

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK POLİNÖROPATİ TANILI HASTALARDA NÖROPATİK
AĞRISI OLANLAR İLE OLMAYANLAR ARASINDA MELATONİN
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. AHMET DOĞUCEM MARANGOZ**

**DANIŞMAN
PROF.DR. ÇAĞDAŞ ERDOĞAN**

DENİZLİ - 2019

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**DİYABETİK POLİNÖROPATİ TANILI HASTALARDA NÖROPATİK
AĞRISI OLANLAR İLE OLMAYANLAR ARASINDA MELATONİN
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. AHMET DOĞUCEM MARANGOZ**

**DANIŞMAN
PROF.DR. ÇAĞDAŞ ERDOĞAN**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 14.08.2018 tarih ve 2018TIPF035 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2019

Prof. Dr. Çağdaş Erdoğan danışmanlığında Dr. Ahmet Doğucem Marangoz tarafından yapılan “Diyabetik Polinöropati Tanılı Hastalarda Nöropatik Ağrısı Olanlar İle Olmayanlar Arasında Melatonin Düzeylerinin Karşılaştırılması” başlıklı tez çalışması 13/11/2019 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Nöroloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

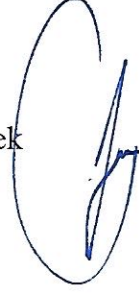
BAŞKAN

Prof. Dr. Çağdaş Erdoğan



ÜYE

Prof. Dr. Vedat Semai Bek



ÜYE

Dr. Öğr. Üyesi Selma Tekin



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
13/11/2019

Prof. Dr. Osman Çiftçi
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tez çalışmam süresince beni destekleyen, bilgisi ve tecrübesiyle bana ilham veren değerli danışman hocam Prof. Dr. Çağdaş Erdoğan'a; asistanlık sürem boyunca eğitimimin her aşamasında emekleri olan, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD'daki hocalarım Prof. Dr. Levent Sinan Bir'e, Prof. Dr. Çağatay Hilmi Öncel'e, Prof. Dr. Göksemin Demir'e, Doç. Dr. Eylem Değirmenci'ye ve Dr. Öğr. Üyesi Selma Tekin'e; çalışma verilerimin istatistiksel değerlendirilmesinde önemli katkıları olan Dr. Öğr. Üyesi Hande Şenol'a ve yakın dostum Dr. Ercan Kulak'a; elektrofizyoloji laboratuvarında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve tez çalışmam süresince bana yardımcı olan Semra Ergen'e; çalışmamın biyokimyasal analizinde yardımcı olan Dr. Kadriye Akpınar'a ve Biyokimya AD.'da çalışan diğer asistan arkadaşlarıma; asistanlık sürem boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim Zehra Akgün'e ve Fatma Kırılı'ya ve birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD'da görevli asistan arkadaşlarıma ve nöroloji kliniğinin diğer çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca beni destekleyen, başarılarımda en büyük emeğin sahibi olan değerli öğretmenlerim annem Fehime Marangoz'a ve babam Cemalettin Marangoz'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ahmet Doğucem Marangoz
Denizli, 2019

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
ÖZET	X
SUMMARY	XII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. <i>DİYABETES MELLİTUS</i>	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Sınıflandırma	3
2.1.4. Klinik Bulgular	4
2.1.5. Tanı Kriterleri	5
2.1.6. Diyabetin Komplikasyonları	5
2.2. <i>DİYABETİK NÖROPATİ</i>	6
2.2.1. Tanım	6
2.2.2. Epidemiyoloji	6
2.2.3. Sınıflandırma	6
2.2.4. Patofizyoloji	7
2.2.4.1. <i>Metabolik Faktörler</i>	7
2.2.4.2. <i>İskeminin Rolü</i>	9
2.2.4.3. <i>Sinir Lifî Onarım Mekanizmalarının Rolü</i>	10
2.2.5. Klinik Bulgular	10
2.3. <i>NÖROPATİK AĞRI</i>	11
2.3.1. Tanım	11
2.3.2. Epidemiyoloji	11
2.3.3. Patofizyoloji	11

2.3.3.1. Ağrı Sinyalizasyon Değişiklikleri	12
2.3.3.2. İyon Kanal Değişiklikleri	13
2.3.3.3. İkinci-sıra nosiseptif nöron değişiklikleri	14
2.3.3.4. İnhibitör modülasyon değişiklikleri.....	14
2.3.3.5. Ağrı Modülasyon Mekanizmaları	15
2.3.4. Tanı ve Tarama	16
2.3.5. Tedavi.....	17
2.4. MELATONİN.....	17
2.4.1. Genel Bilgiler.....	17
2.4.2. Melatonin Fizyolojisi	18
2.4.2.1. Sentez ve metabolizma	18
2.4.2.2. Melatonin Reseptörleri	20
2.4.2.3. Melatonin Sentez ve Salgılanmasını Etkileyen Faktörler	22
2.4.3. Sirkadyan Ritm	22
2.4.4. Antioksidan Aktivite	23
2.4.5. Araşidonik Asit Metabolizmasına Etkisi	24
2.4.6. Melatoninin Diyabet ile İlişkisi.....	25
2.4.7. Melatoninin Nöropatik Ağrı ile İlişkisi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. ÖRNEKLEM	28
3.1.1. Vaka Grubu.....	28
3.1.1.1. Vaka Grubu İçin Dahil Olma Kriterleri	28
3.1.1.2. Vaka Grubu İçin Dışlama Kriterleri	29
3.1.2. Kontrol Grubu.....	29
3.1.2.1. Kontrol Grubu İçin Dahil Olma Kriterleri	29
3.1.2.2. Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri	30
3.2. GEREÇ.....	30
3.2.1. Hasta Bilgileri Formu.....	30
3.2.2. DN4 (Douleur Neuropathique en 4) Ağrı Anketi	30
3.2.3. PAINdetect (PD-Q) Ağrı Anketi.....	31
3.2.4. İnsan Melatonin ELISA Kiti.....	32
3.3. YÖNTEM	32

3.3.1. Kanların Toplanması	32
3.3.2. Serum Melatonin Düzeylerinin Belirlenmesi	33
3.3.3. Verilerin İstatiksel Olarak Değerlendirilmesi.....	33
4. BULGULAR	34
4.1. TANIMLAYICI ÖZELLİKLER.....	34
4.2. SERUM MELATONİN DÜZEYLERİ	35
4.3. SERUM MELATONİN DÜZEYLERİ İLE TANIMLAYICI DEĞİŞKENLERİN KORELASYONU.....	38
4.4. İLAÇ KULLANIMI İLE SERUM MELATONİN DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ. 41	
4.5. ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR İLE SERUM MELATONİN DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ.....	45
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
7. KAYNAKLAR.....	65
8. EKLER.....	81

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AGE:** İleri Glikolizasyon Son Ürünleri
- AMPA:** α -amino 3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit
- cAMP:** Siklik Adenozin Monofosfat
- cGMP:** Siklik Guanozin Monofosfat
- COX:** Siklooksijenaz
- CPM:** Conditioned Pain Modulation, Koşullu Ağrı Modülasyonu
- CREB:** cAMP Yanıtlı Element Bağlayıcı
- CRPS:** Complex Regional Pain Syndrome; Kompleks Bölgesel Ağrı Sendromu
- DM:** Diyabetes Mellitus
- DN:** Diyabetik Nöropati
- DN4:** Douleur Neuropathique 4
- DNIC:** Diffuse Noxious Inhibitory Control, Difüz Tehlikeli İnhibitör Kontroller
- DPN:** Distal Simetrik Sensorimotor Polinöropati
- ELISA:** Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- GABA:** γ -aminobütirik asit
- GİS:** Gastrointestinal Sistem
- GWAS:** Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları
- HIOMT:** Hidroksiindol-O-metiltransferaz
- IL-2:** İnterlökin-2
- IL-6:** İnterlökin-6
- LOX:** Lipooksijenaz
- LPS:** Lipopolisakkarit
- MT1:** Melatonin Reseptörü Tip 1a
- MT2:** Melatonin Reseptörü Tip 1b
- NAD:** Nikotinamid Adenin Dinükleotid
- NMDA:** N metil-D-aspartat
- OAD:** Oral Antidiyabetik İlaçlar
- OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi
- PAH:** Periferik Arter Hastalığı
- PARP:** Poli(ADP-riboz) Polimeraz

PKA: Protein Kinaz A
PKC: Protein Kinaz C
PLA2: Fosfolipaz A2
PLT: Platelet
PSS: Periferik Sinir Sistemi
PVN: Paraventriküler Nukleus
QR2: Kinon Redüktaz 2
RAGE: İleri Glikolizasyon Son Ürün Reseptörü
REM: Rapid Eye Movement; Hızlı Göz Hareketleri
SCG: Superior Servikal Ganglia
SCN: Suprakiazmatik Nukleus
SNAT: Serotonin-N-asetiltransferaz
SNP: Tek Nükleotid Polimorfizmi
SNRI: Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörü
SSS: Santral Sinir Sistemi
SUR1: Sulfonilüre Reseptörü
T1DM: Tip 1 Diyabetes Mellitus
T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus
UDP-GlcNAc: Uridin difosfat-N-asetil glukozamin
WBC: Beyaz Kan Hücresi, Lökosit

ŞEKİLLER DİZİNİ

<i>Şekil 1. Melatonin sentezi.....</i>	<i>20</i>
<i>Şekil 2. Vaka ve kontrol grubunda gece ve gündüz melatonin düzeyleri.....</i>	<i>38</i>
<i>Şekil 3. Yaş ile melatonin düzeyleri arasındaki ilişki.....</i>	<i>40</i>
<i>Şekil 4. DN4 ağrı skorları ile melatonin düzeyleri arasındaki ilişki.....</i>	<i>40</i>
<i>Şekil 5. PAINdetect ağrı skorları ile melatonin düzeyleri arasındaki ilişki</i>	<i>41</i>

TABLolar DİZİNİ

<i>Tablo 1. Vaka ve kontrol grubunun tanımlayıcı özellikleri</i>	<i>35</i>
<i>Tablo 2. Tüm hastalarda melatonin düzeylerinin gece ve gündüz değerleri</i>	<i>36</i>
<i>Tablo 3. Cinsiyete göre melatonin düzeyleri</i>	<i>37</i>
<i>Tablo 4. Gruplar arasındaki gece ve gündüz melatonin düzeylerinin karşılaştırılması</i>	<i>37</i>
<i>Tablo 5. Melatonin düzeyleri ile tanımlayıcı özelliklerin korelasyonu</i>	<i>39</i>
<i>Tablo 6. Gruplar arasında ilaç kullanım dağılımı</i>	<i>42</i>
<i>Tablo 7. Vaka grubunda ilaç kullanımı ile gece ve gündüz melatonin düzeyleri arasındaki ilişki</i>	<i>43</i>
<i>Tablo 8. Kontrol grubunda ilaç kullanımı ile gece ve gündüz melatonin düzeyleri arasındaki ilişki</i>	<i>44</i>
<i>Tablo 9. Oral antidiyabetik ilaç kullanımının gruplar arasındaki dağılımı</i>	<i>45</i>
<i>Tablo 10. Vaka grubunda kullanılan OAD ile melatonin ilişkisi</i>	<i>46</i>
<i>Tablo 11. Kontrol grubunda kullanılan OAD ile melatonin ilişkisi</i>	<i>47</i>

ÖZET

Diyabetik Polinöropati Tanılı Hastalarda Nöropatik Ağrısı Olanlar İle Olmayanlar Arasında Melatonin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Dr.Ahmet Doğucem Marangoz

Nöropati, diyabetin en sık görülen komplikasyonudur. Diyabetik nöropati, çeşitli klinik tablolara yol açabilmekle birlikte en sık distal simetrik polinöropati görülür. Duyusal aksonal kayıp ile birlikte ekstremitelerde yanma, batma ya da sızlama şeklinde ağrılı semptomlar ve paresteziler görülür. Hastanın kliniği, yatak başı testlerle ve elektrofizyolojik incelemelerle destekleniyorsa nöropatik ağrı tanısından söz etmek mümkün hale gelir. Nöropatik ağrı semptomlarının genellikle gece saatlerinde artış gösterdiği bilinmektedir. Bu durumun, hareket azlığı, endorfin düzeyleri ve adenozin düzeyleri ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi, melatonin düzeyleri ile de ilişkili olabileceğini vurgulayan çalışmalar da vardır. Bu doğrultuda çalışmamızın amacı diyabetik polinöropatili hastalarda nöropatik ağrı semptomlarıyla melatonin düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını ortaya koymaktır. Çalışmamıza diyabetes mellitus tanısı olan ve elektrofizyolojik olarak polinöropatisi olduğu gösterilmiş olan hastalar içerisinde, nöropatik ağrısı olan 53 hasta (vaka grubu) ve nöropatik ağrısı olmayan ya da şikayetleri nöropatik ağrı tanı kriterlerini karşılamayacak düzeyde olan 50 hasta (kontrol grubu) dahil edilmiştir. Nisan 2019 – Ağustos 2019 tarihleri arasında yürütülen bu çalışmada hastalardan gece (02.00'da) ve gündüz (12.00'da) olmak üzere 2 kez kan örnekleri toplanmıştır. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile serum melatonin düzeyleri belirlenmiştir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak tüm hastaların gece ve gündüz melatonin düzeyleri arasında anlamlı bir fark olup, yaş arttıkça gece melatonin düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir. Gece ve gündüz melatonin düzeyleri cinsiyete göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Çalışmamızda kontrol grubuyla kıyaslandığında vaka grubunda gece melatonin düzeyleri anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Bu durum, gece semptomları daha belirgin olan nöropatik ağrı tanısı olan hasta grubunda gece melatonin düzeylerinin daha yüksek seyrettiği anlamına gelmektedir. DN4 ve PAINdetect ağrı skorlarıyla melatonin ilişkisi incelendiğinde hastaların ağrı skorlarındaki artışla birlikte

melatonin düzeylerinin de arttığı tespit edilmiştir. İstatiksel olarak anlamlı bulunan bu korelasyon nöropatik ağrı grubunda çıkan yüksek melatonin değerlerini de destekler nitelikte bir bulgudur. Melatoninin antiinflamatuvar ve analjezik etkilerinin yanında, proinflamatuvar ve proaljezik etkilerinin olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda nöropatik ağrısı olan hastalarda gece melatonin düzeylerinin yüksek tespit edilmiş olması; melatoninin, ağrının ortaya çıkmasında rol oynayan bir etmen olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışma literatürde diyabetik nöropatik ağrılı hastalarda melatonin düzeylerinin karşılaştırıldığı ilk çalışma niteliği taşımaktadır. Çalışmamızdaki bulgular literatürdeki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde melatoninin doz ile ilişkili ikili ağrı modülasyon etkisinin olabileceğini düşündürmektedir. Ancak fizyolojik ve farmakolojik dozlarda melatoninin, diyabet ve nöropatik ağrı ile ilişkisinin net bir şekilde ortaya konabilmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: melatonin, nöropatik ağrı, diyabetik nöropati, inflamasyon, hiperaljezi

SUMMARY

Comparison of Melatonin Levels in Patients with Diabetic Polyneuropathy with and without Neuropathic Pain

Dr. Ahmet DoğuceM Marangoz

Neuropathy is the most common complication of diabetes. Although diabetic neuropathy can cause various clinical manifestations, distal symmetric polyneuropathy is the most common. With the development of sensorial axonal loss, paresthesias and painful symptoms such as burning, stinging or tingling are seen in the distal extremities. If these clinical findings of the patient are supported by bedside tests and electrophysiological examinations, it becomes highly possible to mention the diagnosis of neuropathic pain. Neuropathic pain symptoms are generally known to increase at night. There are studies indicating that this may be not only related to lack of movement, endorphin levels and adenosine levels, but also related to melatonin levels. The aim of this study is to determine whether there is a relationship between melatonin levels and neuropathic pain symptoms in diabetic polyneuropathy patients. In our study, among the patients diagnosed with diabetes mellitus and shown to have polyneuropathy electrophysiologically, 53 patients with neuropathic pain (case group) and 50 patients (control group) without neuropathic pain or whose complaints did not meet the criteria for neuropathic pain were included. In this study conducted between April 2019 and August 2019, blood samples were collected twice at night (at 2 am) and at day (at 12 pm). Serum melatonin levels were determined by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA). In our study, there was a significant difference between night-time and day-time levels of melatonin in all patients in accordance with the literature, and it was found that night-time levels of melatonin decreased with aging. No significant difference was found between day-time and night-time levels of melatonin by gender. In our study, night-time levels of melatonin were significantly higher in the case group compared to the control group. This means that nocturnal melatonin levels are higher in the patients diagnosed with neuropathic pain with more pronounced night-time symptoms. When the relationship between melatonin levels and DN4 - PAINdetect scores was examined, it was found that melatonin levels

increased associated with increasing pain scores. This statistically significant correlation also supports the high melatonin levels in patients with neuropathic pain. In addition to studies which report its anti-inflammatory and analgesic effects, the presence of studies which indicate its proinflammatory and proalgesic effects may suggest that high levels of melatonin hormone in patients with neuropathic pain may play a role in the occurrence of pain. Our study is the first in the literature to compare melatonin levels in patients with diabetic neuropathic pain. When the findings in our study were evaluated together with the studies in the literature, it might be proposed that melatonin have a dose-related dual pain modulation effect. However, comprehensive studies are needed to establish the relationship between physiological and pharmacological doses of melatonin, diabetes and neuropathic pain.

Keywords: melatonin, neuropathic pain, diabetic neuropathy, inflammation, hyperalgesia

1. GİRİŞ

Nöropatik ağrı, somatosensoriyel sistemin lezyonuna veya hastalığına bağlı olarak ortaya çıkan ağrıdır (1). Bu tanıma göre birçok santral ve periferik sinir sistemi patolojisi nöropatik ağrıya neden olabilir. Nöropatik ağrının en önemli nedenlerinden biri olan diyabetik nöropati, periferik nöropatiler arasında tanısı daha kolay konan ancak tedavisi oldukça zor bir grubu oluşturmaktadır.

Diyabetes mellitus (DM) insülin eksikliği ve/veya insülin etkisindeki defektler nedeniyle karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklar ile sonuçlanan hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolizma hastalığıdır. Nöropati, diyabetin en sık görülen komplikasyonudur. Diyabet tanısı konduğunda hastaların %10'unda nöropati tespit edilebilirken, 20 yıl sonunda bu oran %50'ye çıkmaktadır (2). DM'de tanı için seçilen yöntem ve kriterlere bağlı olarak klinik ve subklinik diyabetik polinöropati (PNP) prevalansı %10-90 arasında bildirilmiştir ve hastaların %50'sinde asemptomatik seyredebilir. Diyabetik nöropati farklı klinik tablolar şeklinde karşımıza çıkabilmekle birlikte en sık olarak distal simetrik sensorimotor polinöropati görülmektedir. Diyabetik polinöropati patogenezinde metabolik, vasküler, nörotrofik, genetik ve immünolojik faktörler rol oynamaktadır. Ancak en önemli etken metabolik ve vasküler faktörlerdir. Bu konuda başlıca iki hipotez öne sürülmektedir; mikrovasküler ve metabolik hipotezler. Mikrovasküler hipoteze göre, vasa nervorumların arteriosklerozu ve mikroangiopatisi nöropati gelişiminde önemlidir. Metabolik hipoteze göre ise, vücut proteinlerinin non-enzimatik glikolizasyonu sonucunda dokularda ve olasılıkla periferik sinirlerde aşırı glikoprotein birikmektedir. Periferik sinirlerde biriken glikoprotein, aksoplazmik transportu ve mikrovasküler fonksiyonları bozduğu öne sürülmektedir. Bir başka metabolik hipoteze göre ise, yüksek plazma glukoz düzeyleri, glikozun aldoz redüktaz aracılığıyla sorbitole çevildiği polioll yolağının aşırı aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu durum, sorbitolün dokularda aşırı birikimine ve miyoinozitolde azalmaya neden olmaktadır. Miyoinozitolün tükenmesi Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesinde azalmaya ve sinir iletiminde yavaşlamaya yol açmaktadır (3).

Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin), esas olarak pineal bezden salgılanmakla birlikte, retina, deri, trombositler, kemik iliği hücreleri gibi bazı hücrelerden de salınmaktadır. Sirkadiyen ritmin düzenlenmesi, üreme faaliyetlerinin mevsimsel zamanlamasının düzenlenmesi, uykuyu başlatma ve uyku etkinliğini arttırma, immun düzenleme, kanser progresyonunu önleme, antioksidan etki gibi birçok biyolojik ve fizyolojik düzenlemede görev aldığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bunların yanı sıra melatoninin diyabet ve nöropatik ağrı patogenezinde rolü olup olmadığına dair literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur. Melatoninin, genellikle 18.00-20.00 saatleri arasında salgılanmaya başladığı, gece 23.00-03.00 saatleri arasında ise pik yaptığı bilinmektedir. Devamında hızlı bir düşüş sergilemekte ve gün içinde tespit edilemeyecek derecede düşük olabilmektedir (4). Nöropatik ağrı semptomlarının (ayaklarda yanma, karıncalanma, his kaybı gibi) genellikle gece saatlerinde artış gösterdiği bilinmektedir. Bu durumun, hareket azlığı, endorfin düzeyleri ve adozin düzeyleri ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi, melatonin düzeyleri ile de ilişkili olabileceğini vurgulayan çalışmalar vardır (5). Literatürde, ağırlıklı olarak melatoninin antiinflamatuvar ve analjezik etkilerinin üzerinde durulmakla birlikte (6), proinflamatuvar ve proaljezik etkilerinin olabileceğini öne süren çalışmalar da mevcuttur (7). Bu bulgular ile birlikte değerlendirildiğinde, melatonin düzeylerinin diurnal varyasyon gösteriyor olması ve nöropatik ağrısı olan diyabetik hastaların şikayetlerinin gece saatlerinde daha belirgin olması, melatonin düzeyleri ile nöropatik ağrı semptomları arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir.

Bu doğrultuda çalışmamızın amacı diyabetik polinöropatili hastalarda nöropatik ağrısı olan ve olmayan hasta grupları arasında gece pik yaptığı ve gündüz düşüş sergilediği saatlerde melatonin düzeylerini karşılaştırarak, gece belirgin hale gelen nöropatik ağrı semptomlarıyla melatonin düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım

Diabetes mellitus terimi, hiperglisemi ile karakterize anormal karbonhidrat metabolizması hastalıklarını ifade eder. İnsülin sekresyonunda kısmi veya tam bir bozulma ile birlikte, insülinin etkisine değişen derecelerde periferik direnç ile ilişkilidir. İnsülin eksikliği ya da insülin etkisindeki defektler nedeniyle organizma karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanamaz. Diyabette görülen kronik hiperglisemi uzun vadede özellikle göz, böbrek, periferik sinirler, kalp ve kan damarları olmak üzere farklı organlarda hasara ve disfonksiyona yol açmaktadır (8).

2.1.2. Epidemiyoloji

Diyabetes mellitus (DM) dünya çapında en hızlı artan hastalıktır. Dünyada 11 yetişkinden 1'inde DM (425 milyon), bir milyondan fazla çocuk ve ergende ise tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) vardır. Çocuklardaki obezite prevalansı artıkça buna paralel olarak tip 2 diabetes mellitus (T2DM) prevalansında da artış görülmektedir (9). 1990'ların başında, T2DM ABD'deki pediatrik diyabet vakalarının yaklaşık yüzde 3'ünü temsil ediyorken, 2003 itibarıyla, pediatrik diyabet vakalarının %20'sini temsil etmektedir (10). Ülkemizde diyabet sıklığını araştırmak üzere 1998 ve 2010 (TURDEP-I ve II) yıllarında yapılan 2 çalışmanın verileri incelendiğinde TURDEP-II çalışmasında TUDEP-I ile kıyaslandığında, Türkiye'de diyabet sıklığı 12 yılda %90, obezite ise %44 artmıştır. TURDEP-II verilerine göre Türk erişkin toplumunda diyabet sıklığının %16,4' e ulaşmıştır (11).

2.1.3. Sınıflandırma

Diyabetin tanısını koymak ve tiplendirmek, çoğu zaman tanı sırasında mevcut olan koşullara bağlıdır ve birçok diyabetli birey tek bir sınıfa kolayca yerleştirilemez. Amerikan Diyabet Topluluğu (American Diabetes Association, ADA)'na göre diyabet 4 genel kategoriye ayrılabilir:

1. Tip 1 diyabet (genellikle kesin insülin eksikliğine yol açan otoimmün β hücre hasarı nedeniyle)

2. Tip 2 diyabet (sıklıkla insülin direncinin arka planında β -hücresi insülin sekresyonunda ilerleyici bir kayıp olması nedeniyle)
3. Gestasyonel diyabet (hamilelik öncesi diyabet tanısı olmayan ve hamileliğin 2. veya 3. trimesterinde tanı konmuş diyabet)
4. Diğer nedenlere bağlı olarak diyabetin spesifik türleri:
 - Beta hücre fonksiyonunun genetik defektleri
 - İnsülin etkisinin genetik defektleri
 - Ekzokrin pankreas hastalıkları
 - Endokrinopatiler
 - İlaçla ve kimyasal maddelerle oluşan diyabet
 - İnfeksiyonlar
 - Diyabetle birlikte görülebilen diğer sendromlar

2.1.4. Klinik Bulgular

Tip 1 diyabet, pankreas beta hücrelerinin otoimmün yıkımı ile karakterize olup mutlak insülin eksikliği söz konusudur. Tip 1 diyabet, yetişkinlerde görülen diyabetin yaklaşık yüzde 5 ila 10' unu oluşturur. Çocuklarla karşılaştırıldığında, insülin salgılama kapasitesindeki kayıp tip 1 diyabetli erişkinlerde genellikle daha yavaş gerçekleşir (12). Bu nedenle, tip 1 diyabeti olan yetişkinlerde hastalık süreci tanıdan çok daha önce başlamıştır ve genellikle çocuklardan daha uzun süreli hiperglisemi semptomları (poliüri, polidipsi, yorgunluk) gösterirler (13).

Tip 2 diyabet, yetişkinlerde görülen en yaygın diyabet tipidir (> %90). Hiperglisemi ile karakterize olup, genellikle insülin direncine, beta hücrelerinden insülin sekresyonundaki kaybın da zamanla eklenmesiyle nispi insülin yetersizliği ile sonuçlanır. Hipergliseminin klasik semptomları (poliüri, polidipsi, nokturi, bulanık görme ve kilo kaybı dahil) sıklıkla kan şekeri değerlerinin yüksekliği tespit edildikten sonra geriye dönük olarak hastalar sorgulandığında ortaya çıkar. Serum glukoz konsantrasyonları 180mg/dl'nin üzerine çıktığında, renal glukoz reabsorbsiyon eşiği aşılır ve idrara glukoz atılımı artar, neticesinde poliüri ortaya çıkar. Glikozüri, osmotik diüze (yani poliüri) ve hipovolemiye yol açarak polidipsi gelişmesine sebep olur.

