

Periferik Nöropati-Erken Tanı Yöntemleri

53. Ulusal Diyabet Kongresi

Dr. İlhan TARKUN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Endokrinoloji ve Metabolizma B.D.

TIPTA İLERLEME

BEY AMÇA OMZUN HALA AĞRIYOR MU?

EVET AĞRIYOR

SICAK HAVLU KOYUYOSUN?

AMA İKİ GÜN ÖNCE BUZ KOY DEMİŞTİN?

TIPTA HIÇ İLERME OLMASIN MI AMÇA!



AYRIKAN

Diyabetik Periferal Nöropati

- Diyabetik hastaların yaklaşık %50' sinin yaşamları süresince, diyabetik nöropati geliştirdikleri öngörülmektedir.
- Bu hastaların yaklaşık yarısı asemptomatiktir.
- Periferik nöropati sadece diyabetik hastalarda değil, BGT, BAG ve normoglisemik hastalarda da görülebilir.
- DPN için başlıca risk faktörleri; hiperglisemi, yaş, diyabet süresi, sigara, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, alkol ve uzun boy olarak sıralanabilir.

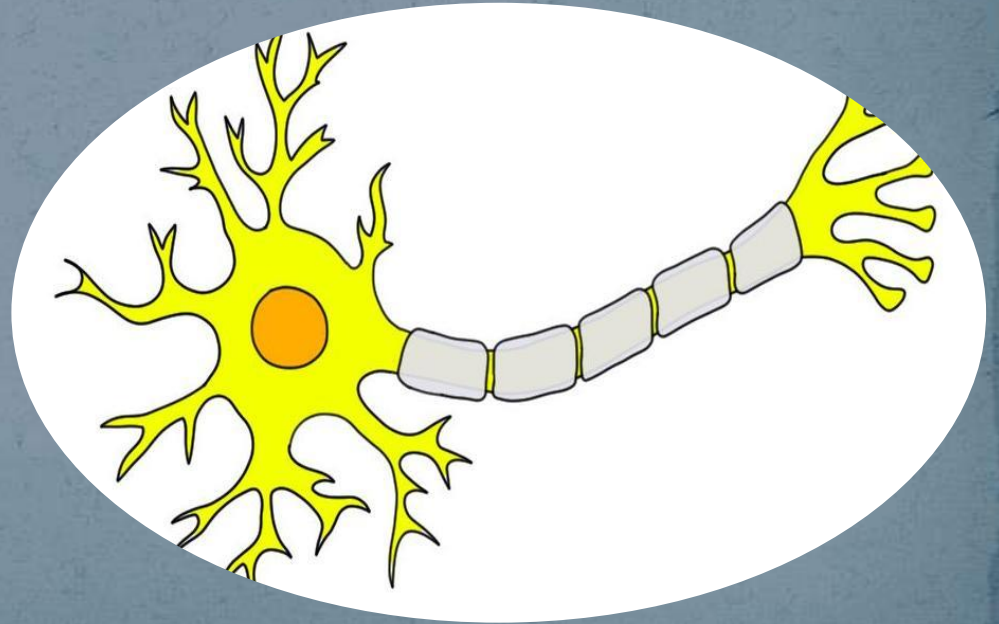


Diyabetik Periferel N6ropati

- Diyabetik n6ropatinin yaklaşık %80' i distal duyusal n6ropati řeklinde gelişir.
- Bu durum hastayı, ayağı koruyucu hislerin kaybolması ile başlayan, ayak deformitesi, yaralanma riski, enfeksiyon, ayak 6lserasyonu, amp6tasyon ve 6l6mle sonuēlanabilecek, geri d6n6ř6 olmayan bir yola sokabilir.
- Ayak 6lseri gelişen bir hastada 5 yıllık yaşam beklentisi %50' nin altındadır, bu oran meme , kolon ve prostat kanseri dahil birēok kanser t6r6nden daha kısa bir yaşam beklentisidir.

Diyabetik Periferal Nöropati

- Diyabetik duysal-motor nöropati (DSPN): Kronik hiperglisemi maruziyeti nedeniyle oluşan metabolik ve mikrovasküler değişikler sonucunda ortaya çıkan simetrik, uzunluk bağımlı duysal motor polinöropatidir.



