hipoglisemiye algılayamazlar ve bu hastalarda hipoglisemiye yanıtızsızlık sözkonusudur (99, 100).

1.2.6. Diyabetik Nöropatide Tanı ve Ayırıcı Tanı

Diyabetik nöropati tanısı nonspesifik, başka durumlarda da rastlanan özellikleri nedeniyle zordur. Genellikle önce sensoriyal, daha sonra motor tutulumu görülür. Nöropati tanısında dikkatli nörolojik muayene ve tam bir medikal anamnez oldukça önemlidir. Diyabetik nöropatide standardize kriterler geliştirmek için Konsensus Oluşturma Konferansı diyabetik nöropatinin teşhisinde kullanılmak amacıyla aşağıdaki beş ölçümü önermiştir:

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

1.2.6.1. Klinik Ölçümler

Diyabette nörolojik bozukluğun varlığı ya da yokluğunu saptarlar. Nörolojik bozukluğun nöropatik olmayan nedenlerini ekarte ederler. Diyabetik nöropatinin farklı tiplerini ayırt ederler ve sınıflarlar. Progresyonu izler ve araştırma sonuçlarıyla klinik arasında ilişki kurarlar (105).

Klinik kriterler aşağıdakileri içermektedir:

- Genel tıbbi özgeçmiş ve nörolojik özgeçmiş
- Nörolojik muayene: Duysal (ağrı, ince duyu, vibrasyon, pozisyon), motor (normal=0, zayıf=1-4), refleks (var ya da yok)
- Otonom fonksiyonların muayenesi (derin nefeste kalp hızı değişiklikleri, postürel kan basıncı yanıtı).
- Semptomların varlığı ya da yokluğunda orta dereceli bulgular
- Orta derecede semptomların varlığında hafif bulgular

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

1.2.6.2. Elektrodiagnostik Ölçümler

Diyabetik haslalalarda nöropati gelişimini belirlemek için, Nöropati Semptom Skoru (Tablo 5) ve Nöropatik sekel-bozukluk skalası (Tablo 6) kullanılmaktadır. Ayrıca Diyabetik nöropatide elektrodiagnostik ölçümler de sık kullanılmakta olup sinir ileti hızı ve konvansiyonel iğne elektromyografisi en sık kullanılan iki yöntemdir.

Elektromiyografi ile üst ve alt ekstremitelerde motor ve sensoryel sinir ileti hızları ölçülebilir. Diyabetik nöropatinin erken döneminde olguların yaklaşık %30'unda denervasyon potansiyelleri pozitif olabilir. Hastalığın daha kronik gidişinde ise hafif ya da orta derecede motor ünite potansiyelleri sürelerinde artış gözlenebilir. Duysal sinir hasarını da elektrofizyolojik olarak değerlendirmek mümkündür. Elektrofizyolojik testler diyabetik nöropati için spesifik sonuç vermez ama nöropatinin varlığı, derecesi ve takipte işe yararlar. Tedaviye yanıtta çok duyarlı değildirler. Diyabetik poliradikülopatide, proksimal motor nöropatide ve pleksopatide önemli bilgi verir (108).

Tablo 5. Nöropati Semptom skorlaması (NSS) (107)

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

NSS skoru: 3-4= Hafif semptomlar, 5-6= Orta dereceli semptomlar, 7-9= Şiddetli semptomlar.

Tablo 6. Nöropati Sekel ve Bozukluk Skoru (NDS, NIS) (107)

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

NDS skoru: 3-4=

Hafif bulgular, 5-6=Orta dereceli bulgular, 7-9= Şiddetli bulgular.

1.2.6.3. Morfolojik ve Biyokimyasal Ölçümler

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

Klinik çalışmalarda deri biyopsisi küçük lif patolojilerini ayırtetmede yararlı olur PGP boyama ile cilt liflerindeki kayıp gösterilebilir. Deri biyopsisi 3 mm punch-biopsilerin alt ekstremitede çeşitli yerlerden (bacak, baldır) ve ön koldan minimal

invaziv olarak alınması şeklindedir. Böylece proksimal/distal epidermal sinir lifleri değerlendirilir (109).

1.2.6.4. Kantitatif Duysal Test

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

1.2.7. Diyabetik Nöropatide Tedavi

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

1.2.7.1. Kan Şekeri (KŞ) Regülasyonu

Diyabetik nöropati tedavisinde en etkin yöntem glisemi kontrolüdür. DCCT'de de gösterilmiştir ki intensif insülin tedavisi ile iyi bir kan şekeri regülasyonu nöropati riskini %56 azaltmaktadır. Tip 2 DM'lilerle ilgili en büyük ve en uzun çalışma olan UKPDS'de KŞ regülasyonunun vibrasyon algılanmasını düzelttiği gösterilmiştir (23).

1.2.7.2. Beslenme Tedavisi

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

1.2.7.3. Spinorfin Tedavisi

Diyabetik nöropatiye bağlı ağrının ve diğer nöropatik ağrıların tedavisinde kullanılan birçok ajan akut antinosisseptif tedaviden çok kronik süreçte etkilidir. Daha önceleri nöroptik ağrının akut antinosispsiyonu için opioidler kullanılmıştır. Bunlar potent etkili ajanlar olmalarına rağmen yan etkilerinin fazla olması kullanımlarını kısıtlamaktadır. Günümüzde hala nöropatik ağrıların akut antinosisseptif tedavisinde kullanabileceğimiz etkin bir ajan maalesef mevcut değildir. Özellikle son on yıl içerisinde bu konuyla ilgili çalışmalara olan ilgi artmıştır.

Spinorfin ilk kez sığır spinal kordundan izole edilen protein yapıda bir maddedir. Ağrılı uyaranlara karşı antinosisseptif etkisinin olduğunun ortaya konmuş olması bu ajanın nöropatik ağrı durumunun akut tedavisinde etkin olma

ihtimallerinin test edilmesi gereğini ortaya koymuştur. Spinorfin antinosiseptif etkisini enkefalini parçalayıcı enzimleri inhibe ederek göstermektedir. Özellikle Dipeptidil Peptidaz III (DPP III) başta olmak üzere aminopeptidaz ve enkefalinaz gibi enkefalini hidrolize edici enzimleri inhibe etmektedir (110).

Spinorfinle ilgili yapılmış olan hayvan çalışmalarında intraventriküler ve intratekal uygulandığında güçlü bir antinosisepsiyon sağladığı rapor edilmiştir. Bu çalışmalar neticesinde spinorfinin spinal kordda enkefalin metabolizması ve dolayısıyla ağrı modülasyonunda önemli bir ajan olduğu sonucu ortaya çıkmıştır (111).

Nöropatik ağrının akut antinosiseptif tedavisi hususunda günümüzde halen etkin bir tedavi mevcut değildir. Spinorfin bu tedavi konusunda gelecek için umut verici olarak görülmektedir.

1.2.7.4. Aldoz Redüktaz İnhibitörleri (ARİ'ler)

Bu ajanlar Poliol yolakta etkili olan aldoz redüktaz enzimini inhibe ederek hücrelerde sorbitol ve fruktoz birikimini önlerler. ARİ'ler olarak kullanılan ilaçlar; spirohydantoin'ler (sorbini), karboksilikasit deriveleri (tolrestat, ponalrestat ve epalrestat) ve flavonoidlerdir. Simetrik polinöropatisi olan 218 DM'li hastada 1 yıl süre ile tolrestat kullanılmış ve sonuçta vibrasyon hissi ile otonomik fonksiyon testlerinde düzelme olduğu bildirilmiştir. ARİ'lerin birçoğu toksisite veya etkisizlik nedeniyle kullanımdan çekilmiştir (sorbini, tolrestat, ponalrestat vs) (112).

1.2.7.5. Alfa-Lipoik Asit

Pürivat dehidrogenaz enzim sisteminde kofaktör olarak etkinlik gösterir, tikotik asit olarak da bilinir ve tiol eksikliğini tamamlayarak antioksidan etki gösterir. Hem somatik hem de otonom DN'de etkili olduğu gösterilmiştir (112).

1.2.7.6. Myo-İnozitol

İnozitol tedavisi en az 6 ay kullanıldığında bazen yarar sağlar (103).

1.2.7.7. Gamma-Linoleik asit (GLA)

Esansiyel yağ asidi olan linoleik asit, linolenik aside metabolize olur. GLA nöron membran fosfolipitlerinin önemli bir komponenti olup, sinir kan akımının korunmasında rol oynar. DM'de linoleik asidin, linolenik asit ve diğer komponentlere dönüşümü bozulmuştur. GLA'nın önemli kaynağı olan EPO

(Evening Primrose Oil-Çuha yağı) ile yapılan bir çalışmada 8-10 haftalık bir tedavi sonucunda etkinlik gösterdiği ve DN'de semptomatik düzelme sağladığı bildirilmiştir. Bir yıl süren çok merkezli bir çalışmada GLA kullanan hastalarda klinik ve elektrofizyolojik testlerde düzelme gözlenmiştir (113).

1.2.7.8. AGE İnhibitörleri (Aminoguanidin)

İlerlemiş glikolizasyon son ürünlerini (GLA) inhibe eder. Dolaşımdaki AGE peptidleri, kollagenle kuvvetli bir şekilde çaprazlaşma oluşturarak diyabetik mikrovasküler komplikasyonlarda rol oynayabilir. Ayrıca AGE endotel ve diğer birçok hücrede bulunan reseptörlerine bağlanarak vasküler permeabiliteyi, prokoagülant aktiviteyi ve monosit girişini artırarak vasküler yaralanmaya katkıda bulunabilir. Aminoguanidin ile yapılan çalışmalarda aminoguanidine benzer peptidler veya AGE çaprazlaşmasını yeni moleküllerle AGE inhibisyonu yolu ile DM'de komplikasyonların önlenmesinde alternatif tedavi modeli olarak araştırılmak üzere durmaktadır (113).

1.2.7.9. Protein Kinaz C (PKC) İnhibitörleri

Streptozosin ile diyabet yapılmış sıçanlarda PKC-beta inhibisyonu ile aorta ve korpus kavernozumda bozulmuş NO'ya bağımlı endotel disfonksiyonu üzerine faydalı etki gözlenmiştir. PKC inhibitörleri ile tedavide ortaya çıkan faydalı sonuçlar sadece PKC inhibisyonu ile ilgili olmayıp ayrıca diyabette artmış olan oksidatif stresi azaltarak etkili olmaktadır. Kesin bir sonuca varabilmek içinde insanda yapılacak çalışmalara gereksinim vardır (113).