2.1.5. Tanı Kriterleri

Açlık plazma glukozu, 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında iki saatlik plazma glukozu veya glikolize hemoglobin (HbA1C) tanısal amaçlı kullanılan testlerdir. Hastada klasik hiperglisemi semptomları (susuzluk, poliüri, kilo kaybı, bulanık görme) varlığında, rastgale bakılan kan glikozunda 200 mg/dL (11.1 mmol / L) veya daha yüksek bir glukoz değeri tespit edildiğinde diabetes mellitus tanısı kesinleşir. Asemptomatik bireylerde ise diyabet tanısı aşağıdakilerden birinin varlığında kesinleşir (14):

- Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dl
- 75gr OGTT sırasında ikinci saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl
- HbA1c ≥ 6.5

2.1.6. Diyabetin Komplikasyonları

Hem tip 1 hem de tip 2 DM'li hastalarda diyabet ile ilişkili komplikasyonlar yaygın olarak görülür ve önemli morbidite ve mortalite nedenleridirler. Diyabetin akut komplikasyonları arasında hipoglisemi, diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperosmolar durum, laktik asidoz bulunur. Kronik komplikasyonları ise genel olarak mikrovasküler ve makrovasküler olarak ikiye bölünmüştür. Mikrovasküler komplikasyonlar, makrovasküler komplikasyonlardan daha yüksek prevalansa sahiptir (15). Mikrovasküler komplikasyonlar arasında nöropati, nefropati ve retinopati bulunurken; makrovasküler komplikasyonlar arasında kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı (PAH) bulunmaktadır. Diyabetik ayak sendromu ise nöropati, PAH ve enfeksiyon ile ilişkili ayak ülserlerinin birlikteliği olarak tanımlanmıştır ve alt ekstremitte amputasyonlarının önemli bir sebebidir. Bunlara ek olarak, diş hastalıkları, enfeksiyonlara karşı azalmış direnç ve gestasyonel diyabeti olan kadınlarda doğum komplikasyonları gibi her 2 kategoriye de girmeyen diyabet komplikasyonları bulunmaktadır (15).

2.2. DİYABETİK NÖROPATİ

2.2.1. Tanım

Diyabetik nöropati (DN), diyabetli bir hastada, diğer periferik sinir disfonksiyonu nedenlerinin dışlanması durumunda, nöropati semptomlarının ve bulgularının varlığını ifade eder (16). DN, periferik nöropatinin en yaygın nedenlerinden biridir. Diyabetin hastaneye yatış gerektiren diğer komplikasyonlarından daha sık görüldüğü gibi travmatik olmayan amputasyonların da en sık nedenidir.

2.2.2. Epidemiyoloji

Diyabetik nöropati, gelişmiş ülkelerde görülen en sık nöropatidir. Diyabetle birlikte yaşama süresi uzadıkça nöropati prevalansı da artar. Prevalansı, hastalık süresiyle ilişkili olmakla birlikte, çok sayıda çalışmada gösterilmiştir ki, diyabetli hastaların yaklaşık yüzde 50'si sonunda nöropati geliştirmektedir (17).

Diyabetik nöropati, tekrarlayan alt ekstremitte enfeksiyonları, ülserasyonlar ve devamında amputasyonlar dahil önemli morbidite ile sonuçlanır (17).

2.2.3. Sınıflandırma

Diyabetik nöropati, farklı klinik tablolara yol açar (18):

- Distal simetrik polinöropati
- Otonomik nöropati
- Poliradikülopati/pleksopati
- Kranial nöropatiler (En sık okülomotor sinir tutumu)
- Fokal mononöropatiler (En sık median sinir tutulumu)
- Mononöropati multipleks
- İnce lif nöropatisi
- Kilo kaybı ile beraber ağrılı duyusal nöropati

Distal simetrik sensorimotor polinöropati(DPN), en yaygın diyabetik nöropati türüdür. Çoğu zaman tip 2 DM'nin ortaya çıkış zamanı kesin olarak bilinemediğinden hastalığın ilk klinik bulgusu olarak da karşımıza çıkabilir. Duyusal aksonal kayıp ile ilişkili ilerleyici bir distal duyu kaybı ve ağır seyreden vakalarda bunu takiben, motor zaaf ve motor aksonal kayıp ile karakterizedir. Uzunluk bağımlı nöropatiye bağlı "eldiven-çorap" tarzı duyu kaybı görülebilir. Ekstremitelerde yanma, batma ya da sızlama şeklinde olabilen ağrı, parestezi ve hipoesteziden oluşan duyu belirti ve bulgulara ilerleyen dönemlerde otonom sinir sistemi tutulumuna ilişkin bulgular ve hafif derecede distal motor zaaf ve atrofi eklenir. Yakınmalar alt ekstremitelerde distallerinden başlayarak sinsi bir şekilde proksimale yayılır. Ön planda miyelinsiz ve ince miyelinli sinir liflerini etkileyen DPN, yerleştiğinde büyük oranda geriye dönüşsüzdür. Klinik tabloya ayak ülserleri ve nöropatik artropati (Charcot eklemleri) eklenebilir. Elektrofizyolojik incelemelerde genellikle aksonal hasarla seyreden sensorimotor bir polinöropatiyi yansıtan bulgular saptanır. Ön planda ince sinir lifleri tutulan hastalarda sinir iletim incelemeleri normal iken nöropatik ağrı bulunabilir.

2.2.4. Patofizyoloji

Diyabette, karmaşık bir metabolik, vasküler ve hormonal faktörler dizisi, sinir lifi hasarı ile sinir lifi onarımı arasındaki dengeyi değiştirir ve bozulan denge sinir lifi hasarıyla sonuçlanır (19). Bu hasar, distalde belirgin duyu ve otonomik liflerin ağırlıklı olarak etkilendiği lif seçici bir düzende meydana gelir. Patogeneze etkili olan süreçler 3 ana başlıkta toplanabilir: Metabolik faktörler, iskeminin rolü ve sinir lifi onarım mekanizmalarının rolü.

2.2.4.1. Metabolik Faktörler

Glisemik kontrol eksikliğinin ve kardiyovasküler faktörlerin mikrovasküler hastalığa yatkınlık oluşturduğu mekanizma tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte üzerinde durulan metabolik faktörler şunlardır (20):

- İleri glikozilasyon son ürünlerinin birikimi
- Sorbitol birikimi

- Heksozamin yolağının bozulması
- Protein kinaz C yolağının bozulması
- Poli (ADP-riboz) polimeraz yolağının aktivasyonu
- Artmış oksidatif stres

İleri Glikolizasyon Son Ürünlerinin Birikimi

Plazma ve doku proteinlerinin glikolizasyonu, ileri glikolizasyon son ürünlerinin oluşmasına neden olarak diyabetin mikrovasküler komplikasyonlarının ortaya çıkmasında önemli bir rol oynar (21). Kronik hiperglisemide, fazla glukozun bir kısmı doku proteinlerindeki ya da dolaşımdaki aminoasitlerle birleşerek ileri glikolizasyon son ürünlerinin (AGE'ler) oluşmasına neden olur. Bu AGE peptidleri, diyabetin mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde rol oynayabilen in vitro kollajen ile güçlü çapraz bağlanma aktivitesine sahiptir. AGE'ler hücre yüzeyindeki AGE reseptörlerine (RAGE) bağlanırlar. RAGE'nin aktivasyonu ise proinflamatuvar etkinlik gösterir. Buna ek olarak, vasküler permeabiliteyi, prokoagulan aktiviteyi, adhezyon molekül ekspresyonunu ve monosit akışını arttırarak vasküler hasara yol açarlar (22).

Sorbitol

Hücre içine giren glukoz, aldoz redüktaz enzimi aracılığıyla sorbitole metabolize olur. Sorbitolün hücrelerde birikmesi, NADPH'ın azalmasına, hücre osmolalitesinde artışa ve hücre içi miyoinositol düzeylerinde azalmaya yol açar. Miyoinositolün azalması Na⁺/K⁺-ATPaz aktivitesinde azalmaya ve sinir iletiminde yavaşlamaya yol açmaktadır (3). Tüm bunlar hücre metabolizmasını etkileyerek, hücreleri oksidatif strese yatkın hale getirir (23).

Heksozamin

Aşırı glukoz, glikolitik ara maddeleri heksozamin yolağına yönlendirerek, normal hücre fonksiyonu için gerekli olan transkripsiyon faktörlerini modifiye eden bir molekül olan uridin difosfat-N-asetil glukozamin (UDPGlcNAc) üretimini arttırır. Heksozamin yolağına bu artmış akış, hücresel hasar ve artmış oksidatif stres ile sonuçlanır (24).

Protein kinaz C

Fazla glukoz, diaçilgliserol'e dönüştürülerek protein kinaz C'nin aktive olmasına sebep olur. Protein kinaz C aktivasyonu ise, vazokonstrüksiyon ve sinir hipoksisine neden olarak diyabetik nöropatinin ortaya çıkmasına yol açar (25).

Poli (ADP-riboz) polimeraz

Nükleer bir enzim olan poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) yüksek glukoz düzeylerine yanıt olarak aktive olur. Bu enzim, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺)' lerini nikotinamid ve ADP-riboz rezidülerine parçalar ve DNA onarımında görev alır. PARP'ın aşırı aktivasyonu serbest radikal oluşumunda artışa, gen transkripsiyonunda olumsuz değişikliklere, protein kinaz C aktivitesinde ve AGE formasyonunda artışa yol açar (26).

Oksidatif Stres

Hiperglisemi, yukarıda da belirtildiği gibi multipl metabolik yolları etkileyerek oksidatif strese ve reaktif oksijen radikallerinin (ROS) birikimine yol açar (27). Oksidatif stres ise, nöral hasar gelişimine yol açarak, diyabetik nöropatinin başlamasına ve progresyonuna neden olur. Farklı metabolik bozukluklar birbirleriyle sıkı sıkıya ilişkili oldukları için, değişmiş metabolizma, ROS birikimi ve azalmış antioksidan savunmayı içeren bir döngü ortaya çıkar. Bu durum periferik sinir hasarına neden olarak, diyabetik nöropatinin semptom ve bulgularının ortaya çıkmasıyla sonuçlanır (28).

2.2.4.2. İskeminin Rolü

Otopsi serilerinde endonöral kan damarlarında duvar kalınlaşmalarının ve vasküler oklüzyonların gösterilmiş olması diyabetik polinöropatinin patogeneğinde sinir iskemisinin rolünü destekleyen bulgulardır (29). Diyabetik polinöropatide, mikrovasküler embolizasyon veya vaskülit sonrası meydana gelen değişikliklere benzer şekilde, diffüz lif kaybı yerine fokal lif kaybı tespit edilmiştir (30). Ek olarak, tip 2 diyabet ve periferik nöropatisi olan hastaların periferik sinirlerinde küçük damar vaskülitleri saptanabilmektedir. Bununla birlikte, diyabetik nöropatinin sadece fokal endonöral iske mi temelinde açıklanması güçtür. İskemik ve metabolik faktörlerin

birlikte bu durumu tetiklediği düşünülmektedir. İskemi'nin kendisi, insülin eksikliği ve hiperglisemi varlığında alevlenebilecek metabolik sonuçlara sahiptir. Bu vasküler-metabolik etkileşimin kesin yapısı belirsizdir ve özellikle akut faz reaktanları ve interlökinler olmak üzere inflamasyonun da dahil olduğu multifaktöryel bir durum söz konusu olabilir (17).

2.2.4.3. Sinir Lifi Onarım Mekanizmalarının Rolü

Periferik sinir onarımı diyabette bozulmuştur. Bu durum normalde sinir onarımı ve rejenerasyona aracılık eden nörotrofik peptit kaybına bağlı olabilir. Bu peptitler arasında sinir büyüme faktörü, beyin kaynaklı nörotrofik faktör, nörotrofin-3, insülin benzeri büyüme faktörleri ve vasküler endotel büyüme faktörü bulunur (31). Ek olarak insülin, periferik nöronlara karşı nörotrofik bir faktör olarak işlev görür ve bu nedenle tip 1 diyabette görülen insülin eksikliği sinir canlılığını ve onarımını olumsuz yönde etkiler (32).

2.2.5. Klinik Bulgular

Diyabetik DSP'nin en erken belirtileri hem büyük hem de küçük miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin bütünlüğünün kademeli olarak kaybını yansıtır:

- Büyük sinir lifi kaybı, vibrasyon ve propriosepsiyon duyularının bozulmasına ve ayak bileği reflekslerinin azalmasına neden olur.
- Küçük sinir lifi kaybı, ağrı, hafif dokunma ve ısı duyularının bozulmasına yol açar.

Diyabetik polinöropatinin ana semptomları arasında uyuşukluk ve güçsüzlük gibi negatif semptomlar (sinir lifi kaybı veya disfonksiyonuyla ilişkili) ve karıncalanma ve ağrı gibi pozitif semptomlar (hayatta kalan sinir liflerinin anormal fonksiyonuyla ilişkili) bulunur (33). Belirtiler ayak parmakların distallerinde başlar ve pozitif belirtiler genellikle geceleri daha kötüdür. Diyabetik polinöropatili hastaların yaklaşık yarısı asemptomatik olabilir, ancak bu hastalarda fizik muayenede hafif ile orta derecede duyu kaybı ortaya çıkmaktadır. Ayak bileği refleksinde azalma ya da kayıp hastalığın erken döneminde meydana gelirken, reflekslerin daha yaygın

kaybı ileri dönemde görülen bir bulgudur.

Hastalığın ilerlemesi ile duyuşsal kayıp artar ve yaklaşık olarak baldır seviyesine ulaştığında, ellerde de belirir. Bu kademeli gelişim, tipik olarak “eldiven çorap” tarzı duyuşsal kayba neden olur. Bu desen akson uzunluğuna bağılı oluşan hasarı yansıtır; önce en uzun aksonlar etkilenir. Motor tutulum da aynı şekilde, ancak daha ileri evrede ve daha ağır vakalarda ortaya çıkar.

2.3. NÖROPATİK AĞRI

2.3.1. Tanım

Nöropatik ağrı, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliğı (IASP) tarafından “somatosensoriyel sinir sisteminin lezyonundan veya hastalığından kaynaklanan ağrı” olarak tanımlanmaktadır. 2017 yılında revize edilen tanımlama, ‘periferik veya merkezi sinir sisteminin primer lezyonu, disfonksiyonu veya geçici rahatsızlığı nedeniyle ortaya çıkan ağrı’ şeklinde olan eski nöropatik ağrı tanımının yerine geçmiştir.

2.3.2. Epidemiyoloji

Nöropatik ağrı insidansı ve prevalansını tahmin etmek, genel popülasyondaki büyük epidemiyolojik araştırmalar için basit tanı kriterlerinin bulunmaması nedeniyle zordur. Son yıllarda anketler şeklinde basit tarama yöntemlerinin geliştirilmesi, nöropatik ağrının genel prevalansı hakkında değerli yeni bilgiler sağlamıştır. Douleur Neuropathique 4 (DN4) Anketi veya Leeds Nöropatik Belirti ve Bulgular (LANSS) Ağrı Skalası gibi tarama metodları kullanılarak yapılan çalışmalarda, nöropatik özelliklere sahip kronik ağrı prevalansının %7-10 arasında olduğu tahmin edilmiştir (34,35).

2.3.3. Patofizyoloji

Santral nöropatik ağrı, omurilik ve/veya beyinde ortaya çıkan bir lezyon veya hastalıktan kaynaklanmaktadır. Santral somatosensoriyel yolları etkileyen serebrovasküler hastalık (post-stroke ağrı), nörodejeneratif hastalıklar (özellikle de Parkinson hastalığı), spinal kord lezyonları, demiyelinizan hastalıklar santral

nöropatik ağrının önemli nedenleri arasındadırlar (36,37). Buna karşılık, nöropatik ağrıya neden olan periferik bozuklukların patofizyolojisi, ağırlıklı olarak küçük miyelinsiz C liflerinin ve miyelinli A liflerinin, yani A β ve A δ liflerinin etkilenimine bağlıdır (38). Periferik nöropatik ağrı bozuklukları, jeneralize dağılım (genellikle simetrik) ve lokal dağılım olarak 2 alt gruba ayrılabilir. Diyabet ile ilişkili nöropatiler, pre-diyabet ve diğer metabolik bozukluklar ile ilişkili nöropatiler, HIV enfeksiyonu ve lepra başta olmak üzere infeksiyöz hastalıklar ile ilişkili nöropatiler, kemoterapi ile ilişkili nöropatiler, immun ve inflamatuvar bozukluklar, kalıtsal nöropatiler ve kanalopatiler (kalıtsal eritromelalji gibi) klinik olarak en önemli ağrılı jeneralize nöropatilerdir.

Belirtilen bozukluklarda özellikle ekstremitelerin distallerinde tutulum olması sebebiyle 'eldiven çorap' tarzı olarak tanımlanan topografik dağılım ortaya çıkar. Bu dağılım paterni dying-back, uzunluk bağımlı, distal periferik nöropatilerin karakteristik özelliğidir. Distalde daha belirgin olmak üzere distal-proksimal progresif duyu kaybı, ağrı ve daha nadir olarak da güçsüzlük gözlenir. Daha nadir olarak, ağrının özellikle gövde, uyluk ve üst kolda belirgin olduğu proksimal bir dağılımı olur; bu dağılım paterni, duyu ganglionların da tutulumu olduğu zaman ortaya çıkar. Ağrılı fokal periferik bozukluklar, bir veya daha fazla periferik sinir veya sinir kökünü etkileyen patolojik süreçlerden kaynaklanır. Bu hastalıklar postherpetik nevralji, travma sonrası nöropati, ameliyat sonrası nöropati, servikal ve lomber poliradikülopati, HIV enfeksiyonu ile ilişkili ağrı, lepra ve diyabetes mellitus, kompleks bölgesel ağrı sendromu tip 2 ve trigeminal nevraljidir (39).

Nöropatik ağrı patofizyolojisinde rol oynayan faktörler aşağıda alt başlıklar halinde özetlenmiştir.

2.3.3.1. Ağrı Sinyalizasyon Değişiklikleri

Periferik nöropati, duyu sinirlerin elektriksel özelliklerini değiştirir; bu durumda da, merkezi eksitator ve inhibitör sinyalizasyon arasında dengesizliğe yol açarak inhibitör internöronların ve korteksten inen kontrol sisteminin bozulmasına neden olur. Dolayısıyla periferik sinir sistemi, omurilik ve beyinde eksitasyon ve fasilitasyonda artış, inhibisyonda ise azalma gözlenir. Bu değişiklikler sensoriyel

yolakları, hipereksitabl hale sokar ve zamanla periferden santrale giden yolaklarda gerçekleşen bir dizi değişiklik nöropatik ağrının kronikleşmesine katkıda bulunur.

Primer afferent liflerdeki ektojik aktivite, periferik sinir hasarını takiben ortaya çıkan nöropatik ağrının patofizyolojisinde kilit bir rol oynamaktadır. Ağrılı diyabetik polinöropati ve travmatik periferik sinir hasarı olan hastalarda, periferik sinir bloğu (voltaj kapılı sodyum kanallarını bloke eden lidokain ile) ile tedavi edildiklerinde, spontan ve uyarılmış ağrının ipsilateral olarak ortadan kaybolduğu gözlenmiştir (40). Mikronörografi çalışmaları özellikle C liflerinde ağrı ile ilişkilendirilebilecek spontan bir aktivite tanımlamışlardır. Bu durum nöropatik ağrının patogenezinde olası periferik mekanizmalara bizi yönlendirmektedir (41).

Genel olarak, nöropatik ağrıda üzerinde durulan hipereksitabilite mekanizması, iyon kanal fonksiyonu ve ekspresyonundaki değişikliklerden, ikinci sıra nosiseptif nöronal fonksiyondaki değişikliklerden ve inhibitör internöronal fonksiyondaki değişikliklerden kaynaklanır.

2.3.3.2. İyon Kanal Değişiklikleri

Nöropati, etkilenen sinirler içindeki iyon kanallarında (sodyum, kalsiyum ve potasyum kanalları) değişikliklere neden olur. Bu değişiklikler, beyin ve omurilikteki duyuşal sinyal iletimini etkileyen her türlü afferent sinir lifinde görülebilir. Örneğin, duyuşal sinirlerin omurilik terminalindeki sodyum kanallarının ekspresyonunun ve fonksiyonunun artması ya da kalsiyum kanallarının $\alpha 2\delta$ alt ünitesinin ekspresyonunun artması eksitabilitede, sinyal iletiminde ve nörotransmitter salınımında artışa yol açar. Gerçekten de, kalıtsal kanalopatisi olan hastalarda, sodyum kanallarının kritik rolü, artmış ya da azalmış ağrı olarak gösterilmiştir (42). Aynı zamanda, normalde nöral aktiviteyi modüle eden potasyum kanallarında da kayıp mevcuttur.

Bir afferent lifin hasarlanması ya da lezyonu sebebiyle periferle iletişiminin kesilmesi, duyuşal kayıp gelişmesine yol açar. Yine de hasarlı bölgede kalan lifler, ektojik aktivite üretirler (örneğin, neuroma C lif afferentleri) ve bu durum etkilenen ‘uyuşmuş’ bölgeden ağrı oluşmasına neden olur (43). Geriye kalan korunmuş lifler hipereksitabldır, bunlar irritable nosiseptörler olarak isimlendirilirler. Tüm bu mekanizmaların sonucu olarak, hasta devamlı bir ağrı ve hissizlik ile birlikte ağrının

zaman zaman alevlendiği bir klinik tabloya sahip olur. Artmış kalsiyum kanal fonksiyonu ile birlikte spinal korda gelen değişmiş inputlar, nörotransmitter salınımında artışa yol açarak, nosiseptif döngüdeki eksitator sinaptik iletimde artışa neden olur.

2.3.3.3. İkinci-sıra nosiseptif nöron değişiklikleri

Spinal nöronlardaki artmış eksitabilite, birçok duyuşsal modaliteye karşı artan yanıtlar üretir, düşük-eşikli mekanosensitif A β ve A δ afferent liflerin nosiseptif nöronları aktive etmesini sağlar (ki bu nosiseptif nöronlar, duyuşsal bilgiyi beyne iletirler) ve nöronların reseptif alanlarını büyütür. Böylece verilen stimulus daha fazla ikinci-sıra nosiseptif nöronun uyarılmasına yol açar. Bu durum santral sensitizasyon olarak tanımlanır (44). Bu duruma, eksitator amino asitlerin ve nöropeptidlerin artmış salınımı ile birlikte periferal afferent liflerin devamlı deşarjı sonucu ortaya çıkan ikinci-sıra nosiseptif nöronlardaki postsinaptik değişiklikler neden olur. N metil-D-aspartat (NMDA) ve α -amino 3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolepropionik asit (AMPA) reseptörlerinin artmış fosforilasyonu aşırı sinyal iletimine neden olur. Bu sekonder değişiklikler, fiziksel alodiniyi açıklar ve artan duyuşsal talamik nöronal aktiviteyi yansıtır (45). Diğer taraftan, γ -aminobütirik asit (GABA) salgılayan inhibitör interneuronların kaybı da hipereksitabiliteye katkı sağlamaktadır (46). Ek olarak, spinal kordda mikroglia ve astrositler gibi nöronal olmayan hücrelerin de aşırı duyarlılığın gelişmesine katkıda buldukları bilinmektedir (47).

2.3.3.4. İnhibitör modülasyon değişiklikleri

Nöropatik ağrısı olan hastalarda, ağrıyı ileten nöronlardaki değişikliklere ek olarak, inhibitör internöronlarda ve inen modülatör kontrol sisteminde disfonksiyon vardır. İternöron disfonksiyonu, inen inhibitör uyarılar ile eksitator uyarılar arasında bozulmuş dengeye negatif yönde katkıda bulunur. Bunun sonucu olarak talamusa ve kortekse giden değişmiş projeksiyonlar ve limbik bölgelere giden paralel yollar, yüksek ağrı skorunun, anksiyete, depresyon ve uyku bozukluğu gibi problemlerin ortaya çıkmasına neden olur.

Singulat korteks ve amigdala gibi alanlar sürekli ağrı durumu ve nöropatik ağrıyla ilişkili komorbiditeler ile ilişkilendirilmiştir. Bu ön beyin alanlarından çıkan projeksiyonlar periakvaduktal gri cevherden (inen ağrı modülasyonunda primer kontrol merkezi) beyin sapına kadar inen kontrol yollarını modüle ederek, spinal sinyal iletimi üzerine etki ederler (48).

Spinal korddaki, α 2-adrenerjik reseptörlerin aracılık ettiği noradrenerjik inhibisyonlar nöropatik ağrıda baskılanmıştır ve 5-HT2 ve 5-HT3 serotonin reseptörlerinin aracılık ettiği serotonin sinyalizasyonu ise baskın hale gelmiştir. Noradrenerjik sistemin, difüz tehlikeli inhibitör kontroller (diffuse noxious inhibitory controls, DNIC)'e aracılık ettiği göz önünde bulundurulduğunda, noradrenerjik inhibisyonların baskılanmış olması DNIC'in ağrı modülasyonunda efektif çalışmayacağı anlamına gelmektedir (49). DNIC, insandaki koşullu ağrı modülasyonu (conditioned pain modulation, CPM)'nin hayvandaki karşılığıdır. DNIC, spinal ve trigeminal nöronlar üzerinde etkili olan endojen inen inhibitör kontrolün benzersiz bir şeklidir. Temel mantığı bir ağrının, inen yollar sayesinde diğer ağrıyı inhibe etmesidir. DNIC (ve CPM), nöropatisi olan hastalarda kısmen ya da tamamen bozulmuştur. Noradrenerjik inhibisyonu düzeltilen hayvanların, nöropatisi ve benzer düzeyde sinir hasarı olmasına rağmen, belirgin şekilde hipersensitivitesi azalmıştır (50). Bu bulgular monoamin sistemine etki eden ilaçların DNIC'i arttırması açısından avantajlı olduğunu göstermektedir.

2.3.3.5. Ağrı Modülasyon Mekanizmaları

Nöropatik ağrısı olan hastaların bazıları ağır düzeyde etkilenirken, bazıları hafif düzeyde etkilenir. Buna ek olarak, hastalar birbirinden farklı farmakolojik ve non-farmakolojik tedavilere değişken yanıtlar gösterirler. Bu değişkenlikteki anahtar faktör, santral sinir sistemi (SSS)'nde ağrı mesajlarının modüle edilme şekli olabilir. Ağrı sinyali, giriş noktasından (arka boynuz), SSS boyunca serebral kortekse varana kadar arttırılabilir ya da azaltılabilir. Çok çeşitli yollar ve nöronlar arası ilişkilerle, periferel patolojinin derecesi ile ağrı sendromunun derecesi arasındaki korelasyon modifiye edilebilir. Nöropatik ağrısı olan pek çok hasta, pro-nosiseptif ağrı modülasyon profili gösterir. Pro-nosiseptif ağrı profilinden kastedilen ağrı mesajlarının SSS'de arttırılmasıdır (51). Bu durum ya inen yollardaki endojen

inhibisyonda azalma sonucu, ağrı algısının olması gerektiği şekilde inhibe olmaması sonucu oluşur ki bu durum CPM(BOX1)'in yeterince efektif çalışmaması anlamına gelir ya da çıkan ağrı yollarının sensitizasyonu yoluyla fasilite edilmesi sonucu oluşur ki bu durum da ağırlı uyarıların temporal sumasyonu anlamına gelir. Bu mekanizmalardan biri ya da iki mekanizma birlikte rol alarak SSS'de ağrı mesajlarının arttırılmasına yol açar. Temporal sumasyon, nöropatik ve non-nöropatik ağrıda artmıştır, ancak nöropatik ağrıda daha fazla artış gösterir (51). Çeşitli ağrı sendromuna sahip hastalarda, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında CPM'in daha az efektif olduğu gösterilmiştir (52).