DSPN Tanı

Belirtiler	Bulgular	Nörofizyoloji/morfometri
Pozitif nöropatik duyuşal belirtiler: -Uyuşma -Karıncalanma -Yanma, vb	-Dokunma ve vibrasyona karşı simetrik distal duyuşal kayıp -İğne batması ve termal duyuşal kayıp ve/veya allodini/hiperaljezi -Eşitsiz azalmış veya kaybolmuş aşıl refleksi	-Anormal sinir ileti çalışmaları - Anormal, doğrulanmış küçük lif nöropati ölçüm çalışmaları

DSPN-Tanı

Belirti, bulgu veya laboratuvar bulguları	Önerilen Tanım	Kullanım Alanı
Belirti veya bulguların varlığı	Olası DSPN	Klinik
2 veya daha fazla belirti veya bulgu	Muhtemel DSPN	Klinik
Herhangi bir semptom veya bulgu ve anormal nörofizyoloji/morfometri	İspatlanmış DSPN	Klinik
Belirti veya bulgu yok fakat anormal nörofizyoloji/morfometri	Subklinik DSPN	Araştırma amaçlı

DSPN Tanı

- Tanı konulduktan sonra hastalığın ciddiyetini saptamak için çeşitli skorlama sistemleri kullanılır:
 - Neuropathy Deficit Score of Boulton
 - Michigan Neuropathy Screening Instrument
 - Toronto Clinical Neuropathy Score
 - Diabetic Neuropathy Symptom Score
 - Neuropathy Impairment Score
 - Neuropathy Symptom Score of Lower Limbs
 - Utah Early Neuropathy Scores

DSPN Tanı

Neuropathy Deficit Score

Test	Value	Right foot	Left foot
Vibration perception threshold with 128 Hz tuning fork	Normal = 0 Absent = 1		
Temperature perception on dorsum of foot	Normal = 0 Absent = 1		
Pin prick proximal to hallux nail	Normal = 0 Absent = 1		
Ankle reflex	Present = 0 With reinforcement = 1 Absent = 2		
Total NDS out of 10		/10	

Toronto Clinical Neuropathy Score

Symptom scores		Reflex scores		Sensory test scores	
Foot pain	Present = 1 Absent = 0	Knee reflexes	Present = 0 With reinforcement = 1 Absent = 2	Pinprick	Present = 1 Absent = 0
Numbness	Present = 1 Absent = 0	Ankle reflexes	Present = 0 With reinforcement = 1 Absent = 2	Temperature	Present = 1 Absent = 0
Tingling	Present = 1 Absent = 0			Light touch	Present = 1 Absent = 0
Weakness	Present = 1 Absent = 0			Vibration	Present = 1 Absent = 0
Ataxia	Present = 1 Absent = 0			Position sense	Present = 1 Absent = 0
Upper limb sensory symptoms	Present = 1 Absent = 0				
Subtotal	/6		/8		/5
Total			/19		

Periferik Sinir Lifleri ve Fonksiyonları

Klasifikasyon	Fonksiyon	Klinik bulgu ve duyuşal test
Myeline A α (13-20 μ m)	Motor	Azalmış aşıl ve diz refleksleri
Kalın myeline A β (6-12 μ m)	Propriosepsiyon Vibrasyon Basınç	Bozulmuř pozisyon duyusu Azalmış vibrasyon duyusu Hiper-aljezi (pamuk), hipoestezi (SWMF)
İnce myeline A δ (1-5 μ m)	Soğuk Keskin ağrı	Hiper-hipoaljezi, hipoestezi Allodini, hiper-aljezi, hipoestezi, hipoaljezi (iğne)
Myeline olmayan C lifleri (0.2-1.5 μ m)	Sıcak Yanııcı ağrı Otonomik fonksiyon	Hiper-aljezi, hipoestezi, hipoaljezi Hiper-aljezi, hipoestezi, hipoaljezi Azalmış terleme

Diyabetik Periferel Nöropati

- Son yıllarda ki gelişmeler sayesinde sinir liflerinin yapısı ve fonksiyonları daha iyi anlaşılmıştır. Bulgular özellikle A δ ve C gibi küçük sinir liflerinde patolojik değişikliklerin belirti ve bulgulardan önce başladığını göstermektedir.
- Bu liflerde ki değişiklikler büyük sinir liflerinden önce oluşmaktadır.
- Bu lifler periferik sinirlerin %75-90'ını oluşturmakta ve otonomik fonksiyon ile birlikte ağrı ve ısı iletiminden sorumludur.

Diyabetik Periferel Nöropati

- Küçük lif nöropatisinde (SFN) patolojik değişikler; iyi glisemik kontrol, YTD ve bazı ilaçlar ile geri dönebilmektedir.
- Küçük lif nöropatisi=mikroalbuminüri
- Sinir ileti çalışmalarını gibi klinik laboratuvar ölçümleri veya skorlama sistemleri, SFN' yi tespit etmek için yetersizdir.
- Bu nedenle yeni tanı yöntemleri gündemdedir.