1.2.7.10. İnsan İntravenöz İmmüoglobulini

Antinöral otoimmünite ile birlikte olan periferik DN'li bazı hastalarda intravenöz İmmüoglobulin tedavisinin yararlı olduğu, iyi tolere edildiği ve genellikle güvenli olduğu bildirilmektedir. Nüksler nedeniyle tekrarlanması gerekebilir (112, 113).

1.2.7.11. Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF)

Deneysel çalışmalarda VEG'nin sinir iletim hızını, sinir kan akımını düzelttiği gösterilmiş ve VEGF'nin proliferatif retinopati ile periferik ödem gibi yan etkileri nedeniyle dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (112, 113).

1.2.7.12. Antikonvülzanlar

1.2.7.12.1. Gabapentin

Yapısal olarak γ -amino bütirik asit (GABA) ile benzer olması nedeniyle ağrı, iletim ve modülasyonunda rol oynar. GABA ile kompetitif inhibisyona girerek etki gösterir. Beyinde GABA'yı artırır ve plazma serotonin düzeyini yükseltir. Ağrıyı azaltan etkisinin hangi mekanizma ile olduğu yeterince açığa çıkarılamamıştır. Ancak esas etkinliği N tipi kalsiyum kanallarının blokajıdır (114). Spinal kord yoluyla GABA'nın salınmasını kolaylaştırarak ağrıyı hafiflettiği öne sürülmüştür (115). GABA'ya göre daha kolay kan-beyin bariyerini geçer. Yüksek tolerabilitesi ve etkinliği vardır (116-119). Yan etkileri somnolans, sersemlik hissi, gastrointestinal sistem yakınmaları, hafif periferik ödem, yürüyüş ve denge bozukluklarıdır. Monoterapide seçileceği gibi çoklu kombinasyon tedavisi için de uygundur. Günlük ortalama dozu 3600 mg dozuna kadar çıkabilir (117-119).

1.2.7.12.2. Pregabalin

Hiperaleji ve allodini de dahil olmak üzere nöropatik ve cerrahi sonrası ağrı bulunan hayvan modellerinde ağrıya ilgili davranışları önler. Pregabalin sistemik dolaşımdan esas olarak renal yolla değişmemiş ilaç şeklinde atılır. Pregabalin tedavisinin önerilen başlangıç dozu, aç ya da tok karnına günde iki kez 75 mg'dır (150 mg/gün). Klinik çalışmalarda 150 ila 600 mg/gün dozunda pregabalin alan hastalarda etkinlik kanıtlanmıştır. Hastaların çoğunluğu için en uygun doz günde iki kez 150 mg'dır. Pregabalinin etkinliği ilk hafta içinde görülür. Ancak, her bir hastanın yanıtına ve tolere edilebilirliğine göre doz, 3 ila 7 günlük bir aralıktan sonra günde iki kez 150 mg'a ve gerekirse, ek bir haftadan sonra günde iki kez 300mg'lık maksimum doza çıkartılabilir (120)

1.2.7.13. Trisiklik Antidepresanlar

Sinapslarda norepinefrin ve serotonin geri alımını inhibe ederler. Hiperalejiye neden olan N-metil-D-aspartat reseptörünü antagonize ederler. Bu ilaçlar ağrının santral algılanmasını değiştirerek etkili olurlar. Ciddi yan etki sorunları olabilir. Antikolinergik etki, kardiyak aritmi (uzun QT sendromu veya ciddi iletim bozukluklarında-bifasiküler ve trifasiküler bloklarda kontrendikedir), ortostatik hipotansiyon başlıca yan etkileridir. Amitriptilin, imipramin, desipramin,

clopramine başlıca prototipleridir. Amitriptilin gece yatmadan 1 saat önce 25 mg ile başlanıp yan etki çıkıncaya veya ağrı azalıncaya kadar haftada bir 25 mg artırılır. Maksimum doz genelde 150 mg/gün'dür (121).

1.2.7.14. Pankreas Transplantasyonu

Nöropatinin ilerlemesini durdurur ama mevcut nöropatiyi geri döndürmeyebilir.

1.2.7.15. Diğer Tedaviler

Vitamin E preparatları, prostasiklin analogları, ET-A reseptör antagonistleri, antianjiyogenik ajanlar (GH reseptör antagonisti, ocreotid, Cox-2 inhibitörleri vs), thiazolidinedionlar, statinler, vazodilatatör ajanlar, sildenafil, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, topikal kapsaisin, lokal anestezikler (meksiletin), opioidler, nörokinin reseptör antagonistleri (lanepitant), tramadol, insülin, klonidin, kalsitonin, dekstrometorfan, c-peptid, karbamezapin, fenitoin, perkütan elektrikle sinir uyarılması ve sinir blokajı sayılabilir (102, 112, 113).

1.3. Ağrı

Ağrı (pain) latince "poena" (ceza, intikam, işkence) sözcüğünden gelmekte olup, tanımı oldukça güçtür. Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IAPS) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan, bir doku harabiyetine bağlı olan veya olmayan, insanın geçmişteki deneyimleriyle de ilgili hoş olmayan emosyonel ve sensoryal bir duyudur (121). Ağrı, vücut için bir şeylerin yolunda gitmediğinin sinyallerini veren koruyucu bir mekanizma olarak da düşünülmektedir (122). Ağrının algılanması, kişinin deneyimleri, ruhsal olarak içinde bulunduğu durum, eğitim, çevresel faktörler gibi birçok faktörden etkilenir. Bu yüzden ağrılı bir uyarana karşı yanıtta kişiden kişiye farklılıklar görülür. Hasta, doku harabiyeti ve fizyopatolojik değişiklikler olmadan da ağrı duyduğunu belirtir. Bu duyuyu doku harabiyeti ile ortaya çıkan duyudan ayırt etmek mümkün değildir. Bu tip ağrıları hemen psikojenik kökenli ağrılar olarak tanımlamak doğru değildir. Ağrının önemli bir özelliği duyusal, yani sinir lifleri ile taşınan objektif bir olgu olması, diğer bir özelliği ise emosyonel olmasıdır. Tüm bu özellikleri, ağrıyı diğer semptomlardan farklı olarak, kişiye özgü hale getirir (123, 124).

1.3.1. Ağrı Tipleri ve Özellikleri

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

1. Ağrı duyusuna neden olan stimulusu algılayan nosiseptör periferel terminal.
2. Nosiseptif sinyali ileten akson.
3. Ağrı sinyalinin sonraki nörona ve beyine ulaşmasını sağlayan presinaptik terminal (122).

Primer duyuusal nöronların morfolojik ve fonksiyonel olarak; $A\alpha/\beta$, $A\delta$ ve C tipi lifleri bulunmaktadır. Duyusal bir nöronda ağrı iletim yolları Şekil 2'de gösterilmiştir.

Ağrı sinyalleri iletim hızlarına göre farklı tip liflerle taşınmaktadır. Hızlı ağrı sinyalleri miyelinli $A\delta$ lifleri (1.5-6.5 m/sn) ile kronik ağrı sinyalleri ise yavaş miyelinsiz C tipi lifler (≤ 0.8 m/sn) ile medulla spinalise iletilirler (125, 126). Kronik ağrılı hastalarda C tipi liflerin iletim hızının daha da düşük olduğu gösterilmiştir. C tipi lifler, arka köklerin lateral bölümünde yer alır ve çoğunlukla arka kök C lifleri olarak adlandırılır (127).

Ağrı temel olarak Nosiseptif ağrı ve Nöropatik ağrı olmak üzere iki tipte incelenmiştir.

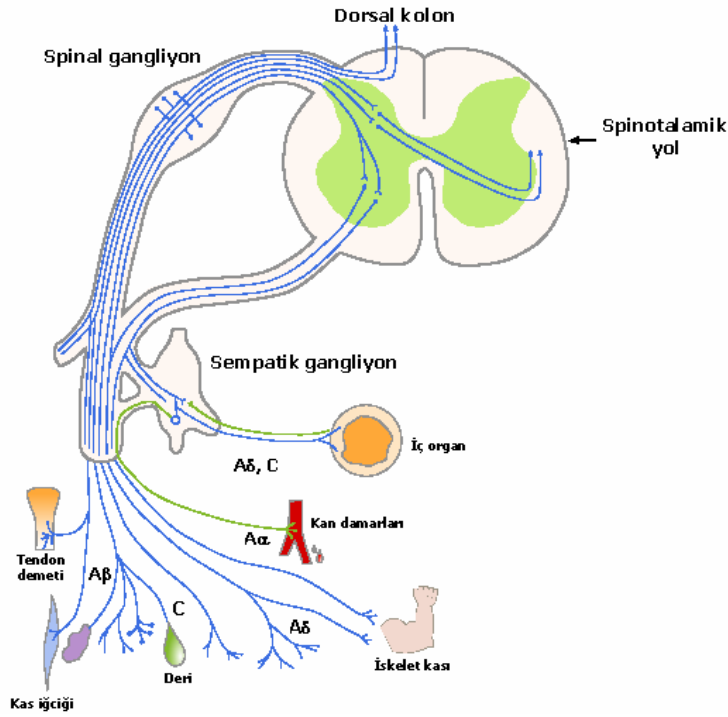
1.3.1.1. Nosiseptif Ağrı

Somatik ve visseral ağrı olarak iki tipi vardır. Bu ikisi arasındaki temel farklılık somatik ağrının duyuusal lifler ile visseral ağrının ise sempatik lifler ile taşınmasıdır. Somatik ağrı, sızlama şeklinde, bıçak batar gibi, zonklama, basınç hissi gibi tarif edilir. İç organlardan kaynaklanan ağrı, obstrüksiyona bağlı ise kemirici ve kramp şeklinde, organ kapsülü ve mezenteri etkilemişse sızlama ve zonklama şeklindedir (121).