Ağrı modülasyonundan yararlanarak, ağrı yönetimine daha kişiselleştirilmiş bir yaklaşım ile ağrıyı kontrol altına alma düşüncesi umut vadetmektedir. Çalışmalar ağrı modülasyon profilinin kronik postoperatif ağrının gelişimi ve yayılımını tahmin edebildiğini göstermiştir. Eğer bu bulgular geniş çaplı çalışmalarla desteklenirse, fasilatör pro-nosiseptif profile sahip olan hastaların gabapentinoidler gibi fasilitasyonu azaltan ilaçlarla tedavi edilebileceği; inhibitör pro-nosiseptif profile sahip olan hastaların serotonin-noradrenalin geri-alım inhibitörleri gibi inhibitör kapasiteyi kolaylaştıran ilaçlarla tedavi edilebileceği gibi öngörülerde bulunabilir. Hem daha az CPM etkinliğine sahip hem de artmış temporal sumasyona sahip hastalarda ise kombinasyon tedavilerine ihtiyaç duyabilir. CPM düzeyleri duloksetin (selektif serotonin-noradrenalin geri-alım inhibitörü)'in etkinliğini öngörmeyi sağlar. Hem duloksetin hem de tapentadol (noradrenalin geri-alım inhibitörü) CPM'in fonksiyonunda artış sağlar. Üstelik, hastadaki değişmiş ağrı modülasyon profili, ağrının tedavi edilmesiyle normale döndürülebilir (53).

2.3.4. Tanı ve Tarama

Söz konusu ağrının, nöropatik ağrı olup olmadığının kesinleştirilebilmesi için şöyle bir yaklaşım önerilmiştir: Hastanın hikayesinde nörolojik bir lezyon ya da hastalık varlığında, ağrının bu durumlarla ilişkili olma ihtimali var ve ağrı dağılımı nöroanatomik olarak uygunsa, bu ağrı 'olası' nöropatik ağrı olarak isimlendirilir. Bunlara ek olarak duyu belirti kliniği olarak incelenmesiyle elde edilen destekleyici kanıtlar da mevcutsa 'muhtemel' nöropatik ağrı tanısından söz edilir. Yatak başı testler ve kantitatif duyu testler yapılarak bu incelemeler yapılabilir.

'Kesin' nöropatik ağrı tanısı ise, nesnel bir tanı testinin, somatosensoriyel sinir sisteminin lezyonunu veya hastalığını doğrulamasını gerektirir (örneğin, nörofizyolojik testler ve cilt biyopsisi). Olası nöropatik ağrının minimum bulgusu bile tedaviye başlamak için yeterlidir (38).

Nöropatik ağrı durumlarının tanımlanması amacıyla çok sayıda tarama aracı geliştirilmiştir (54). Bu kullanımı kolay olan hasta bazlı anketler (örneğin DN4 veya painDETECT) karakteristik nöropatik ağrı semptomlarını (yanma, karıncalanma, dokunmaya hassasiyet, hafif basınçla ağrı, elektrik çarpması hissi, soğuğa ya da sıcağa maruziyetle ağrı, hissizlik gibi) değerlendirir ve kronik ağrısı olan hastalarda nöropatik ve non-nöropatik ağrı ayırımında sensitivite ve spesifiteleri yüksektir (55).

2.3.5. Tedavi

Diyabetik nöropatik ağrı patofizyolojisi henüz tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte ağrının giderilmesi de hala tatmin edici düzeyde değildir. Glisemik kontrolü hedefleyen tedaviler hariç farmakolojik tedaviler semptomatiktir ve patofizyolojik mekanizmalara odaklanmamıştır. Bu ilaçların kullanımı yan etkiler ve tolerans gelişimi sebebiyle de sınırlıdır (56). Klinik çalışmalarda genel olarak hastanın yaşam kalitesi, depresyon, yorgunluk ve uykusuna yönelik ek faydalar sağlanabiliyor ve ağrı seviyesinde %50 veya daha fazla azalma elde edilebiliyorsa tedavi başarılı kabul edilmektedir (57). Tedavide pregabalin, gabapentin gibi antikonvülzanlar; duloksetin, venlafaksin gibi serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri; amitriptilin, nortriptilin gibi trisiklik antidepresanlar; opioidler, ve kapsaisin kullanılmaktadır. Alfa lipoik asit de diyabetik nöropati tedavisinde etkili olabileceği öne sürülen ajanlardandır.

2.4. MELATONİN

2.4.1. Genel Bilgiler

Melatonin (N-asetil-5-metoksi triptamin), bir amino asit olan triptofandan pineal bezde sentezlenen ve kan ve beyin omurilik sıvısına salgılanan bir hormondur. Başta beyin olmak üzere uzak organlara sinyaller iletir ve ikinci habercilerin sentezini etkileyerek nihayetinde uyku ve sirkadiyen ritmi düzenler. İnsan pineal

bezi, kendine özgü bir hormon olan melatonini salgılayarak beyne ve diğer organlara sinyaller ileten önemli bir yapıdır. 1975'te, insanlarda melatonin üretiminin, diğer tüm memelilerde olduğu gibi, sirkadiyen ritm gösterdiği ve gece plazma konsantrasyonlarının gündüz konsantrasyonlarından en az 10 kat daha yüksek olacak şekilde salgılandığı keşfedilmiştir.

2.4.2. Melatonin Fizyolojisi

2.4.2.1. Sentez ve metabolizma

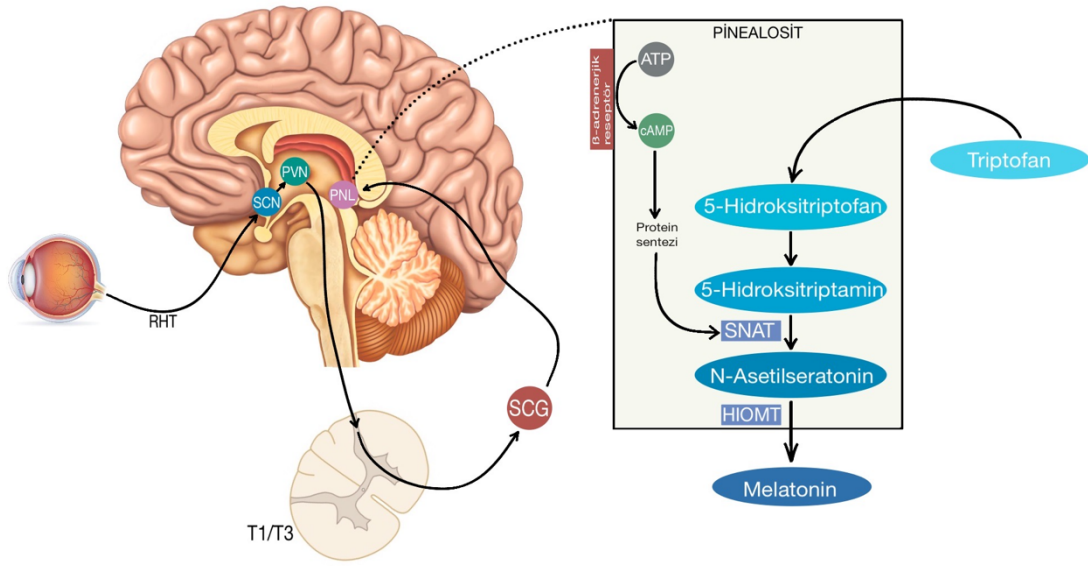
Memelilerde oluşan melatoninin hemen hepsi, pineal bez içinde sentezlenir. Pinealektomize hayvanlarda veya pinealektomi sonrası insan deneklerde plazma melatonin düzeyleri etkilenmekte ve sirkadiyen ritm büyük ölçüde veya tamamen yok olmaktadır. Melatonin, pineal bez dışında retina, kemik iliği hücreleri, trombositler, deri, lenfositler ve gastrointestinal sistem (GİS) gibi vücut bölgelerinde de salgılanır (58,59). Melatonin sentezi için esansiyel bir amino asit olan triptofan gerekmektedir. Triptofan ilk önce triptofan hidroksilaz enzimi tarafından hidroksillenir ve 5-hidroksitriptofan oluşur. Daha sonra 5-hidroksitriptamin (serotonin) oluşturmak üzere aromatik L-amino asit dekarboksilaz enzimi tarafından dekarboksile edilir (60). Oluşan serotonin, serotonin-N-asetiltransferaz (SNAT) ile N-asetilserotonine, N-asetilserotonin ise hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) ile N-asetil-5-metoksitriptamin'e (melatonin) dönüşür (61). Gündüz saatlerinde, pinealositlerde serotonin depolanır ancak depolanan serotonin kendisine etki ederek melatonin oluşturabilecek enzimlere ve monoamin oksidazlara karşı kullanılamaz halde bulunur.

Retinanın ganglion hücrelerinde bulunan ve melanopsin içeren bazı hücreler fotoreseptör görevi üstlenmekte olup almış oldukları fotik uyarıları retinohipotalamik trakt ile suprakiazmatik nucleus'a (SCN) iletirler. Havanın kararmaya başlamasıyla retinohipotalamik trakt ile SCN'ye gelen bu uyarılar paraventricüler nükleus'a (PVN) iletir. PVN nöronlarının uzantıları, spinal kordun üst kısmına geçerek superior servikal ganglia'nın (SCG) preganglionik nöronları ile sinaptik bağlantılar yaparlar. SCG'de bulunan nöral hücreler de pineal glanda projeksiyonlar gönderirler (62). Melatonin sentezi, superior servikal gangliadaki sempatik akson

sonlanmalarından salınan norepinefrinin, $\beta 1$ adrenerjik reseptör stimülasyonu etkisi ile başlar. Havanın kararmaya başlamasıyla birlikte, pineal beze postganglionik sempatik çıkış artar ve pinealositlere norepinefrin salınımının artması, depolanmış serotoninin hücre içi metabolizma için erişilebilir olmasını sağlar. Aynı zamanda norepinefrinin yol açtığı $\beta 1$ adrenerjik stimülus, pineal adenilat siklazın aktivitesini ve buna bağlı olarak cAMP düzeylerini arttırarak, serotoninin melatonine dönüştüren enzimleri aktive eder. Özellikle serotonin-N-asetiltransferaz (SNAT) 'ı ve ayrıca hidroksiindol-O-metiltransferaz (HIOMT) 'ı aktive eder (63). Sonuç olarak, pineal melatonin seviyeleri katlanarak artar. Şekil 1.'de melatonin sentezi şematik olarak gösterilmiştir. Melatonin ile birlikte serotoninin deamine ve O-metillenmiş metaboliti olan 5-metoksitriptofol'un pineal bezdeki seviyeleri de yükselir (64). Bu bileşiğin oluşumu SNAT'ten bağımsızdır. Bu durum, pineal bezdeki SNAT aktivitesindeki günlük ritmin, melatonin sentezindeki ritmin tek nedeni olmadığını göstermektedir. Bu adrenerjik yolağa ek olarak, pterigopalatin gangliadan köken alan parasempatik nöronlar da melatonin üretimini regüle eder. Nikotinic asetilkolin reseptörleri (nAChRs) 'nin uyarılması membran depolarizasyonuna yol açar. Bu durum voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalları aracılığıyla hücre içine Ca^{+2} akışına sebep olur. Hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunun artması pinealositlerden glutamik asit salınımına yol açar. Salınan glutamik asit, metabotropik glutamat reseptör tip 3(mGluR3)'ü aktive eder. Gi protein ile ilişkili olan bu reseptör adenilat siklaz aktivitesini azaltır (65). cAMP sentezinde azalma SNAT aktivitesini azaltır ve melatonin sentezini baskılar.

Melatonin, pineal bezden salgılandıktan sonra kan dolaşımına ve beyin omurilik sıvısına yayılır, plazma konsantrasyonları hızla yaklaşık 2 ile 10 pg/mL (8,61-43,05 pmol/L)'den 100 ile 200 pg/mL (430-861 pmol/L)'ye yükselir. Melatonin yüksek oranda lipide çözünür çünkü serotonindeki iyonize gruplar olan hidroksil ve amin gruplarının her ikisi de O-metilasyon ve N-asetilasyon ile bloke edilmiştir. Bu sayede, kan-beyin bariyeri de dahil olmak üzere hücre zarları arasında serbestçe yayılır ve kanda büyük ölçüde albümine bağlı olarak dolaşır (66).

Dolaşımdaki melatoninin çoğu karaciğerde inaktive edilir, burada P450'ye bağlı bir mikrozomal oksidaz tarafından ilk önce 6-OH-melatonine oksitlenir ve sonrasında idrar veya dışkıyla atılmadan önce büyük ölçüde sülfat veya glukuronid ile konjüge edilir.



Şekil 1. Melatonin sentezi.

RHT: Retinohipotalamik traktus, SCN: Suprakiazmatik nukleus, PVN: Paraventriküler nukleus, T1/T3: Torakal T1/T3 spinal segmenti, SCG: Superior servikal ganglia, PNL: Pineal bez, SNAT: Serotonin-N-asetiltransferaz, HIOMT: Hidroksiindol-O-metiltransferaz

İnsanlarda idrarda bulunan ana metabolit 6-hidroksi melatonin sülfattır. Dolaşımdaki melatoninin yaklaşık yüzde 2-3'ü idrar veya tükürükte değişmeden salgılanır. Bu sebeple idrar veya tükürük melatonin düzeylerinin ölçümü, plazma melatonin konsantrasyonunu kabaca tahmin edebilmeyi sağlar. Tükürük melatonin seviyelerinin, albümine bağlı olmayan melatoninin ancak yüzde 25 ile 30'una denk gelmesi sebebiyle tükürük melatonin ölçümleri yaygın olarak kullanılmamaktadır.

2.4.2.2. Melatonin Reseptörleri

Radyoaktif olarak işaretlenmiş melatonin kullanılarak yapılan çalışmalarda, ikisi insan kaynakları kullanılarak klonlanmış olan üç melatonin reseptörü tanımlanmıştır (67). MT1 reseptörleri korteks, serebellum, hipokampus, talamus, lokus seruleus, hipotalamusun suprakiazmatik nukleusu (SCN), hipofizin pars tuberalisi ve koroner arterler içinde (68); MT2 reseptörleri retina, serebellum, supraoptik nukleus, retiküler talamus ve hipokampusta (69); ve MT3 reseptörleri ise böbrek, beyin ve çeşitli periferik organlarda tespit edilmiştir. Ayrıca immun hücreler ve GİS gibi periferik dokularda da melatonin reseptörleri bulunmaktadır (70,71). MT1 ve MT2 subtipleri, G protein-ilişkili reseptör (GPCR) ailesinin üyesidirler ve adenilat siklaz inhibisyonuna neden olurlar. Bu 2 reseptöre de GPCR'ın fonksiyonu

için gerekli bir mediatör olan β -arrestin bağlıdır. İnsanlarda MT1 ve MT2 polimorfizmleri gösterilmiş olup, uyku bozukluklarıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (72). Melatonin bağlanma noktalarından biri olan MT3'ün ise üçüncü bir membran reseptörü olmayıp, primer sitozolik bir enzim olan kinon redüktaz 2 (QR2) olabileceği öne sürülmektedir (73). Melatoninin belli bazı etkileri membran reseptörleriyle ya da radikal temizleyici özellikleriyle açıklanamamaktadır. Melatoninin aynı zamanda orphan nükleer hormon reseptör süper ailesi RZR/ROR'un da ligandı olduğu düşünülmektedir. Melatoninin bu nükleer reseptörlerinin, hormonun immunmodulatör etkileriyle ilişkili olduğu üzerinde durulmaktadır (74).

Melatonin salgısı hipotalamusun suprakiazmatik nükleusu (SCN) kontrolünde gerçekleşir. Salgılanan melatonin, akut ve sirkadiyen nöral ateşlemeyi ve sirkadiyen saat geninin ekspresyonunu regüle etmek amacıyla SCN'deki reseptörlerine bağlanarak cAMP - protein kinaz A (PKA) - cAMP yanıtı element bağlayıcı (CREB) yolağı inhibe, protein kinaz C (PKC) yolağını ve Kir3 kanallarını ise aktive eder. SCN'deki MT1 reseptörleri, gece boyunca melatoninin SCN nöronlarının ateşlenmesini inhibe etmesini sağlar. Bu melatoninin uykuyu teşvik edici özelliğini yansıtır. SCN'deki MT2 reseptörleri ise melatoninin sirkadyan ritm üzerindeki etkisine aracılık eder. Lokus seruleus ve lateral hipotalamus gibi REM (rapid eye movement; hızlı göz hareketleri) uykusuyla ilişkili alanlarda MT1 reseptörlerinin varlığı, MT1 reseptörleri üzerinden melatoninin REM uykusunun düzenlenmesinde rol oynadığını; retiküler talamus gibi NREM uykusuyla ilişkili alanlarda MT2 reseptörlerinin varlığı ise, MT2 reseptörleri üzerinden melatoninin NREM uykusunun düzenlenmesinde görev aldığını düşündürmektedir (75).

Melatonin MT1 ve MT2 reseptörleri "desensitizasyon"a karşı oldukça hassastır, aktiviteleri hormonun supranormal konsantrasyonlarına maruz kaldıktan sonra belirgin şekilde azalır (76,77). Bu, uykuyu devam ettirmek için yüksek melatonin dozlarının kullanılmasıyla ilişkilidir. Özellikle de uykusuzluğu olan yaşlı erkekler melatonin hormonunu yüksek dozlarda kullanırlar.

2.4.2.3. Melatonin Sentez ve Salgılanmasını Etkileyen Faktörler

İnsan pineal bezinden melatonin salgılanması yaş ile belirgin şekilde değişir. Melatonin salgılanması yaşamın üçüncü ve dördüncü ayında başlar (78). Daha sonra hızlı bir şekilde artar, 1-3 yaş arasında gece melatonin konsantrasyonları en yüksek düzeye erişir, sonrasında belirli bir oranda azalma göstererek erken erişkinlik dönemine kadar sürecektir olan plato fazında kalır. Nokturnal melatonin düzeyleri genç erişkinliği takip eden dönemde düşmeye başlar, 70 yaşına gelindiğinde gece pik melatonin düzeylerinin genç erişkinlik döneminde salgılanan melatonin düzeylerinin ancak dörte biri kadar olduğu tespit edilmiştir (79,80). Bebeklikten sonra sürekli melatonin üretimi olmasına rağmen çocukluk döneminde serum melatoninindeki düşüş, insan vücudunun büyüklüğündeki artışın sonucu olabilir. Daha ileri yaşta olan melatonin düzeylerindeki azalma ise, yaşlanmaya eşlik eden henüz tanımlanamayan bir fizyolojik mekanizmaya bağlı olabilir. Bu melatonin değişikliklerinin biyolojik önemi bilinmemektedir.

Melatonin sentezi için triptofan, pridoksin ve folat gibi maddelere ihtiyaç vardır (81). Melatonin sentezinin temel olarak iki kontrol noktası vardır. Birincisi ortamdaki serotoninin oluşmasını sağlayan triptofan hidroksilaz enzimi diğeri ise SNAT enzimidir. Beta adrenerjik antagonist ajanlar, non-steroidal anti inflamatuvar ajanlar, aspirin ve ibuprofen gece melatonin düzeyini baskılamakta, fluvoksamin ve desipramin de melatonin düzeylerinin artmasına neden olurlar (61).

2.4.3. Sirkadyan Ritim

Bugüne kadar incelenen tüm memelilerde, melatonin salgılanması benzer sirkadyan ritim gösterir. Plazma ve idrar konsantrasyonları gün ışığında belirgin düzeyde düşükken, hava kararmaya başladığı andan itibaren artmaya başlar, 23.00 ile 03.00 arasında pik yaparak, sabaha doğru düşmeye başlar. Yüksek nokturnal plazma melatonin konsantrasyonları insan gibi diüurnal aktivite gösteren türlerin karakteristik özelliğidir. Ki bu türlerde yüksek melatonin düzeyleri uykunun başlaması ve devamını sağlar. Sıçanlar gibi gece aktif olan türlerde melatoninin uykuyla belli bir ilişkisi yoktur.

Ortamda ışığın olması melatonin salınımını negatif olarak etkileyen bir faktördür ve ışık miktarı arttıkça da melatonin salınımı baskılanır. Sirkadyan ritim

çevreden gelen ışık döngüsüyle sıkı bir ilişki içinde olmasına rağmen, insanların karanlık bir odada birkaç gün süreyle kaldığı durumda da devam eder (82). Ve kişilerin maruz kaldığı ışık döngüsü değiştirildiğinde, kısa sürede faz kayması olmaz. Bu durum sirkadyan ritmin sadece ışık-karanlık döngüsüyle oluşmadığını, muhtemelen SCN’de ortaya çıkan siklik endojen sinyallerin de sirkadyan ritmin oluşmasında rol oynadığını düşündürmektedir.

Eksojen melatoninin insan sirkadyen ritminde değişiklik yapma ve senkronize etme yeteneği kabul edilmiş bir görüştür. Sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda, 0,5mg saf melatonin veya mısır yağı preparatları şeklinde hazırlanmış 0,05mg melatonin (kanda daha hızlı pik yapar ve hızlı düşüş gösterir) saat 17.00’de uygulandığında noktürnal melatonin salgısının başlangıcını önce çekmiştir (83). Yüksek dozlar daha fazla öne çekilmeye yol açmaktadır. Ek olarak, melatoninin, kor vücut ısısının ritmini de değiştirebildiği öne sürülmekle birlikte, istatistiksel olarak anlamlı etki 0,5mg’ın üzerindeki dozlarda gösterilebilmiştir. Bu dozlar plazma melatonin konsantrasyonlarını normalin üst sınırının çok üzerinde değerlere (>1327 pg/ml) çıkarmıştır. Bu sebeple bunun fizyolojik bir etki olmayabileceği öne sürülmüştür (83).

2.4.4. Antioksidan Aktivite

Melatonin, E vitamininden daha güçlü bir serbest radikal temizleyicisidir. Melatonin direkt olarak yüksek derecede toksik hidroksil radikallerini ve diğer oksijen radikallerini temizler. Ayrıca melatonin antioksidan özellikler de gösterir: süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz dahil olmak üzere çeşitli antioksidan enzimlerin seviyelerini artırır (84). Ayrıca, melatonin pro-oksidadif enzim olan NO sentazı inhibe eder. Deneysel kanıtlar oksidadif stresin spesifik beyin hastalıklarının etiolojisinde önemli bir yeri olduğu fikrini desteklediğinden, melatoninin nörodejenerasyona karşı koruma yeteneği çok sayıda çalışmada test edilmiştir. İlk anlamlı sonuçlar yüksek melatonin dozlarıyla elde edilmiştir. Günümüzde, endojen olarak üretilen melatonin miktarının fizyolojik antioksidan mekanizmalarla ilişkili olduğunu gösteren deneysel kanıtlar vardır (85). Ek olarak, antioksidan savunma sistemi, diürnal ritm gösterir ki bu ritm pinealektomili sıçanlarda ve ışığa maruz kalan insanlarda ortadan kalkar. İnsanlarda

eksojen melatoninin serbest radikallere karşı koruyucu etkisine dair veri azdır. Septik yenidoğanlarda ilk sonuçlar, çok yüksek melatonin dozlarının (denek başına 20 mg) serum lipid peroksidasyon ürünlerinin ve inflamasyon belirteçlerinin seviyelerini önemli ölçüde azalttığını ve hayatta kalma oranını arttırdığını göstermiştir. Etik zorluklara rağmen, büyük ilgi gören bu sonuçların daha büyük bir hasta popülasyonunda tekrarlanması gerekir (86).

Melatoninin antioksidan özelliğiyle ilişkili olan diğer görevleri, yaşlanma ile ilişkili süreçleri geciktirme, nörodejeneratif değişikliklere direnç, anti-inflamatuar aktivite, normal hücrelerde apoptozun önlenmesi şeklinde belirtilebilir (87).

2.4.5. Araşidonik Asit Metabolizmasına Etkisi

İnflamatuar yanıt, farklı moleküler mediatörlerin sağlanması yoluyla, lökositleri aktive eden ve onları iltihaplı dokuya yönlendiren bir olayla başlar. Erken evrede fosfolipaz A2(PLA2) önemli bir rol oynar. Membran fosfolipidlerini parçalayarak, membrana bağlı araşidonik asitin (AA) serbest kalmasına yol açar. Sonrasında da araşidonik asit, siklooksijenaz (COX) ve lipooksijenaz (LOX) tarafından prostaglandin ve lökotrienler gibi önemli inflamatuvar mediatörlerin üretilmesinde kullanılır. *İn vivo* ve *ex vivo* şekillerle deneysel inflamasyonun oluşturulduğu çalışmalarda, melatoninin, PLA2, LOX ve COX'un inflamasyonu tetikleyecek şekilde aktive olmasını engellediği ya da azalttığı gösterilmiştir (88). Melatonin, non-oksidatif mekanizmalar ile PLA2 ve LOX'un upregulasyonunda azalma sağlamıştır. Bu durumu MT1/MT2 veya ROR/RZR reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirmiş olabileceği öne sürülmektedir. Reseptör stimülasyonu veya serbest radikallerin temizlenmesi dahil melatoninin pek çok etkisinin inflamasyon kaskadına müdahale etmek gibi ortak bir hedefinin olduğu vurgulanmaktadır.

Bunlara ek olarak, son yıllarda yapılan çalışmalarda melatoninin calmoduline bağlanması sonucu PLA2 ve 5-LOX'un aktive olduğu ve fosfolipidlerden araşidonik asitin mobilize olduğu gösterilmiştir. Araşidonik asit de daha sonra 5-LOX'i aktive ederek, endojen monohidroksi-eikosatetraenoik asitlerin (HETE'ler) üretimini tetikler. İlginç bir şekilde 5-LOX ve PLA2 nin downregülasyonu melatonin ile RZR veya MT1/MT2 reseptörlerinin etkileşmesini gerektirirken; 5-LOX ve PLA2 nin aktivasyonu ise melatoninin calmoduline bağlanmasını gerektirir (88,89).

Melatoninin karmaşık bir regülasyon mekanizmasına sahip olduğu ve farklı hedeflerin melatonin tarafından uyarılmasının farklı etkiler ortaya çıkardığı sonucuna varılabilir.