SFN

- SFN için üzerinde anlaşılmış bir tanım mevcut değildir.
- Literatürde kullanılan tanımlar; SNF fonksiyonunu veya disfonksiyonunu ölçen fizyolojik yöntemlere, termal veya ağrı eşik değer ölçümlerine ve deri biyopsisi ölçümlerine dayanır. Bu nedenle tanım yerine SFN varlığı, yaş ve cinsiyet uyumlu eşik ölçüm değerlerine dayanır.
- Alt ekstremitelerde SFN' nin klinik işareti ağrı duyusunda farklılıktır.
- Ancak birçok çalışmada SFN' nin diyabetin çok erken dönemlerinde , BGT' de ve hatta ağrı duyusunda bir bozukluk olmadan da bulunabileceğini göstermiştir.
- SFN saptanan hastalarda sinir ileti çalışmaları çoğunlukla normaldir.

SFN İçin Yeni Tanı Yöntemleri

Küçük Lif Ölçümleri

Küçük Lif Yapısı

- İntraepidermal sinir lif dansite ölçümü (IENFDM)
- Korneal konfokal mikroskopi (CCM)

Küçük Lif Fonksiyonu

- LDIflare metodu
- Neuropad™
- EZScan™ metodu/Sudoscan™
- Thermal eşik değer ölçümleri,
- Mikronörografi

Diğerleri

- Isı teması ile uyarılmış potansiyeller (CHEPS)
- Mevcut algı eşikleri
- Q-SART ve Q-Sweat™

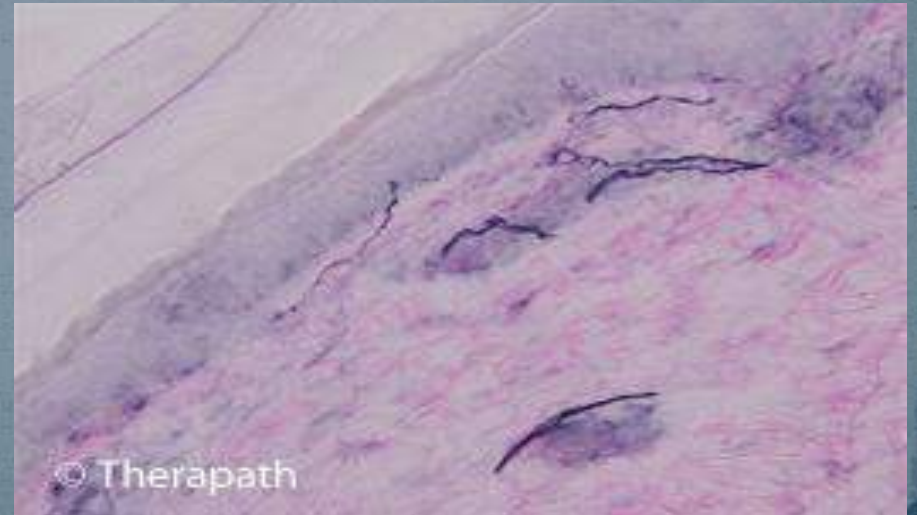
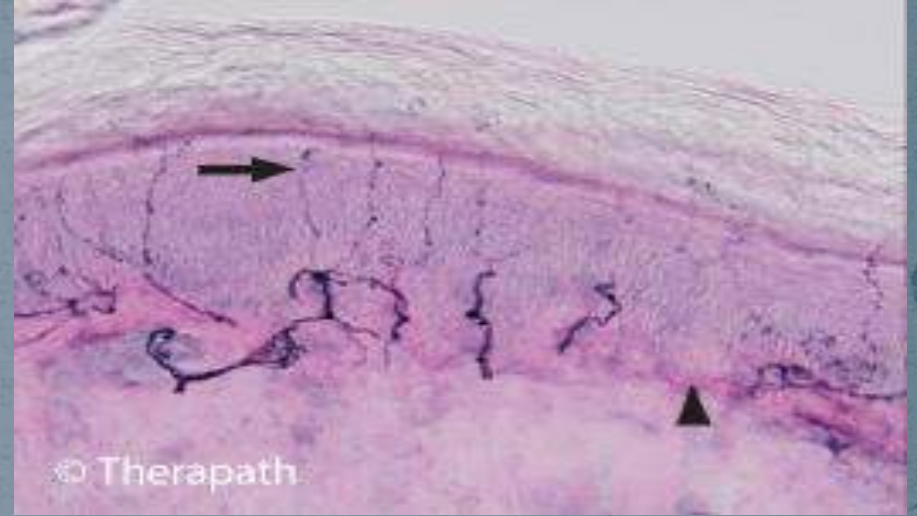
Uzun Lif Ölçümleri

- Neurometrix™
- Vibratip™
- Ipswich Touch Test
- Sinir İleti Testleri (NC-stat/DPNCheck™)

İntraepidermal sinir lif dansite ölçümü (IENFDM)

- IENFDM şu anda SFN'yi saptamak için geniş kabul gören bir tekniktir.
- Lateral malleusun yaklaşık 10 cm üzerinden sural sinir trasesinden 3mm punch biyopsi alınır.
- Dokuda, protein gene peptide 9.5(PGP) için immün boyama uygulanır.
- En az 3, 50µm alanda, milimetreye düşün liflerin sayısı raporlanır.
- Duyarlılık %60-95, özgüllük 90-95 bildirilmiştir.
- Avantajı tüm dünyada normalize veri tabanları ve standardize edilmiş bir prosedür olmasıdır.

İntraepidermal sinir lif dansite ölçümü (IENFDM)



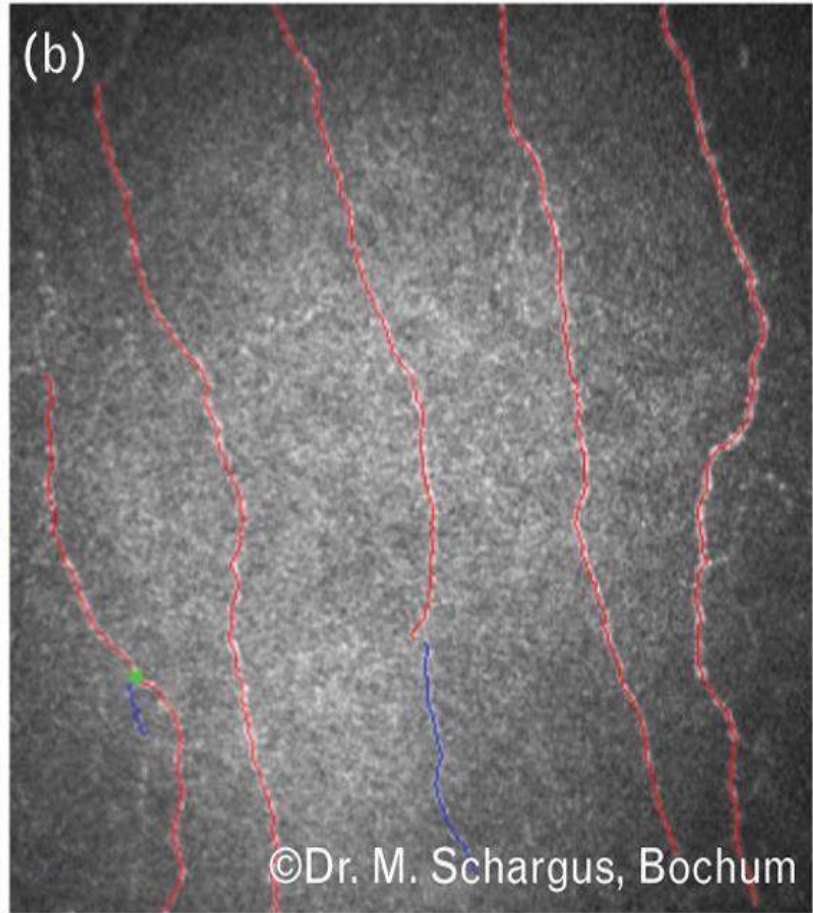
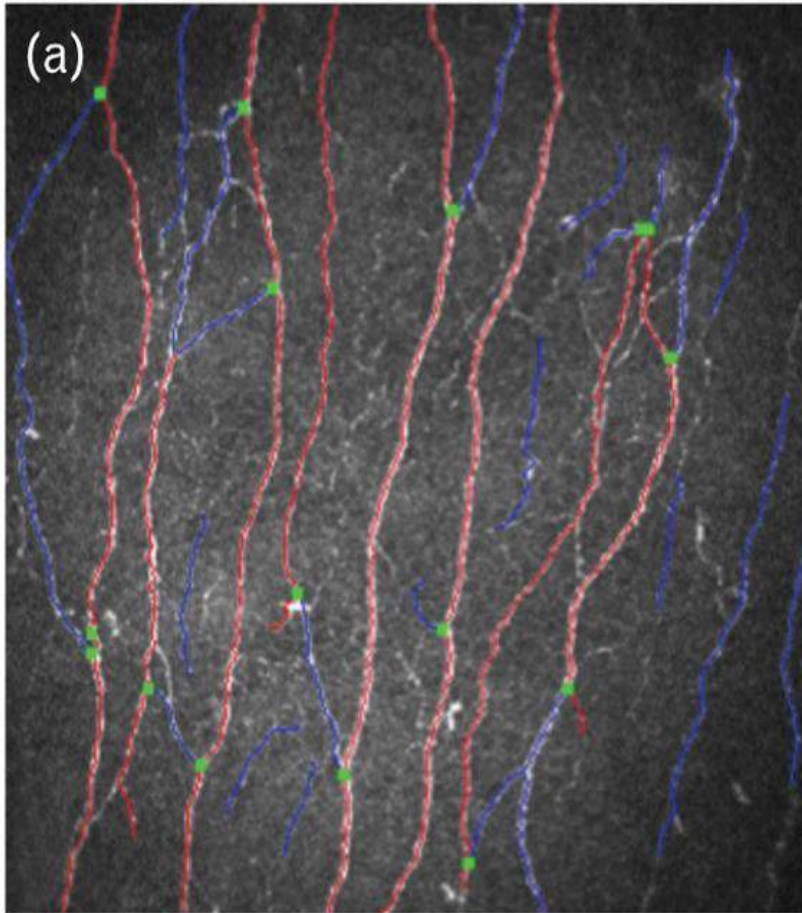
İn Vivo Korneal Konfokal Mikroskopi (CCM)

- Kornea vücutta en yoğun denerve edilen organ.
- Subbasal pleksusta korneal inervasyonu kesin olarak gösteren hızlı, non-invazif bir oftalmolojik metot.
- Korneal sinir lif uzunluğu-NFL (sinir ve dallarının her mm^2 için uzunluğu), sinir lif yoğunluğu- NFD (her mm^2 için sinir sayısı) ve sinir lif dallanması- NFB (her mm^2 için dallanma sayısı) ölçülür.

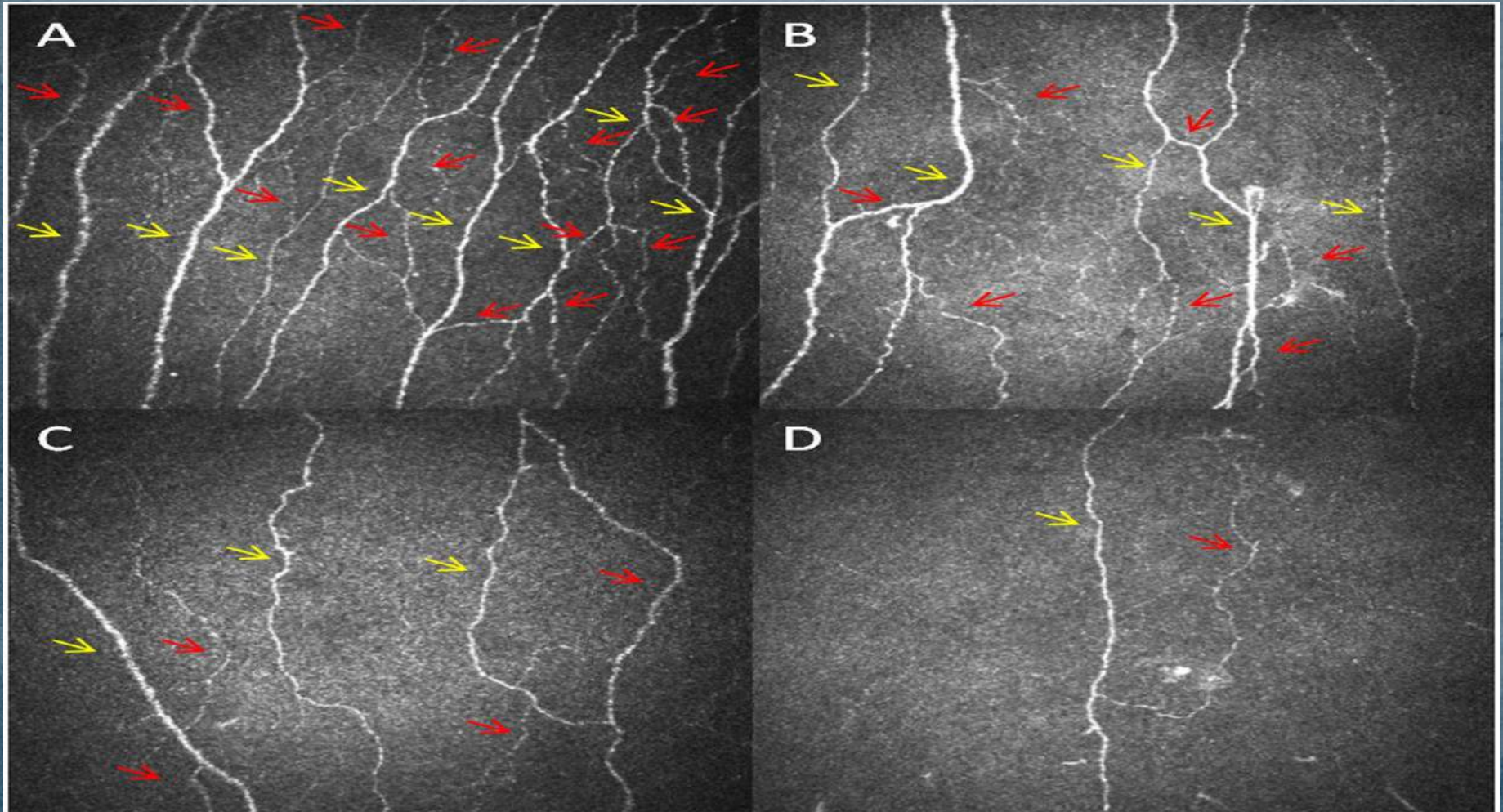
İn Vivo Korneal Konfokal Mikroskopi (CCM)

- Diyabette korneal inervasyon hastalığının erken dönemlerinde azalmaya başlar (IGT), simetriktir, nöropati ciddiyeti ile bu azalma orantılıdır ve IEFND ile genellikle paralellik gösterir.
- NFL kullanıldığında duyarlılık ve özgüllük %85.
- Tip 1 diyabette diğer mikrovasküler komplikasyonlar gelişmeden saptanabilir.
- Sağlıklı popülasyonda normal değerler saptanmıştır.
- SFN' de yamasal tarzda tutulum hem IENFDM hem de CCM için sorun.
- Pahalı ve yaygın kullanımı zor.

In Vivo Korneal Konfokal Mikroskopie (CCM)



In Vivo Korneal Konfokal Mikroskopi (CCM)



Laser Doppler Imaging Flare

- Ayak derisinin, 1cm² ısıtıcı probe kullanılarak 47 °C kadar (3 dk) ısıtılması sonrası, akson-refleks aracılı hiperemik cevabı çift dalgalı lazer tarayıcı tarafından ölçülmesi esasına dayanan non-invazif bir testtir.
- Sonuçlar; IENFDM ve CCM ile paralellik gösterir.
- Erken diyabet de yanıtlar bozulmuştur. HbA1c seviyesi ile koreledir.
- Duyarlılık %70-75, özgüllük %66-85.
- Diyabetik olmayan hipertriglisemik hastalarda da yanıt bozulmuştur.

Sudomotor Fonksiyonun Değerlendirilmesi

- Tip 1 diyabetik hastaların yaklaşık %60' ında sudomotor fonksiyon bozulmuştur.
- DSPN' de C liflerinin etkilenmesi sonucu plantar terlemede azalma, plantar anhidrozis ve kuru deri gibi semptomlar gelişir.
- DSPN deęerlendirmesinde sudomotor fonksiyon testleri rutin olarak uygulanır.
- QSART ve Q Sweat testler uzun süredir uygulanmasına rağmen pahalı ve geniş laboratuvar olanakları gerektiren testlerdir.

Sudomotor Fonksiyonun Değerlendirilmesi



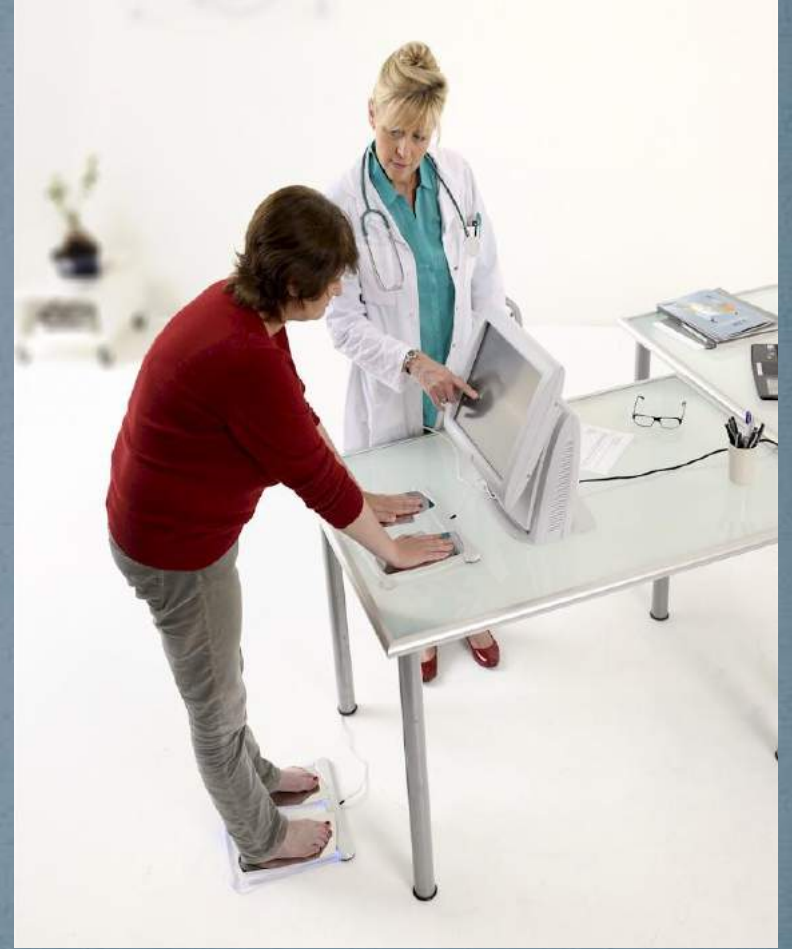
Sudomotor Fonksiyonun Değerlendirilmesi

- Neuropad™: Sudomotor aktiviteyi değerlendirmek için hasta başı kullanılan bir test.
- Testin duyarlılığını artırmak için sudometrik görüntü analiz algoritmeleri geliştirilmiştir.
- CCM referans alındığında testin duyarlılığı %88, özgüllüğü %78 bulunmuştur.



Sudomotor Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

- Sudoscan TM: El ve ayak terinde klor iyonları arasında elektrokimyasal iletiyi elektrotlar vasıtasıyla ölçmeye yarayan bir yöntem.
- Duyarlılığı %77-78, özgüllüğü %67-92 olarak bildirilmiştir.



Quantitative Sensory Testing (QST, CHEPS)

- DSPN tanısının termal, ağrı ve vibrasyon eşiklerinin kantitatif ölçümler yoluyla konulmasını sağlar.
- Hem küçük hem de büyük liflerin fonksiyonu değerlendirilir.
- Negatif (hipoestezi, hipoaljezi) ve pozitif (allodini, hiperaljezi, hiperestezi) duyuusal anormallikleri değerlendirir.
- Hastanın aktif katılımını gerektirmesi en büyük dezavantajıdır.
- Metot standardize edilmiştir, bu da hata payını azaltır.

Quantitative Sensory Testing (QST, CHEPS)

- Gelişmiş bilgisayar programları, yaş, cinsiyet, ölçüm yapılan vücut bölgesi için normalize verileri kullanır.
- CHEPS ısı ile uyarılan potansiyelleri kaydeden ve daha detaylı bilgiler veren bir yöntemdir.
- Hasta ve operatör bağımlı değişkenlik daha azdır.



Büyük Lif Nöropatileri-Tanı

- Yoğun kliniklerde değerlendirmek amacıyla 10 g monofilament ve 128 Hz diyapazon kullanılmaktadır. Ancak bu ölçümlerle daha çok ilerlemiş DSPN' ye tanı konulabilir.
- MF daha çok koruyucu duyu kayıplarının değerlendirilmesinde ve diyabetik ülser riskini belirlemede faydalıdır.

Elektrofizyolojik Çalışmalar

- Büyük sinir lifleri, dokunma, vibrasyon ve pozisyon duyusunun iletilmesinden sorumludur. Ayrıca kas iğlerini innerve ederler.
- Sinir ileti çalışmaları DSPN'yi diğer demiyelizan hastalıklardan doğru biçimde ayırır.
- DSPN tanısında ilk etapta sural sinir duysal ve peroneal motor sinir ileti çalışmalarının yapılması önerilmektedir.
- Bunlar normalse başka çalışmaya gerek yoktur, anormallik saptanırsa median ve ulnar sinir duysal sinir ileti çalışmaları yapılmalıdır.

Elektrofizyolojik Çalışmalar

- Nöropatide kas ağrıları sıktır ve hastaların 1/3'ünde kramplar gözlenir. Bunlar periferik sinirlerde “hyper-excitability” sonucudur. Yavaş, tekrarlayıcı sinir uyarıları ile bu durumun kayıt altına alınması çalışmaları %79 duyarlılığa, %88 özgüllüğe sahiptir.
- EMG sadece DSPN' ye ek olarak radikülopati, inflamatuvar miyopati, veya atipik motor nöropati gibi muhtemel diğer tanılardan şüphe ediliyorsa uygulanır.
- Elektrofizyolojik çalışmaların dezavantajı, laboratuvar gereksinimi, 30-40 dk sürmesi, intra ve inter observer farklılıklardır. Son yıllarda küçük lif nöropatisinin çok daha erken evrede başladığı ve geri dönüşlü olduğunun gösterilmesi önemini azaltmıştır.

Büyük Lif Nöropatileri-Tanı

NC-stat/DPN Check™: Sinir ileti çalışmaları için tasarlanmış hızlı, kolay kullanılan ve güvenilir sonuçlar veren bir yöntem.

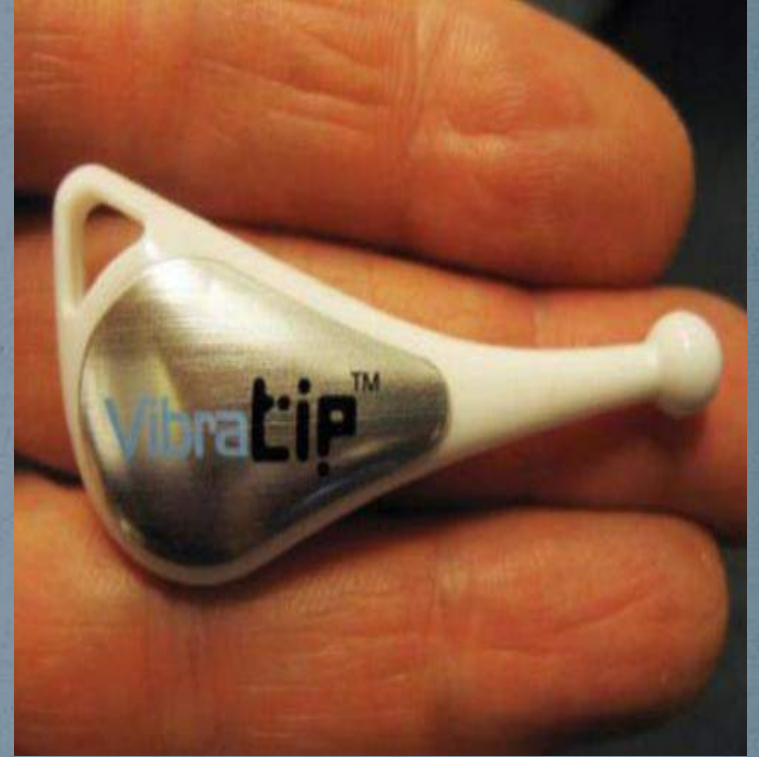
- Sural sinir ileti hızı ve duyasal sinir aksiyon potansiyel (SNAP) genliğini ölçer.
- Çalışmalar klasik sinir ileti çalışmaları ile çok yüksek korelasyon göstermiştir.
- Küçük sinir nöropatisini gösteren LDIflare tekniği ile de yüksek korelasyona sahiptir.
- Gelecekte yeni tanı diyabetlilerde ve DSPN takiplerinde büyük umut vaat etmektedir.

Ncstat/DPN Check™



Büyük Lif Nöropatileri-Tanı

- **VibraTip™**: Rutin diyabet kontrolleri sırasında kullanılabilecek anahtarlık büyüklüğünde bir cihaz.
- Diapozon' un elektronik versiyonu.
- Klasik diapozon testleri ve sinir ileti çalışmaları ile iyi korelasyon gösteriyor ancak henüz klasik testlerin yerine kullanılması önerilmiyor.



Ipswich Touch Test

- Ayak ülseri açısından riskli hastaları tespit etmek için son derece basit bir yöntem.
- Vibrasyon ve MF testi ile duyarlılık ve özgüllüğü benzer.
- Evde yakınları veya arkadaşları tarafından uygulanabilir.
- Diyabetik ayak gelişimi için riskli hastaları tespit etmek için ve tarama amacıyla birçok kuruluş tarafından önerilmeye başlanmıştır.



ÖZET

- DSPN, heterojen bir klinik ve subklinik sendrom yumağıdır.
- Küçük lif tutulumunu gösteren testler diyabetik nöropatinin daha erken tanınmasına olanak sağlamıştır.
- Nöronal rejenerasyonun gösterilmesi heyecan verici olmakla birlikte, bu konu henüz emekleme aşamasındadır.
- Özellikle hasta başı uygulanabilen ve ucuz testlerin gelişimi, diyabetik ayak gibi katastarofik komplikasyonların önlenmesine büyük katkı sunacaktır.