1.3.1.2. Nöropatik Ağrı

Nöropatik ağrı yaklaşık olarak populasyonun %1'ini etkilemektedir. Nöropatik ağrı lezyon veya disfonksiyonun meydana geldiği yere bağlı olarak

periferal veya santral olmak üzere iki sınıfa ayrılır. Periferal nöropatik ağrıya; metabolik hastalıklar neden olurken, santral nöropatik ağrıya spinal kord veya beyin hasarı neden olur. Nöropatik ağrı birçok nöropati tipiyle birliktelik gösterir. En sık sebebi diyabetik nöropatidir. Fakat enfeksiyonlar (örneğin: herpetik nevralji, HIV nöropatisi), ilaç tedavisi (sisplatin ve taksol indüklü nöropati) ve periferal sinir veya spinal kortta oluşan travmatik injürde de nöropatik ağrı görülür (121).



Şekil 2. Duyusal nöron tipleri (Gohar O. 2005 Contribution of ion channels in pain sensation. Modulator 19: 9-13'den değiştirilerek alınmıştır).

1.4. Diyabetik Ratlarda Ağrılı Nöropati

Ağrılı nöropati modeli olarak kemirgenlerin kullanımı hem sinir sisteminin elektriksel ve nörokimyasal aktivitelerinin hem de duysal uyarana davranış cevaplarının değerlendirilebilmelerine olanak tanır. Diyabetik rat ve farelerde erken dönemde sinir iletim yavaşlamaları olur. Kemirgenlerin ağrılı nöropatisinde, fizyolojik, nörokimyasal ve davranışsal değişikliklerin ana nedeni hiperglisemidir. Diyabetik ratlarda davranış çalışmaları hiperaljezi ve allodini testleri ile yapılır. Kuyruk veya pençenin sıcaklığa maruz bırakılmasıyla hayvanın ekstremitelerini çekme süresi, hiperaljezi ve hipoaljeziyi belirleme yöntemi olarak değerlendirilir (128, 129).

1.5. Deneysel Ağrı Modelleri

Elektriksel stimulusla oluşturulan ağrı (130), ısıyla oluşturulan ağrı (131), kimyasal ajan uygulayarak oluşturulan ağrı (132), bu metodların bazılarıdır. Bunların büyük bir kısmı, klinik ağrı sendromların deneysel modelleri olarak kabul edilmekte ve bu özel alt tiplerin patofizyolojisini gün ışığına çıkarmak amacıyla kullanılmaktadırlar. Farklı veya benzer metodlarla oluşturulan deneysel ağrı modelleri şunlardır (133):

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

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi'nde, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı ile birlikte yapıldı. Çalışmanın etik onayı, Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleleri Etik Kurulu'ndan alındı.

2.1. Deney Hayvanları

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

Tablo 7. Deney hayvanlarına verilen yemin bileşimi

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

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

**Mineral karması: Mangan, demir, çinko, bakır, kalsiyum, kobalt, selenyum ve iyottan oluşmuştur.

2.2. Deneysel Uygulamalar

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

2.3. Diyabet indüksiyonu

Çalışmanın bu kısmında kullanılacak 60 adet farede diyabet oluşturmak için 26 gauge'lık insülin enjektörüyle 150 mg/kg dozunda STZ (Streptozosin, Zanosar, Pharmacia, France) 0,4 ml (0,1M) sodyum-sitrat tamponunda (pH: 4,5) çözdürülerek intraperitoneal (i.p.) enjeksiyonla tek doz olarak uygulandı (134). Bir hafta sonra kuyruk veninden kan alınarak, glukometre cihazındaki ölçümü sonucu tokluk kan glukozu, 400 mg/dl'yi geçen fareler diyabetik olarak kabul edildi (135). Kan şekeri ölçümü ACCU-CHEK marka kan şekeri ölçüm çubuklarıyla yapıldı. Kan şekeri ölçüm cihazı olarak ACCU-CHEK Go (Roche) kullanıldı. Farelerin açlık kan glukoz düzeylerini saptamak için kan örnekleri, 8-10 saatlik açlık sonrasında sabah 9-10 arasında alındı. Deney hayvanının kuyruğundan alınan bir damla taze kan, ölçüm cihazının stripine emdirildi, 10 saniye sonra kan şekeri düzeyi cihazın ekranından okundu. Bu cihazların kan glukoz seviyesini ölçmesi "glukoz-oksidad peroksidaz" metodu ile gerçekleşmektedir (136).

Streptozosin N-(Methylnitrosocarbamoyl)- α -D-glucosamine yapısında olduğundan ışıktan korundu. Nötral pH'da hızla dekompoze olduğundan optimum stabilitesi için ortamın pH'sı 4-4.5 tutuldu. Bu nedenle STZ çözdürülürken sitrat tamponu kullanıldı (137). Pankreas β hücrelerini hasarlayarak hem insüline bağımlı hem de insülininden bağımsız diyabet oluşturuldu (138).

2.4. Gruplar

Bu çalışmada toplam 75 adet fare kullanıldı. Çalışmamız toplam 5 gruptan oluşturuldu.

1. Grup (n=15): Sağlıklı kontrol grubu

STZ ile diyabet indüklenmiş farelerde indüksiyonu takiben (yaklaşık 4. hafta); diyabetik hayvanlar alt gruplara (n=60) bölündü.

2. Grup (n=15): Diyabetik kontrol grubu (spinorfin çözücüsü uygulanacak grup).

3. Grup: DM+SP0.1 grubu (n=15): Düşük doz spinorfin uygulanacak grup = (Spinorfin 0.1 mg/kg dozunda %0.9 serum fizyolojik içersinde çözdürülerek i.p. yoldan uygulandı).

4. Grup: DM+SP1 grubu (n=15): Orta doz spinorfin uygulanacak grup = (Spinorfin 1 mg/kg dozunda %0.9 serum fizyolojik içersinde çözdürülerek i.p. yoldan uygulandı).

5. Grup: DM+SP5 grubu (n=15): Yüksek doz spinorfin uygulanacak grup = (Spinorfin 5 mg/kg dozunda %0.9 serum fizyolojik içersinde çözdürülerek i.p. yoldan uygulandı).

Çalışmamızda kullanılan spinorfin, sığır spinal kordundan izole edilmiş olup, Leu-Val-Val-Tyr-Pro-Trp-Thr aminoasitlerinden oluşan heptapeptid yapıda bir proteindir. Spinorfin endojen bir madde olup enkefalini parçalayan enzimlerin potent bir inhibitörüdür. Spinorfinin; antinosiseptif, antiinflamatuvar ve düz kas kasılmasını inhibe edici etkileri bulunmaktadır. Spinorfin %0.9 serum fizyolojik içersinde çözdürüldü. Yeterli dilüe edilen solüsyon kullanılmak üzere 20°C' derecede bekletildi.

2.5. Hot Plate Testi

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

Çalışmada fareler için uygun büyüklükteki hot plate analjezimetre (Harvard, Edenbridge, İngiltere) kullanıldı. 50±0.5°C'ye ayarlanmış ve yanları plastik saydam bir bariyerle hayvanların dışarı çıkmaları engellenecek şekilde kapatılmış tabla bölümüne fareler bırakılarak test uygulandı. Farelerin sıcak bir zemin üzerine bırakılıp ısı uyarana davranışsal cevap oluşturmasına kadar geçen süre ölçüldü. Bu ısı uyarana karşı oluşan davranışsal cevap, hayvanın ön ayakların yalaması, ayaklarını hızla karnına doğru çekmesi veya zıplaması bu tezde, ağrı eşiği olarak ifade edildi. Bu noktadan sonra ifade edilen ağrı eşiği ölçüm değerleri bu davranışsal cevabı nitelendirmektedir.

Farelerin tablaya bırakıldıkları andan itibaren, ekstremitelerini hızla çekmeleri veya yalamalarına kadar geçen süre saniye cinsinden kronometre

kullanılarak belirlendi. Bu testin uygulanması esnasında ortamın sessizliğine özen gösterildi ve hayvan 60 sn içerisinde cevap vermediği takdirde doku hasarını önlemek amacıyla bu sıcak tabla üzerinden alınıp ve çalışmaya dahil edilmedi. Deneylelerden önce hem normal hem de diyabetik farelere bir hafta süreyle Hot plate testi uygulanarak, bütün hayvanların deney şartlarına alışmaları sağlandı.



Şekil 3. Harvard hot plate analjezimetresi (Edenbridge İngiltere) (130).

2.6. Diyabetik Farelerde Hot Plate Testi

Diyabet oluşumundan iki hafta sonra hot plate testiyle çalışma ve kontrol hayvanlarının ağrı eşiği değerleri incelendi. Termal hiperaljezi oluşturmak için hot plate analjezimetresinin zemin ısısı $50\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'ye ayarlandı. Hayvan bu kapalı sistemde tutularak kronometre çalıştırıldı. Denek gözlenerek pençelerini çekme, pençelerini ağrıdan dolayı yalama veya sıçrama hareketi oluşunca kronometre durdurulup saniye cinsinden *çekilme latensi* değeri elde edildi. Çalışmanın güvenilirliğini arttırmak amacıyla sessiz bir ortamda, olası stres minimal düzeyde tutularak çalışıldı. Alışma periyodu boyunca bütün gruplardaki hayvanlar bir hafta süre ile hot plate teste tabi tutuldu.

Kontrol ve diyabet indüklenmiş farelerin vücut ağırlığı ölçümleri de yapıldı. Ağrı eşiği çalışmalarına başlamadan önce tüm gruplardaki hayvanların kuyrukların işaretlemek suretiyle hayvanlar numaralandırıldı. Enjeksiyon yapılmadan 15 dakika

nce tüm gurupların kontrol kayıtları alındı ve enjeksiyonun yapıldığı zaman 0. dakika olarak kabul edildi. Enjeksiyonu takiben; 15.dk., 30.dk., 45.dk., 60.dk., 120.dk. ve 180.dk'da ağrı eşiği değerleri lld. Antinosiseptif davranışsal deneyleri gerçekleştiren kişiler farelerin kan glukoz düzeyi hakkında bilgi sahibi olmamalarına dikkat edildi.

2.7. İstatistiksel Metod

Çalışmada, elde edilen veriler ortalama±standart sapma olarak gösterildi. İstatistiklerin hazırlanmasında *SPSS 11.00* bilgisayar paket istatistik programı (SPSS Inc., Software Chicago, IL, USA) kullanıldı. Gruplar arası nonparametrik verilerin farklılığı *Kruskal Wallis* ve *Mann-Whitney U* testleri ile analiz edildi. Gruplarda tekrarlayan ölçümlerin anlamlılığı *Friedman* ve *Wilcoxon Signed Rank* testi ile değerlendirildi. $P<0.05$ değerler anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışma ve kontrol gruplarını oluşturan farelerin %92'i çalışmayı tamamladı. STZ ile diyabet indüksiyonunu takip eden ilk hafta içerisinde 3 tane fare öldü. İki tane farede diyabet gelişmemesi, bir farenin kan şekerinin 500 mg/dl'nin üzerinde çıkması nedeniyle bu fareler çalışma dışında tutuldular. Kayıpların yerine altı tane fare STZ ile diyabet oluşturularak çalışmaya dahil edildi.

3.1.Kan Şekeri Ölçümleri

Çalışma ve kontrol gruplarının kuyruk venlerinden bakılan haftalık kan şekeri düzeyleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Diyabetik farelerin haftalık ortalama kan şekeri değerleri

Parametre	Ortalama kan şekeri (mg/dl)				
	Sağlıklı Kontrol Grubu	Diyabetik Kontrol Grubu	DM+SP0. 1 Grubu	DM+SP1 Grubu	DM+SP5 Grubu
I. Hafta	86.27	410.42	407.35	409.21	403.42
II. Hafta	90.18	401.08	405.45	416.18	415.52
III. Hafta	91.47	414.76	421.38	411.12	406.22

Deney süresince dört gruptaki STZ uygulanan farelerin haftalık ölçümlerde kan şekeri 300 mg/dl seviyesinden daha düşük bulunmadı. Kan şekeri serumda 500 mg/dl'yi geçen bir fare çalışmadan çıkarıldı. Çalışma süresince diyabetik farelerin kan şekeri yüksekliklerine yönelik insülin tedavisi veya başka bir tedavi verilmedi.

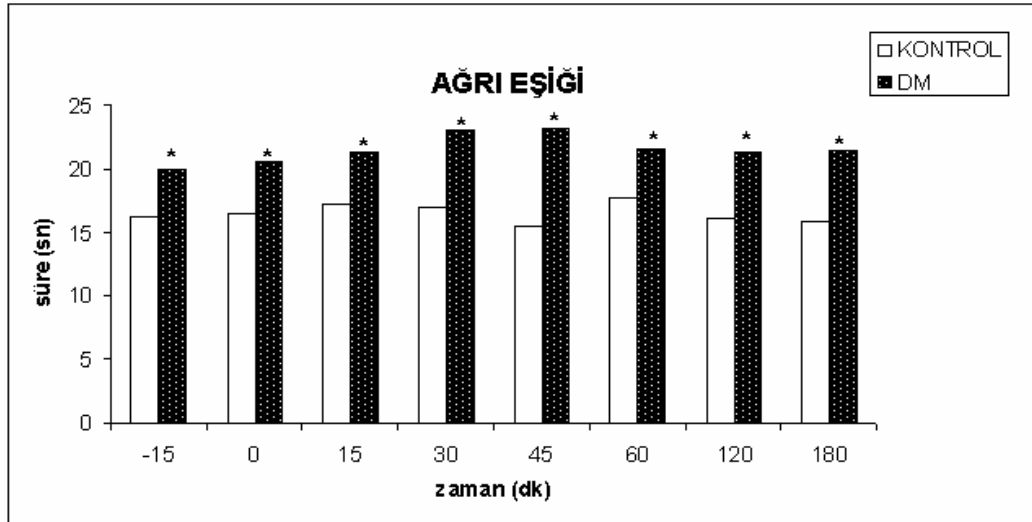
Streptozosin uygulanan tüm hayvanlarda çok su içme, çok idrara çıkma ve yem tüketiminde artış gibi hiperglisemi belirtileri gözlemlendi.

DeneySEL çalışmalara başlamadan önce, çıkabilecek aksaklıkların asgariye indirilmesi amacıyla bütün gruplara bir hafta boyunca ortama ve hot-plate testine alıştırma peryotları uygulandı. Başlangıçta farelere herhangi bir enjeksiyon yapılmadan önceki ağrı eşiği değerleri belirlendi. Bu işlemleri takiben kontrol grubundaki hayvanlara serum fizyolojik (n=15) ve sırasıyla; düşük doz spinorfin (0.1mg/kg), orta doz spinorfin (1mg/kg) ve yüksek doz spinorfin (5mg/kg) i.p. olarak uygulandı. Enjeksiyonun yapıldığı zaman 0. dakika olarak kabul edildi. Spinorfinin

yarı ömrünün (t1/2) 20 dk. olması nedeniyle; 0, 15, 30, 45, 60, 120 ve 180. dk'larda tüm grupların hot plate cihazıyla ağrı eşiği değerleri ölçülerek kayıtları alındı.

Sağlıklı kontrol grubunun ağrı eşiği değerleri sırasıyla: -15.dk: 16.18±0.3, 0.dk: 16.55±0.30, 15.dk: 17.25±0.34, 30.dk: 16.89±0.13, 45.dk: 15.48±0.17, 60.dk: 17.67±0.17, 120.dk: 16.09±0.24 ve 180.dk: 15.91±0.20 sn olarak kaydedildi. Diyabetik kontrol grubunun ağrı eşiği değerleri sırasıyla: -15.dk: 22.95±0.88, 0.dk: 23.62±0.97, 15.dk: 23.10±0.84, 30.dk: 23.52±0.97, 45.dk: 23.62±0.69, 60.dk: 22.25±0.89, 120.dk: 24.02±0.83 ve 180.dk: 23.76±0.91 sn olarak ölçüldü (Tablo 9).

Sağlıklı kontrol grubunun ağrı eşiği değerleriyle, Diyabetik kontrol grubunun ağrı eşiği değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (P<0.05) (Şekil 4).

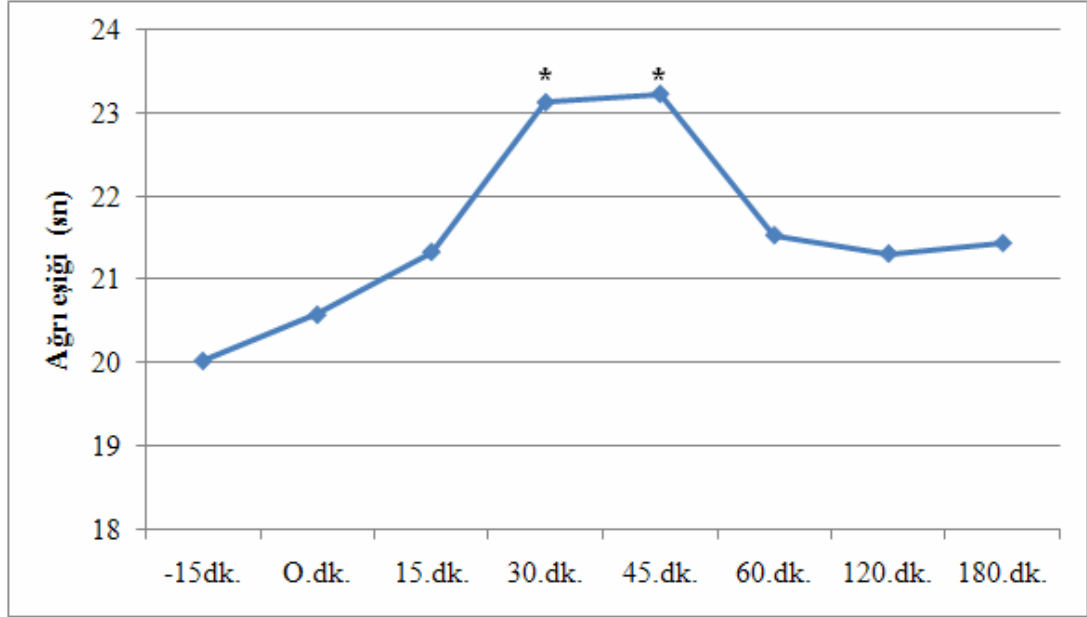


Şekil 4. Sağlıklı kontrol grubuyla diyabetik kontrol grubunun ağrı eşiği değerlerinin karşılaştırılması

*: Diyabetik kontrol grubunda sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (P<0.05).

DM+SP0.1 grubunda ağrı eşiği değerleri sırasıyla; 22.36±1.14, 22.25±1.11, 21.82±1.02, 20.48±0.10, 21.35±1.13, 21.05±0.84, 21.15±0.98, 21.13±0.73 ve 20.55±0.38 sn olarak kaydedildi. DM+SP1 grubunda ağrı eşiği değerleri sırasıyla: 22.42±0.80, 21.79±0.94, 22.43±0.94, 22.77±1.13, 22.16±0.95, 21.71±0.85, 21.63±0.92 ve 21.38±0.76 sn olarak ölçüldü. DM+SP5 grubunda ağrı eşiği değerleri sırasıyla; 20.02±1.16sn, 20.58±0.86sn, 21.33±0.92, 23.12±0.96, 23.22±0.10,

21.53±0.77, 21.31±0.83 ve 21.44±1.45 sn idi (Tablo 9). DM+SP5 grubunda 30. ve 45.dk'larda ölçülen ağrı eşiği değerleriyle, -15, 0, 15, 60, 120 ve 180.dk ağrı eşiği değerleri karşılaştırıldığında ağrılı diyabetik nöropatinin akut antinosisepsiyonu üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($P<0.05$) (Şekil 5).



Şekil 5. DM+SP5 grubunun ağrı eşiği değerleri

*30. ve 45.dk'larda ağrı eşiği değerleri antinosiseptif etki için istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($P<0.05$).

Tablo 9. Hot-plate testi uygulanan kontrol, DM, DM+SP0.1, DM+SP1, DM+SP5 grubu farelerin ağrı eşiği değerleri.

Gruplar (n=15)	-15. dk	0. dk	15. dk	30. dk	45.dk	60.dk	120.dk	180.dk
Kontrol	16.18±0.32	16.55±0.30	17.25±0.34	16.89±0.13	15.48±0.17	17.67±0.17	16.09±0.24	15.91±0.20
DM Kontrol Grubu	22.95±0.88	23.62±0.97	23.10±0.84	23.52±0.97	23.62±0.69	22.25±0.89	24.02±0.83	23.76±0.91
DM+SP0,1 Grubu	22.36±1.14	22.25±1.11	21.82±1.02	20.48±0.10	21.35±1.13	21.05±0.84	21.15±0.98	21.13±0.73
DM+SP1 Grubu	22.42±0.80	21.79±0.94	22.43±0.94	22.77±1.13	22.16±0.95	21.71±0.85	21.63±0.92	21.38±0.76
DM+SP5 Grubu	20.02±1.16	20.58±0.86	21.33±0.92	23.12±0.96	23.22±0.10	21.53±0.77	21.31±0.83	21.44±1.45

*DM+SP5 grubunda 30.dk. ve 45.dk.ağrı eşiği değerleri bu grubun diğer ölçüm sonuçlarıyla karşılaştırıldığında Antinosiseptif etki için istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi (P<0.05).

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Streptozosin ile diyabet oluşturulan farelerde hiperaljezi gelişimi STZ enjeksiyonundan sonraki 8. günde başlar ve en az 4 hafta devam eder (139, 140). STZ, diyabetik farelerde C liflerinin aksiyon potansiyelinde artış sağlayarak ağrı eşiği yanıtlarında bozulma oluşturmaktadır (141).

Nöropatik ağrı eşiği değerlendirilmesinde *hot plate* testi indirekt in vivo bir yöntem olup değerlendirme kantitatif olarak yapılır. Ağrı eşiği yanıtlarının diyabetik nöropatik ağrı hakkında dolaylı bilgi elde edilmesine katkı sağladığı bildirilmiştir (142).

Diyabetik nöropatinin sebepleri tam olarak anlaşılmış değildir, etkin ve ideal bir tedavisi halen yoktur. Tedavisi başlıca kan şekerinin düzenlenmesidir, hastalara ayrıca B vitamin komplekslerinin verilmesi, parasetamol ve amitriptilin türevi antidepresanlar hastalardaki nöropatik ağrıları azaltmakta fayda sağlarlar. Son zamanlarda yeni çıkan bazı antiepileptik ajanların da nöropatik ağrılara iyi geldiği bildirilmektedir. Ancak henüz ideal düzeyde etkin bir tedavi geliştirilememiştir. Diyabetik farelerde ağrı eşiği ile ilgili yapılan çalışmalarda tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. Mekanik hiperaljezi çalışmalarında geniş bir seride nosiseptif eşiğin %30-40'ının azaldığı gösterilmiştir (140-143). Formalin enjeksiyonu ile oluşturulan deneysel modellerde artmış aşırı duyarlılık yanıtları olduğu bildirilmiştir (144, 145, 147). Hiperaljezide gözlenen termal nosiseptif eşikteki değişimler çalışılan modellere göre büyük ölçüde değişkenlik göstermiştir (146-150).

Deneysel hayvan modellerinde, nosiseptif test modellerinden termal akut ağrı testleri olarak *hot plate* ve *tail flick* testleri kullanılır. *Tail flick* testi 16.5 V'luk ısı kaynağının rat kuyruğuna temas ettirilmesi ile değerlendirilir. *Hot plate* testinde, bazal değeri 20 sn iken *tail flick* testinde 12 sn'dir. Mekanik ağrı testi diğer bir nosiseptif test olup rat arka pençelerine basınç uygulanması yoluyla yapılır (151).

Nöropatik ağrı birçok nöropati tipiyle birliktelik gösterir ve en sık sebebi diyabetik nöropatidir. Fakat enfeksiyonlar (örneğin: herpetik nevralji, HIV nöropatisi), ilaç tedavisi (sisplatin ve taksol indüklü nöropati) ve periferik sinir veya spinal kortta oluşan travmatik injürde de nöropatik ağrı görülür. Bu nöropatik ağrı sıklıkla şiddetli, persistan ve tedaviye dirençli olmaktadır. Bazı hastalarda nöropati

oluşmasına rağmen ağrı çekmezler ve aksine deri sensitivitesinde azalmaları vardır. Bu ise kendi başına bir klinik problemdir, mesela deri ülserasyonlarına neden olur. Buna rağmen çoğu nöropati tipinde değişik prelinik modeller vardır ve deneysel çalışmalarda travmatik injüriler daha sık kullanılır. Birkaç travmatik injüri modeli vardır. Fakat bunların çoğu majör bir periferel sinirin aksonlarının bir kısmını içine alan bir injüri oluyor ki o sinirde neredeyse her zaman kemirgen siyatik siniri oluyor (152).

Diyabetik nöropatiye bağlı gelişen ağrının tedavisinde, gabapentin, pregabalin ve alfa-lipoik asit gibi birçok ilaç grubu kronik süreçte kullanılmaktadır. Nöropatik ağrının akut antinosiseptif tedavisi konusunda yapılan çalışmalar sınırlı olup bu konuda yüz güldürücü bir tedavi halen mevcut değildir. Bu nedenle nöropatik ağrının akut antinosiseptif tedavisi konusundaki çalışmalara olan ilgi her geçen gün artmaktadır (153).

Spinorfinin antinosiseptif etkisinin olduğunun ortaya konmuş olması bu ajanın nöropatik ağrı durumunun akut tedavisinde kullanılabilirliğinin test edilmesi gereğini ortaya koymuştur. Bu nedenle yapılmış olan çeşitli literatür çalışmaları mevcuttur.

Spinorfin; Leu-Val-Val-Tyr-Pro-Trp-Thr aminoasitlerinden oluşan heptapeptid yapıda bir proteindir. İlk defa sığır spinal kordundan izole edilmiştir. Spinorfinin antinosiseptif, antiinflamatuvar ve düz kas kasılmasını önleyici etkileri mevcuttur. Spinorfin antinosiseptif etkisini özellikle enkefalini parçalayan enzimleri inhibe ederek göstermektedir. Spinorfinin, dipeptidil peptidaz III (DPP III), aminopeptidaz ve enkefalinaz enzimlerini inhibe ederek antinosiseptif etki yaptığı tespit edilmiştir (154).

Spinorfinin enkefalini parçalayan çeşitli enzimleri özellikle de, DPP III'ü inhibe ederek antinosiseptif etki göstermektedir. Spinorfinin ayrıca antiinflamatuvar etkisi de mevcut olup; polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) fonksiyonlarını önemli ölçüde azaltan bu etkisini PMNL'in bağlandıkları reseptörleri inhibe ederek göstermektedir (155).

Spinorfin ve diğer enkefalin hidrolize edici enzim inhibitörleri antinosiseptif tedavi konusunda gelecek için oldukça ümit vaadeden terapötik ajanlardır. Özellikle son on yıl içerisinde bu ajanların antinosiseptif etkileri araştırılmış ve rapor

edilmiştir. Bu antinosiseptif ajanların en önemli avantajları hem opioidlerden daha güçlü olmaları hem de opioidlerin yol açtıkları yan etkilere sahip olmamalarıdır (156).

Opioidlerden ilk bulunan iki tanesi enkefalinler olarak adlandırılan pentapeptidlerdir. Beynin her tarafına dağılmış olarak bulunan bu enkefalinler Metiyonin enkefalin (Tyr-Gli-Gli-Phe-Met) ve lösün enkefalin (Tyr-Gli-Gli-Phe-Leu)'dir. Enkefalinlerin, acı duyusu yollarının toplandığı orta beyin ve hipotalamusda ki sinir uçlarında, kendini iyi hissetme duyusunun bulunduğu amigdala'da ve omuriliğin substansia jelatinoza bölgesinde en fazla bağlanma kapasitesine sahip oldukları bildirilmiştir. Enkefalinler, Na⁺ kanallarında Na⁺ geçişini azaltarak opiyatlara benzer nöronal aktiviteyi inhibe etmektedirler. Metiyonin enkefalin, opioid aktivitesi bulunmayan bir protein olan β -lipotropin yapısında yer almaktadır. Lösün enkefalin, dinogin olarak adlandırılan ve güçlü opioid etkisiyle tanınan bileşiğin amino ucunda yer almaktadırlar. Enkefalin ağrı modülasyonunda çok önemli rolü olan bir nörotransmitterdir (157).

Honda ve ark.(158) yaptıkları bir çalışmada, spinorfinin farelerde in vivo olarak oluşturulan allodini, termal ve mekanik nosisepsiyon üzerine etkilerini araştırmışlar. Spinorfinin intratekal uygulanmasının, allodiniye neden olan intratekal nosisepsiyonu doz bağımsız olarak inhibe ettiğini göstermişler. Bunun yanında spinorfinin, intraserebroventriküler olarak uygulandığı zaman leu-enkefalinin oluşturduğu antinosiseptif etkinin uzamasına neden olduğunu tespit etmişler. Yine bu çalışmada spinorfini intraserebroventriküler yoldan uygulamışlar ve neticede spinorfinin hem mekanik hemde termal ağrı eşliğini değiştirmedeğini saptamışlar. Bu çalışmanın sonucunda, spinorfinin intratekal uygulandığında antinosiseptif ve antiallodinik etkisinin, enkefalini yıkan enzimleri inhibe etmesine bağlı olduğunu ifade etmişler.

Nishimura ve ark. (159) yaptıkları bir hayvan çalışmasında spinorfini 50-200 mcg dozlarında intraventricüler yoldan maymun beynine uygulamışlar. Çalışma sonunda spinorfinin doz bağımsız olarak antinosiseptif etkinlik gösterdiğini tespit etmişler. Spinorfinin bu etkisini enkefalini hidrolize eden enzimleri yüksek bir affiniteyle ve potent olarak inhibe etmelerine bağlamışlar ve spinorfinin spinal

kordda enkefalin metabolizması için önemli bir nöromodülatör olduğunu belirtmişler (159).

Jung ve ark. (160) endojen bir peptid olan spinorfinin antinosiseptif etkisinin enkefalini hidrolize eden enzimleri inhibe etmesine özellikle de ATP bağımlı human P2X3 reseptörlerini non-kompetatif ve selektif olarak antagonize etmesiyle ilişkili olduğunu rapor etmişler.

Yamamoto ve ark. (110) yapmış oldukları bir çalışmada maymun beynine intraventriküler yoldan spinorfin uygulamışlar. Çalışma sonucunda spinorfinin antinosiseptif etkisini enkefalin yıkımını inhibe etmesine bağlamışlar. Enkefalinin spinal kordda oldukça karmaşık olan ağrı modülasyonu mekanizmasında rol oynadığını ifade etmişler. Enkefalinin endojen enzimlerce hızla parçalandığını ve bu nedenle kısa ömürlü olduğunu spinorfinin antinosiseptif etkisini enkefalini hidrolize eden enzimlerden özellikle DPP III'ü inhibe ederek gösterdiğini rapor etmişler.