2.4.6. Melatoninin Diyabet ile İlişkisi

Melatonin ve glukoz metabolizması arasındaki ilişki net değildir. Melatoninin spesifik dokularda glukozun hücre içine alınmasında ya da insülin sekresyonunda rol oynadığına dair çalışmalar mevcuttur. Hepatositerlerde glukojen sentezini arttırdığı ve hepatik glukoneogenezi azalttığı bildirilmektedir (90,91). Çalışmalar melatoninin pankreas adacık hücrelerine olan etkileri üzerine yoğunlaşmaktadır. Bir çalışmada rodentlerin β -hücrelerinde melatoninin, Gi-cAMP-ProteinkinazA(PKA) veya cGMP yollarını inhibe ederek, insülin salınımını azalttığı gösterilmiştir (92). Farklı bir çalışmada ise farelerin pankreatik α -hücrelerinde melatoninin, glukagon salınımını arttırdığı gösterilmiştir (93). İnsan adacık hücreleriyle yapılan çalışmalarda ise melatoninin hücre içi kalsiyum düzeylerini artırarak α ve β hücrelerinden sırasıyla glukagon ve insülin salınımını arttırdığı gösterilmiştir (94). Bu çalışmada melatoninin α hücreleri üzerine direkt etkisiyle glukagon salgılandığı, insülin salınımının ise glukagon salınımına yanıt olarak ortaya çıktığı belirtilmektedir. Diğer taraftan, melatonin ya da melatonin reseptör agonisti ramelteon kullanılarak uzun dönem melatonin sinyalizasyonu sağlandığında insan adacık hücrelerinde cAMP'ye duyarlılığın arttığı ve insülin sekresyonunun arttığı gösterilmiştir (95). İnsanlarda yapılan çalışmalarda T2DM'li hastalarda nokturnal melatonin düzeylerinin daha düşük olduğu bildirilmektedir (96). Birkaç küçük çaplı klinik çalışma hem postmenopozal sağlıklı kadınlarda hem de genç sağlıklı kadınlarda tek doz akut melatonin uygulamalarının sabah ve akşam glukoz toleransını kötüleştirdiğini göstermiştir (97,98). Tersine, 5 aylık bir süreçte tekrarlayan dozlarda melatonin uygulamalarının HbA1c düzeylerinde azalma gibi yararlı etkileri olduğu ileri sürülmektedir (99). Bu bulgular melatoninin kısa süreli ya da uzun süreli sinyalizasyonunun sırasıyla insülin salgısında azalma ya da artmaya yol açmak gibi birbirine zıt etkileri olabileceğine işaret etmektedir.

Genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS), tip 2 diyabet ile 100'den fazla genetik varyant arasında ilişki tespit edilmiştir. Çalışmalar özellikle

melatoninin MT2 reseptörünü kodlayan MTNR1B lokusuna ve farklı MTNR1B polimorfizmlerine sahip varyantlara odaklanmaktadır. Yapılan çalışmalarda rs1387153 tek-nukleotid polimorfizmi (SNP) ile açlık kan şekerinde yükseklik ve T2DM riskinde artış olduğu tespit edilmiştir (100). Diğer üzerinde durulan varyantlardan birisi de rs10830963 SNP olup, bu varyant ile insülin sekresyonunda bozulma, açlık kan şekerinde yükselme, insülin direnci ve gestasyonel diyabet gelişimi arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (101–104). Bu varyantın taşıyıcılarında ise erken-faz insülin salınımının bozuk olduğu tespit edilmiş olup, T2DM gelişmesine dahi açlık kan glukoz değerlerinin yüksek seyrettiği belirtilmektedir (105).

2.4.7. Melatoninin Nöropatik Ağrı ile İlişkisi

Melatoninin diyabet ile ilişkisi gibi nöropatik ağrı ile olan ilişkisi de net değildir. Hiperaleji ve allodini nöropatik ağrının yaygın semptomlarından. Pek çok çalışma nöropatik ağrıda melatoninin analjezik ve antihiperalejik etkisini destekler niteliktedir (106,107). Ancak melatoninin allodiniyi de kontrol altına alıp alamadığı net değildir. Eksojen melatonin kullanımının benzodiazepin-GABAerjik yolak ve opioid sistemin aktivasyonu aracılığıyla mekanik allodiniye iyi geldiği ancak termal hiperalejiye etkisi olmadığı öne sürülmüştür (108). Mocina ve ark.'ları intratekal (3-100 mikrogram) ve oral (37.5 – 300 mg/kg) melatonin uygulamalarının ratlarda spinal sinir ligasyonu ile oluşturulan taktil allodiniyi azalttığını göstermiştir (107). Yine aynı çalışmada MT2 ve opioid reseptör antagonistlerinin intratekal/oral uygulanması ise melatoninin antiallodinik etkisini doz bağımlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, Ulugöl ve ark.'ları, intraperitoneal (30, 60, 120 mg/kg) ve intraserebroventriküler (0.001, 0.01, 0.1 nmol) melatonin uygulamalarının opioid sistem ve l-arginin-nitrik oksit yolağı aracılığıyla antihiperalejik etki göstermesine rağmen, antiallodinik etki göstermediğini tespit etmişlerdir (106). Bu bulgular hiperalejinin ve allodininin farklı sinir lifleri aracılığıyla iletildiğini ve melatoninin küçük çaplı myelinsiz yüksek eşikli C-liflerine karşı daha duyarlı olduğunu düşündürmektedir. Eksojen melatonin uygulamalarının doz bağımlı olarak hiperalejiye ya da allodiniye etkisi tartışmalı olmakla birlikte endojen melatoninin analjezik etkisine yönelik de tartışmalı bulgular mevcuttur.

Hayvan çalışmalarında endojen melatoninin analjezik etkisi olduğu öne sürülürken (109), insan çalışmalarında tam tersinin olabileceği öne sürülmektedir. Bachmann ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada sağlıklı insanlarda termal ağrı duyarlılığında belirgin bir diurnal varyasyonun olmadığını tespit etmişlerdir. Huzursuz bacak sendromu, diyabetik polinöropati gibi ağrının diurnal varyasyon gösterdiği hastalıklarda gözlenen ritmik değişikliklerden ise melatoninin santral etkilerinin sorumlu olabileceği öne sürülmüştür (5). Michaud ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ise huzursuz bacak sendromuna sahip hastalarda semptomlarının başlangıcı ve pik yaptığı dönem ile melatonin artışı arasında bir ilişki tespit edilmiş olup, melatoninin huzursuz bacak sendromunun patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür (110).

Melatoninin, literatürdeki diyabet ve nöropatik ağrı ile olan ilişkisine dair veriler, salgılanmasının diurnal varyasyon gösteriyor olması, aynı zamanda diyabetik nöropatik ağrısı olan hastaların şikayetlerinin de diurnal varyasyon gösteriyor olması ve gece semptomlarının çoğunda daha belirgin olması göz önünde bulundurulduğunda, melatonin ile diyabetik nöropatik ağrı arasında bir ilişki olabileceği akla gelmektedir. Bu doğrultuda çalışmamızda nöropatik ağrısı olan ve olmayan diyabetik hasta populasyonunda melatonin düzeylerinin karşılaştırılarak gece belirgin hale gelen nöropatik ağrı semptomlarıyla melatonin düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını ortaya koymak amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda, nöropatik ağrısı olan ve olmayan diyabetik nöropatili hastalarda melatonin düzeylerinin karşılaştırılması amacıyla yapılmış olan bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Araştırmanın etik açıdan uygunluğu, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 16.01.2018 tarih ve 02 sayılı toplantısında görüşülüp 17.01.2018 tarih ve 60116787-020/4305 sayılı etik kurul onay yazısı ile bildirilmiştir.

3.1. ÖRNEKLEM

Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenen ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan bu çalışma, Nisan 2019-Ağustos 2019 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğinde yapılmıştır.

3.1.1. Vaka Grubu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Endokrinoloji polikliniklerine başvuran hastalardan seçilmiş olup, elektrofizyolojik değerlendirilmesinde polinöropati saptanmış olan DN4 (Douleur Neuropathique 4) ağrı anketinde 4 ve üzeri skoru olan, nöropatik ağrı semptomları özellikle gece belirgin olan diyabetik hastaların kendilerinden onam alınarak gece ve gündüz melatonin düzeylerinin değerlendirilebilmesi için 1 gece nöroloji servisine yatırılmaları planlanmıştır.

3.1.1.1. Vaka Grubu İçin Dahil Olma Kriterleri

- Diyabetes Mellitus tanısının mevcut olması
- Nöropatik ağrı semptomlarına (ayaklarda yanma, karıncalanma, his kaybı gibi) sahip olması ve bu şikayetlerin özellikle gece saatlerinde belirgin olması
- DN4 skoru: ≥ 4 olması

- Elektrofizyolojik incelemelerde polinöropatisinin gösterilmiş olması
- Çalışmaya katılım öncesinde hastanın kendisinin hastaya ait verileri kullanılmasına ilişkin yazılı olur vermiş olması

3.1.1.2. Vaka Grubu İçin Dışlama Kriterleri

- Nöropatik ağrıya yol açabilecek diğer hastalıklara sahip olması (Üremi, B12 eksikliği, Karpal Tünel Sendromu, Herediter Nöropatiler)
- Öyküde kanser ya da kemoterapi varlığı
- Polinöropatiye yol açabilecek ilaç (amiodaron, metranidazon, statinler vs.) kullanımı varlığı
- Herhangi bir uyku bozukluğu tanısının olması

3.1.2. Kontrol Grubu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Endokrinoloji polikliniğine başvuran hastalardan seçilmiş olup, elektrofizyolojik değerlendirilmesinde polinöropati saptanmış olan DN4 (Douleur Neuropathique 4) ağrı anketinde 4'ün altında skoru olan diyabetik hastaların kendilerinden onam alınarak gece ve gündüz melatonin düzeylerinin değerlendirilebilmesi için 1 gece nöroloji servisine yatırılmaları planlanmıştır.

3.1.2.1. Kontrol Grubu İçin Dahil Olma Kriterleri

- Diyabetes Mellitus tanısının mevcut olması
- Nöropatik ağrı semptomlarına sahip olmaması ya da nöropatik ağrı kriterlerini karşılamayacak semptomların olması
- DN4 skoru: <4 olacak
- Elektrofizyolojik incelemelerle polinöropatisinin gösterilmiş olması
- Çalışmaya katılım öncesinde hastanın kendisinin hastaya ait verileri kullanılmasına ilişkin yazılı olur vermiş olması

3.1.2.2. Kontrol Grubu İçin Dışlama Kriterleri

- Nöropatik ağrıya yol açabilecek diğer hastalıklara sahip olması (Üremi, B12 eksikliği, Karpal Tünel Sendromu, Herediter Nöropatiler)
- Öyküde kanser ya da kemoterapi varlığı
- Polinöropatiye yol açabilecek ilaç (amiodaron, metranidazon, statikler vs.) kullanımı varlığı
- Herhangi bir uyku bozukluğu tanısının olması

3.2. GEREÇ

3.2.1. Hasta Bilgileri Formu

Hasta bilgileri formu tarafımızca oluşturulmuş olup, hastaların yaşı, cinsiyeti, bilinen hastalıkları, ilaç kullanımı, DM hastalığının başlangıç yaşı ve süresi, nöropatik ağrının başlangıç yaşı ve süresi gibi tanımlayıcı bilgiler ve DN4, PAINdetect gibi ağrı anket skorları ile EMG değerlendirmesinin sonuçlarını içermektedir (Bkz.EK-1).

3.2.2. DN4 (Douleur Neuropathique en 4) Ağrı Anketi

DN4 anketi, klinik uygulamada ve klinik araştırmalarda nöropatik ağrılı hastaların tanımlanmasında iyi bir tarama aracı olarak kabul edilir (111). Türkçe versiyonunun geçerliliği ve güvenilirliği Çelik ve ark., tarafından yapılmıştır (112). Nöropatik Ağrı Sıklığı Çalışması'nda (STOPNEP), DN4 ağrı anketi kullanılmış ve DN4 skoru 4 ve 4 ün üzerinde olan katılımcıların nöropati ile ilgili kronik ağrıları olduğu kabul edilmiştir. Bu çalışmada nöropatik ağrının sıklığı % 6,9 olarak bildirilmiştir (35). Diğer yandan, Toth ve ark., Kanada'nın bir eyaletinde genel popülasyonun içinde rastgele seçilmiş bir örnekleme DN4 anketi uygulamış ve nöropatik semptomların eşlik ettiği kronik ağrı prevalansını % 17.9 olarak bulmuşlardır (113).

DN4 anketi hekim tarafından uygulanır ve 7 ağrı çeşidi sorgulanır. 4 ana başlıktan oluşan 10 sorudan oluşmaktadır (Bkz. EK-2). İlk başlıkta ağrının karakteri

sorgulanmaktadır. Yanma, ağrılı soğuk hissi ya da elektrik çarpması şeklinde şikayetlerin olup olmadığı değerlendirilmektedir. İkinci başlıkta ağrının olduğu bölgede eşlik eden ek semptomların olup olmadığı sorgulanmaktadır. Bunlar: karıncalanma, iğnelenme, hissizlik, kaşınma şeklindedir. Üçüncü başlıkta fizik muayene sırasında dokunma hipoestezisi ya da iğne hipoestezisi bulgularından birinin ya da ikisinin varlığı değerlendirilmektedir. Son başlıkta ise hastanın şikayetlerinin olduğu bölgede fırçalama benzeri hareketle ağrının ortaya çıkıp çıkmadığı ya da ağrısında artış olup olmadığı sorgulanmaktadır. 10 sorudan 4 ve üzerinde puan alınması, hastada nöropatik ağrı olma olasılığının çok yüksek olduğunu ifade eder. Yapılan çalışmalarda eşik değer 3 olarak alındığında DN4 ağrı anketinin sensitivitesi ve spesifitesi %84, pozitif prediktif değeri %71, negatif prediktif değeri %92 olarak belirlenmiştir (114). 2010 yılında DN4 ve LANSS ağrı anketinin karşılaştırıldığı bir çalışmada DN4 ağrı anketinin sensitivitesi %95, spesifitesi ise %96,6 olarak belirlenmiştir (112).

3.2.3. PAINdetect (PD-Q) Ağrı Anketi

PainDETECT skalası, ilk olarak kronik bel ağrısı bulunan hastalarda nöropatik ağrıyı tanımlamak için geliştirilmiştir. Günümüzde ise kronik ağrısı bulunan hastalarda nöropatik ağrıyı teşhis amacıyla uzman doktorlar tarafından valide edilmiştir (55). Türkçe validasyonu Alkan ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (115). Bu ankette hastalardan 7 ana başlıkta ağrısını kategorize etmesi ve ağrısının şiddetini (hiç, çok hafif, hafif, orta derece, şiddetli, çok şiddetli) belirtmesi istenmektedir (Bkz. EK-3). Ağrısının gün içindeki seyri ve diğer vücut bölgelerine yayılıp yayılmadığı da değerlendirilerek ağrı puanlaması yapılmaktadır. 0 ile 38 arasında değişen skorlamada, 0-12 arası nöropatik ağrı bileşeni olası değil (<%15); 13-18 arası belirsiz ancak nöropatik ağrı bileşeni bulunabilir; 19-38 arası ise nöropatik ağrı bileşeni kuvvetle olası (>90) şeklinde yorumlanır. Güvenilir bir tarama aracı olan PD-Q'nun sensitivitesi %85, spesifitesi %80, pozitif prediktif değeri ise %83 olarak belirlenmiştir (55).

3.2.4. İnsan Melatonin ELISA Kiti

BAP'tan 14.08.2018 tarihli alınan onayla 'MyBioSource İnsan Melatonin ELISA Kit'i (no: MBS263138) temin edilmiştir. Bu ürün, insan serumu, plazma veya hücre kültürü süpernatantının değerlendirilmesi ve melatonin konsantrasyonunun in vitro kantitatif tespiti için uygundur. Bu ELISA kitinin tespit edebildiği maksimum melatonin değeri 2000 pg/ml'dir.

3.3. YÖNTEM

Araştırma Nisan 2019-Ağustos2019 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı'nda yürütülmüştür. Nöroloji ve endokrinoloji polikliniklerine nöropatik ağrı semptomları (yanma, uyuşma, karıncalanma vs.) ile başvuran diyabetik hastalarda öncelikle elektrofizyolojik değerlendirme yapılmıştır. Elektrofizyolojik incelemede polinöropatisi tespit edilmiş olan, ve diyabet dışında polinöropatiye yol açabilecek ek hastalığı bulunmayan hastalara DN4 ağrı anketi ve PAINdetect ağrı anketi uygulanmıştır. DN4 skoru 4 ve 4 ün üzerinde olan hastalar ve nöropatik ağrı semptomlarının gece boyunca daha belirgin olduğunu ifade eden hastalar vaka grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. DN4 skoru 4 ün altında olan hastalar ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalar gece ve gündüz olmak üzere 2 kez melatonin düzeylerinin değerlendirilmesi için nöroloji kliniğine yatırılmıştır.

Araştırmaya katılan tüm hastalar Helsinki deklarasyonuna uygun olacak şekilde çalışma hakkında bilgilendirilmiştir ve yazılı onam alınmıştır.

3.3.1. Kanların Toplanması

Vaka ve kontrol grubuna dahil edilen hastalar nöroloji servisinde tek kişilik odalarda yatırılmıştır. Hastalardan 21.00'dan itibaren tüm ışıkların ve perdelerin kapatılmış olduğu odada, temin edilen göz bantlarını takarak yatmaları ve melatonin salgısını etkileyebileceğinden 21.00'dan itibaren telefon, televizyon, tablet gibi elektronik cihazları kullanmamaları istenmiştir. Hastalardan gece uyku sırasında uyandırılıp (saat 02.00'de) ve gün içinde (saat 12.00'da) olmak üzere 2 kez kan alınmıştır. Böylece hastalardan gece ve gündüz melatonin düzeylerinin ve diüurnal varyasyonun değerlendirilmesi için 2'şer numune elde edilmiştir.

Gece (saat 02.00'de) ve gündüz (saat 12.00'da) toplanan kan örnekleri, bekletilmeden laboratuvara ulaştırılarak, 1000 devir hızında 10 dk. santrifüje edildikten sonra serum kısmı eppendorf tüplerine alınarak -80°C' de analiz gününe kadar saklanmıştır.

3.3.2. Serum Melatonin Düzeylerinin Belirlenmesi

Serum melatonin düzeylerinin belirlenmesinde MyBioSource (San Diego, CA, USA) markalı ELISA kiti (no.MBS263138) kullanılmıştır. Bu kit, 'Çift Antikorlu Sandviç Tekniği'ni kullanır. 'Çift Antikor Sandviç Tekniği' nin prensibi, kaplanmış antikor ve tespit antikoru aynı anda tanımlayabilen ikiden fazla değerlikli test edilmiş antijenin özelliklerine dayanmaktadır. Toplanan bütün serum örnekleri oda sıcaklığına (18-26 °C) getirildikten sonra prospektüse uyularak çalışılmış ve Biotek ELx800 ELISA Microplate Reader kullanılarak 450 nanometre dalga boyunda absorbans değerleri ölçülmüş ardından konsantrasyonları hesaplanmıştır. Intra-assay duyarlılık ≤ 8 , inter-assay duyarlılık ≤ 12 , yenilenebilirlik aralığı ise %70-110 arasındadır.

3.3.3. Verilerin İstatiksel Olarak Değerlendirilmesi

Veriler SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programıyla analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve ortanca, en küçük – en büyük değerler; kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Bağımsız Gruplarda t testi kullanılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı grup incelemelerinde; Parametrik test varsayımları sağlandığında Bağımlı Gruplarda t testi; Parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılmıştır. Ayrıca kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare analizi ve sayısal değişkenler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Nisan 2019-Ağustos2019 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı Servisinde yapılan bu çalışmada toplam 103 katılımcı bulunmaktadır. Gece daha belirgin semptomlara sahip kesin nöropatik ağrı tanısı olan vaka grubu 53 hastadan oluşmaktayken, nöropatik ağrı kriterlerini karşılamayan silik şikayetleri olan ya da hiç şikayeti olmayan kontrol grubu 50 hastadan oluşmaktadır.

4.1. TANIMLAYICI ÖZELLİKLER

Bu çalışmada toplam 103 katılımcı bulunmaktadır. Bunların %51,5'i (n=53) vaka grubu olup, %48,52'i (n=50) kontrol grubudur. Vaka grubunun %43,4'ü(n=23) kadın olup, %56,6'sı (n=30) erkektir; kontrol grubunun %30,0'ı (n=15) kadın olup, %70,0'ı (n=35) erkektir. Vaka ve kontrol grupları arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p>0,05).

Vaka ve kontrol grubunun tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Vaka grubunun yaş ortalaması $60,3 \pm 11,8$; kontrol grubunun yaş ortalaması ise $63,8 \pm 12,1$ 'tir. Gruplar arasında yaş açısından anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05). Diabetes mellitus (DM) başlangıç yaşı ortalaması vaka grubunda $44,9 \pm 13,3$; kontrol grubunda ise $49,7 \pm 13,0$ olarak tespit edilmiştir. 2 grup arasında bu açıdan anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05). DM hastalık süresi ortanca her iki grup için de 15 yıl olup, gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir (p>0,05). Nöropatik ağrının (NA) başlangıç yaşı, vaka grubunda 20 ile 86 yaş arasında; kontrol grubunda ise 20 ile 84 yaş arasında değişmekte olup gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05).

Vaka grubunda nöropatik ağrı şikayetlerinin süresi ortanca 4 yıl olmakla birlikte, kontrol grubunda nöropatik ağrı kriterlerini karşılayamamak düzeyinde olan şikayetlerinin süresi ortanca 1 yıldır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur (p<0,05).

Tablo 1. Vaka ve kontrol grubunun tanımlayıcı özellikleri

Özellikler	Vaka	Kontrol	p değeri
Yaş*	60,3 ± 11,8	63,8 ± 12,1	0,139
DM başlangıç yaşı*	44,9 ± 13,3	49,7 ± 13,0	0,07
DM hastalık süresi**	15 (1-40)	15 (1-30)	0,627
NA başlangıç yaşı**	55 (20-86)	61 (20-84)	0,104
NA süresi**	4 (1-38)	1(0-15)	0,003
DN4 skoru**	6 (4-10)	2 (0-3)	<0,001
PAINdetect skoru**	16 (9-29)	3 (0-13)	<0,001

*Bağımsız Gruplarda t Testi, ortalama±standart sapma

** Mann Whitney-U Testi, ortanca (minimum-maksimum)

DN4 skoru vaka grubunda 4 ile 10 arasında değişmekle birlikte ortanca 6 olarak tespit edilmiştir, kontrol grubunda ise 0 ile 3 arasında değişmekle birlikte ortanca 2 olarak tespit edilmiştir. DN4 ağrı anketinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0,05$).

PAINdetect skoru vaka grubunda 9 ile 29 arasında değişmekle birlikte ortanca 16 olarak tespit edilmiştir, kontrol grubunda ise 0 ile 13 arasında değişmekle birlikte ortanca 3 olarak tespit edilmiştir. PAINdetect ağrı anketinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur ($p<0,05$).

4.2. SERUM MELATONİN DÜZEYLERİ

Tüm hasta popülasyonunun ($n=103$) sonuçları değerlendirildiğinde, melatonin gece düzeyleri ortanca 312,3 (27 – 905,2) pg/ml; gündüz düzeyleri ise ortanca 67 (1,1 – 503,2) pg/ml olarak tespit edilmiştir. Gece ve gündüz melatonin salgısı arasındaki fark ise ortanca 222,5 (1,12 – 758,6) olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların kendi içerisinde gece ve gündüz melatonin değerleri arasındaki fark Tablo 2’ de gösterilmiştir.

Tablo 2. Tüm hastalarda melatonin düzeylerinin gece ve gündüz değerleri

Gruplar	Özellikler	ort±ss veya ortanca (min – max) (pg/ml)	p değeri
Tüm hasta popülasyonu (n=103)	Melatonin gece	312,3 (27,0 – 905,2)	<0,001*
	Melatonin gündüz	67,0 (1,1 – 503,2)	
Vaka (n=53)	Melatonin gece	398,2 ± 173,2	<0,001**
	Melatonin gündüz	85,1 ± 77,9	
Kontrol (n=50)	Melatonin gece	250,6 (27,0 – 757,0)	<0,001*
	Melatonin gündüz	62,6 (1,3 – 503,2)	

* *Wilcoxon Testi*

** *Bağımlı gruplarda t Testi*

Vaka grubunda gece melatonin düzeyi ortalama $398,2 \pm 173,2$ pg/ml; gündüz melatonin düzeyi ortalama $85,1 \pm 77,9$ pg/ml; gece-gündüz melatonin düzeyleri arasındaki fark ise ortalama $313,1 \pm 176,1$ olarak tespit edilmiş olup, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Kontrol grubunda gece melatonin düzeyi ortalama $250,6$ ($27,0 - 757,0$) pg/ml; gündüz melatonin düzeyi ortalama $62,6$ ($1,3 - 503,2$) pg/ml; gece-gündüz melatonin düzeyleri arasındaki fark ise ortalama $187,5$ ($1,1 - 689,0$) olarak tespit edilmiş olup, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Vaka ve kontrol grubunda melatonin düzeylerinin ve gece-gündüz melatonin düzeyleri arasındaki farkın cinsiyete göre dağılımı Tablo 3’de verilmiştir. Vaka ve kontrol grubunda cinsiyete göre gece ve gündüz melatonin değerleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p<0,05$). Gece-gündüz arasındaki farkta da cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p<0,05$).

Tablo 3. Cinsiyete göre melatonin düzeyleri

Özellikler		Gece melatonin (pg/ml)	Gündüz melatonin (pg/ml)	Gece-gündüz arası melatonin farkı
Vaka Grubu	Erkek	341,7 (178,8 - 905,3)	64,8 (1,2 - 310,85)	288,9 (102,5 - 673,9)
	Kadın	381,2 (157,0 - 837,7)	72,4 (1,1 - 329,1)	365,4 (5,6 - 758,6)
p değeri*		0,624	0,822	0,693
Kontrol Grubu	Erkek	239,1 (27,0 - 757,0)	67,0 (1,3 - 503,22)	182,9 (7,8 - 689,0)
	Kadın	257,7 (84,8 - 531,9)	54,8 (10,2 - 158,0)	210,9 (1,11 - 518,4)
p değeri*		0,975	0,611	0,841

* Mann Whitney-U Testi, ortanca (minimum-maksimum)

Grupların birbirleri arasında gece ve gündüz melatonin düzeyleri ve gece-gündüz melatonin düzeyleri arasındaki farkı ise Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4. Gruplar arasındaki gece ve gündüz melatonin düzeylerinin karşılaştırılması

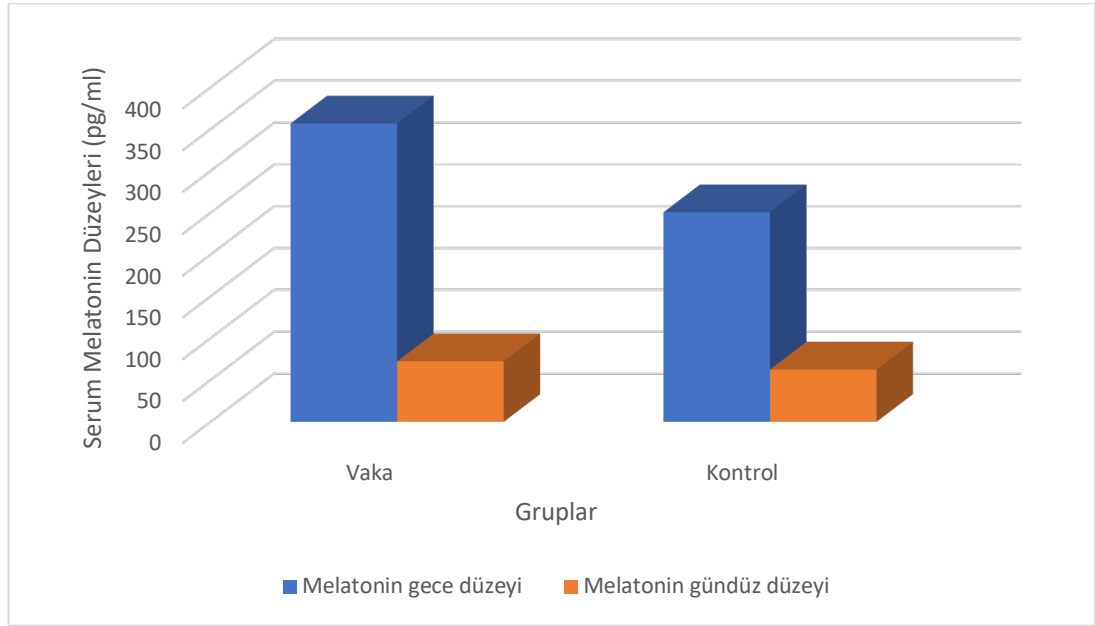
Özellikler	Vaka	Kontrol	p değeri*
Melatonin gece düzeyi (pg/ml)	356,8 (157,0 - 905,2)	250,6 (27,0 - 757,0)	<0,001
Melatonin gündüz düzeyi (pg/ml)	72,4 (1,1 - 239,1)	62,6 (1,3 - 503,2)	0,749
Gece-gündüz arası melatonin farkı	290,7 (5,6 – 758,6)	187,5 (1,1 – 689,0)	<0,001

*Mann Whitney-U Testi, ortanca (minimum, maksimum)

Gece melatonin düzeyleri vaka grubunda ortanca 356,8 (157,0 - 905,2) pg/ml, kontrol grubunda ise ortanca 250,6 (27,0 - 757,0) pg/ml olarak tespit edilmiş olup

gruplar arasında gece melatonin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p<0,05$). Gündüz melatonin düzeyleri kıyaslandığında ise, vaka grubunda ortalama 72,4 (1,1 - 239,1) pg/ml; kontrol grubunda ortalama 62,6 (1,3 - 503,2) pg/ml olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında gündüz melatonin düzeylerinin ortalama değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Vaka ve kontrol grubunun gece ve gündüz ortalama melatonin düzeyleri Şekil 2.'de şematik olarak gösterilmiştir.

Gece ve gündüz serum melatonin düzeyleri arasındaki değişimin gruplar arasındaki farkına bakıldığında, vaka grubunda bu fark ortalama 290,7 (5,6 – 758,6) olarak tespit edilirken, kontrol grubunda 187,5 (1,1 – 689,0) olarak tespit edilmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).



Şekil 2. Vaka ve kontrol grubunda gece ve gündüz melatonin düzeyleri

4.3. SERUM MELATONİN DÜZEYLERİ İLE TANIMLAYICI DEĞİŞKENLERİN KORELASYONU

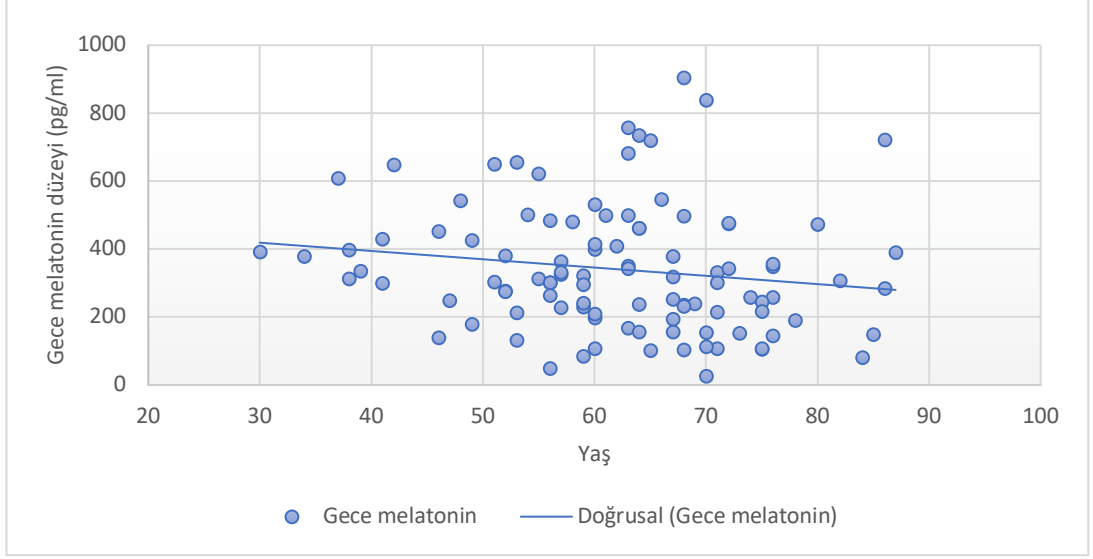
Tüm hasta popülasyonunda (n=103) yaş, diyabet süresi, nöropatik ağrı süresi, DN4 ve PAINdetect ağrı anket skorları ile melatonin düzeyleri arasındaki korelasyon Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. Melatonin düzeyleri ile tanımlayıcı özelliklerin korelasyonu

Özellikler	Rho ve p değerleri*	Melatonin gece	Melatonin gündüz	Gece-gündüz arası melatonin farkı
Yaş	r	-0,219	0,159	-0,284
	p	0,026	0,110	0,004
DM hastalık süresi	r	-0,069	0,093	-0,135
	p	0,489	0,349	0,174
NA süresi	r	0,158	0,134	0,077
	p	0,111	0,176	0,441
DN4 skoru	r	0,299	-0,048	0,296
	p	0,002	0,627	0,002
PAINdetect skoru	r	0,301	-0,063	0,322
	p	0,002	0,525	0,001

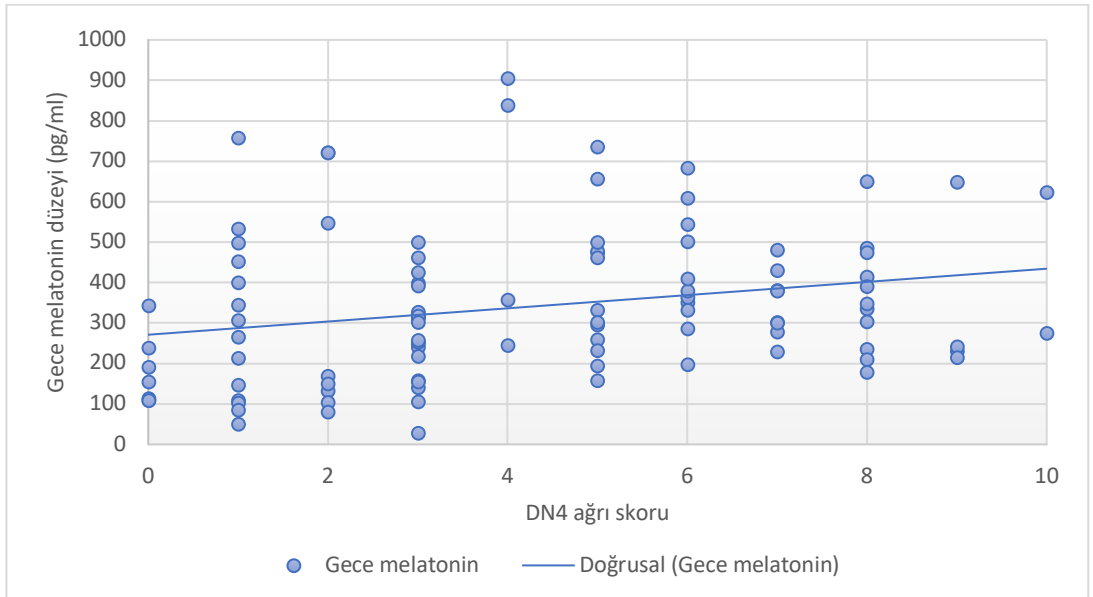
*Spearman korelasyon testi

Yapılan korelasyon analizi sonuçlarına göre yaş ile gece salgılanan melatonin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilen negatif bir korelasyon mevcuttur (rho: -0,219; p: 0,026). Yaş arttıkça gece salgılanan melatonin düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir (Şekil 3). Bu doğrultuda melatonin düzeylerindeki gece-gündüz arasındaki farkın da yaş arttıkça azaldığı tespit edilmiş olup, istatistiksel olarak anlamlıdır (rho: -0,284; p: 0,004). Yaş ile gündüz melatonin düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir. DM hastalığının süresi ya da nöropatik ağrı süresi ile melatonin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon tespit edilmemiştir.



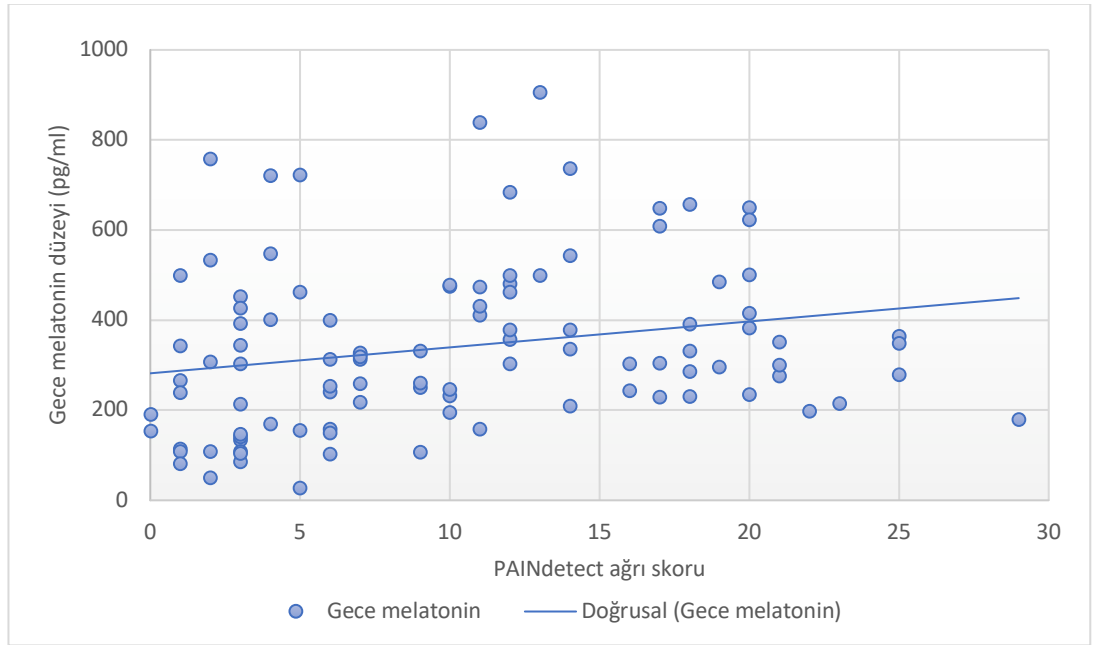
Şekil 3. Yaş ile melatonin düzeyleri arasındaki ilişki

Korelasyon analizi göstermiştir ki DN4 skoru ile gece salgılanan melatonin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilen pozitif bir korelasyon mevcuttur (ρ : 0,299; p :0,002). Hastalardaki DN4 skoru arttıkça gece salgılanan melatonin düzeyleri de artmaktadır (Şekil 4). Bu doğrultuda DN4 skoru arttıkça melatonin düzeylerindeki gece-gündüz arasındaki farkın da arttığı tespit edilmiş olup, istatistiksel olarak anlamlıdır (ρ : 0,296; p :0,002).



Şekil 4. DN4 ağrı skorları ile melatonin düzeyleri arasındaki ilişki

PAINdetect skoru ile gece salgılanan melatonin düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilen pozitif bir koreasyon mevcuttur (rho: 0,301; 0002). Hastalardaki PAIN detect skoru arttıkça gece salgılanan melatonin düzeyleri de artmaktadır (Şekil 5). Bu doğrultuda PAINdetect skoru arttıkça melatonin düzeylerindeki gece-gündüz arasındaki farkın da arttığı tespit edilmiş olup, istatistiksel olarak anlamlıdır (rho:0,322; 0,001). DN4 ya da PAINdetect skorlarıyla gündüz salgılanan melatonin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.



Şekil 5. PAINdetect ağrı skorları ile melatonin düzeyleri arasındaki ilişki

4.4. İLAÇ KULLANIMI İLE SERUM MELATONİN DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ

Vaka ve kontrol grubunda diyabetes mellitus tedavisinde kullanılan insülin ve oral antidiyabetikler (OAD); diyabetik polinöropati tedavisinde kullanılan alfalipoik asit; nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI), gabapentin, pregabalin ve serum melatonin düzeylerini etkileyebilme olasılığı bulunan betabloker ve nsaid kullanımına ilişkin veriler Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Gruplar arasında ilaç kullanım dağılımı

Özellikler	Vaka Grubu (n=53)	Kontrol Grubu (n=50)	P değeri*
İnsülin kullanımı	%66,0 (n=35)	%52,0 (n=26)	0,147
OAD kullanımı	%77,4 (n=41)	%72,0 (n=36)	0,532
SNRI kullanımı	%20,8 (n=11)	%4,0 (n=2)	0,010
Gabepentin kullanımı	%22,6 (n=12)	%14,0 (n=7)	0,258
Pregabalin kullanımı	%47,2 (n=25)	%12,0 (n=6)	<0,001
NSAİD kullanımı	%22,6 (n=12)	%44,0 (n=22)	0,021
Betabloker kullanımı	%11,3 (n=6)	%22,0 (n=11)	0,145
Alfalipoik asit kullanımı	%45,3 (n=24)	%24,0 (n=12)	0,024

*Pearson ki-kare Testi

İnsülin ve oral antidiyabetik ilaç kullanımı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p>0,05$). Vaka grubunun %20,8'i (n=11) SNRI kullanıyorken, kontrol grubunun %4,0'ı (n=2) SNRI kullanmaktadır. Gruplar arasında SNRI kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p<0,05$). Gabapentin kullanımında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış olmakla birlikte ($p>0,05$), pregabalin kullanımı vaka grubunda %47,2 (n=25); kontrol grubunda ise %12,0 (n=6) olarak tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). NSAİD kullanımı vaka grubunda %22,6 (n=12); kontrol grubunda %44,0 (n=22) olarak tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Betabloker kullanımı vaka grubunda %11,3 (n=6) olarak tespit edilirken; kontrol grubunda %22,0 (n=11) olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Alfalipoik asit kullanımı vaka grubunda %45,3 (n=24), kontrol grubunda %24,0 (n=12) olarak tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$).

Vaka ve kontrol grubunda yukarıda belirtilen ilaçlar ile gece ve gündüz melatonin düzeyleri arasındaki ilişki sırasıyla Tablo 7 ve Tablo 8’de belirtilmiştir.

Tablo 7. Vaka grubunda ilaç kullanımı ile gece ve gündüz melatonin düzeyleri arasındaki ilişki

Özellikler		Gece melatonin median değerleri (min-max) (pg/ml)	P değeri *	Gündüz melatonin median değerleri (min-max) (pg/ml)	P değeri *
İnsülin kullanımı	Var	363,9 (157,0 - 905,2)	0,829	50,2 (1,1 - 310,9)	0,523
	Yok	349,6 (197,4 - 735,8)		79,1 (1,1 - 329,1)	
OAD kullanımı	Var	351,1 (157,0 - 905,2)	0,633	60,2 (1,1 - 329,1)	0,640
	Yok	360,4 (178,8 - 648,2)		89,1 (1,3 - 211,4)	
SNRI kullanımı	Var	348,2 (194,6 - 649,7)	0,462	46,9 (1,2 - 220,2)	0,622
	Yok	360,4 (157,0 - 905,2)		77,5 (1,1 - 329,1)	
Gabepentin kullanımı	Var	351,1 (178,8 - 905,2)	0,958	44,7 (1,1 - 231,3)	0,496
	Yok	367,6 (157,0 - 735,8)		77,5 (1,1 - 329,1)	
Pregabalin kullanımı	Var	351,1 (208,9 - 905,2)	0,650	44,7 (1,1 - 231,3)	0,402
	Yok	394,1 (157,0 - 837,7)		77,5 (1,1 - 329,1)	
NSAİD kullanımı	Var	389,1 (157,0 - 682,7)	0,581	46,9 (1,1 - 196,9)	0,339
	Yok	335,2 (178,8 - 905,2)		79,1 (1,1 - 329,1)	
Betabloker kullanımı	Var	435,3 (231,4 - 682,7)	0,386	93,6 (1,3 - 211,4)	0,574
	Yok	351,1 (157,0 - 905,2)		60,2 (1,1 - 329,1)	
Alfalipoikasıit kullanımı	Var	349,6 (157,0 - 837,7)	0,858	61,3 (1,1 - 220,2)	0,401
	Yok	381,2 (178,8 - 905,2)		72,4 (1,1 - 329,1)	

* Mann Whitney-U Testi, ortanca (minimum, maksimum)

Vaka grubunda insülin, oral antidiyabetik (OAD), alfalipoik asit, serotonin-noradrenalin gerialım inhibitörü (SNRI), gabapentin, pregabalin, betabloker ve nsaid gibi ilaç kullananlarla kullanmayanlar arasında gece ve gündüz melatonin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. (p>0,05)

Tablo 8. Kontrol grubunda ilaç kullanımı ile gece ve gündüz melatonin düzeyleri arasındaki ilişki

Özellikler		Gece melatonin median değerleri (min-max) (pg/ml)	P değeri *	Gündüz melatonin median değerleri (min-max) (pg/ml)	P değeri *
İnsülin kullanımı	Var	227,6 (3,0 - 721,5)	0,084	60,3 (2,1 - 192,6)	0,705
	Yok	315,2 (84,8 - 757,0)		68,1 (1,3 - 503,2)	
OAD kullanımı	Var	309,4 (84,8 - 757,0)	0,025	87,5 (1,3 - 503,3)	0,004
	Yok	162,8 (27,0 - 721,5)		40,8 (2,1 - 140,0)	
SNRI kullanımı	Var	394,1 (326,6 - 461,6)	0,216	102,4 (46,7 - 158,0)	0,589
	Yok	244,1 (27,0 - 757,0)		62,6 (1,3 - 503,2)	
Gabepentin kullanımı	Var	168,7 (49,2 - 531,9)	0,308	31,3 (1,8 - 91,3)	0,021
	Yok	257,7 (27,0 - 757,0)		71,3 (1,3 - 503,2)	
Pregabalin kullanımı	Var	254,9 (27,0 - 546,3)	0,850	44,0 (2,1 - 122,4)	0,439
	Yok	243,6 (49,2 - 757,0)		69,2 (1,3 - 503,2)	
NSAİD kullanımı	Var	203,7 (49,2 - 757,0)	0,343	61,9 (1,3 - 183,7)	0,977
	Yok	283,5 (27,0 - 720,2)		64,7 (2,1 - 503,2)	
Betabloker kullanımı	Var	156,9 (27,0 - 721,5)	0,178	53,5 (2,1 - 169,2)	0,361
	Yok	302,3 (49,2 - 757,0)		71,3 (1,3 - 503,2)	
Alfalipoikasit kullanımı	Var	225,7 (105,9 - 531,9)	0,733	71,4 (2,5 - 140,0)	0,973
	Yok	254,9 (27,0 - 757,0)		62,6 (1,3 - 503,2)	

* Mann Whitney-U Testi, ortanca (minimum, maksimum)

Kontrol grubunda oral antidiyabetik(OAD) tedavi alanların gece melatonin düzeyi ortanca 309,4 (84,8 - 757,0) pg/ml olarak tespit edilirken, OAD tedavi almayanların gece melatonin düzeyi ortanca 162,8 (27,0 – 721,5) pg/ml olarak tespit edilmiştir. Bu fark istatiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). OAD tedavisi alanların gündüz melatonin düzeyleri 87,5 (1,3 - 503,3) pg/ml, OAD tedavisi almayanların gündüz melatonin düzeyleri ise 40,8 (2,1 - 140,0) pg/ml olarak tespit edilmiş olup, istatiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmiştir ($p<0,05$).

Kontrol grubunda gabapentin kullanan hasta grubunda gündüz melatonin düzeyleri ortanca 31,3 (1,8 - 91,3) pg/ml olarak; gabapentin kullanmayan hasta grubunda ise gündüz melatonin düzeyleri ortanca 71,3 (1,3 - 503,2) pg/ml olarak tespit edilmiş olup aradaki fark istatiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Diğer ilaçlar için kontrol grubunda gece yada gündüz melatonin düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

4.5. ORAL ANTİDİYABETİK İLAÇLAR İLE SERUM MELATONİN DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİ

Çalışmaya dahil edilen hastaların oral antidiyabetik tedavi olarak metformin, gliptin, gliklazid veya gliflozin etken maddeli ilaç kullanımlarının vaka ve kontrol grubuna göre dağılımı Tablo 9.'da verilmiştir.

Tablo 9. Oral antidiyabetik ilaç kullanımının gruplar arasındaki dağılımı

Özellik	Vaka	Kontrol	P değeri*
Metformin	% 66,0 (n=35)	% 58,0 (n=29)	0,401
Gliptin	% 20,8 (n=11)	% 30,0 (n=15)	0,280
Gliklazid	% 7,5 (n=4)	% 22,0 (n=11)	0,038
Gliflozin	% 9,4 (n=5)	% 6,0 (n=3)	0,515

*Pearson Ki-kare Testi

Metformin kullanımı hem vaka hem de kontrol grubunda %50' nin üzerinde olmakla birlikte 2 grup arasında melatonin kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p>0,05$). Gliptin kullanımı vaka grubunda %20,8; kontrol grubunda %30,0 olarak belirlenmiş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$). Gliflozin kullanımı 2 grupta da %10'un altında olup 2 grup arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p>0,05$).

Gliklazid kullanımı vaka grubunda %7,5 (n=4) olarak, kontrol grubunda ise %22,0 (n=11) olarak tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Vaka ve kontrol grubunda ayrı ayrı olarak yukarıda belirtilen ilaç kullanımları ile melatonin gece ve gündüz düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 10. ve Tablo11.'de verilmiştir.

Tablo 10. Vaka grubunda kullanılan OAD ile melatonin ilişkisi

İlaçlar		Melatonin Gece (pg/ml)	P değeri*	Melatonin Gündüz (pg/ml)	P değeri*
Metformin kullanımı	Var	351,1(157,0-905,2)	0,632	72,4(1,1-329,1)	0,918
	Yok	360,4(178,8-682,7)		64,7(1,2-211,4)	
Gliptin kullanımı	Var	477,4(214,7-905,2)	0,203	50,2(1,2-329,1)	0,861
	Yok	349,6(157,0-837,7)		74,1(1,1-310,9)	
Gliklazid kullanımı	Var	558,5(194,6-905,2)	0,312	66,3(15,8-231,3)	0,853
	Yok	351,1(157,0-837,8)		75,8(1,1-329,1)	
Gliflozin kullanımı	Var	230,5(214,7-477,4)	0,083	15,8(1,2-153,6)	0,353
	Yok	371,2(157,0-905,2)		74,1(1,1-329,1)	

*Mann Whitney-U Testi, ortanca (minimum, maksimum)

Vaka grubunda OAD ilaç kullanımı ile melatonin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, 4 ilaç için de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 11. Kontrol grubunda kullanılan OAD ile melatonin ilişkisi

İlaçlar		Melatonin Gece (pg/ml)	P değeri*	Melatonin Gündüz (pg/ml)	P değeri*
Metformin kullanımı	Var	318,0(84,8-757,0)	0,012	83,6(1,3-503,2)	0,387
	Yok	156,9(27,0-721,5)		53,5(2,1-259,2)	
Gliptin kullanımı	Var	302,2(103,7-531,9)	0,330	91,3(13,6-259,2)	0,041
	Yok	239,1(27,0-757,0)		50,2(1,3-503,2)	
Gliklazid kullanımı	Var	306,5(113,7-757,0)	0,089	101,4(13,6-503,2)	0,047
	Yok	239,1(27,0-721,5)		53,6(1,3-259,2)	
Gliflozin kullanımı	Var	154,8(102,6-306,5)	0,317	101,4(58,1-123,6)	0,288
	Yok	251,9(27,0-757,0)		56,9(1,3-503,2)	

*Mann Whitney-U Testi, ortanca (minimum, maksimum)

Kontrol grubunda gece melatonin düzeyleri metformin kullananlarda ortanca 318,0 (84,8-757,0) pg/ml; metformin kullanmayanlarda ise ortanca 239,1 (27,0-721,5) pg/ml olarak değerlendirilmiş olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$). Ancak gündüz melatonin düzeylerinde metformin kullananlar ile kullanmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p>0,05$). Kontrol grubunda gündüz melatonin düzeyleri gliptin kullananlarda ortanca 91,3 (13,6 - 259,2) pg/ml olarak, gliptin kullanmayanlarda ise ortanca 50,2 (1,3 - 503,2) pg/ml olarak tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır

($p < 0,05$). Gliptin kullananlar ile kullanmayanlar arasında gece melatonin düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatikselsel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0,05$).

Kontrol grubunda gündüz melatonin düzeyleri gliklazid kullananlarda ortalama 101,4 (13,6-503,2) pg/ml, gliklazid kullanmayanlarda ise ortalama 56,9 (1,3-503,2) pg/ml olarak tespit edilmiş olup, gruplar arasındaki bu fark istatikselsel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Gliklazid kullananlar ile kullanmayanlar arasında gece melatonin düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatikselsel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0,05$). Gliflozin kullananlar ile kullanmayanlar arasında gece ve gündüz melatonin düzeyleri karşılaştırıldığında ise istatikselsel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0,05$).