Sonuç olarak bu çalışmada, STZ ile diyabet oluşturulan farelerde spinorfinin ağrılı diyabetik nöropati üzerine etkilerini incelemek amacıyla hot plate testi yaptık. Çalışmanın önemli sonuçları şunlardır:

STZ uygulanan gruplarda diyabetik nöropati yapabilecek ölçüde hiperglisemi oluşturdu. Diyabet oluştuktan sonra diyabetik nöropatinin gelişmesi için gerekli süre tamamlandı.

Sağlıklı kontrol grubunun ağrı eşiği değerleriyle diyabetik kontrol grubunun ağrı eşiği değerleri karşılaştırıldığında diyabetik nöropati gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik ($P < 0.05$) (Tablo 9).

DM+SP0.1 grubunda ağrı eşiği değerleri diyabetik kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($P > 0.05$) (Tablo 9).

DM+SP1 grubunda ağrı eşiği değerleri diyabetik kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($P > 0.05$) (Tablo 9).

DM+SP5 grubunda 30.dk ve 45.dk ağrı eşiği değerleri bu grubun diğer ölçümleriyle karşılaştırıldığında akut antinosiseptif etki için istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($P < 0.05$) (Şekil 5).

Bütün bu bulgular ışığında ağrı iletim sinyal sistemlerindeki fonksiyonlarını araştıran az sayıda çalışma yapılan spinorfinin 5mg/kg dozunda ağrılı diyabetik nöropatinin akut antinosiseptif tedavisinde etkili olduğu tespit edildi.

Spinorfinin antinosiseptif etkisiyle ilgili literatürde çok az sayıda çalışma mevcut olup bu çalışmalarda (110, 111, 158) spinorfini maymun beynine intraventriküler ve intratekal yoldan 50-200 mcg toplam doz aralığında uygulamışlar ve otuzuncu dakikadan sonra antinosiseptif etki elde etmişler. Bizim çalışmamızda spinorfin en yüksek doz olarak 5 mg/kg dozunda ve intraperitoneal yoldan uygulandı. Spinorfin 0.1mg/kg ve 1mg/kg gibi düşük dozlarda ve i.p. yoldan uygulandığında antinosiseptif etki gözlenmedi. Ancak 5mg/kg gibi yüksek dozda uygulandığı takdirde 30. ve 45.dk. ölçümlerinde antinosiseptif etki elde edildi ($P<0.05$). Yine bu dozda uygulandığında 60, 120 ve 180.dk'larda antinosiseptif etki gözlenmedi ($P>0.05$). Spinorfin ile ilgili daha önce yapılmış olan çalışmalardan elde edilen sonuçlarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da yüksek dozlarda uygulandığında antinosiseptif etki elde edildi. Spinorfinin yarı ömrünün 20 dk olması 5mg/kg dozunda uygulandığında 30 ve 45.dk'larda antinosiseptif etkinin gözlenmesini ve 60.dk'dan sonra antinosisepsiyonun sona ermesini açıklamaktadır.

Spinorfinle ilgili mevcut çalışmalarda, spinorfin intraventriküler ve intratekal uygulama gibi santral yollardan verilmiştir. İlk defa bu çalışmada intraperitoneal uygulama denendi ve yüksek doz uygulamada olumlu yanıt elde edildi. Bu sonuç spinorfinin periferel yoldan uygulanmasının etkinliği açısından önemlidir.

Sonuç olarak bu çalışmada, spinorfinin ağrılı diyabetik nöropatinin akut antinosiseptif tedavisi üzerine etkili olduğu tespit edildi. Spinorfinin akut antinosiseptif etkisinin oluşması için en az 5mg/kg veya daha yüksek dozlarda kullanılmalıdır. Daha düşük dozlarda antinosiseptif etkisi mevcut değildir. Antinosiseptif etkisi 30.dk'dan itibaren ortaya çıkmakta ve 60.dk'dan sonra kaybolmaktadır. Tüm bu bulgular ışığında spinorfin ağrılı diyabetik nöropatinin akut antinosiseptif tedavisi hususunda gelecek içi umut vadeden bir ajan olarak görülmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Yenigün M. Her Yönüyle Diabetes Mellitus. 2. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 2001; 237-243.
2. Foster DW. Diabetes Mellitus. Wilson JD, Fauci A, Braunwald E, Isselbacher KJ, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL. (editors), Harrison's Principle of Internal Medicine. 14. edition. New York, Mc Graw Hill Companies 1998; Volume 2: 2060-2080.
3. Koloğlu S. Endokrinoloji Temel ve Klinik. Birinci Baskı. Ankara, Medical Network & Nobel 1996; 368-385.
4. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin's Diabetes Mellitus. Fourteenth edition. Lippincott Williams and Wilkins, Boston. 2005; 331-338.
5. King H, Rewers M. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group: Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. Diabetes Care 1993; 16: 157-177.
6. Sarah W, Gojka R, Anders G, Richard S. Global Prevalance of Diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 1047-1053.
7. Barbara KB. Diabetes Mellitus and its chronic complications. AORN Journal, 2002; 8: 97-102.
8. Satman I, Yılmaz MT, Baştar I, Şengül A, Sargön M, Salman F, et al. Diabetes Epidemiology Study in Turkey: First step data result. Diabetes 1998; 47: 384, 1480.
9. Eastman RC, Cowie CC, Haris MI. Undiagnosed diabetes or impaired glucose tolerance and cardiovascular risk. Diabetes Care 1997; 20: 127-128.
10. Neufeld ND, Raffel LJ, landon C, Ida Chen Y-D, Vadhem CM. Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American youth. Diabetes Care 1998; 21: 80-86.

11. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 11-20.
12. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional Report of WHO Consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
13. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 4-42.
14. American Diabetes Association. Insulin administration. *Diabetes Care* 2004; 22: 94-102.
15. Balasa B, Gunst K van, Jung N. Islet- specific expression of IL-10 promotes in nonobese diabetic mice independent of Fas, perforin, TNF receptor-1, and TNF receptor-2 molecules, *J Immunol* 2000; 165: 2841-2849.
16. Bertry CL, Lucas B, Danel C. Long-term reversal of established autoimmunity upon transient blockade of the LFA-1/intercellüler adhesion molecule-1 pathway. *J Immunol* 2002; 168: 3641-3648.
17. Binder C, Brange J. Insulin chemistry and pharmacokinetics. In: Ellenberg & Rifkin's diabetes mellitus, Fifth edition. (Editors): Porte D; Sherwin RS: Appleton & Lange, Stamford, 1997; 689-708.
18. Cebrera RE, Sarmiento L, Tiberti C, Molina G, Barrios J, Hernandez D, Di Mario U, Type 1 diabetes islet associated antibodies in subjects infected by echovirus *Diabetologia* 2003; 46: 1348-1353.
19. Chervonsky AV, Wang Y, Wong FS. The role of fas in autoimmune diabetes. *Cell* 1997; 89: 17-24.
20. Laakso M. Tip 2 diyabetin epidemiyolojisi ve tanısı. In: Goldstein BJ, Mler-Wieland D. (editors), *Textbook of Type 2 Diabetes*. New York, Martin Dunitz Group 2003. eviri Ed: Akman AC. 1. Baskı. AND Yayıncılık, Dzey Matbaası İstanbul 2004; 1-12.

21. Groop LC, Widen E, Ferrannini E. Insulin resistance and insulin deficiency in pathogenesis of type 2 diabetes: errors of metabolism or of methods. *Diabetologia* 1993; 36: 1326-1331.
22. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. In: Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H (editors), *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Second edition. Chichester, John Wiley & Sons Ltd. 1997; 81: 635-689.
23. American Diabetes Association: Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 33-50.
24. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. *Diabetes*. 1986; 35: 530-534.
25. Orhan Y. Diabetes Mellitus. In: *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*, ed. Sencer E, Nobel, 2001: 246-286.
26. Candeğer Yılmaz, Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu. Diabetes Mellitus'ta kronik komplikasyonların patogenezi. In: *Diabetes Mellitus 2000*, Gri Tasarım, Mayıs 2000; 135-138
27. Murata M, Ohta N, Fujisawa S, Tsai JY, Sato S, Akagi Y, et al. Selective pericyte degeneration in the retinal capillaries of galactose-fed dogs results from apoptosis linked to aldose reductase-catalyzed galactitol accumulation. *J Diabetes Complications* 2002; 16: 363-370.
28. Romeo G, Liu WH, Asnaghi V, Kern TS, Lorenzi M. Activation of nuclear factor-kappa B induced by diabetes and high glucose regularites a proapoptotic program in retinal pericytes. *Diabetes* 2002; 51: 2241-2348.
29. Pomere F, Allione A, Beltramo E, Buttiglieri S, D'Alu F, Ponte E. Effects of protein kinase C inhibition and activation on proliferation and apoptosis of bovine retinal pericytes. *Diabetologia* 2003; 46: 416-419.

30. Yamagishi S, Amano S, Inagaki Y, Okamoto T, Koga K, Sasaki N. Advanced glycation end products induced apoptosis and overexpression of vascular endothelial growth factor in bovine retinal pericytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 290: 973-978.
31. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jakoniuk I, Leri A, Maseri A. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res* 2000; 87: 123-132.
32. Bergstrand A, Bucht H. The glomerular lesions of diabetes mellitus and their electron-microscope appearances. *J Pathol Bacteriol* 1959; 77: 231-242.
33. Shimomura H, Spiro RG. Studies on macromolecular components of human glomerular basement membrane and alterations in diabetes. Decreased levels of heparan sulfate proteoglycan and laminin. *Diabetes* 1987; 36: 374-381.
34. Beisswenger PJ, Spiro RG. Studies on the human glomerular basement membrane. Composition, nature of the carbohydrate units and chemical changes in diabetes mellitus. *Diabetes* 1973; 22: 180-193.
35. Mason RM, Wahab NA. Extracellular matrix metabolism in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1358-1373.
36. Nagata M, Katz ML, Robison WG. Age-related thickening of retinal capillary basement membranes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986; 27: 437-440.
37. Robison WG, Kador PF, Kinoshita H. Retinal capillaries: basement membrane thickening by galactosemia prevented with aldose reductase inhibitor. *Science* 1983; 221: 1177-1179.
38. Abdel Wahab N, Mason RM. Modulation of neutral protease expression in human mesangial cells by hyperglycaemic culture. *Biochem J* 1996; 320: 777-783.
39. Shankland SJ, Ly H, Thai K, Scholey JW. Glomerular expression of tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1) in normal and diabetic rats. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 97-105.
40. Tesfamariam B, Cohen RA. Free radicals mediate endothelial cell dysfunction caused by elevated glucose. *Am J Physiol* 1992; 263: 321-326.

41. Williams SB, Goldfine AB, Timimi PK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998; 97: 1695-1701.
42. Nilsson SF. The significance of nitric oxide for parasympathetic vasodilation in the eye and other orbital tissues in the cat. *Exp Eye Res* 2000; 70: 61-72
43. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science* 1996; 272: 728-731.
44. El-Remessy AB, Behzadian MA, Abou-Mohamed G, Franklin T, Caldwell RW, Caldwell RB. Experimental diabetes causes breakdown of the blood-retina barrier by a mechanism involving tyrosine nitration and increases in expression of vascular endothelial growth factor and urokinase plasminogen activator receptor. *Am J Pathol* 2003; 162: 1995-2004.
45. Thylefors B, Negrel AD, Pararajasegaram R, Dadzie KY. Global data on blindness. *Bull World Health Organ* 1995; 73: 115-121.
46. Cai J, Boulton M. The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new questions. *Eye* 2002; 16: 242-260.
47. Ferris FL, Davis MD, Aiello LM. Treatment of diabetic retinopathy. *N Engl J Med* 1999; 341: 667-678.
48. Allt G, Lawrenson JG. Pericytes: cell biology and pathology. *Cells Tissues Organs* 2001; 169: 1-11.
49. Hirschi KK, D'Amore PA. Pericytes in the microvasculature. *Cardiovasc Res* 1996; 32: 687-698.
50. Midena E, Segato T, Radin S, di Giorgio G, Meneghini F, Piermarocchi S. Studies on the retina of the diabetic db/db mouse. I. Endothelial cell-pericyte ratio. *Ophthalmic Res* 1989; 21: 106-111.
51. Agardh CD, Agardh E, Zhang H, Ostenson CG. Altered endothelial / pericyte ratio in Goto-Kakizaki rat retina. *J Diabetes Complications* 1997; 11: 158-162.

52. Morisaki N, Watanabe S, Fukuda K, Saito Y. Angiogenic interaction between retinal endothelial cells and pericytes from normal and diabetic rabbits, and phenotypic changes of diabetic cells. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 1999; 45: 67-77.
53. Benjamin LE, Hemo I, Keshet E. A plasticity window for blood vessel remodelling is defined by pericyte coverage of the preformed endothelial network and is regulated by PDGF-B and VEGF. *Development* 1998; 125: 1591-1598.
54. Benjamin LE, Golijanin D, Itin A, Pode D, Keshet E. Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal. *J Clin Invest* 1999; 103: 159-161.
55. Osterby R, Gundersen HJ. Glomerular size and structure in diabetes mellitus. Early abnormalities. *Diabetologia* 1975; 11: 225-229.
56. Osterby R, Gundersen HJ. Fast accumulation of basement membrane material and the rate of morphological changes in acute experimental diabetic glomerular hypertrophy. *Diabetologia* 1980; 18: 493-500.
57. Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 1936; 12: 83-98.
58. Wiseman MJ, Saunders AJ, Keen H, Viberti G. Effect of blood glucose control on increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1985; 312: 617-621.
59. Steffes MW, Brown DM, Basgen JM, Mauer SM. Amelioration of mesangial volume and surface alterations following islet transplantation in diabetic rats. *Diabetes* 1980; 29: 509-515.
60. Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2001; 44: 1957-1972.
61. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974; 34: 29-34.

62. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB. The MILIS Study Group. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction: contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 49-57.
63. Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2001; 24: 5-10.
64. Abaci A, Oğuzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arinç H. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99: 2239-2242.
65. Yarom R, Zirkin H, Stammlier G, Rose AG. Human coronary microvessels in diabetes and ischaemia. Morphometric study of autopsy material. *J Pathol* 1992; 166: 265-270.
66. Thompson EW. Quantitative analysis of myocardial structure in insulin-dependent diabetes mellitus: effects of immediate and delayed insulin replacement. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 205: 294-305.
67. Warley A, Powell JM, Skepper JN. Capillary surface area is reduced and tissue thickness from capillaries to myocytes is increased in the left ventricle of streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1995; 38: 413-421.
68. Yamaji T, Fukuhara T, Kinoshita M. Increased capillary permeability to albumin in diabetic rat myocardium. *Circ Res* 1993; 72: 947-957.
69. Freedman SB, Isner JM. Therapeutic angiogenesis for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2002; 136: 54-71.
70. Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, Levinson GE, Oldewurtel HA, Ahmad MR, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977; 60: 884-899.
71. Spiro MJ, Crowley TJ. Increased rat myocardial type VI collagen in diabetes mellitus and hypertension. *Diabetologia* 1993; 36: 93-98.

72. Chen S, Evans T, Mukherjee K, Karmazyn M, Chakrabarti S. Diabetes-induced myocardial structural changes: role of endothelin-1 and its receptors. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 1621-1629.
73. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Fourteenth edition. Lippincott Williams and Wilkins, Boston. 2005; 331-338.
74. Dyck PJ. *Periferik Nöropati*. Harati Y (çeviren). İstanbul Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı 1992; 231-264.
75. Davon A. Marcus. *Chronic pain. A primary Care Guide to Practical Management* (2 nd edition). Human Pres, Totawa, NJ, 2005; 114-115.
76. International Diabetes Forum Website. Prevalence of diabetes. [http: /www. idf. org/home/index. cfm](http://www.idf.org/home/index.cfm).
77. Michael JA (editor). *Neurology and General Medicine* (3 rd edition). Churchill Livingston, Philadelphia 2001; 342-347
78. UK Prospektuse Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
79. Yagihashi S, Wada R. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy: correlation with clinical sings and symptoms. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 1: 184-189.
80. Ertaş M. *Nöroloji*. A. Emre Öge (editör), İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Yayınları Nobel kitabevi 2004; 617-618.
81. Güvener N. *Temel İç Hastalıkları*. İstanbul: Güneş Kitabevi İliçin G, Biberöglü K, Ünal S, Akalın S, Süleymanlar G (editörler). 1997; 2: 21-25.
82. Malik RA, Tesfaye S, Newrick PG, Walker D, Rajbhandari SM, Siddique I, et al. Sural nevre pathology in diabetic patients with minimal but progressive neuropathy. *Diabetologia* 2005; 48: 578-585.
83. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatmant on the development and progression of longterm

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

84. Mc Nittip K, Newlon P, Vinik AI. Diabetic neuropathies. Ed: Le Roith D, Taylor SI, Olefsky SM. An overview of clinical aspects diabetes mellitus. New York 1996; 737-750.
85. İliçin G. Temel İç Hastalıkları. Güneş kitabevi. İstanbul 1997; 2: 25-32.
86. Airey E, Bennett C, Nicolucci A, Williams R. Aldose reductase inhibitors for the prevention and treatment of diabetic peripheral neuropathy. Cochrane Database Syst Rev 2002; 2: 2182-2183
87. Korsching S, Thoenen H. Nerve growth factor in sympathetic ganglia and corresponding target organs of the rat: Correlation with density of sympathetic innervations. Proc Natl Acad Sci U. S. A, 1983; 80: 3513-3516.
88. Levi-Montalcini, Cohen S, Hamburger V. A Nerve Growth-Stimulating Factor Isolated From Sarcoma 37 and 180. Proc Natl Acad Sci U S A. 1954; 40: 1014-1017.
89. Schuman EM. Neurotrophin regulation of synaptic transmission. Curr Opin Neurobiol, 1999; 9: 105-109.
90. Greene LA, Kaplan DR. Early events in neurotrophin signaling via Trk and p75 receptors. Curr Opin Neurobiol, 1995; 5: 579-587.
91. Barker PA, Shooter EM. Disruption of NGF binding to low affinity neurotrophin receptor p75^{NTR} reduces NGF binding to TrkA on PC12 cells. Neuron, 1994; 12: 203-215.
92. Lewin GR, Barde YA. Physiology of the neurotrophins. Annu Rev Neurosci. 1996; 19: 289-317.
93. McMahon SB, Bennett DLH, Michael GJ, Priestley JV. Neurotrophic Factors and Pain, (editors). Jensen TS, Turner JA, Wiesenfeld-Hallin, Z. (IASP, Seattle) 1997; 353-379.
94. Schulte-Herbrüggen O, Braun A, Rochlitz S, Jockers-Scherübl MC, Hellweg R. Neurotrophic factors-a tool for therapeutic strategies in neurological,

- neuropsychiatric and neuroimmunological diseases. *Curr Med Chem* 2007; 14: 2318-2329.
95. Price RD, Milne SA, Sharkey J, Matsuoka N. Advances in small molecules promoting neurotrophic function. *Pharmacol Ther.* 2007; 115: 292-306.
 96. Olney RK. Clinical trials for polyneuropathy: the role of nerve conduction studies, quantitative sensory testing, and autonomic function testing. *J Clin neurophysiol* 1998; 15: 129-137.
 97. Ertekin C. Polinöropatiler. Ertekin C (editör). *Klinik elektromiyografi. İzmir Ege üniversitesi Matbaası* 1977; 292-307.
 98. Boulton AJ: End-stage complications of diabetic neuropathy: foot ulceration. *Can J Neurosci* 1994; 21: 18-21.
 99. Andrew JM, Boulton, Joseps C, Vera B, Roy F, Eva LF. Diabetic Neuropathies, A statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005; 4: 956-962.
 100. Ziegler D. Cardiovasküler autonomic neuropathy. Clinical manifestations and measurement. *Diabetes Review* 1999; 7: 342-357.
 101. Wuarin B, Zahnd GR, Kaufmann F, Burcklen L and Adler J. Hyperalgesia in spontaneous and experimental animal models of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1987; 30: 653-658.
 102. Vinik AI, Erbas T, Park TS, Pierce KK, Stansberry KB. Methods for evaluation of perirheral neurovaskcular dysfunction. *Diabetes Technol Ther* 3: 2003: 29-50.
 103. Boulton AJ. Treatment of symptomatic diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 16-21.
 104. Yeşil S. Diabetik nöropati ve tedavisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 1: 604- 606.
 105. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 1080-1087.
 106. Dyck PJ. Detection, characterization and staging of polyneuropathy: assessed in diabetics. *Muscle Nerve* 1988; 11: 21-32.

107. Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF. Amulticentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1998; 36: 150-154.
108. Chong MS, Brandner B. Neurogenic agents and pain New strategies. *Biomed Pharmacother* 2006; 60: 318-322.
109. Devor M. Sodium channels and mechanisms of Neuropathic pain. *J Pain* 2006; 7: 3-12.
110. Yamamoto Y, Ono H, Ueda A, Shimamura M, Nishimura K, Hazato T. Spinorphin as an endogenous inhibitor of enkephalin-degrading enzymes: roles in pain and inflammation. *Curr Protein Pept Sci* 2002; 3: 587-599.
111. Nishimura K, Hazato T. Isolation and identification of an endogenous inhibitor of enkephalin-degrading enzymes from bovine spinal cord. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993; 194: 713-719.
112. Jarvis B, Coukel AJ. Review of its Therapeutic Use in Painful Diabetic Neuropathy. *Drugs* 1988; 56: 691-698.
113. Benbow SJ, Mac Farlane IA. Painful Diabetic Neuropathy. *Blaiilliere's Clin-Endoc Metab* 1999; 13: 295-308.
114. Erdiñç O. Diyabette Ağrılı Nöropati Tedavisi. I. Ulusal Diabetik Nöropati Sempozyumu. (editör: Aynur Özge Mersin Üniversitesi Yayınlarından) 2002; 6: 184-190.
115. Cui JG, Linderöth B, Meyerson BA. Effects of spinal cord stimulation on touch evoked allodynia involve GABAergic mechanisms. An experimental study in mononeuropathic rat. *Pain.* 1996; 66: 287-295.
116. Kelly KM. Gabapentin; antiepileptic mechanism of action. *Neuropsychobiology* 1998; 38: 139-144.
117. Volmer KO, Von Hodenburg A, Kollé EU. Pharmacokinetics and metabolism of gabapentine in rat, dog and man. *Arzneimittelforschung* 1986; 36: 830-839.
118. Ojemann LM, Friel PN, Ojeman GA. Gabapentin concentrations in human brain. *Epilepsia.* 1998; 9: 694-698.

119. Calcutt NA. Potential mechanism of neuropathic pain. *Int Rev Neurobiol* 2002; 50: 205-228.
120. Pregabalin, 2008, <http://www.ilacabak.com/pregabalin.html>.
121. International Association for the study of pain, 2008, <http://www.iasp-pain.org/terms>.
122. Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413: 203-210.
123. Zhang JM, Donnelly DF, Song XJ, Lamotte RH. Axotomy increases the excitability of dorsal root ganglion cells with unmyelinated axons. *J Neurophysiol.* 1997; 78: 2790-2794.
124. Zimmermann M. Pathobiology of neuropathic pain. *Eur J Pharmacol.* 2001; 429: 23-37.
125. Fang X, McMullan S, Lawson SN, Djouhri L. Electrophysiological differences between nociceptive and non-nociceptive dorsal root ganglion neurones in the rat in vivo *J Physiol* 2005; 565: 927-943.
126. Harper AA, Lawson SN. Electrical properties of rat dorsal root ganglion neurones with different peripheral nerve conduction velocities *J Physiol.* 1985; 359: 47-63.
127. Basic Science of Chronic Pain, 2005, <http://www.pmrehab.com/pain2.html>.
128. Fox A, Eastwood C, Gentry C, Manning D, Urban L. Critical evaluation of the streptozotocin model in the rat. *Pain* 1999; 81: 307-316.
129. Ahlgren SC and Levine JD. Mechanical hyperalgesia in streptozotocin diabetic rat is not sympathetically maintained. *Brain Res.* 1993; 616: 171-175.
130. Handwerker HO, Kobal G. Psychophysiology of experimentally induced pain *J. Physiol.* 1993; 73: 639-671.
131. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Evidence for two different heat transduction mechanisms in nociceptive primary afferents innervating monkey skin. *J Physiol* 1995; 483: 747-758.

132. Gilchrist HD, Allard BL, Simone DA. Enhanced withdrawal responses to heat and mechanical stimuli following intraplantar injection of capsaicin in rats. *Pain* 1996; 67: 179-188.
133. Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. *Pharmacol Rev.* 2001, 53: 597-652.
134. Christianson JA, Ryals JM, Johnson MS, Dobrowsky RT, Wright DE. Neurotrophic modulation of myelinated cutaneous innervation and mechanical sensory loss in diabetic mice. *Neuroscience* 2007; 145: 303-313.
135. Wang Z, Dohle C, Friemann J, Green BS, Gleichmann H. Prevention of high- and low-dose STZ-induced diabetes with D-glucose and 5-thio-D-glucose. *Diabetes* 1993; 42: 420-428.
136. Vitros DT. II Operator's Manual Book. Johnson and Jonson Company, 2003; 324-349.
137. Spinorphine, [http://www. sigmaaldrich. com/catalog/search/ProductDetail/SIAL/S0130](http://www.sigmaaldrich.com/catalog/search/ProductDetail/SIAL/S0130).
138. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiol Res* 2001; 50: 536-546.
139. Ahlgren SC, Levine JD. Mechanical hyperalgesia in streptozocin diabetic rat is not sympathetically maintained. *Brain Res.* 1993; 616; 171-175.
140. Wuarin B, Zahnd GR, Kaufmann F, Burcklen L and Adler J. Hyperalgesia in spontaneous and experimental animal models of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1987; 30: 653-658.
141. Ahlgren SC, White DM, Levine JD Increased responsiveness of sensory neurons in the saphenous nerve of the streptozotocin-diabetic rat. *J Neurophysiol.* 1992 Dec; 68: 2077-2085.
142. Piercy V, Banner SE, Bhattacharyya A, Parsons AA, Sanger GJ, Smith SA, Bingham S. Thermal, but not mechanical, nociceptive behavior is altered in the Zucker Diabetic Fatty rat and is independent of glycemic status. *J Diabetes Complications* 1999; 13: 163-169.

143. Courteix C, Eschalier A, Lavarenne J. Streptozocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. *Pain* 1993; 53: 81-88.
144. Courteix C, Bardin M, Chantelauze C, Lavarenne J and Eschalier A. Study of the sensitivity of the diabetes-induced pain model in rats to a range of analgesics. *Pain* 1994; 57: 153-160.
145. Zhuang HX, Snyder CK, Pu SF, Ishii DN. Insulin like growth factors reverse or arrest diabetic neuropathy: effects on hyperalgesia and impaired nerve regeneration in rats. *Exp Neurol* 1996; 140: 198-205.
146. Fox A, Eastwood C, Gentry C, Manning D, Urban L. Critical evaluation of the streptozotocin model in the rat. *Pain* 1999; 81: 307-316.
147. Calcutt NA, Jorge MC, Yaksh TL, Chaplan SR. Tactile allodynia and formalin hyperalgesia in streptozotocin-diabetic rats: effects of insulin, aldose reductase inhibition and lidocaine, *Pain*. 1996; 68: 293–299.
148. Calcutt NA, Malmberg AB, Yamamoto T, Yaksh T. Tolrestat treatment prevents modification of the formalin test model of prolonged pain in hyperglycemic rats, *Pain*. 1994; 58: 413-420.
149. Raz I, Hasdai D, Seltzer Z, Melmed RN. Effect of hyperglycemia on pain perception and on efficacy of morphine analgesia in rats. *Diabetes* 1988; 37: 1253-1259.
150. Akunne SC, Soliman KF. The role of opioid receptors in diabetes and hyperglycemia-induced changes in pain threshold in the rat. *Psychopharmacology*, 1987; 93: 167-172.
151. Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wülfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol*. 1998; 353: 191-206.
152. McMahon SB, Cafferty WB. Neurotrophic influences on neuropathic pain. *Novartis. Found. Symp.* 2004; 261: 68–92.
153. Robert H, Alec B, Miroslav B, John T. Pharmacologic management of neuropathic pain. *The J of Pain* 2007; 132: 237-251.

- 154.** Takanobu Yamazakia, Motoko Honda, Yukio Yamamotob, Tadahiko Hazato and Hideki Ono. Effects of spinorphin and tynorphin on synaptic transmission in rat hippocampal slices. *Eu. J.of Pharm.* 2001; 2-3: 173-178.
- 155.** Junichi H, Yukio Y, Hisasi K, Kinya N, Tadahiko H. Identification of Dipeptidyl Peptidase III in Human Neutrophils. *BBRC.* 2000; 273: 393-397.
- 156.** Sato H, Kimura K, Yamamoto Y, Hazato T. Activity of DPP III in human cerebrospinal fluid derived from patients with pain. *Masui* 2003; 52: 257-263.
- 157.** Rapaka RS. Opioid Peptides. Ed: Hawks RL, *Molec. Pharm. Biosynt. And Aly.* 1996: 193-205.
- 158.** Honda M, Okutsu H, Matsuura T. Spinorphin, an endogenous inhibitor of enkephalin-degrading enzymes, potentiates Leu-enkephalin-induced anti-allodynic and antinociceptive effects in mice. *Jap. J. of Pharm.* 2001; 87: 261-267.
- 159.** Nishimura K, Ono H, Ueda A, Shimamura M, Nishimura K, Hazato T. Spinorphin as an endogenous inhibitor of enkephalin-degrading enzymes: roles in pain and inflammation. *Curr Protein Pept Sci* 2002; 3: 587-599.
- 160.** Jung KY, Moon HD, Lee GE, Lim HH, Park CS, Kim YC. Structure-activity relationship studies of spinorphin as a potent and selective human P2X(3) receptor antagonist. *J Med Chem.* 2007; 50: 4543-4547.

6.ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Elazığ'da doğdum. İlk, Orta ve Lise Öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1997 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım ve 2003 yılında aynı fakülteden mezun oldum. 2003-2004 yılları arasında altı ay süreyle Elazığ Kovancılar Acil Sağlık hizmetleri istasyonunda çalıştım. 2004 yılında Malatya'da Askerlik görevimiyaptım. Eylül 2004'de Tıpta Uzmanlık Sınavında (TUS) Fırat Üniversitesi İç Hastalıklarında uzmanlık eğitimi yapmaya hak kazandım. Kasım 2004'de İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda başladığım uzmanlık eğitimime halen devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım. Orta derecede İngilizce bilmekteyim.