5. TARTIŞMA

Diyabetes mellitus(DM) insülin eksikliği ve/veya insülin etkisindeki defektler sonucunda karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan hiperglisemi ile karakterize kronik bir metabolizma hastalığıdır. Nöropati, diyabetli hastaların %50'sini etkileyen en sık görülen komplikasyondur. Diyabet tanısı konduğunda hastaların %10'unda nöropati tespit edilebilirken, 20 yıl sonunda bu oran %50'ye çıkmaktadır (2). Nöropatik ağrı semptomları (yanma, karıncalanma, his kaybı gibi) genellikle gece saatlerinde artış gösterdiği bilinmektedir. Bu durumun, hareket azlığı, endorfin düzeyleri ve adenozin düzeyleri ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar olduğu gibi, melatonin düzeyleri ile de ilişkili olabileceğini vurgulayan çalışmalar vardır

Bu çalışmanın amacı 'diyabetik polinöropati'li hastalarda nöropatik ağrısı olan ve olmayan hasta grupları arasında gece pik yaptığı ve gündüz düşüş sergilediği saatlerde melatonin düzeyleri arasında fark olup olmadığını araştırmak olup bu doğrultuda çalışmaya diyabetes mellitus tanısı olan ve elektrofizyolojik olarak polinöropatisi olduğu gösterilmiş olan hastalar içerisinde, nöropatik ağrısı olan 53 hasta (vaka grubu) ve nöropatik ağrısı olmayan ya da şikayetleri nöropatik ağrı tanı kriterlerini karşılamayacak düzeyde olan 50 hasta (kontrol grubu) dahil edilmiştir. Nisan 2019 – Ağustos 2019 tarihleri arasında yürütülen bu çalışmada hastalarda gece (02.00'da) ve gündüz (12.00'da) olmak üzere 2 kez kan örnekleri toplanarak, serum melatonin düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmamıza EMG'de polinöropatisi gösterilmiş olan diyabetes mellitus tanılı hastalar alınmış olup, polinöropatiye yol açabilecek ek hastalığı olanlar, kanser, kemoterapi öyküsü ya da polinöropatiye yol açabilecek ilaç kullanımı olan hastalar dahil edilmemiştir. DN4 ağrı anketine göre 4 ve üzerinde puanlamaya sahip olan hastalar vaka grubu olarak, 3 ve altında puanlamaya sahip olan hastalar kontrol grubu olarak değerlendirilmiştir.

Melatonin salınımı sirkadyan ritm gösterir (116). Plazma ve idrar konsantrasyonları gün ışığında belirgin düzeyde düşükken, hava kararmaya başladığı andan itibaren artmaya başlar, 23.00 ile 03.00 arasında pik yaparak, sabaha doğru

düşmeye başlar. Çalışmamızda tüm hasta popülasyonu değerlendirildiğinde gece ve gündüz bakılan melatonin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttur. Bu bulgu bilinen melatonin fiziyojisi ve yapılmış olan çalışmalarla uyumludur.

Melatonin salgılanması yaşamın üçüncü ve dördüncü ayında başlar. Daha sonra hızlı bir şekilde artar, 1-3 yaş arasında gece melatonin konsantrasyonları en yüksek düzeye erişir, sonrasında hafif bir azalma göstererek erken erişkinlik dönemine kadar sürecektir olan plato fazında kalır. Noktürnal melatonin düzeyleri genç erişkinliği takip eden dönemde düşmeye başlar, 70 yaşına gelindiğinde gece pik melatonin düzeylerinin genç erişkinlik döneminde salgılanan melatonin düzeylerinin ancak dörtte biri kadar olduğu tespit edilmiştir (79,80). Bizim çalışmamızda vaka grubunun yaş ortalaması $60,3 \pm 11,8$; kontrol grubunun yaş ortalaması ise $63,8 \pm 12,1$ olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Melatonin hormon düzeylerinin yaş ile belirgin değişkenlik gösterdiğine yönelik bilgiler göz önünde bulundurulduğunda, 2 grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın saptanmamış olması melatonin değerlerinin daha objektif karşılaştırılabilmesi yönünden faydalıdır. Çalışmamızda tüm gruplar içerisinde melatonin düzeyleri ile yaş ilişkisini incelediğimizde, yaş ile gece salgılanan melatonin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilen negatif bir ilişki mevcuttur. Yaş arttıkça gece salgılanan melatonin düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir. Buna ek olarak melatonin düzeylerindeki gece-gündüz arasındaki farkın da yaş arttıkça azaldığı tespit edilmiştir. Çalışmamızdan elde edilen bu sonuçlar yaş ile insan melatonin düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiği pek çok çalışma ile uyumludur (80,117).

Çalışmamızda vaka grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Vaka ve kontrol grubunda cinsiyete göre gece ve gündüz melatonin değerleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemekle birlikte her 2 grupta da gece melatonin düzeyleri kadınlarda erkeklerden daha fazladır. Cinsiyete göre melatonin değişikliğinin değerlendirildiği çalışmalarda gece pik melatonin salgısının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğunu gösterilmiştir (118,119). Çalışmamız cinsiyet ile melatonin düzeylerinin değerlendirildiği geçmiş çalışmalarla uyumlu olmakla birlikte istatistiksel olarak

anamlı bir fark elde edilememiş olması, katılımcı sayısının arttırılması gerektiğini düşündürebilir.

Çalışmamızda vaka grubunda, kontrol grubu ile kıyaslandığında gece melatonin düzeylerinin belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır. Bu durum, gece semptomları daha belirgin olan nöropatik ağrı tanısı olan hasta grubunda gece melatonin düzeylerinin daha yüksek seyrettiği anlamına gelmektedir. Melatoninin proaljezik olabileceğine dair çalışmaların mevcut olması (7), nöropatik ağrısı olan hastalarda melatonin hormonunun yüksek düzeylerde tespit edilmiş olmasının ağrının ortaya çıkmasına yol açan bir etmen olabileceğini düşündürebilir. Çok sayıda deneysel çalışma melatonin reseptörleri olan MT1 / MT2 reseptörünün ağrı modülasyonunda önemli roller oynadığını göstermiştir. Yüksek afiniteli G protein-bağlantılı reseptörlerdir ve opioid sistem, adrenerjik sistem, ikincil haberci sistem gibi çeşitli sistemleri etkileyerek ağrıyı modüle ederler (107,120). Zahn ve ark.'ları ratların spinal kordlarında temsil edilen fonksiyonel melatonin reseptör türünün ağırlıklı olarak MT2 değil MT1 reseptörü olduğunu göstermişlerdir (121). Ki pek çok kanıt MT2 reseptörünün melatoninin analjezik etkisinden sorumlu olduğunu göstermektedir (107,120). Ağrı modülasyonunda MT1 / MT2 reseptörleri arasındaki ilişki daha fazla araştırma gerektirmektedir. Melatoninin proinflamatuvar sitokinlerin salınımını inhibe ederek inflamasyonu azalttığı (122) görüşüne zıt olarak, melatonin nükleer reseptörü RZR/ROR'un insan B hücrelerinde inflamasyonda önemli sitokinler olan IL-2 ve IL-6 üretimini arttırdığı gösterilmiştir (123). Melatoninin membran reseptörlerinin uyarılması ile nükleer reseptörlerinin uyarılması arasında fark olabileceği ve ağrı modülasyonunda farklı yolların devreye girebileceği öne sürülmektedir (7). Melatoninin aynı zamanda T helper hücrelerde ve monositlerde IL-2, IL-6 ve IFN γ üretimini arttırdığı gösterilmiştir (124). IL-6, geniş kapsamlı biyolojik etkileri olan inflamatuvar bir sitokindir. Nöroinflamasyonun patolojik ağrı gelişiminde kritik bir rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Son zamanlarda, çeşitli patolojik ağrı modelleri, omurilik ve dorsal kök ganglionlarında IL-6 ve reseptörlerinin ekspresyonunda artış olduğunu göstermiştir (125). Ek olarak, dışarıdan IL-6 verilmesinin mekanik allodiniye ve termal hiperaljeziye neden olabileceği ve intratekal olarak anti-interlökin-6 nötrleştirici antikör enjeksiyonunun bu ağrı ilişkili

davranışları hafifletebileceği öne sürülmüştür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kültürlenmiş insan lenfositlerinde de melatonin sentez ve sekresyonunun büyük oranda gerçekleştiği gösterilmiştir. Melatoninin endokrin etkisine ek olarak, immun yanıtın lokal koordinasyonunda intakrin, otokrin ve/veya parakrin etkilerinin olduğu gösterilmiştir (126). Ekstrapineal bölgelerdeki melatoninin varlığı giderek daha belirgin hale gelse de, bu endojen melatoninin fizyolojik etkileri henüz açığa kavuşmamıştır. Carrillo-Vico ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada irreversibl triptofan hidroksilaz inhibitörü olan paraklorfenilalanin kullanılarak melatonin biyosentezi engellendiğinde hem IL-2 düzeylerinin hem de IL-2 reseptörlerinin azaldığı gösterilmiştir (123). Bu bulgular proinflamatuvar bir sitokin olan IL-2 ile melatonin arasında sıkı bir ilişki olduğuna işaret etmektedir. Bu çalışmalar doğrultusunda değerlendirildiğinde 'diyabetik polinöropatili hastalarda nöropatik ağrı patogenezinde gece melatonin düzeylerindeki artış IL-2 ve IL-6 başta olmak üzere diğer inflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırarak proaljezik bir etki ediyor olabilir' şeklinde bir hipoteze varılabilir.

Melatoninin proinflamatuvar ve proaljezik etkilerini destekler nitelikteki çalışmalardan biri de Morrey ve ark.'ları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada melatoninin farklı konsantrasyonlarında monositlerin aktive olduğu belirtilmiştir. Aktivasyon eşiğinin üzerine çıktığında melatoninin, monositleri uyarak sitotoksositeye yol açtığı, proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1 sekresyonunu arttırdığı ve reaktif oksijen ara ürünlerinin oluşumunu arttırdığı öne sürülmüştür (127). Bu bulgularla çalışmamız birlikte değerlendirildiğinde nöropatik ağrısı olan hastalarda gece artmış olan melatonin düzeyleri, monositleri aktive ederek inflamasyonu arttırıyor ve artan inflamasyon ile birlikte ağrıyı tetikliyor olabilir.

Melatoninin proinflamatuvar ve proaljezik etkilerini vurgulayan çalışmalar olduğu gibi literatürde pek çok çalışma da melatonin antiinflamatuvar ve analjezik etkilerine odaklanmaktadır. Obayashi ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada yüksek melatonin düzeylerinin lökosit ve platelet düzeylerinde düşüklük ile ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (128). Lökosit(WBC) ve plateletler(PLT) sistemik inflamasyonun biyomarkerleridir. Melatoninin direkt antioksidan etkisiyle ve uyku döngüsü, sirkadyan ritmisite, kan basıncı ve metabolizma üzerinden indirekt etkileri aracılığıyla WBC ve PLT düzeylerine etki ettiği öne sürülmektedir. İnsanlarda ve

hayvanlarda yapılan birçok deneysel çalışma tekrarlayan melatonin uygulamalarının oksidatif stresi azalttığını ve ayrıca dolaşımdaki WBC ve PLT sayılarıyla ilişkili olan tümör nekroz faktör alfa ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin azalmasına katkıda bulunduğunu bildirmiştir (129,130). Daha önce yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, yüksek endojen melatonin seviyeleri, yaşlı kadınlarda düşük IL-6 seviyeleri ile anlamlı düzeyde ilişkili olarak bulunmuştur (131). Melatoninin, sedatif ve analjezik etkileriyle, ağrısız bir uyku sağlama yeteneğine sahip olduğuna inanılır, böylece vücudun tekrar toparlanabilmesi ve en yüksek kapasitede tekrar işlev görmesi için eski haline dönmesi sağlanır (132). Bu çalışmalarda da belirtildiği gibi melatoninin antiinflamatuvar ve analjezik etkisi üzerinden çalışmamızın sonuçlarını yorumladığımızda, ‘gece semptomları daha belirgin nöropatik ağrısı olan hastalarda kompensasyon amaçlı inflamasyonu ve ağrıyı azaltmak için melatonin salgısı gece artıyor olabilir’ şeklinde bir hipoteze varılabilir. Artan melatonin salgısı sayesinde analjezik etki kısmen sağlanarak hastaların uyku kalitesinde artış sağlanıyor olabilir.

Nitrik oksit (NO), ikincil bir mesajcı olarak nöroproteksiyon, nörotoksisite, nörotransmisyon ve nöroplastisitede önemli rol oynar (133). Çalışmalar melatoninin NO sentez ve salınımını modüle edebildiği yönündedir. Esposito ve ark.’ları melatoninin pençe dokusunda indüklenbilir nitrik oksit sentaz (iNOS) ekspresyonunu etkileyen protein nitrasyonunu bloke edebildiğini ve böylece doku hasarını ve inflamasyonu iyileştirdiğini göstermişlerdir (134). Metaanalizlerde NO’nun dual etkisi üzerinde durulmaktadır. Nitrik oksitin analjezik etkisi intrasellüler sinyal yolağına bağlıdır. Bu yolaktaki ilk basamak cGMP oluşumudur, devamında cGMP bağımlı protein kinaz G aktive olur ve K kanallarının açılmasına sebep olur ve nosiseptif eşik onarılır (135). Melatoninin, bu yolak aracılığıyla da ağrı modülasyonunda NO ile etkileştiği belirtilmiştir (106). Kawabata ve ark.’ları da NO’in farklı dozlarda ağrı modülasyonunda dual etki (analjezik/proaljezik) gösterdiğini bildirmişlerdir (136). Başka bir metaanaliz sonuçlarına göre Avrupa popülasyonunda T1DM ve T2DM’li hastalarda ve Asya popülasyonunda T2DM’li hastalarda nitrik oksit düzeyleri artmış olarak tespit edilmiştir (137). İnflamatuvar stimulusa yanıt olarak artan lokal NO salınımı periferik nosiseptif etkiden sorumlu tutulmaktadır. NO’nun, siklooksijenazların aktivitesini ve ekspresyonunu regüle

ederek ve bunun sonucunda PG'lerin salınımında artışa yol açarak periferik hiperalejiyi indüklüeyebileceği ileri sürülmektedir (135). Çalışmamızda nöropatik ağrısı olanlarda melatonin düzeylerinde tespit edilen artış, bu hastalardaki nitrik oksit artışına bağlı oluşacak inflamasyonu ve hiperaleji azaltmak için ortaya çıkan kompanzasyon mekanizmasına işaret edebilir. Bu noktada nöropatik ağrısı belirgin olan benzer hasta grubunda nitrik oksit ile birlikte melatonin düzeylerinin de inceleneceği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çoğu çalışma melatoninin analjezik etkisiyle opioid sistem arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Opioid antagonistlerin melatoninin analjezik etkisini azalttığı ve melatonin ile önemli bir endojen opioid olan β -endorfin arasındaki etkileşime engel olduğunu gösteren çalışmalar dikkate alındığında bu ilişki doğrulanmaktadır (106,108). Ancak tartışmalar hala mevcuttur. Shavali ve ark.'ları melatoninin opioid reseptörüne bağlanmak yerine kendi reseptörüne bağlanarak β -endorfin salınımını arttırdığını göstermişlerdir (138). Buna karşılık Barrett ve ark.'ları göstermiştir ki fonksiyonel pinealektomi sonrası melatonin sekresyonunda baskılanma olmasına rağmen β -endorfin seviyelerinde yükselme ortaya çıkmıştır (139). Melatonin ve opioid sistem arasındaki geri bildirim ağı, ağrı modülasyonunu etkiliyor olabilir (132). Morfin doz-ilişkili periferik etkiler gösterir: düşük dozlarda periferik nosiseptörlerin uyarılmasına neden olurken, yüksek dozlarda periferik antinosiseptif etki gösterir (140). Opioid sistemde de ikili ağrı modülasyon etkisinden söz edilmektedir. Bu doz-ilişkili ikili ağrı modülasyon etkisinden melatonin için de söz edilip edilemeyeceği net değildir ve ileri araştırmalara gereksinim vardır. Çalışmamızda melatonin düzeylerindeki yükseklik ile nöropatik ağrı arasında açık bir ilişki mevcuttur. Tüm gruplar birlikte değerlendirildiğinde hastaların DN4 ve PAINdetect skorları arttıkça gece salgılanan melatonin düzeylerinde de artış gözlenmiştir. DN4 ve PAINdetect ağrı anketleri ile melatonin düzeyleri arasındaki bu pozitif korelasyon istatistiksel olarak da anlamlıdır. Çalışmamız yukarıda bahsi geçen çalışmalar ile birlikte değerlendirildiğinde melatonin ikili ağrı modülasyon etkisiyle belli doz aralıklarında proalejik belli doz aralıklarında analjezik etki ediyor olabilir. Bu durum hastaların neden gece semptomlarının daha belirgin olduğunu açıklayabilir.

Morrey ve ark.'larının yaptığı çalışma melatoninin doz-ilişkili ikili ağrı modülasyon etkisi olabileceğine de katkı sağlamaktadır (127). Aktivasyon eşiğinin üzerine çıktığında melatoninin, monositleri uyararak sitotoksositeye yol açtığını, proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1 sekresyonunu arttırdığını ve reaktif oksijen ara ürünlerinin oluşumunu arttırdığını öne süren bu çalışmada, aktivasyon eşiğinin altındaki konsantrasyonlarda melatoninin monositleri aktive etmediği belirtilmektedir. Bu bulgu proinflamatuvar ve proaljezik etkilerinin gözlenebilmesi için melatoninin kanda yeterli miktarda yükselmesi gerektiğine işaret etmektedir. Bunlara ek olarak aynı çalışmada melatonin ile lipopolisakkarit (LPS) arasında sinerjistik bir ilişki olduğu vurgulanmakta ve her ikisinin de monosit aktivasyon eşiğinin altındaki konsantrasyonlarda olsalar dahi, birlikte monositleri indükleyerek, IL-1 salınımını ve sitotoksositeyi arttırmabilecekleri belirtilmektedir. T2DM'li hastalarda LPS düzeylerinin yükseldiğini gösteren çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde (141), melatoninin LPS ile sinerjistik etkileşimi sonucu inflamasyonun artacağı düşünülebilir. İnflamatuvar sitokinlerde ve prostaglandinlerde artış, ekstrasellüler proteinlerin modülasyonunda değişiklikler, reseptör sinyalizasyonundaki değişiklikler gibi inflamatuvar değişiklikler de nöropatik ağrının manifest hale gelmesine yol açarak (142), diyabetik nöropatili hastaların semptomlarında artışa yol açabilir. Bu veriler doğrultusunda çalışmamız değerlendirildiğinde, gece melatonin düzeylerinin yüksek olduğu diyabetik nöropatili hastalarda, hem direkt monosit aktivasyonu hem de LPS ile sinerjistik etki aracılığıyla inflamasyonun ve ağrının arttığı söylenebilir.

Çalışmamızda kontrol grubuyla kıyaslandığında vaka grubunda melatonin düzeyleri anlamlı derecede yüksek çıkmış olmakla birlikte, DN4 ve PAINdetect ağrı skorlarıyla melatonin ilişkisi incelendiğinde hastaların ağrı skorlarındaki artışla birlikte melatonin düzeylerinin de arttığı tespit edilmiştir. İstatiksel olarak anlamlı bulunan bu korelasyon nöropatik ağrı grubunda çıkan yüksek melatonin değerlerini de destekler nitelikte bir bulgudur. Bu durumu yukarıda bahsedilen mekanizmalar ile de ilişkilendirerek 2 ana hipotez üzerinden açıklamak mümkün olabilir.

Birincisi bu hastalarda yukarıda da bahsedilen mekanizmaların devreye girmesiyle nöropatik ağrının azaltılmasına ve uyku kalitesinin olabildiğince düzeltilmesine yönelik olarak kompanzasyon amaçlı melatonin düzeylerinin artıyor

olmasıdır. Ancak fizyolojik dozlarda bu hasta grubunda yükselmiş melatonin düzeyleri ağrının kontrol altına alınmasında yetersiz kalıyor olabilir, bu noktada eksojen melatonin uygulamalarıyla hastaların nöropatik ağrı semptomları azaltılabilir. Fibromyalji, inflamatuvar barsak hastalığı ve migren gibi bazı kronik ağrı durumlarında eksojen melatonin uygulanması ağrıyı azaltmada etkili olmuştur (143,144). Ancak melatoninin perioperatif dönemde analjezik ve anksiyolitik etkileri olabileceği öne sürülmesine rağmen, etkinliği tartışmalıdır (6). Nöropatik ratlarla yapılan bir çalışmada 5-10mg/kg gibi yüksek dozlarda melatoninin tek doz şeklinde uygulamalarıyla termal nosiseptif hipersensitivitenin azaldığı tespit edilmiştir (145). Bunun gibi pek çok çalışmada, eksojen melatonin uygulamaları antinosiseptif etki göstermiş olmakla birlikte etkinlik hala net değildir. Bu durum melatoninin olası doz-ilişkili ikili ağrı modülasyonu etkisiyle ilişkili olabilir. Çünkü eksojen melatonin çalışmalarının çoğu fizyolojik dozların (pg) çok üzerinde farmakolojik dozlar (mg) kullanılarak yapılmıştır. Bu sebeple farklı melatonin dozlarında farklı yolların devreye girerek zıt etkilerin oluşabileceği dikkate alınmalıdır.

İkincisi ise bu hastalarda reseptör düzeyinde bir mutasyon olabileceği ve yeterince fonksiyonel etkinlik gösteremeyen melatoninin antiinflamatuvar ve analjezik etki sağlamak amacıyla giderek artan düzeyde kana salgılanabileceğidir. 7600'dan fazla Avrupalının DNA dizilerinin incelendiği bir çalışmada 40 nonsinonim melatonin reseptör varyantı tespit edilmiştir. Bunların içinden ise nadir görülen 36 varyantın, T2DM ile belirgin ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Geri kalan 4 varyant ise T2DM ile ilişkilendirilmemiştir. Melatonin bağlanması, hücre yüzeyinde reseptör ekspresyonu ve cAMP sinyalizasyonu açısından MT2 mutantlarının fonksiyonel karakterizasyonuna bakıldığında 4 mutantın melatonin bağlama yeteneklerini tamamen kaybettiği, 9 mutantın cAMP üretimini inhibe etmediği tespit edilmiştir. İstatiksel analizlerde ise sadece bu fonksiyon kaybı fenotipine sahip mutantların artmış T2DM riskiyle güçlü bir ilişkisi olduğu tespit edilmiştir ki bu durum da MT2 reseptöründeki fonksiyon kaybı ile T2DM arasında sıkı bir fonksiyonel bağlantı olduğuna işaret etmektedir (146). Çalışmamızda nöropatik ağrısı belirgin olan grupta yüksek çıkan melatonin değerleri yukarıda bahsedilen çalışmayı destekler nitelikte reseptör düzeyinde olan bir mutasyona işaret edebilir. Melatonin bağlama yeteneğini kaybetmiş olan MT2 reseptörleri daha fazla melatonin salgılanmasına yol açacak

ancak salgılanan melatonin analjezik ve antiinflamatuvar etkinlik gibi fizyolojik etkilerini sağlayamayacaktır.

Glukoz homeostazında melatoninin rolü karmaşık ve kanıtlar kafa karıştırıcıdır. Genom boyu ilişkilendirme çalışmalarında (GWAS), tip 2 diyabet ile 100'den fazla genetik varyant arasında ilişki tespit edilmiştir. Bu varyantlardan bir tanesi de melatonin reseptör 1 b geni (MTNR1B)'dir. Üzerinde durulan hipotezlerden biri, melatoninin, insülin sekresyonu üzerine inhibe edici etkisinin olduğu ve buna bağlı olarak glukoz homeostazını zayıflattığı şeklindedir. Yaygın rs10830963 varyant taşıyıcılarında, bu varyanta sahip olmayanlarla karşılaştırıldıklarında pankreatik adacık hücrelerinde MTNR1B mRNA ekspresyonununun 4 kat fazla olduğunun gösterilmiş olması bu hipotezi destekleyen önemli bir bulgudur (147). Buna ek olarak aynı çalışmada melatonin hormonunun beta hücrelerinden insülin salınımını azalttığı tespit edilmiş olup tip 2 diyabetin patogenezinde rol oynuyor olabileceği belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda rs10830963 SNP varyantı ile insülin sekresyonunda bozulma, açlık kan şekerinde yükselme, insülin direnci ve gestasyonel diyabet gelişimi arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (101–104). Bu varyantın taşıyıcılarında ise erken-faz insülin salınımının bozuk olduğu tespit edilmiş olup, T2DM gelişmesine dahi açlık kan glukoz değerlerinin yüksek seyrettiği belirtilmektedir (105). Başka bir insan genom çalışmasında ise melatonin tedavisinin özellikle G-allel taşıyıcılarında belirgin olmak üzere insülin sekresyonunu azalttığı ve kan glukoz düzeylerini arttırdığı gösterilmiştir. Ek olarak melatoninin fizyolojik olarak nokturnal insülin salınımını inhibe ettiği ve nokturnal hipoglisemiyi önlemede koruyucu bir rolü olabileceği vurgulanmıştır (148). Bizim çalışmamızda gece melatonin düzeyleri nöropatik ağrısı olanlarda, olmayanlara göre anlamlı bir şekilde yüksekken, nöropatik ağrısı olmayan diyabetik hastalarda da gece melatonin ortanca düzeyi 200pg/dl'nin üzerindedir. Bu durum diyabetik hastalarda melatonin düzeylerinde yükseklik olduğunu, buna bağlı olarak insülin salınımının bozulduğunu, hipergliseminin ortaya çıktığını ve diyabetin ortaya çıktığını öne süren çalışmaları destekler niteliktedir (147,148).

Melatonin salgısını etkileyebileceğinden hastaların kullandıkları ilaçların gruplar arasındaki dağılımına baktığımızda insülin, OAD, gabapentin ve betabloker kullanımı açısından 2 grup arasında da anlamlı fark tespit edilmemiştir. Melatonin

sentezi pineal beta 1-adrenoreseptörlerin kontrolü altında olduğundan, kronik beta adrenoreseptör blokeri kullanımının melatonin sekresyonunu azaltabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur (149). Çalışmamızda vaka ve kontrol grubu arasında betabloker kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiş olması melatonin düzeylerinin 2 grup arasında daha objektif kıyaslanabilmesini sağlamıştır. Vaka ve kontrol grubunun kendi içinde betabloker kullanımı ile melatonin düzeyleri arasındaki ilişkisi incelendiğinde ise yine kullananlar ile kullanmayanlar arasında melatonin düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu durum hastaların metoprolol, atenolol gibi kardiyoselektif betablokerleri kullanıyor olmasından kaynaklanıyor olabilir.

SNRI ve pregabalin nöropatik ağrı tedavisinde yaygın olarak tercih edilen tedavi seçenekleri arasında olup çalışmamızda kontrol grubuyla kıyaslandığında vaka grubunda anlamlı bir şekilde daha yüksek oranda SNRI ve pregabalin kullanımı mevcuttur. Antidepresan kullanımına bağlı olarak melatonin seviyelerinde yükselme olabileceğine dair çalışmalar mevcut olmakla birlikte, bu etkinin depresyonun düzelmesine bağlı ortaya çıkan bir melatonin artışı mı olduğu yoksa farklı etki mekanizmalarıyla mı melatonin düzeylerinde artış gerçekleştiği konusu net değildir (150). Çalışmamızda vaka grubunun %20,8'i (11 kişi) SNRI kullanıyorken, kontrol grubunun %4'ü (2 kişi) SNRI kullanmaktaydı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı gözükmeyle birlikte SNRI kullananlar vaka grubunun %20,8'i gibi düşük bir oranını oluşturmaktadır ve vaka grubu kendi içerisinde incelendiğinde, SNRI kullananlar ile kullanmayanlar arasında gece melatonin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Aynı şekilde vaka grubunda SNRI kullananlar ile kullanmayanlar arasında gündüz melatonin düzeyleri karşılaştırıldığında yine anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu sebeple SNRI kullanımının melatonin düzeylerini yükselttiğine dair net bir kanıya varmak güçtür. Bu açıdan daha geniş çaplı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır. Pregabalin kullanımı ile melatonin düzeyleri arasında literatürde bilinen bir ilişki olmamakla birlikte vaka grubunda pregabalin kullanımı yüksek olmasına rağmen, pregabalin kullananlar ile kullanmayanlar arasında melatonin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

NSAİD kullanımı termoregölasyon, melatonin sentezi ve uyku için gerekli bir mediatör olan prostaglandin sentezini baskılamaktadır. Pek çok çalışma, NSAİD kullanımına bağı noktürnal melatonin salgısında azalma olduğunu ve noktürnal vücut ısısında beklenenden daha az bir düşüş olduğunu göstermiştir (151,152). Çalışmamızda NSAİD kullanımı kontrol grubunda %44,0 (22 kişi), vaka grubunda ise %22,6 (12 kişi) oranında olup, 2 grup arasında bu fark istatikselsel olarak anlamlıdır. Kontrol grubunda NSAİD kullanımının daha fazla olması bu grupta melatonin düzeylerinin vaka grubundan daha düşük olmasına sebebiyet verme ihtimalini akla getirse de gruplar kendi içerisinde değerlendirildiğinde, NSAİD kullananlar ile kullanmayanlar arasında melatonin düzeyleri arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu durum bu hastaların düzenli olarak kullandıkları NSAİD'in antitrombotik etki için düşük doz asetilsalisilik asit olması sebebiyle olabilir. Bilindiğı üzere düşük doz asetilsalisilik asit (75-81mg/gün) tromboksan A2'nin trombosit üretimini inhibe ederek antitrombotik etki gösterir fakat anti-inflamatuar etki için yetersizdir. Ancak 650mg ve üzeri dozlarda COX-1, COX-2 inhibe edilerek ve PG üretimi azaltılarak analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar etki sağlanabilir (153).

Alfa lipoik asit ile melatonin arasında kanıtlanmış bir ilişki yoktur. Çevik ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ratlarda alfalipoik asit tedavisinin melatonin üzerine olan etkisi araştırılmış olup anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (154). Çalışmamızda alfa lipoik asit kullanımı, vaka grubunda kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı bir şekilde yüksektir. Ancak grupların kendi içerisinde alfa lipoik asit kullanımı ve gece melatonin düzeyleri ilişkisi incelendiğinde, kullananlar ile kullanmayanlar arasında gece melatonin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Aynı şekilde gündüz melatonin düzeyleri de gruplar arasında fark göstermemiştir. Bu bulgular ve daha önce yapılmış olan çalışmalar, alfa lipoik asit kullanımı ile melatonin düzeyleri arasında aşık bir ilişki olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda OAD kullanımı vaka grubunda %77,4 (41 kişi), kontrol grubunda %72,0 (36 kişi) olup gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ancak OAD kullanımı ile gece ve gündüz melatonin düzeyleri gruplar arasında ayrı ayrı incelendiğinde kontrol grubunda OAD kullananlarda hem gece hem de gündüz melatonin düzeyleri OAD kullanmayanlara göre anlamlı bir şekilde yüksek tespit

edilmiştir. Bu bulgular OAD tedaviler ile melatonin salgısı arasında bir ilişki olabileceğini akla getirmektedir. Hastaların kullandıkları OAD'ler kategorize edilerek (metformin, gliptin, gliklazid, gliflozin) melatonin düzeyleri ile ilişkisi incelendiğinde kontrol grubunda; metformin kullananların gece melatonin düzeyleri kullanmayanlara göre anlamlı bir şekilde daha yüksek, gliptin kullananların gündüz melatonin düzeyleri kullanmayanlara göre anlamlı bir şekilde daha yüksek, gliklazid kullananların ise gündüz melatonin düzeyleri kullanmayanlara göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Gliflozin için ise kullananlar ile kullanmayanlar arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Vaka ve kontrol gruplarında bu ilaçların dağılımı incelendiğinde ise metformin, gliptin ya da gliflozin için vaka ve kontrol grubunda kullanımı benzer oranlarda olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Ancak gliklazid kullanımı anlamlı bir şekilde kontrol grubunda daha fazla bulunmuştur.

Vaka ve kontrol grubu karşılaştırıldığında gliklazid kullanımının kontrol grubunda anlamlı bir şekilde fazla olması ve kontrol grubunda gliklazid kullananlarda gündüz melatonin düzeylerinin kullanmayanlara göre anlamlı bir şekilde yüksek olması gliklazid kullanımıyla melatonin salgısı arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Gliklazid sülfonilüre grubu antidiyabetik ilaç olup, T2DM'in tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Pankreatik beta hücrelerini uyararak insülin salınımını artırır. Sülfonilüre reseptörü (SUR1), pankreatik beta hücrelerindeki ATP-duyarlı potasyum kanalının bir parçasıdır (155). K-ATP kanalı insülin salınımını regüle eder. Sülfonilürenin bağlanması bu kanalda inhibisyona neden olarak hücrenin istirahat potansiyelini değiştirir. Kalsiyumun hücre içine girişine sebep olarak insülin sekresyonunu sağlar. Sülfonilüre ekstrapankreatik etki olarak da dokuların insüline duyarlılığını artırır. SUR1 reseptörü pankreas dışında, nöronlarda, glia ve endotel hücrelerinde de bulunan iyon kanallarının aktivitesini düzenleyen bir transmembran proteindir ve nöroinflamatuvar durumlarda upregüle olduğu gösterilmiştir. Sülfonilüre grubu ilaçların reseptöre bağlanması yani kanalın inhibe olması ödem ve nöroinflamasyonu azaltmaktadır (156). İntrakranial hemoraji ve inme gibi çeşitli hastalıklarda bu tedavi yaklaşımıyla ilgili çalışmalar yapılmış ve sülfonilüre grubu antidiyabetik tedavi kullanımının sağkalıma olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir (157). Henüz melatonin ve SUR1 reseptörü ilişkisini inceleyen bir

çalışma yapılmamıştır. Pankreasta insülinin salınımını uyarması gibi, pineal bezde de SUR1 reseptörünün sülfonilüre grubu ilaçlarla inhibe edilmesinin melatonin salınımını uyarıp uyarmayacağı bilinmemektedir. Çalışmamızda kontrol grubunda sülfonilüre grubu antidiyabetik ilaç olan gliklazid kullanan hastalarda gündüz melatonin düzeyleri anlamlı bir şekilde yüksek çıkmış olmakla birlikte gliklazid kullanan hasta grubu kontrollerin sadece %22'si gibi küçük bir oranını oluşturmaktadır. Çalışmamız melatonin ile belirtilen ilaçlar arasında gelecek çalışmalara yön verebilecek olsa da OAD'ler ile melatonin salgısı arasında net bir ilişkinin incelenmesi için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda vaka grubunda OAD kullanımıyla gece ve gündüz melatonin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. OAD'lerin gruplandırmasıyla (metformin, gliptin, gliklazid, gliflozin) elde edilen verilerde de özellikle belli bir ilacın kullanımının melatoninde artışa yol açmış olabileceğine dair istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Bu durum nöropatik ağrı skoru yüksek olan vaka grubunda melatonin düzeylerindeki yüksekliğin melatoninin yukarıda daha önce bahsedilen antiinflamatuvar/proinflamatuvar, analjezik/proanaljezik mekanizmaları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde diyabetik polinöropati ya da huzursuz bacak sendromu gibi semptomların diurnal varyasyon gösterdiği hastalıklar ile melatonin düzeyleri arasında bir ilişki olabileceğini düşündüren çalışmalar mevcuttur (5,110). Huzursuz bacak sendromuna sahip hastalarda yapılan bir çalışmada, melatoninin salgılanmaya başladığı akşam saatlerinde hastaların şikayetlerinin de kötüleşmeye başladığı ve giderek arttığı, melatoninin gece pikinden 2 saat sonrasına denk gelen zaman diliminde ise huzursuz bacak sendromuna dair şikayetlerinin de pik yaptığı tespit edilmiştir (110). Melatonin sekresyonundaki artış ile huzursuz bacak sendromu semptomlarının kötüleşmesi arasındaki ilişkinin, melatonin ile santral dopaminerjik sistem arasındaki ilişkiden kaynaklanıyor olabileceği öne sürülmektedir. Fizyolojik melatoninin konsantrasyonları memelilerin santral sinir sisteminde dopamin sekresyonu üzerine inhibitör bir etki yapmaktadır (158). Dopamin salınımındaki bu inhibisyon, hücre zarlarında bulunan düşük-affiniteli melatonin bağlayıcı bölgelere melatoninin bağlanması sonucu kalsiyumun hücre içine girişinde azalma olması sonucunda ortaya çıkmaktadır. Presinaptik etkileri dışında, melatoninin striatal

nöronların glutamata verdikleri postsinaptik NMDA reseptör-ilişkili eksitator yanitları da baskıladığı gösterilmiştir. Bu bulgular, fizyolojik düzeylerde melatonin düzeyindeki artış ile santral dopinerjik sistem aktivitesinde baskılanma arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Bu durum huzursuz bacak sendromuna sahip hastaların gece semptomlarındaki artışı açıklayabileceği gibi diyabetik nöropatik ağrısı olan hastaların gece semptomlarındaki artışı ve çalışmamızda olduğu gibi nöropatik ağrısı olan hasta grubunda tespit edilen yüksek melatonin düzeylerini de açıklayabilmektedir. Çünkü bilindiği üzere santral sinir sisteminde dopaminin ağrı ve analjezi üzerine de etkileri vardır. Noradrenalinin ve serotoninin spinal inen inhibitör sistemde etkileri olduğu kadar, dopaminin de bu sistemde etkili olduğu gösterilmiştir (159,160). Azalmış dopamin seviyelerinin Parkinson hastalığında da sık görülen ağrılı semptomlara yol açtığı düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarından ve farmakolojik deneysel çalışmalardan elde edilen indirekt veriler, dopaminin kronik bölgesel ağrı sendromu ve ağrılı diyabetik nöropati üzerinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Melatonin düzeyindeki artışın dopamin salgılanmasını baskılayacağı ve buna bağlı olarak dopaminin analjezik etkisinin azalacağı düşünüldüğünde, nöropatik ağrısı olan hastalardaki yüksek melatonin değerlerinin ağrıyı tetikleyen faktörlerden biri olduğu düşünülebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde melatoninin, diyabet ve nöropatik ağrı patogenezindeki yeri net değildir. Melatoninin diyabetten koruyucu etkisinin olabileceğini düşündüren çalışmalar olduğu gibi diyabete yol açabileceğini düşündüren çalışmalar da mevcuttur. Çalışmamızda diyabetik polinöropati tanılı hastalar içerisinde nöropatik ağrısı olanlarda gece melatonin düzeyleri nöropatik ağrısı olmayanlar ile karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Buna ek olarak hastaların DN4 ve PAINdetect ağrı skorlarındaki artışla melatonin düzeylerinin de artış gösterdiği tespit edilmiştir. Bu çalışma literatürde diyabetik nöropatik ağrılı hastalarda melatonin düzeylerinin karşılaştırıldığı ilk çalışma niteliği taşımaktadır. Çalışmamızdaki bulgular literatürdeki çalışmalarla birlikte değerlendirildiğinde melatoninin doz ile ilişkili ikili ağrı modülasyon etkisinin olabileceğini akla getirmektedir. Eksojen melatonin uygulamaları (mg/kg) fizyolojik dozların çok üzerinde olup, hastalarda analjezik ya da antiinflamatuvar etki gösterebilmekte ancak fizyolojik üst sınırdan melatonin (pg/ml) proanaljezik ya da proinflamatuvar etkilere yol açabilmektedir. Bu hipotezin geliştirilebilmesi için daha büyük çaplı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bunlara ek olarak dopaminin ağrı modülasyonunda önemli bir nörotransmitter olduğu ve fizyolojik sınırlarda melatonin düzeylerinin dopamin salgılanmasını baskıladığı göz önünde bulundurulduğunda, nöropatik ağrısı olan hastalarda gece semptomlarının belirgin olmasında melatoninin tetikleyici bir faktör olarak rol aldığı düşünülebilir. Fizyolojik üst sınırdan melatonin, hem direkt proanaljezik ve proinflamatuvar etki ile hem de indirekt olarak dopaminin analjezik etkisini azaltarak nöropatik ağrı gelişmesinde ve gece belirgin hale gelmesinde rol oynayabilir. Nöropatik ağrısı olan hastaların semptomlarının gece daha belirgin hale geldiği göz önünde bulundurulduğunda analjezik etki sağlanması için kompensatuvar mekanizmalar aracılığı ile melatonin salgısının gece boyunca artabileceği akılda tutulmalıdır. Ancak MT2 reseptör mutasyonları ve tip 2 DM ile ilişkisine yönelik son yıllarda yapılan çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda diyabetik hastalarda melatonin reseptör düzeyinde bir direnç ve/veya melatonin reseptör fonksiyon bozukluğu söz konusu olabileceğinden, kronik süreçte bu durum melatonin salgılanmasındaki artışı açıklayabilir.

Çalışmamız ve literatürdeki çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde melatonin ile nöropatik ağrı arasında doz ile ilişkili ikili ağrı modülasyon etkisinin ön plana çıktığını söyleyebiliriz. Ancak fizyolojik ve farmakolojik dozlarda diyabet ve nöropatik ağrı ile ilişkisinin net bir şekilde ortaya konabilmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70(18):1630–5.
2. Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Research*. 2016;5(0):1–7.
3. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2019;5(1):41.
4. Scholtens RM, van Munster BC, van Kempen MF, de Rooij SEJA. Physiological melatonin levels in healthy older people: A systematic review. *J Psychosom Res* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2019 Sep 26];86:20–7.
5. Bachmann CG, Nitsche MA, Pfingsten M, Gersdorff N, Harder C, Baier PC, et al. Diurnal time course of heat pain perception in healthy humans. *Neurosci Lett* [Internet]. 2011;489(2):122–5.
6. Yousaf F, Seet E, Venkatraghavan L, Abrishami A, Chung F. Efficacy and safety of melatonin as an anxiolytic and analgesic in the perioperative period: a qualitative systematic review of randomized trials. *Anesthesiology*. 2010 Oct;113(4):968–76.
7. Liu Y, He H, Huang F. Melatonin in Pain Modulation: Analgesic or Proalgesic? *Pain Stud Treat*. 2014 Jan 1;02:50–5.
8. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2010 Jan;33 Suppl 1(Suppl 1):S62–9.
9. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA*. 2014 May;311(17):1778–86.
10. Dabelea D, Bell RA, D’Agostino RBJ, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA*. 2007 Jun;297(24):2716–24.
11. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb;28(2):169–80.

12. Merger SR, Leslie RD, Boehm BO. The broad clinical phenotype of Type 1 diabetes at presentation. *Diabet Med*. 2013 Feb;30(2):170–8.
13. Karjalainen J, Salmela P, Ilonen J, Surcel HM, Knip M. A comparison of childhood and adult type I diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1989 Apr;320(14):881–6.
14. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(Suppl 1):S13–28.
15. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther*. 2008 Nov;88(11):1254–64.
16. Bansal V, Kalita J, Misra UK. Diabetic neuropathy. *Postgrad Med J [Internet]*. 2006;82(964):95–100.
17. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. *Pharmacol Ther*. 2008;120(1):1–34.
18. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care*. 2017;40(1):136–54.
19. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol [Internet]*. 2012/05/16. 2012 Jun;11(6):521–34.
20. Feldman EL, Nave K-A, Jensen TS, Bennett DLH. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron [Internet]*. 2017 Mar 22;93(6):1296–313.
21. Thornalley PJ. Glycation in diabetic neuropathy: characteristics, consequences, causes, and therapeutic options. *Int Rev Neurobiol*. 2002;50:37–57.
22. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*. 2001 Feb;44(2):129–46.
23. Oates PJ. Aldose reductase, still a compelling target for diabetic neuropathy. *Curr Drug Targets*. 2008 Jan;9(1):14–36.
24. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001 Dec;414(6865):813–20.
25. Das Evcimen N, King GL. The role of protein kinase C activation and the

- vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res.* 2007 Jun;55(6):498–510.
26. Pacher P, Obrosova IG, Mabley JG, Szabo C. Role of nitrosative stress and peroxynitrite in the pathogenesis of diabetic complications. Emerging new therapeutical strategies. *Curr Med Chem.* 2005;12(3):267–75.
 27. Pop-Busui R, Sima A, Stevens M. Diabetic neuropathy and oxidative stress. *Diabetes Metab Res Rev.* 2006;22(4):257–73.
 28. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocr Rev.* 2004 Aug;25(4):612–28.
 29. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien P, Okazaki H, Lais A, Engelstad JN. The spatial distribution of fiber loss in diabetic polyneuropathy suggests ischemia. *Ann Neurol.* 1986;19(5):440–9.
 30. Nukada H, Dyck PJ. Microsphere embolization of nerve capillaries and fiber degeneration. *Am J Pathol [Internet].* 1984 May;115(2):275–87.
 31. Kennedy JM, Zochodne DW. Impaired peripheral nerve regeneration in diabetes mellitus. *J Peripher Nerv Syst.* 2005;10(2):144–57.
 32. Brussee V, Cunningham FA, Zochodne DW. Direct insulin signalling of neurons reverses diabetic neuropathy. *Diabetes.* 2004;53(7):1824–30.
 33. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL. Diagnostic and Therapeutic Advances: Distal Symmetric Polyneuropathy. *Jama [Internet].* 2015;314(20):2172–81.
 34. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain [Internet].* 2014;155(4):654–62.
 35. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain.* 2008;136(3):380–7.
 36. Watson JC, Sandroni P. Central Neuropathic Pain Syndromes. *Mayo Clin Proc [Internet].* 2016;91(3):372–85.
 37. Borsook D. Neurological diseases and pain. *Brain.* 2012;135(2):320–44.
 38. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: An updated grading system for research and clinical practice. *Pain.* 2016;157(8):1599–606.
 39. Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: Differential

- diagnosis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2009;9(6):423–31.
40. Haroutounian S, Nikolajsen L, Bendtsen TF, Finnerup NB, Kristensen AD, Hasselstrøm JB, et al. Primary afferent input critical for maintaining spontaneous pain in peripheral neuropathy. *Pain* [Internet]. 2014;155(7):1272–9.
 41. Kleggetveit IP, Namer B, Schmidt R, Helås T, Rückel M, Orstavik K, et al. High spontaneous activity of C-nociceptors in painful polyneuropathy. *Pain* [Internet]. 2012;153(10):2040–7.
 42. Yang Y, Wang Y, Li S, Xu Z, Li H, Ma L, et al. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythralgia. *J Med Genet*. 2004;41(3):171–4.
 43. Tesfaye S, Boulton AJM, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care*. 2013;36(9):2456–65.
 44. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011;152(3 Suppl):S2-15.
 45. Peyron R. Functional brain imaging: What has it brought to our understanding of neuropathic pain? A special focus on allodynic pain mechanisms. *Pain*. 2016;157(2):S67–71.
 46. Gagnon M, Bergeron MJ, Lavertu G, Castonguay A, Tripathy S, Bonin RP, et al. Chloride extrusion enhancers as novel therapeutics for neurological diseases. *Nat Med*. 2013;19(11):1524–8.
 47. Tsuda M, Beggs S, Salter MW, Inoue K. Microglia and Intractable Chronic Pain. 2012;000(April):1–7.
 48. Navratilova E, Atcherley CW, Porreca F. Brain Circuits Encoding Reward from Pain Relief. *Trends Neurosci* [Internet]. 2015 Nov;38(11):741–50.
 49. Bannister K, Patel R, Goncalves L, Townson L, Dickenson AH. Diffuse noxious inhibitory controls and nerve injury: restoring an imbalance between descending monoamine inhibitions and facilitations. *Pain*. 2015 Sep;156(9):1803–11.
 50. Bannister K, Dickenson AH. What the brain tells the spinal cord. *Pain*. 2016;157(10):2148–51.

51. Yarnitsky D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain. *Pain*. 2015;156(4):24–31.
52. Lewis GN, Rice DA, Mcnair PJ. Conditioned Pain Modulation in Populations With Chronic Pain : *J Pain* [Internet]. 2012;13(10):936–44.
53. Graven-Nielsen T, Wodehouse T, Langford RM, Arendt-Nielsen L, Kidd BL. Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2907–16.
54. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, et al. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain*. 2007;127(3):199–203.
55. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. painDETECT: A new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911–20.
56. Boyle J, Eriksson ME V, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini D V, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care*. 2012 Dec;35(12):2451–8.
57. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane database Syst Rev*. 2011 Mar;(3):CD007938.
58. Conti A, Conconi S, Hertens E, Conti A, Conconi S, Hertens E, et al. Evidence for melatonin synthesis in mouse and human bone marrow cells. 2000;193–202.
59. Raikhlin BNT, Kvetnoy IM. Melatonin and enterochromaffine cells. *Acta Histochem* [Internet]. 1976;55(1):19–24.
60. Axelrod J, Shein HM, Wurtman RJ. Stimulation of C14-melatonin synthesis from C14-tryptophan by noradrenaline in rat pineal in organ culture. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1969;62(2):544–9.
61. Zawilska JB, Skene DJ, Arendt J. Physiology and pharmacology of melatonin in relation to biological rhythms. *Pharmacol Rep*. 2009;61(3):383–410.

62. Klein DC, Moore RY. Pineal N-acetyltransferase and hydroxyindole-O-methyl-transferase: control by the retinohypothalamic tract and the suprachiasmatic nucleus. *Nucleus*. 1979;174:245–62.
63. Macchi MM, Bruce JN. Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol [Internet]*. 2004;25(3):177–95.
64. Skene DJ, Vivien-Roels B, Sparks DL, Hunsaker JC, Pévet P, Ravid D, et al. Daily variation in the concentration of melatonin and 5-methoxytryptophol in the human pineal gland: effect of age and Alzheimer's disease. *Brain Res*. 1990;528(1):170–4.
65. Yamada H, Ogura A, Koizumi S, Yamaguchi A, Moriyama Y. Acetylcholine triggers L-glutamate exocytosis via nicotinic receptors and inhibits melatonin synthesis in rat pinealocytes. *J Neurosci*. 1998 Jul;18(13):4946–52.
66. Cardinali DIP, Lynch HJ, Wurtman RJ. Binding of melatonin to human and rat plasma proteins. *Endocrinology*. 1972;91(5):1213–8.
67. Witt-Enderby PA, Bennett J, Jarzynka MJ, Firestine S, Melan MA. Melatonin receptors and their regulation: Biochemical and structural mechanisms. *Life Sci*. 2003;72(20):2183–98.
68. Mazzucchelli C, Pannacci M, Nonno R, Lucini V, Fraschini F, Stankov BM. The melatonin receptor in the human brain: cloning experiments and distribution studies. *Brain Res Mol Brain Res*. 1996 Jul;39(1–2):117–26.
69. Al-Ghoul WM, Herman MD, Dubocovich ML. Melatonin receptor subtype expression in human cerebellum. *Neuroreport*. 1998 Dec;9(18):4063–8.
70. Carrillo-Vico A, Garcia-Maurino S, Calvo JR, Guerrero JM. Melatonin counteracts the inhibitory effect of PGE2 on IL-2 production in human lymphocytes via its mt1 membrane receptor. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2003 Apr;17(6):755–7.
71. Sjoblom M, Jedstedt G, Flemstrom G. Peripheral melatonin mediates neural stimulation of duodenal mucosal bicarbonate secretion. *J Clin Invest*. 2001 Aug;108(4):625–33.
72. Ebisawa T, Uchiyama M, Kajimura N, Kamei Y, Shibui K, Kim K, et al. Genetic polymorphisms of human melatonin 1b receptor gene in circadian rhythm sleep disorders and controls. *Neurosci Lett*. 2000;280(1):29–32.

73. Nosjean O, Ferro M, Coge F, Beauverger P, Henlin JM, Lefoulon F, et al. Identification of the melatonin-binding site MT3 as the quinone reductase 2. *J Biol Chem*. 2000 Oct;275(40):31311–7.
74. Carrillo-Vico A, García-Pergañeda A, Naji L, Calvo JR, Romero MP, Guerrero JM. Expression of membrane and nuclear melatonin receptor mRNA and protein in the mouse immune system. *Cell Mol Life Sci*. 2003;60(10):2272–8.
75. Gobbi G, Comai S. Differential Function of Melatonin MT1 and MT2 Receptors in REM and NREM Sleep. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:87.
76. Gerdin MJ, Masana MI, Rivera-Bermúdez MA, Hudson RL, Earnest DJ, Gillette MU, et al. Melatonin desensitizes endogenous MT2 melatonin receptors in the rat suprachiasmatic nucleus: Relevance for defining the periods of sensitivity of the mammalian circadian clock to melatonin. *FASEB J*. 2004;18(14):1646–56.
77. Gerdin MJ, Masana MI, Dubocovich ML. Melatonin-mediated regulation of human MT1 melatonin receptors expressed in mammalian cells. *Biochem Pharmacol*. 2004;67(11):2023–30.
78. Kennaway DJ, Stamp GE, Goble FC. Development of melatonin production in infants and the impact of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 Aug;75(2):367–9.
79. Waldhauser F, Weiszenbacher G, Frisch H, Zeitlhuber U, Waldhauser M, Wurtman RJ. Fall in nocturnal serum melatonin during prepuberty and pubescence. *Lancet (London, England)*. 1984 Feb;1(8373):362–5.
80. Waldhauser F, Kovacs J, Reiter E. Age-related changes in melatonin levels in humans and its potential consequences for sleep disorders. *Exp Gerontol*. 1998;33(7–8):759–72.
81. Fournier I, Ploye F, Cottet-Emard J-M, Brun J, Claustrat B. Folate Deficiency Alters Melatonin Secretion in Rats. *J Nutr [Internet]*. 2002 Sep 1;132(9):2781–4.
82. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science (80-) [Internet]*. 1980 Dec

- 12;210(4475):1267 LP – 1269.
83. Deacon S, Arendt J. Melatonin-induced temperature suppression and its acute phase-shifting effects correlate in a dose-dependent manner in humans. *Brain Res.* 1995;688(1–2):77–85.
 84. Radogna F, Diederich M, Ghibelli L. Melatonin: A pleiotropic molecule regulating inflammation. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2010;80(12):1844–52.
 85. Manev H, Uz T, Kharlamov A, Cagnoli CM, Franceschini D, Giusti P. In vivo protection against kainate-induced apoptosis by the pineal hormone melatonin: effect of exogenous melatonin and circadian rhythm. *Restor Neurol Neurosci.* 1996 Jan;9(4):251–6.
 86. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, Tan DUNX, Cuzzocrea S, Chiurazzi P, et al. Effects of Melatonin Treatment in Septic Newborns. 2001;50(6):756–60.
 87. Majidinia M, Reiter RJ, Shakouri SK, Yousefi B. The role of melatonin, a multitasking molecule, in retarding the processes of ageing. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2018;47:198–213.
 88. Li B, Zhang H, Akbar M, Kim HY. Negative regulation of cytosolic phospholipase A(2) by melatonin in the rat pineal gland. *Biochem J.* 2000 Nov;351 Pt 3:709–16.
 89. Steinhilber D, Brungs M, Werz O, Wiesenberg I, Danielsson C, Kahlen JP, et al. The nuclear receptor for melatonin represses 5-lipoxygenase gene expression in human B lymphocytes. *J Biol Chem.* 1995 Mar;270(13):7037–40.
 90. Poon AM, Choy EH, Pang SF. Modulation of blood glucose by melatonin: a direct action on melatonin receptors in mouse hepatocytes. *Biol Signals Recept.* 2001;10(6):367–79.
 91. Shieh J-M, Wu H-T, Cheng K-C, Cheng J-T. Melatonin ameliorates high fat diet-induced diabetes and stimulates glycogen synthesis via a PKCzeta-Akt-GSK3beta pathway in hepatic cells. *J Pineal Res.* 2009 Nov;47(4):339–44.
 92. Peschke E, Bahr I, Muhlbauer E. Melatonin and pancreatic islets: interrelationships between melatonin, insulin and glucagon. *Int J Mol Sci.* 2013 Mar;14(4):6981–7015.

93. Bahr I, Muhlbauer E, Schucht H, Peschke E. Melatonin stimulates glucagon secretion in vitro and in vivo. *J Pineal Res.* 2011 Apr;50(3):336–44.
94. Ramracheya RD, Muller DS, Squires PE, Brereton H, Sugden D, Huang GC, et al. Function and expression of melatonin receptors on human pancreatic islets. *J Pineal Res.* 2008 Apr;44(3):273–9.
95. Costes S, Boss M, Thomas AP, Matveyenko A V. Activation of Melatonin Signaling Promotes beta-Cell Survival and Function. *Mol Endocrinol.* 2015 May;29(5):682–92.
96. Sartori C, Dessen P, Mathieu C, Monney A, Bloch J, Nicod P, et al. Melatonin improves glucose homeostasis and endothelial vascular function in high-fat diet-fed insulin-resistant mice. *Endocrinology.* 2009 Dec;150(12):5311–7.
97. Rubio-Sastre P, Scheer FAJL, Gómez-Abellán P, Madrid JA, Garaulet M. Acute melatonin administration in humans impairs glucose tolerance in both the morning and evening. *Sleep [Internet].* 2014 Oct 1;37(10):1715–9.
98. Cagnacci A, Arangino S, Renzi A, Paoletti AM, Melis GB, Cagnacci P, et al. Influence of melatonin administration on glucose tolerance and insulin sensitivity of postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 Mar;54(3):339–46.
99. Garfinkel D, Zorin M, Wainstein J, Matas Z, Laudon M, Zisapel N. Efficacy and safety of prolonged-release melatonin in insomnia patients with diabetes: a randomized, double-blind, crossover study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2011;4:307–13.
100. Bouatia-Naji N, Bonnefond A, Cavalcanti-Proenca C, Sparso T, Holmkvist J, Marchand M, et al. A variant near MTNR1B is associated with increased fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes risk. *Nat Genet.* 2009 Jan;41(1):89–94.
101. Dietrich K, Birkmeier S, Schleinitz D, Breittfeld J, Enigk B, Muller I, et al. Association and evolutionary studies of the melatonin receptor 1B gene (MTNR1B) in the self-contained population of Sorbs from Germany. *Diabet Med.* 2011 Nov;28(11):1373–80.
102. Voight BF, Scott LJ, Steinthorsdottir V, Morris AP, Dina C, Welch RP, et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale

- association analysis. *Nat Genet.* 2010 Jul;42(7):579–89.
103. Sparso T, Bonnefond A, Andersson E, Bouatia-Naji N, Holmkvist J, Wegner L, et al. G-allele of intronic rs10830963 in MTNR1B confers increased risk of impaired fasting glycemia and type 2 diabetes through an impaired glucose-stimulated insulin release: studies involving 19,605 Europeans. *Diabetes.* 2009 Jun;58(6):1450–6.
 104. Huopio H, Cederberg H, Vangipurapu J, Hakkarainen H, Paakkonen M, Kuulasmaa T, et al. Association of risk variants for type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes. *Eur J Endocrinol.* 2013 Sep;169(3):291–7.
 105. Langenberg C, Pascoe L, Mari A, Tura A, Laakso M, Frayling TM, et al. Common genetic variation in the melatonin receptor 1B gene (MTNR1B) is associated with decreased early-phase insulin response. *Diabetologia.* 2009 Aug;52(8):1537–42.
 106. Ulugol A, Dokmeci D, Guray G, Sapolyo N, Ozyigit F, Tamer M. Antihyperalgesic, but not antiallodynic, effect of melatonin in nerve-injured neuropathic mice: Possible involvements of the L-arginine-NO pathway and opioid system. *Life Sci.* 2006 Feb;78(14):1592–7.
 107. Ambriz-Tututi M, Granados-Soto V. Oral and spinal melatonin reduces tactile allodynia in rats via activation of MT2 and opioid receptors. *Pain.* 2007 Dec;132(3):273–80.
 108. Zurowski D, Nowak L, Machowska A, Wordliczek J, Thor PJ. Exogenous melatonin abolishes mechanical allodynia but not thermal hyperalgesia in neuropathic pain. The role of the opioid system and benzodiazepine-gabaergic mechanism. *J Physiol Pharmacol.* 2012 Dec;63(6):641–7.
 109. John TM, Brown MC, Wideman L, Brown GM. Melatonin replacement nullifies the effect of light-induced functional pinealectomy on nociceptive rhythm in the rat. *Physiol Behav.* 1994 Apr;55(4):735–9.
 110. Michaud M, Dumont M, Selmaoui B, Paquet J, Fantini ML, Montplaisir J. Circadian rhythm of restless legs syndrome: relationship with biological markers. *Ann Neurol.* 2004 Mar;55(3):372–80.
 111. Hamdan A, Luna JD, Del Pozo E, Galvez R. Diagnostic accuracy of two

- questionnaires for the detection of neuropathic pain in the Spanish population. *Eur J Pain*. 2014 Jan;18(1):101–9.
112. Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Evcik D. A comparison of the DN4 and LANSS questionnaires in the assessment of neuropathic pain: validity and reliability of the Turkish version of DN4. *J Pain*. 2010 Nov;11(11):1129–35.
 113. Toth C, Lander J, Wiebe S. The prevalence and impact of chronic pain with neuropathic pain symptoms in the general population. *Pain Med*. 2009;10(5):918–29.
 114. Spallone V, Morganti R, D’Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 2012 May;29(5):578–85.
 115. Alkan H, Ardic F, Erdogan C, Sahin F, Sarsan A, Findikoglu G. Turkish version of the painDETECT questionnaire in the assessment of neuropathic pain: a validity and reliability study. *Pain Med*. 2013 Dec;14(12):1933–43.
 116. Kennaway DJ, Wright H. Melatonin and circadian rhythms. *Curr Top Med Chem*. 2002 Feb;2(2):199–209.
 117. Rozenzweig R, Grad BR, Ochoa J. The role of melatonin and serotonin in aging. *Med Hypotheses*. 1987 Aug;23(4):337–52.
 118. Cain SW, Dennison CF, Zeitzer JM, Guzik AM, Khalsa SBS, Santhi N, et al. Sex differences in phase angle of entrainment and melatonin amplitude in humans. *J Biol Rhythms [Internet]*. 2010;25(4):288–96.
 119. Gunn PJ, Middleton B, Davies SK, Revell VL, Skene DJ. Sex differences in the circadian profiles of melatonin and cortisol in plasma and urine matrices under constant routine conditions. *Chronobiol Int [Internet]*. 2016/01/05. 2016;33(1):39–50.
 120. Arreola-Espino R, Urquiza-Marin H, Ambriz-Tututi M, Araiza-Saldana CI, Caram-Salas NL, Rocha-Gonzalez HI, et al. Melatonin reduces formalin-induced nociception and tactile allodynia in diabetic rats. *Eur J Pharmacol*. 2007 Dec;577(1–3):203–10.
 121. Zahn PK, Lansmann T, Berger E, Speckmann E-J, Musshoff U. Gene expression and functional characterization of melatonin receptors in the spinal cord of the rat: implications for pain modulation. *J Pineal Res*. 2003

- Aug;35(1):24–31.
122. Mayo JC, Sainz RM, Tan D-X, Hardeland R, Leon J, Rodriguez C, et al. Anti-inflammatory actions of melatonin and its metabolites, N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AFMK) and N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK), in macrophages. *J Neuroimmunol*. 2005 Aug;165(1–2):139–49.
 123. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Fernández-Santos JM, Martín-Lacave I, Calvo JR, Karasek M, et al. Human Lymphocyte-Synthesized Melatonin Is Involved in the Regulation of the Interleukin-2/Interleukin-2 Receptor System. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Feb 1;90(2):992–1000.
 124. Garcia-Maurino S, Gonzalez-Haba MG, Calvo JR, Rafii-El-Idrissi M, Sanchez-Margalet V, Goberna R, et al. Melatonin enhances IL-2, IL-6, and IFN-gamma production by human circulating CD4+ cells: a possible nuclear receptor-mediated mechanism involving T helper type 1 lymphocytes and monocytes. *J Immunol*. 1997 Jul;159(2):574–81.
 125. Fang D, Kong L-Y, Cai J, Li S, Liu X-D, Han J-S, et al. Interleukin-6-mediated functional upregulation of TRPV1 receptors in dorsal root ganglion neurons through the activation of JAK/PI3K signaling pathway: roles in the development of bone cancer pain in a rat model. *Pain*. 2015 Jun;156(6):1124–44.
 126. Carrillo-Vico A, Calvo JR, Abreu P, Lardone PJ, Garcia-Maurino S, Reiter RJ, et al. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2004 Mar;18(3):537–9.
 127. Morrey KM, McLachlan JA, Serkin CD, Bakouche O. Activation of human monocytes by the pineal hormone melatonin. *J Immunol*. 1994 Sep;153(6):2671–80.
 128. Obayashi K, Saeki K, Kurumatani N. Higher melatonin secretion is associated with lower leukocyte and platelet counts in the general elderly population: the HEIJO-KYO cohort. *J Pineal Res*. 2015 Mar;58(2):227–33.
 129. Kozirog M, Poliwczak AR, Duchnowicz P, Koter-Michalak M, Sikora J, Broncel M. Melatonin treatment improves blood pressure, lipid profile, and

- parameters of oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *J Pineal Res.* 2011 Apr;50(3):261–6.
130. Cano Barquilla P, Pagano ES, Jimenez-Ortega V, Fernandez-Mateos P, Esquifino AI, Cardinali DP. Melatonin normalizes clinical and biochemical parameters of mild inflammation in diet-induced metabolic syndrome in rats. *J Pineal Res.* 2014 Oct;57(3):280–90.
 131. McMullan CJ, Schernhammer ES, Rimm EB, Hu FB, Forman JP. Melatonin secretion and the incidence of type 2 diabetes. *JAMA.* 2013 Apr;309(13):1388–96.
 132. Ebadi M, Govitrapong P, Phansuwan-Pujito P, Nelson F, Reiter RJ. Pineal opioid receptors and analgesic action of melatonin. *J Pineal Res.* 1998 May;24(4):193–200.
 133. Callsen-Cencic P, Hoheisel U, Kaske A, Mense S, Tenschert S. The controversy about spinal neuronal nitric oxide synthase: under which conditions is it up- or downregulated? *Cell Tissue Res.* 1999 Feb;295(2):183–94.
 134. Esposito E, Paterniti I, Mazzon E, Bramanti P, Cuzzocrea S. Melatonin reduces hyperalgesia associated with inflammation. *J Pineal Res.* 2010 Nov;49(4):321–31.
 135. Cury Y, Picolo G, Gutierrez VP, Ferreira SH. Pain and analgesia: The dual effect of nitric oxide in the nociceptive system. *Nitric oxide Biol Chem.* 2011 Oct;25(3):243–54.
 136. Kawabata A, Manabe S, Manabe Y, Takagi H. Effect of topical administration of L-arginine on formalin-induced nociception in the mouse: a dual role of peripherally formed NO in pain modulation. *Br J Pharmacol [Internet].* 1994 Jun;112(2):547–50.
 137. Assmann TS, Brondani LA, Bouças AP, Rheinheimer J, de Souza BM, Canani LH, et al. Nitric oxide levels in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Nitric Oxide [Internet].* 2016;61:1–9.
 138. Shavali S, Ho B, Govitrapong P, Sawlom S, Ajjimaporn A, Klongpanichapak S, et al. Melatonin exerts its analgesic actions not by binding to opioid receptor subtypes but by increasing the release of beta-endorphin an

- endogenous opioid. *Brain Res Bull.* 2005 Jan;64(6):471–9.
139. Barrett T, Kent S, Voudouris N. Does melatonin modulate beta-endorphin, corticosterone, and pain threshold? *Life Sci.* 2000;66(6):467–76.
 140. Ono T, Inoue M, Rashid MH, Sumikawa K, Ueda H. Stimulation of peripheral nociceptor endings by low dose morphine and its signaling mechanism. *Neurochem Int.* 2002 Dec;41(6):399–407.
 141. Liang H, Hussey SE, Sanchez-Avila A, Tantiwong P, Musi N. Effect of lipopolysaccharide on inflammation and insulin action in human muscle. *PLoS One* [Internet]. 2013 May 21;8(5):e63983–e63983.
 142. Schomberg D, Ahmed M, Miranpuri G, Olson J, Resnick DK. Neuropathic pain: role of inflammation, immune response, and ion channel activity in central injury mechanisms. *Ann Neurosci* [Internet]. 2012 Jul;19(3):125–32.
 143. Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D, Tan D. Melatonin therapy in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2007 Oct;11(5):339–42.
 144. Song GH, Leng PH, Gwee KA, Moochhala SM, Ho KY. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* [Internet]. 2005/05/24. 2005 Oct;54(10):1402–7.
 145. Borsani E, Buffoli B, Bonazza V, Reiter RJ, Rezzani R, Rodella LF. Single Administration of Melatonin Modulates the Nitroxidergic System at the Peripheral Level and Reduces Thermal Nociceptive Hypersensitivity in Neuropathic Rats. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 Oct 14;18(10):2143.
 146. Bonnefond A, Clement N, Fawcett K, Yengo L, Vaillant E, Guillaume J-L, et al. Rare MTNR1B variants impairing melatonin receptor 1B function contribute to type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2012 Jan;44(3):297–301.
 147. Lyssenko V, Nagorny CLF, Erdos MR, Wierup N, Jonsson A, Spegel P, et al. Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet.* 2009 Jan;41(1):82–8.
 148. Tuomi T, Nagorny CLF, Singh P, Bennet H, Yu Q, Alenkvist I, et al. Increased Melatonin Signaling Is a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2016 Jun;23(6):1067–77.
 149. Rommel T, Demisch L. Influence of chronic beta-adrenoreceptor blocker

- treatment on melatonin secretion and sleep quality in patients with essential hypertension. *J Neural Transm Gen Sect.* 1994;95(1):39–48.
150. Carvalho LA, Gorenstein C, Moreno R, Pariante C, Markus RP. Effect of antidepressants on melatonin metabolite in depressed patients. *J Psychopharmacol.* 2009 May;23(3):315–21.
 151. Murphy PJ, Badia P, Myers BL, Boecker MR, Wright KPJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans. *Physiol Behav.* 1994 Jun;55(6):1063–6.
 152. Murphy PJ, Myers BL, Badia P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter body temperature and suppress melatonin in humans. *Physiol Behav.* 1996 Jan;59(1):133–9.
 153. Pillinger MH, Capodici C, Rosenthal P, Kheterpal N, Hanft S, Philips MR, et al. Modes of action of aspirin-like drugs: salicylates inhibit erk activation and integrin-dependent neutrophil adhesion. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998 Nov;95(24):14540–5.
 154. ÇEVİK C, ASLAN R. Effects of photoperiod variations and alpha-lipoic acid treatment on melatonin, cortisol, and oxidative stress levels in the blood of rats. Vol. 39, *Turkish Journal of Biology.* TÜBİTAK; 2015. p. 941–9.
 155. Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, Clement JP 4th, Boyd AE 3rd, Gonzalez G, et al. Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science.* 1995 Apr;268(5209):423–6.
 156. Thompson EM, Halvorson K, McLendon R. Sulfonylurea receptor 1 expression is variable in adult and pediatric brain tumors. *Clin Neuropathol.* 2018;37(5):221–7.
 157. Mehta RI, Tosun C, Ivanova S, Tsybalyuk N, Famakin BM, Kwon MS, et al. Sur1-Trpm4 Cation Channel Expression in Human Cerebral Infarcts. *J Neuropathol Exp Neurol [Internet].* 2015 Aug;74(8):835–49.
 158. Zisapel N. Melatonin-dopamine interactions: from basic neurochemistry to a clinical setting. *Cell Mol Neurobiol.* 2001 Dec;21(6):605–16.
 159. Sandkuhler J. The organization and function of endogenous antinociceptive systems. *Prog Neurobiol.* 1996 Sep;50(1):49–81.
 160. Gao X, Zhang Y, Wu G. Effects of dopaminergic agents on carrageenan

hyperalgesia after intrathecal administration to rats. *Eur J Pharmacol.* 2001 Apr;418(1-2):73-7.

8. EKLER

EK -1: Hasta Bilgileri Formu

Hasta Adı/Soyadı:

Dosya/TC No:

Telefon No:

Yaş:

Cinsiyet:

Bilinen Hastalıklar:

Kullandığı İlaçlar:

DM başlangıç yaşı:

DM hastalık süresi:

Nöropatik ağrı başlangıç yaşı:

Nöropatik ağrı şikayetlerinin süresi:

DN4 skoru:

PAIN detect skoru:

EMG durumu:

EK-2: DN4 Ağrı Anketi

DN4 AĞRI ANKETİ'

Bu anket hastanızın yakındığı ağrının "nöropatik ağrı" olup olmadığının anlaşılmasında size yardımcı olmak için tasarlanmıştır. Bu anket yaklaşık 1 dakikanızı alacaktır.

Lütfen bu anketi aşağıdaki 4 sorunun her bir maddesi için bir cevap işaretleyerek doldurunuz:

HASTA İLE GÖRÜŞME

Soru 1. Ağrı, aşağıdaki bir veya daha fazla özelliğe sahip mi?

- | | | |
|-----------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 1. Yanma | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |
| 2. Ağrılı soğuk hissi | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |
| 3. Elektrik çarpması | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |

Soru 2. Ağrı, aynı bölgede aşağıdaki yakınmalardan bir veya daha fazlası ile ilişkili mi?

- | | | |
|-----------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 4. Karıncalanma | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |
| 5. İgnelenme | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |
| 6. Hissizlik | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |
| 7. Kaşınma | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |

HASTANIN MUAYENESİ

Soru 3. Ağrı; fizik muayenenin yapıldığı bir alana lokalize ve aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasını açığa çıkarıyor mu?

- | | | |
|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 8. Dokunma hipoestezisi | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |
| 9. İğne hipoestezisi | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |

Soru 4. Ağrılı bölgede, ağrıya neden olabiliyor ya da artırabiliyor mu?






- | | | |
|---------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 10. Fırçalama | <input type="checkbox"/> EVET | <input type="checkbox"/> HAYIR |
|---------------|-------------------------------|--------------------------------|

HASTANIN PUANI: / 10

Sonuç: "Evet" işaretlerinizin toplamı 4 ve üzerinde ise hastanızın yakındığı ağrının "nöropatik ağrı" olma olasılığı çok yüksektir.

Referanslar: 1. Unal-Cevik I., Sarioglu-Ay S., Evcik D. A Comparison of the DN4 and LANSS Questionnaires in the Assessment of Neuropathic Pain: Validity and Reliability of the Turkish Version of DN4. The Journal of Pain, Vol 11, No 11; 2010:1129-1135.

EK-3: PAINdetect Ağrı Anketi

painDETECT®		AĞRI ANKETİ			
Tarih:	Hasta:	Adı:	Soyadı:		
Ağrınızı şimdi , şu anda nasıl değerlendirirsiniz?					
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10					
Yok		En fazla			
Geçtiğimiz dört hafta boyunca en şiddetli ağrınız ne kadar şiddetli idi?					
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10					
Yok		En fazla			
Geçtiğimiz dört hafta boyunca ağrınız ortalama ne kadar şiddetli idi?					
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10					
Yok		En fazla			
Ağrınızın seyrini en iyi tanımlayan şekli işaretleyiniz:					
	Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı	<input type="checkbox"/>			
	Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı	<input type="checkbox"/>			
	Aralarda tamamen düzelenin olduğu ağrı atakları	<input type="checkbox"/>			
	Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı	<input type="checkbox"/>			
Lütfen, başlıca ağrı alanınızı işaretleyiniz					
					
Ağrınız vücudunuzun diğer bölgelerine yayılıyor mu?					
evet <input type="checkbox"/> hayır <input type="checkbox"/>					
Yanıtınız evet ise, ağrının yayıldığı yönü bir ok ile çiziniz.					
İşareti alanlarda yanma hissinden (örneğin, ısırğan otunun dalaması gibi) yakınıyor musunuz?					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
Ağrınızın olduğu alanda karıncalanma veya iğnelenme hissi var mı (karıncaların yürümesi veya elektrikleme gibi)?					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
Etkilenen alana hafif dokunma (giyinme, örtünme gibi) ağrıya sebep oluyor mu?					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
Ağrınızın olduğu alanda elektrik çarpması gibi ani ağrı ataklarınız var mı?					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
Sıcak veya soğuk (örneğin banyo suyu) etkilenen alanınızda zaman zaman ağrıya sebep oluyor mu ?					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
İşaretlediğiniz alanda uyuşma hissinden yakınıyor musunuz?					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
Etkilenen alanınıza uygulanan hafif basınç (örneğin parmakla hafif bastırma gibi) ağrıyı tetikliyor mu?					
Hiç <input type="checkbox"/>	Çok hafif <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta derecede <input type="checkbox"/>	Şiddetli <input type="checkbox"/>	Çok şiddetli <input type="checkbox"/>
(Doktor tarafından doldurulacaktır)					
Hiç	Çok hafif	Hafif	Orta derecede	Şiddetli	Çok şiddetli
x 0 = 0	x 1 =	x 2 =	x 3 =	x 4 =	x 5 =
Toplam puan			35 puan üzerinden		

Tarih: _____ Hasta: Adı: _____ Soyadı: _____

Lütfen ağrı anketindeki toplam puanı aktarınız:

Toplam puan

Ağrı seyrinin paterni ve yansıyan ağrı sorularının cevaplarına bağlı olarak aşağıdaki puanları ekleyiniz.
Ardından son skoru hesaplayınız:



Ara ara hafif artma ve azalma gösteren sürekli ağrı

0



Ara ara çok şiddetli artış gösteren sürekli ağrı

-1

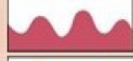
İşaretli ise veya



Aralarda tamamen düzelmeye geldiği ağrı atakları

+1

İşaretli ise veya



Ara ara belirgin artış ve azalma gösteren sürekli ağrı

+1

İşaretli ise



Yansıyan ağrı?

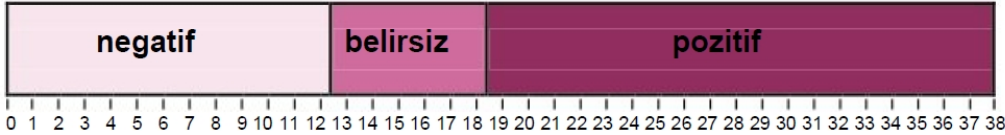
+2

Evet ise

Son puan

Tarama sonucu

Son puan



0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38

Nöropatik ağrı bileşeni olası değil (< 15%)

Sonuç belirsiz, ancak nöropatik ağrı bileşeni bulunabilir

Nöropatik ağrı bileşeni olası (>90%)

**Bu ağrı anketi tıbbi tanının yerini alamaz.
Bu anket nöropatik ağrı bileşeninin varlığını taramak amacıyla kullanılır.**

EK-4: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Bölgesi

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ

“Diyabetik Polinöropati Tanılı Hastalarda Nöropatik Ağrısı Olanlar ile Olmayanlar Arasında Melatonin Düzeylerinin Karşılaştırılması” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

- **Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

Diyabetik hastaların yaklaşık %30-50 sinde diyabetik nöropati ve yaklaşık %11-20'sinde nöropatik ağrı görülmektedir. Nöropatik ağrı semptomlarının (ayaklarda yanma, karıncalanma, his kaybı gibi) genellikle gece saatlerinde artış gösterdiği bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda diyabetik hasta popülasyonunda nöropatik ağrı şikayetleri varlığının melatonin düzeyleriyle ilişkili olabileceği üzerinde durulmaktadır. Bizim çalışmamızda diyabetik hastalar içerisinden nöropatik ağrısı olan ve olmayan hasta popülasyonunda gece 02.00 ve gündüz 12.00 saatlerinde 2 kez kan alınarak melatonin düzeyleri incelenecektir. Bu çalışma tek merkezli bir çalışma olup, toplam 102 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlanmıştır.

- **Bu çalışmaya katılmalı mıyım?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

- **Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?**

İzniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan gece 02.00'de ve gündüz 12.00'de olmak üzere 2 kez, 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda 'melatonin' miktarı ölçülecektir. Kan melatonin düzeyi gözen ulaşan ışıktan etkilendiği için size temin edeceğimiz uyku gözlüğü ile uyumanız gerekmektedir. 3 ay içerisinde hedeflenen hasta sayısına ulaşıp, çalışmanın sonlandırılması planlanmaktadır.

- **Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?**

Çalışmanın sonuçları doğrultusunda sizin gibi nöropatik ağrı semptomları (ayaklarda yanma, karıncalanma, his kaybı gibi) taşıyan hastalarda, bu duruma melatonin hormonundaki eksikliğin yol açıp açmadığı tespit edilmiş olacaktır. Çıkan sonuçlar doğrultusunda bu şikayetlerin tedavisinde melatonin hormonunun kullanılabilmesini gündeme getirecek ve gelecek tedavilere yol gösterici olacaktır. Çalışma yalnızca araştırma amaçlı olup, sizin hastalığınız mevcut seyir ya da tedavisini değiştirmeyecektir.

- **Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?**

Çalışmaya katılmakla herhangi bir parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

- **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

Araştırmamız kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırmamız tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, araştırma sonucu ile ilgili olarak bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma tamamlandığında bilimsel yayınlarda kullanılabilir, ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

- **Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?**

Çalışma ile ilgili bir sorunuz ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI :
GÖREVİ :
TELEFON :

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

..... Anabilim Dalında / Kliniğinde, Dr. tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili **yukarıdaki bilgiler** bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiç bir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

- Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.
- Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim).

- c. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmali nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.
- d. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.
- e. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.
- f. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Bilgilendiren Araştırıcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih: