



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

**DİABETİK POLİNÖROPATİDE HİPERVENTİLASYONUN
“THRESHOLD ELEKTROTONUS” ÜZERİNE ETKİSİNİN
EŞİK İZLEME YÖNTEMİ “THRESHOLD TRACKING”
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökçen AKÇA

Antalya, 2014



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

**DİABETİK POLİNÖROPATİDE HİPERVENTİLASYONUN
“THRESHOLD ELEKTROTONUS” ÜZERİNE ETKİSİNİN
EŞİK İZLEME YÖNTEMİ “THRESHOLD TRACKING”
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gökçen AKÇA

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Hilmi UYSAL

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2014

“Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2011.01.0103.013 Proje No ile desteklenmiştir”

TEŐEKKÖR

Uzmanlık eğitimin boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan tüm değerli hocalarıma, birlikte çalışmaktan ve vakit geçirmekten büyük keyif aldığım, desteklerini hiç esirgemeyen asistan hekim arkadaşlarıma, bu çalışmadaki katkılarından dolayı Doç.Dr. Deniz Yerdelen'e, çalışmanın oluşmasında çok büyük payı olan hastalarıma, beni ben yapan her zaman yanımda olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	vi
Grafikler Dizini	viii
Tablolar Dizini	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetik Nöropati	3
2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji	3
2.1.2. Risk faktörleri	3
2.1.3. Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması	4
2.1.3.1. Distal Simetrik Sensorimotor Polinöropati (DSP)	4
2.1.3.2. Diyabetik otonomik polinöropati	6
2.1.3.3. Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikulonöropati	7
2.1.3.4. Akut distal duysal polinöropati	7
2.1.3.5. Hiperinsülin nöropatisi	7
2.1.3.6. Kaşektik polinöropati	8
2.1.3.7. Proksimal diyabetik polinöropati (Diyabetik amiyotrofi)	8
2.1.3.8. Torasik (Trunkal) radikülopati	9
2.1.3.9. Kranial nöropatiler	9
2.1.3.10. Ekstremitte nöropatileri	9
2.1.4. Diyabetik polinöropatinin patogenezi	10
2.1.4.1. Diyabette metabolik değişiklikler	11
2.1.4.1.1. Poliöl yolu	12
2.1.4.1.2. Oksidatif stres ve glikasyon	13
2.1.4.1.3. Dislipidemi	18
2.1.4.1.4. Nitrosatif stres, PARP aktivasyonu, endoplazmik retikulum stres, pro-inflamatuvar mekanizmalar	18
2.1.4.2. Diyabetik polinöropati patogenezinde vasküler faktörler	19
2.1.4.2.1. Diyabetik nöropatide sinirde görülen yapısal değişiklikler ve sinir vaskularitesi	20
2.1.4.3. Diyabetik polinöropati patogenezinde nörotrofik faktörler	21

2.1.4.4. Diyabetik polinöropati patogeneğinde immünolojik mekanizmalar	22
2.1.5. Diyabetik polinöropatinin tanısı	22
2.1.5.1. Distal simetrik sensorimotor polinöropatide elektrofizyoloji	23
2.1.5.2. Distal simetrik sensorimotor polinöropatide patoloji	24
2.1.6. Diyabetik polinöropatinin önlenmesi	25
2.2. Arter Kan Gazı	25
2.2.1. Normal asit-baz dengesi	26
2.2.2. Asit-baz dengesi bozuklukları	27
2.2.3. Respiratuar alkaloz ve hiperventilasyon	28
2.3. Aksonal Membranın Özellikleri Ve Fonksiyonu	28
2.3.1. Aksonal aksiyon potansiyeli ve uyarılma eşiği	28
2.3.2. Nodal, paranodal ve internodal iyon kanalları	30
2.3.3. İnternodal özellikler ve istirahat membran potansiyeli	32
2.4. Aksonal Uyarılabilirlik	32
2.4.1. Eşik izleme tekniklerinin uygulanması	33
2.4.2. Aksonal uyarılabilirlik göstergeleri	34
2.4.2.1. Uyarı-yanıt eğrisi	34
2.4.2.2. Güç-süre (Strength-duration) özellikleri	35
2.4.2.3. Eşik elektrotonus (Threshold electrotonus)	36
2.4.2.4. Akım-voltaj ilişkisi	38
2.4.2.5. Toparlanma döngüsü (Recovery cycle)	39
2.4.3. Diyabetik polinöropatide periferik sinir aksonal uyarılabilirlik değişiklikleri	40
2.4.4. Hiperventilasyonun periferik sinirde aksonal uyarılabilirliğe etkisi	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Örneklem	46
3.1.1. Dahil edilme kriterleri	46
3.1.2. Hariç tutulma kriterleri	46
3.2. Çalışmanın Seyri	47
3.2.1. Klinik değerlendirme	47
3.2.2. Elektrofizyolojik değerlendirme	47
3.2.3. Aksonal uyarılabilirliğin eşik izleme (Threshold tracking) ile değerlendirilmesi	49
3.2.4. Hiperventilasyon manevrası	51
3.3. İstatistiksel değerlendirme	52

4. BULGULAR	53
4.1. Olguların Tanımlayıcı Özellikleri	53
4.2. DM’li Olguların Hastalık Ve Tedavi İle İlgili Özellikleri	54
4.3. Olguların Elektrofizyolojik Bulguları	55
4.4. Olguların Aksonal Uyarılabilirlik Göstergeleri	58
4.4.1. Üç grubun hiperventilasyon öncesinde aksonal uyarılabilirlik göstergeleri	58
4.4.2. Kontrol grubunda HPV öncesi ve sonrasında aksonal uyarılabilirlik göstergelerinde görülen değişiklikler	63
4.4.3. DM’li PNP’si olmayan grupta HPV öncesi ve sonrasında aksonal uyarılabilirlik göstergelerinde görülen değişiklikler	66
4.4.4. DM’li PNP’si olan grupta HPV öncesi ve sonrasında aksonal uyarılabilirlik göstergelerinde görülen değişiklikler	69
4.5. Olgularda Hiperventilasyonun Değerlendirilmesi	72
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	76
6. ÖZET	86
7. ABSTRACT	88
8. KAYNAKLAR	90
9. EKLER	98
EK 1. Olgu Değerlendirme Formu	98
EK 2. Olgu Dataları	100

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AGEs	Glikasyon Son Ürünleri (Advanced Glycosylation End Products)
AKG	Arter Kan Gazı
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
ALEs	Lipidoksidasyon Son Ürünleri (Advanced Lipoxidation End Products)
APB	Abdüktor Policis Brevis
BDNF	Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör (Brain Derived Neurotrophic Factor)
BKAP	Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli
BMI	Vücut Kitle İndeksi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CIDP	Kronik İnflamatuar Demiyelinizan Polinöropati
CMAP	Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli
COX	Siklooksijenaz
cPLA2	Sitozolik Fosfolipaz A2
DAG	Diaçilgliserol
DM	Diabetes Mellitus
DM PNP (-)	Diyabetik olup polinöropatisi olmayan
DM PNP (+)	Diyabetik olup polinöropatisi olan
DSAP	Duysal Sinir Aksiyon Potansiyeli
DSP	Distal Simetrik Sensorimotor Polinöropati
DTR	Derin Tendon Refleksi
EDHF	Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör (Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor)
EMG	Elektromiyografi
ENG	Elektronörografi
ER	Endoplazmik Retikulum
GF	Büyüme Faktörü
GSH	Glutasyon

HbA1c	Hemoglobin A1c
HPV	Hiperventilasyon
IGF	İnsülin Büyüme Faktörü
IR	İçeriye Doğrultucu (Inward Rectifying)
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KŞ	Kan Şekeri
MAPK	Mitojen İle Aktive Edilen Protein Kinaz
MI	Miyokard İnfarktüsü
MCV	Motor İleti Hızı (Motor Conduction Velocity)
NAD	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NFκB	Nükleer Faktör kappa B
NGF	Sinir Büyüme Faktörü
NO	Nitrik oksit
NT	Nörotrofin
PaCO₂	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PaO₂	Parsiyel Oksijen Basıncı
PARP	Poli ADP Riboz Polimeraz
PKC	Protein Kinaz C
PMNL	Polimorf Nüveli Lökosit
PNP	Polinöropati
RAGE	Glikasyon Son Ürünlerinin Reseptörü (Receptor For Advanced Glycation End Product)
ROS	Serbest Oksijen Radikalleri
RRP	Relatif Refraktör Dönem
SDTC	Güç-Süre Zaman Sabiti=Aksonal Zaman Sabiti (Strength Duration Time Constant)
SOD	Süperoksit Dismutaz
TEd	Threshold elektrotonusun depolarizasyon kısmı
TEh	Threshold elektrotonusun hiperpolarizasyon kısmı
TNF	Tümör Nekroz Faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Diyabetik nöropatinin multifaktorial patogenezi	10
2.2. Proteinlerin glikasyonu ve AGE oluşumu	14
2.3. Karbonil bileşikler ve AGE'nin oluşum mekanizmaları	15
2.4. AGE-RAGE etkileşimi ve NF-κB aktivasyonu sonucu oluşan değişiklikler	16
2.5. Diyabetik nöropati patogenezinde oksidatif strese neden olan farklı yollar	17
2.6. Asidoz	27
2.7. Alkaloz	27
2.8. Periferik sinirin bileşenleri	29
2.9. Eşik potansiyel	29
2.10. Nod, paranod ve internoddaki kanallar ve dağılımları	31
2.11. Uyarı-yanıt ilişkisi	34
2.12. Uyarı şiddeti ile uyarı süresi arasındaki ilişki	35
2.13. Uyarı süresi ile yük arasındaki ilişki	36
2.14. Thershold elektronus kaydının karakteristikleri	38
2.15. Akım-voltaj eğrisinin karakteristik özellikleri	39
2.16. Toparlanma döngüsü	40
3.1. Aksonal uyarılabilirliğin eşik izleme yöntemi ile kaydedilmesi	50
4.1. Olguların hiperventilasyon öncesi uyarı-yanıt ilişkisi	59
4.2. Olguların hiperventilasyon öncesi güç-süre zaman sabiti ve reobazı	60

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.3. Olguların hiperventilasyon öncesi eşik elektrotonus karakteristikleri	60
4.4. Olguların hiperventilasyon öncesi toparlanma döngüsü	60
4.5. Kontrol grubunun HPV öncesi ve sonrası uyarı-yanıt ilişkisi	64
4.6. Kontrol grubunun HPV öncesi ve sonrası güç-süre zaman sabiti ve reobazı	65
4.7. Kontrol grubunun hiperventilasyon öncesi ve sonrası eşik elektrotonus karakteristikleri	65
4.8. Kontrol grubunun hiperventilasyon öncesi ve sonrası toparlanma döngüsü	65
4.9. DM PNP (-) grubun HPV öncesi ve sonrası uyarı-yanıt ilişkisi	67
4.10. DM PNP (-) grubun HPV öncesi ve sonrası güç-süre zaman sabiti ve reobazı	68
4.11. DM PNP (-) grubun hiperventilasyon öncesi ve sonrası eşik elektrotonus karakteristikleri	68
4.12. DM PNP (-) grubun hiperventilasyon öncesi ve sonrası toparlanma döngüsü	68
4.13. DM PNP (+) grubun HPV öncesi ve sonrası uyarı-yanıt ilişkisi	70
4.14. DM PNP (+) grubun HPV öncesi ve sonrası güç-süre zaman sabiti ve reobazı	71
4.15. DM PNP (+) grubun hiperventilasyon öncesi ve sonrası eşik elektrotonus karakteristikleri	71
4.16. DM PNP (+) grubun hiperventilasyon öncesi ve sonrası toparlanma döngüsü	71

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Üç grubun HPV sonrasında pH’da gözlenen artış	74
4.2. Üç grubun HPV sonrasında pCO ₂ ’de gözlenen düşme	74
4.3. Üç grubun HPV sonrasında HPV’ye bağlı yakınma skorunda gözlenen değişiklik	75
4.4. Üç grupta HPV öncesi ve sonrasında anlık kan şekerinde gözlenen değişiklik	75

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Diyabetik nöropatilerin sınıflandırılması	4
2.2. Diyabetik otonomik nöropatiler	6
2.3. AKG normal değerleri	25
2.4. Asit baz dengesi bozuklukları	28
3.1. Laboratuvar tetkiklerinin normal değerleri	47
3.2. Normal bireylerde duysal ve motor iletim değerleri	49
3.3. Hiperventilasyona bağlı yakınma skoru	51
4.1. Olguların tanımlayıcı özellikleri	54
4.2. DM’li olguların hastalık süreleri	54
4.3. DM’li olguların tedavi özellikleri	55
4.4. Olguların elektrofizyolojik özellikleri	57
4.5. Üç grubun hiperventilasyon öncesi aksonal uyarılabilirlik göstergeleri (Anova testi ile karşılaştırılması)	59
4.6. Üç grubun hiperventilasyon öncesi aksonal uyarılabilirlik göstergeleri (Welch test ile karşılaştırılması)	62
4.7. Kontrollerin hiperventilasyon öncesi ve sonrası aksonal uyarılabilirlik göstergeleri	64
4.8. DM PNP (-) olguların hiperventilasyon öncesi ve sonrası aksonal uyarılabilirlik göstergeleri	67
4.9. DM PNP (+) olguların hiperventilasyon öncesi ve sonrası aksonal uyarılabilirlik göstergeleri	70
4.10. Kontrollerin HPV öncesi ve sonrası skala puanı, kan gazı ölçümleri ve anlık kan şekeri değerleri	72

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.11. DM PNP (-) olguların HPV öncesi ve sonrası skala puanı, kan gazı ölçümleri ve anlık kan şekeri değerleri	73
4.12. DM PNP (+) olguların HPV öncesi ve sonrası skala puanı, kan gazı ölçümleri ve anlık kan şekeri değerleri	73
4.13. Üç grubun HPV'ye bağlı yakınma skorunda gözlenen değişiklik	75

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aksonal uyarılabilirlik çalışmaları, birçok hastalığın patofizyolojisini araştırmak için kullanılmaktadır. Bu çalışmalarda Na^+/K^+ pompası aktivitesinin ve Na^+ veya K^+ iletiminin bozulması ile ilgili belirlenmiş bilgiler vardır. Aksonal güç-süre zaman sabiti, Ranvier nodundaki akson membranının özelliklerine bağlı olan ve Na^+ kanal fonksiyonu hakkında bilgi sağlayan bir aksonal uyarılabilirlik ölçüsüdür (1). Demiyelinizasyon, remiyelinizasyon gibi miyelindeki değişimler ile aksonal kanallardaki ve metabolik koşullardaki değişiklikler ve bu tür değişimlere neden olan hastalıklar aksonal uyarılabilirliği değiştirmektedir (2).

Periferik sinir sistemi hastalıklarından en sık görülenlerinden biri diyabetik polinöropatidir. Diyabetik polinöropatinin gelişiminden farklı mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Vasküler hipotez, diyabete bağlı gelişen anjiyopati nedeniyle periferik sinirin etkilenmesi mekanizmasına dayanır. Diyabetik polinöropatiler içinde en sık görülen distal simetrik duysal-motor polinöropatide aksonun etkilenmesine neden olan metabolik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Metabolik mekanizmalar içinde poliol yolunun etkinleşmesiyle sinir lifi içinde sorbitol ve fruktoz gibi metabolitlerin birikmesi, nitrik oksidin eksikliğine bağlı gelişen sinir lifi iskemisi, poliol yolu aktivitesindeki artışa bağlı olarak miyoinositol azalması ve buna bağlı Na-K-ATP az aktivitesinde azalma, yine poliol yolu artışına bağlı gelişen glikasyon son ürünlerinin (AGE =Advanced Glycosylation End Products) ortaya çıkışı sorumlu tutulan mekanizmalardandır. Glutasyon (GSH) enzimi azalması sonucu sinir membranındaki serbest oksijen radikallerinin etkisine karşı olan koruyucu mekanizmalar etkilenebilmekte ve oksidatif stres nedeniyle periferik sinir işlev bozuklukları ortaya çıkabilmektedir (3).

Diyabetik polinöropatide yukarıda bahsedilen mekanizmaların aksonun nod ve internoddaki kanalları nasıl etkilediği ve periferik sinir işlev bozukluğundaki rolleri çok iyi aydınlatılabilmiş değildir. Eşik izleme yöntemi ile diyabetik polinöropatide aksonal güç-süre zaman sabitinin değiştiği gösterilmiştir (4). Noddaki Na kanallarının dinamiğinin ve Na-K-ATP az'ın etkilendiğini söyleyen önemli sayıda çalışma bulunmaktadır (4,5). Ayrıca yine içeriye doğrultucu (IR) kanalların da diyabetik PNP'de etkilendiği eşik elektrotonus çalışmalarından bilinmektedir (6).

Aksonal uyarılabilirlikte iskemi süresince görülen artış diyabetik polinöropatide görülmemiştir. Diyabetik polinöropatili hastalarda iskemik direnç olarak tanımlanan fenomen Na-K-ATP az aktivitesindeki etkilenmenin bir klinik karşılığıdır ve çok iyi bilinmektedir (1,7,8).

Diyabetik PNP’de iskemik direnç benzeri klinik tablonun hiperventilasyon içinde geçerli olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı olgularda hiperventilasyonda aksonal uyarılabilirlik artmaktadır. Hiperventilasyon sırasında kan pH’ındaki değişime bağlı olarak Na kanallarının kinetiğindeki değişmelerle klinikte görülen pozitif fenomenler açıklanabilir hale gelmiştir. Yerdelen ve arkadaşlarının çalışmasında, diyabetik polinöropatili hastalarda hiperventilasyonun normallerde beklenen ve gözlenen parestezi, kramplar gibi etkilerine (9) direnç bulunduğu bildirilmiş ve hastaların güç-süre zaman sabitlerinin hiperventilasyon sırasında normallerdeki gibi değişmediği gözlenmiştir (1).

Bu çalışmada, diyabetik PNP’li hastalarda klinik olarak gözlenen hiperventilasyon direncinin elektrofizyolojik karşılığını bulmayı amaçladık. Diyabetik PNP’de etkilendiğini bildiğimiz Na kanallarının davranışındaki değişimi anlamak için güç-süre zaman sabiti, eşik elektrotonus, toparlanma eğrisi gibi aksonal uyarılabilirlik göstergelerini inceledik. Diyabetik polinöropatide hiperventilasyonda Na kanallarının normallerdeki gibi etkilenip etkilenmediğini anlamaya çalıştık. Ayrıca diyabetik olup polinöropatisi henüz gelişmemiş hastalarda polinöropatiden önce aksonal uyarılabilirlikte meydana gelen değişiklikleri araştırdık. Kısaca çalışmamızın temel hipotezi diyabetik hastaların nodal persistan Na kanallarının hiperventilasyonun neden olduğu alkalozdan etkilenmesinin, yani pH duyarlılığının normal olgulardan farklı olduğu düşüncesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetik Nöropati

2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji

Diyabetik nöropati, diğer periferik nöropati nedenleri dışında, DM seyrinde klinik veya subklinik düzeyde ortaya çıkabilen periferik sinir tutulumudur (10).

Diyabetik nöropatiler, sinir sisteminin tüm kazanılmış hastalıklarının arasında en sık görülenlerden biridir ve periferik nöropatiler içinde en yaygın olanıdır. Tip 2 DM prevelansındaki artışın, tüm diyabetik hastaların yaklaşık yarısında görüldüğü bilinen polinöropatide daha fazla artışa neden olacağı düşünülmektedir (11).

DM'de polinöropati sıklığı için değişik sayılar verilmiştir. Belçika'da yapılan bir longitudinal çalışmada, diyabetik hastalarda DM tanısını aldıkları ilk yılda polinöropati oranı %7 bulunmuşken, 25 yıllık izleme sonucu, polinöropati önlenemez şekilde %50'ye çıkmıştır. Bu klinik değerlendirmeye EMG ve diğer yardımcı testleri de eklenirse DM'de polinöropati oranı %60'ın üzerine çıkmaktadır ve subklinik polinöropatiler de hesaba katıldığında bu oranın %90'lara ulaşması olasıdır (3).

Yıllık insidans, diyabetin bilinen süresi ile ilgilidir ve plato yapmaya eğilim göstermez (12). 20 yıldan uzun süreli diyabetiklerde ve diyabet kontrolü kötü olan hastalarda risk iki kat artmaktadır (13).

Distal simetrik polinöropati diyabette görülen en sık nöropatidir, buna karpal tünel sendromu, kübital tünel sendromu veya diğer fokal nöropatilerin de eşlik ettiği bilinmektedir (11).

2.1.2. Risk faktörleri

Onsekiz ve daha yukarı yaş grubunda; diyabet süresi, HBA1C, sigara içme ve HDL kolesterolün düşüklüğünün nöropati ile birlikteliği saptanmış ve bu 30 yaş ve üstünde daha fazla oranda bulunmuştur. Boy uzunluğu, maksimal vücut kitle indeksi, etanol kullanımı, sigara içme, sistolik ve diyastolik kan basıncı, estradiol, kolesterol düzeyleri, nöropatili olan veya olmayanlarda farklı bulunmamıştır. Açlık plazma glukoz düzeyi nöropatiyi belirleyen en önemli faktördür (12). Erkeklerde, kadınlara oranla DM'ye bağlı polinöropati daha sıktır. Çocukluk çağında polinöropati oranı daha düşüktür (3).

2.1.3. Diyabetik nöropatinin sınıflandırılması

Distal simetrik polinöropati, diyabetin en yaygın görülen nöropati komplikasyonudur ve periferik nöropatinin en yaygın görülen formudur. Diyabet, sinir kökünden cilde kadar tüm periferik siniri sistemini etkileyen hem kronik hem de akut nöropatiye neden olabilir. Diyabetik nöropatiler, birçok yolla sınıflandırılabilir. Bunlardan biri, kronik nöropatiler (distal simetrik polinöropati, otonomik nöropati) ve akut nöropatiler (diyabetik amiyotrofi, tedavi-ilişkili nöropati) olarak sınıflandırmaktır. Fokal (mononöropatiler), multifokal (diyabetik amiyotrofi) veya jeneralize simetrik patern diğer bir sınıflandırma metodudur. Bir başka sınıflandırma biçimi ise tipik distal simetrik polinöropati ve atipik nöropatiler olarak ayırmaktır. Tipik distal simetrik polinöropati, kronik, distal, simetrik, duysal ağırlıklı ve sıklıkla ağrılıdır. Akut, asimetrik, proksimal veya motor baskın bir nöropati atipik nöropatiyi düşündürür (14).

Tablo 2.1. Diyabetik nöropatilerin sınıflandırılması (3).

I. SİMETRİK JENERALİZE PNP
A. KRONİK POLİNÖROPATİ
1. Distal sensorimotor polinöropati
2. Otonomik polinöropati
3. Kronik inflamatuvar demiyelinizan PNP ile kombinasyon
B. AKUT PNP
1. Akut ağırlı duysal PNP
2. Hiperglisemik PNP
3. Kaşektik PNP
4. Hiperinsülin PNP
II. ASİMETRİK MULTİFOKAL PNP
1. Proksimal diyabetik PNP (Diyabetik amiyotrofi-Lomber radikülopleksopati)
2. Trunkal PNP (Torakolomber radikülopati)
III. DİYABETİK MONONÖROPATİLER
1. Kranial nöropatiler
2. Ekstremitte nöropatileri
3. Mononöropati multipleks

2.1.3.1. Distal Simetrik Sensorimotor Polinöropati (DSP)

DSP, tipik olarak kronik, simetrik, uzunluk-bağımlı sensorimotor polinöropatidir ve diyabetik nöropatinin en sık görülen formudur (14).

Diyabet hastalarının en az %50'sinde DSP gelişeceği düşünülmektedir, %20'sinde ise diyabet tanısı aldıklarında DSP mevcuttur (15). Tip 2 DM'de daha sık ortaya çıkar. Çok yavaş ilerleyen ve uzun süre asemptomatik ve sinsili kalabilen bir

nöropati çeşididir. Uzun süre tanı almayabilir ancak dikkatli bir nörolojik muayene ile tespit edilebilir. Ya da sinir iletim çalışmaları yapıldığında subklinik sensoriyel veya sensorimotor PNP tanısı konabilir. Latent diyabetik PNP zemininde sekonder bir komplikasyon görülmesi durumunda da tanı alması olasıdır. Bir çalışmada Tip 2 DM olgularının %45'inde subklinik PNP mevcutken bunların %13'ünde orta derecede ve %1'inde ileri derecede semptomatik PNP görüldüğü öne sürülmüştür (3).

DSP, çok çeşitli “pozitif” (parestezi, dizestezi, ağrı) veya “negatif” (hipoestezi, anestezi) duysal semptomlara neden olabilir veya asemptomatik olabilmektedir (15,16). Pozitif semptomlar, iğnelenme, karıncalanma, yanma gibi anormal aşırı duyular olarak tanımlanabilir ve bunlar geceleri daha fazla duyulur (3,15). Bu semptomlar nispeten zararsız olabildiği gibi can sıkıcı da olabilmektedir, sıklıkla önemli ölçüde disabiliteye neden olabilmektedir. DSP'li birçok hastada uyuşukluk, hissizlik gibi negatif semptomların da olduğu bilinmektedir. Ayrıca ciddi nöropatili hastalar ağrısız yaralanmalara maruz kalmaktadır. DSP'li bazı hastalar his kaybının farkında değildir (15).

En erken duyu etkilenmesi ayak başparmağında ortaya çıkar ve yukarı ilerler. Üst ekstremiteler daha nadir etkilenir (10). Nörolojik muayene yapıldığında en sık el ve ayaklarda eldiven çorap tipi duyum azlığı saptanır. En sık ve en erken kaybolan refleks Aşil refleksidir. Zamanla diğer refleksler de etkilenebilir. Genel bir derin tendon refleks kaybına dönüşebilir. Ayaklarda, özellikle ayak başparmağında vibrasyon duyum algılaması güçleşir ve eşiği yükselir. Ayak intrinsek kaslarında ılımlı atrofi ve parezi görülebilir. Otonomik nöropati ve bulguları ile birlikteliği sıktır. Geniş çaplı miyelinli sinir lifleri ve küçük çaplı miyelinsiz liflerin birlikte tutulması sonucu kendine özgü nöropatilerle karşılaşılabilir (3,15).

DSP, disabilitenin önemli bir nedenidir ve yaşam kalitesinde azalmaya neden olur. DSP'nin en çok korkulan komplikasyonu ayak ülseri ve olası ayak veya parmak amputasyonudur. DSP, ülser riskini 7 kat arttırmaktadır ve diyabetli hastalardaki alt ekstremitte amputasyonlarına %60'ın üzerinde katkıda bulunmaktadır (17). Artmış riskin, koruyucu duyunun eksikliğine, kan akımındaki azalmalara (eşlik eden periferik arter hastalıkları nedeni), terleme bozukluklarına, kötü yara iyileşmelerine bağlı olduğu düşünülmektedir. Ülserleşme ve amputasyon riski, nöropati süresi ve hipergliseminin ağırlığı ile de ilişkilidir. Erken nöropati seyrinde ülser meydana gelmesi nadir görülen bir durumdur (15).

DSP’de görülen risklerden biri de düşmelerdir ve bu diyabetik hastalarda özellikle önemlidir. 55 yaş üzeri 60 diyabetik hastanın üçte birinden fazlasında düşme gözlemlendiği bildirilmiştir. Nöropati, duyu kaybı, distal kas güçsüzlüğü major risk faktörleri olarak belirtilmiştir (18). Normal yürüyüş değerlendirmesi, düşme riski için genellikle duyarsız bir belirteç olabilmektedir. Nöropatili hastalar sıkça düzensiz ve düzgün olmayan zeminde yürürken düşmektedirler ve bu hastalarda yürüyüş değerlendirmesi bu şartları içermelidir (19).

2.1.3.2. Diyabetik otonomik nöropati

Sıklıkla diyabetik distal simetrik polinöropati ile birlikte görülmektedir. Küçük miyelinli ve miyelinsiz sinir liflerinin DM’de tutuluşu ile birlikte gider. DM’nin ilk 10 yılında genellikle görülmez. Tüm diyabetik hastaların yaklaşık %5’inde görülmektedir (3). Klinikte en sık gözlenen diyabetik otonomik nöropatiler Tablo 2.2’de gösterilmektedir.

Tablo 2.2. Diyabetik otonomik nöropatiler (3).

	Klinik Sendrom
I- Kardiyovasküler	1- Ortostatik hipotansiyon
	2- Nöropatik ödem
	3- Kardiyak ritim bozukluğu
II- Termoregülasyon	1- Anhidroz- kuru ayak
	2- Nokturnal terleme
	3- “Gustatory Sweeting”
III- Gastrointestinal	1- Gastroparezi
	2- Diyare
	3- Safra kesesi atonisi
	4- Özefagus motilite bozuklukları
IV- Genitoüriner	1- Seksüel disfonksiyon ve impotans
	2- Nörojenik mesane
V- Solunum	
VI- Visseral Duyum Yitimi	Ağrısız MI
VII- Pupilla Ve Lakrimal Bez Bozuklukları	Kuru göz
VIII- Diğer	

Diyabetik otonomik nöropati, kardiyak ölüm riskini arttırmaktadır, ayrıca ortostaz, erektil disfonksiyon, gastroparezi ve hipoglisemiye neden olarak disabiliteye neden olmaktadır (15). Tip 1 ve Tip 2 DM tanılı 1170 hastalık bir çalışmada hastaların %20'sinde altı kardiyovasküler otonomik testin en az üçünde anormallik bulunmuştur (20).

2.1.3.3. Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikulonöropati

Diyabetin kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikulonöropati (CIDP) olasılığını arttırdığı düşüncesi tartışılmaktadır. 1127 hastalık bir çalışmada, diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlarla kıyaslandığında, CIDP riskinin 11 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (21). Diyabetik hastalardaki artmış CIDP riskinin, muhtemelen ağır diyabetik nöropatili hastalarda eşlik eden kronik renal yetmezliğin motor iletim yavaşlaması ile önemli ölçüde ilişkili olduğu düşünülmektedir. Diyabetik hastalar, yaygın kompresyon bölgelerinde asemptomatik fokal yavaşlama riski de taşımaktadırlar (15).

CIDP'li olgularda nörolojik muayenede ileri derecede refleks kaybı gözlenir ve elektrofizyolojik incelemelerde sinir iletim yavaşlamaları elde edilir. Sinir biyopsilerinde belirgin demiyelinizasyon saptanır. Bunlar genellikle genç diyabetik hastalardır (3).

2.1.3.4. Akut distal duysal polinöropati

Ağrılı polinöropatilerin prototipidir. Bu hastalarda yakınmalar, ayaklarda daha belirgin ve ön planda olmak üzere, el ve ayaklarda çok şiddetli yanıcı-yakıcı ağrılar ile başlamaktadır. Dokunmak bile ağrı ve yanmalara neden olabilir. Nörolojik muayenede alt ekstremitelerde distalde çorap şeklinde hipoestezi, hipoaljezi ve hipotermoestezi saptanabilir. Aşıl refleksi alınmayabilir. Bu durumun, diyabetik hastalarda var olan kronik ilerleyici simetrik duysal nöropatiye, ağrılı distal polinöropatinin superpozisyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir (3).

2.1.3.5. Hiperinsülin nöropatisi

İyi kontrol edilmemiş diyabet hastalarında görülen akut, ağrılı ve duysal nöropatidir (15). Bu tablo, hiperglisemi için yüksek dozda insülin ile hızlı ve yoğun bir glisemi kontrolü olduğunda karşımıza çıkar. Genellikle insülin başlandıktan bir ay

sonra görülür. Bu hastalarda hiperglisemi, daha yavaş ve aralıklı bir şekilde yine insülin kullanılarak düzeltilince nöropati de aylar ve haftalar içinde düzeltilmektedir (3). Bu tablo, inflamatuvar bir göstergeye dair herhangi bir kanıt olmamasına rağmen “İnsülin Nöriti” olarak da adlandırılmaktadır. Tip 1 DM’de daha yaygın görülmesine rağmen Tip 2 DM’de de görülmektedir (15).

Patogenezi şu şekilde açıklanmaktadır: Normal bireylerde insülin periferik sinirlerde geçici hipoksiye neden olmaktadır. Diyabetik sinirde ise enerji yapıcı maddelerle normal sinire benzer metabolik bir düzelme yapar. Daha sonra metabolizması normalleşmiş görünen periferik sinir lifinde insülin, normal sinir lifine benzer şekilde hipoksi özellikle de endonöral hipoksi meydana getirir. Endonöral hipoksi, sinir liflerinde aksonal dejenerasyona yol açarak nöropatiye neden olmaktadır. İnsülinin daha düşük dozlarla verilmesi ve hipergliseminin yavaş düzeltilmesi ile sinir lifi üzerindeki olumsuz etkilerden korunulabilir (3).

2.1.3.6. Kaşektik polinöropati

Akut ağrılı diyabetik nöropatilerdendir. Diyabet kontrolü güç olan DM’li hastalarda görülmektedir. Bu hastalarda aniden istem dışı ciddi kilo kaybı başlamaktadır, 20-25 kg kadar kilo kaybı olabilmektedir ve ağrı eşlik etmektedir. İnsülin ile düzelme görülmektedir (3). Tip 2 DM’li hastalarda daha sıktır (15).

2.1.3.7. Proksimal diyabetik polinöropati (Diyabetik amiyotrofi)

Diyabetle ilişkili en sık gözlenen akut nöropati tipidir (15). Sıklığı, Tip 1 DM’de %0,3, Tip 2 DM’de %1,1’dir. Tipik olarak kalçada ve uyluk önünde ciddi ağrı ile başlar. Ağrı bazen lomber bölgede ve perinede de olabilir. Pelvifemoral kaslarda asimetrik güçsüzlük ve atrofi vardır. Olguların yarısından fazlasında kilo kaybı görülmektedir (10). Tek taraflı olabilir. Kuadriseps femoris ve obturator sinir innervasyonlu uyluk adduktoru ve iliakus kası, en fazla tutulan kaslardır. Bu hastalarda radiküler tipte duyu kusuru gözlenir. Özellikle L2-3 ve L4 dermatomlarına uyan hipoestezi saptanabilir. Patella refleksi azalmış ya da kaybolmuştur. Genellikle 50-60 yaşlarındaki hastalarda görülmektedir. Akut/subakut başlar ve çoğu hastada 8-12 ay içinde spontan düzelme olduğu bilinmektedir (3).

Distal simetrik polinöropati ile birlikteliği %60’a kadar bildirilmiştir. BOS’da protein yüksekliği, oligoklonal bant pozitifliği saptanabilir. Sedimentasyon genellikle

yüksektir (10). Tipik elektrofizyolojik bulgular, femoral sinir latanslarında uzama, lomber paraspinal kaslarda fibrilasyon potansiyelleri, etkilenen kaslarda reinnervasyon, safen sinir duysal iletiminde kayıptır. Patogenezinde iskemik faktörler ve metabolik nedenler olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda biyopsi sonuçları temel alınarak diyabetik amiyotrofinin vaskülit nedenli olduğunu düşünenler vardır ve bu temel alınarak immunomodülatör tedavi önerilmektedir (3).

2.1.3.8. Torasik (Trunkal) radikülopati

Tip 2 DM'li hastalarda daha sıktır. Torasik dermatomlarda ağrı ile prezente olur. Ağrı çok şiddetli olabilir. Zona zoster ile karışabilir. Abdominal kaslarda güçsüzlük görülebilir (22). Sıklıkla orta veya alt torakal köklerin tutuluşuna ait bulgular görülür, lomber köklere de yayılabilir. Unilateral veya bilateral olabilmektedir. Akut başlangıç ve yavaş progresyon görülebilir. Patogenezinde vasküler veya metabolik hipotezler öne sürülmüştür (3). İnflamatuvar etyoloji de tartışılmaktadır (22).

2.1.3.9. Kranial nöropatiler

Diyabetik hastaların %1 kadarında kranial nöropati gelişir. Tipik olarak pupillerin korunduğu parsiyel okülomotor sinir felci oldukça sık görülür. Diyabetik III. sinir felcinin vaskülopati veya mikrovaskülopati ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (23). Okülomotor felç birkaç saat veya birkaç gün içinde gelişir. Aynı tarafta baş ağrısı veya göz ağrısı olabilir. Pupillomotor liflerin III. sinirin yüzeyelinde seyretmesi nedeni ile iskemik bir okülomotor tutuluştaki korunduğu düşünülmektedir. Bu durum iskemik patogenezi desteklemektedir. IV., VI. ve VII. kranial sinirler de yaşlı diyabetiklerde tutulabilirler (3).

2.1.3.10. Ekstremitte nöropatileri

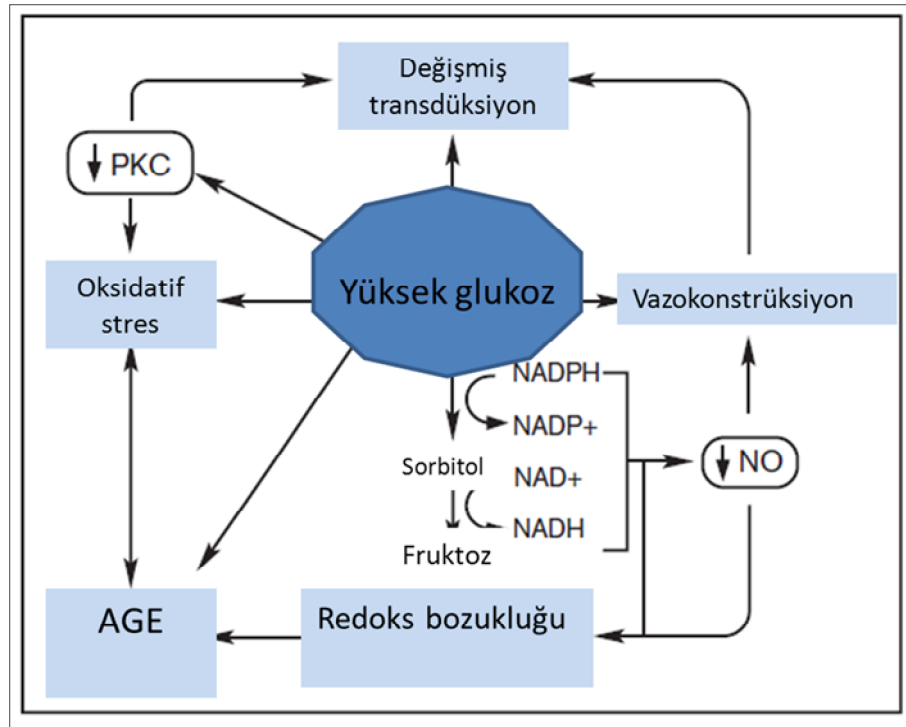
Ulnar, median, peroneal sinirin kompresyon nöropatileri diyabetik hastalarda daha sık gözlenmektedir (15). Tuzak nöropatilerden en sık görüleni karpal tünel sendromudur. Normal popülasyonda karpal tünel sendromu sıklığı %10 iken, diyabetik hastalarda %23'tür (24). Bilateral ve dominant olmayan elde karpal tünel sendromu diyabetik hastalarda daha sıktır (25). Diyabetik distal simetrik polinöropatili hastaların değerlendirilmesinde, ellerde uyuşukluk semptomları, üst ekstremitelerdeki uzunluk bağımlı metabolik hasardan önce karpal tünel sendromunu veya kubital tünel

sendromunu düşündürür. Ulnar veya median kompresyon nöropatilerini doğrulamak ve ilişkili aksonal hasarı göstermek için sinir ileti çalışmaları yapılmalıdır (15).

2.1.4. Diyabetik polinöropatinin patogenezi

Diyabetik hastaların uzun dönem hiperglisemiye maruz kalmaları nefropati, nöropati, retinopati ve ateroskleroz gibi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesine neden olmaktadır. Komplikasyonlar özellikle glukozun insülininden bağımsız olarak hücre içine girdiği kalp, sinir sistemi, küçük kan damarları gibi dokularda daha sık görülmektedir (26). “The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)”, iyi kan şekeri kontrolünün Tip 2 DM’li hastalarda periferik nöropati, nefropati ve retinopati ile sonlanan mikrovasküler patolojileri azalttığını göstermiştir (27).

Diyabetik polinöropatinin patogenezi multifaktorialdir (Şekil 2.1), hem metabolik, hem de vasküler faktörler sorumlu tutulmaktadır (28,29).



Şekil 2.1. Diyabetik nöropatinin multifaktorial patogenezi.

Tetiği çeken ve pek çok mikrovasküler komplikasyonun başlatıcısı olan etkenler ise kronik hiperglisemi, insülin ve C-peptid eksiklikleridir (30,31,32).

Hipergliseminin sonucu olarak:

- 1) Aldoz redüktaz enzim aktivitesinde artış görülmektedir. Bu da sorbitol birikimine, fruktoz birikimine ve sinir miyoinozitolünde azalmaya neden olmaktadır.
- 2) Glukozun otooksidasyonu ile reaktif oksijen ürünleri medyana gelir.
- 3) Proteinlerin enzimatik olmayan glikasyonu sonucu AGEs oluşmaktadır.
- 4) Protein kinaz C (PKC)'nin uygunsuz aktivasyonu görülmektedir.

Bu metabolik değişikliklerin oksidatif strese, bozulmuş mitokondrial fonksiyona neden olduğu ve tüm bunların nöronlarda ve Schwann hücrelerinde apoptozla sonuçlandığı düşünülmektedir. Endonöral kapillerdeki iskemik mikrovasküler hasar sinir liflerinde geri dönüşümsüz yapısal hasara yol açmaktadır (31).

Hiperglisemi, nörovasküler kan akımını azaltarak sinir iskemisi oluşturur. Glukoz otooksidasyonu sonucu açığa çıkan reaktif oksijen radikalleri endotel hasarı yapar. Damar geçirgenliği artar ve proteinler damar dışına çıkar. Endonöral ödem sonucu gelişen endonöral basınç artışı ile kapiller daralma ve sonucunda sinir iskemisi olur. İskemi sonucu sinir lifi kaybı meydana gelir (32,33).

Diyabetik nöropatinin tüm formları ele alındığında başlıca 5 önemli patogenezi (3) üzerinde durulmaktadır:

1. Metabolik: Sinir lifi üzerinde direk metabolik bir bozulmanın meydana gelmesi
2. Vasküler: Sinir liflerinin vasküler yetmezliği veya sinir kan akışındaki azalma
3. Nörotropizm: Birinci duysal nöron perikaryonunun hedef organ oluşu ve buraya nörotropik maddelerle olan retrograd desteğin bozulması
4. Genetik
5. İmmunolojik mekanizmalar.

2.1.4.1. Diyabette metabolik değişiklikler

Distal simetrik sensorimotor polinöropati ve diyabetik otonomik polinöropati gelişmesine diyabette meydana gelen metabolik değişikliklerin neden olduğu düşünülmektedir. Bu metabolik değişiklikler poliol yolu aktivitesindeki artış, oksidatif stres, artmış glikasyon ürünleri ve çeşitli proinflamatuvar değişiklikleri içermektedir. Bu

mekanizmalar birbirinden ayrı düşünülemez, karşılıklı olarak birbirini etkilemektedir. Diğer mekanizmalar ise artmış polipolimeraz aktivitesi, artmış lipoksijenaz aktivitesi, artmış Na^+/H^+ değiştirici-1 etkisidir. Son zamanlarda bulunan endoplazmik retikulum stres aktivasyonunun, katlanmamış protein cevabının diyabetik nöropati patogeneğinde anahtar rol oynayabileceği düşünülmektedir (34).

2.1.4.1.1. Poliol yolu

DM'de glukoz fazlalığı sonucu, sinir lifi ve çevresinde poliol yolu akışında bir artış meydana gelir. Glukoz, aldoz redüktaz enzimi ile sorbitole dönüşür, sorbitolden de sorbitol dehidrogenaz enzimi ile fazla miktarda fruktoz meydana gelir. Aldo redüktaz enzimi, sinir, glomerül, retina, lens ve vasküler hücrelerde bulunmaktadır (35). Glukozun sorbitole dönüşümü için nikotinik asit adenin dinükleotit fosfat (NADPH) kullanılır. Poliol yolu aktivasyonunun artması hücre içi NADPH düzeyini azaltır. NADPH, serbest oksijen radikallerini temizleyen glutatyonu düzeltmek için gerekli bir kofaktördür. Glutatyonun azalması hücre içi oksidatif stresi artırır ve böylece diyabetik komplikasyonlara neden olur (36). Bu nedenle diyabetik nöropati tedavisinde poliol yolunu inhibe etmek mantıklı görünmektedir. Bu, çeşitli aldoz redüktaz inhibitörlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu aldoz redüktaz inhibitörleri, diyabetik hayvan modellerinde nöropatik değişiklikleri önleme ve düzeltmede etkili bulunmuştur (37).

Fruktoz ve sorbitol birikimi sonucu sodyum/ miyoinositol kotransportu azalır, bu da miyoinositol düzeyinin azalmasına yol açar. Sinirdeki miyoinositoldeki azalma sonucu Na^+/K^+ ATP az aktivitesi azalır (38). Miyoinositol normalde ikincil ulaklar yoluyla Na^+/K^+ ATP az enzimine ve dolayısıyla sinir iletimine etkilidir. Miyoinositolün azalması sinir lifinde iletimin azalmasına katkıda bulunur (3).

Birçok çalışmada, diyabetik hasta ve hayvanlarda vasküler ve nöronal dokularda Na^+/K^+ ATP az aktivitesinin azaldığını gösterilmiştir. Hiperglisemide Na^+/K^+ ATP az inhibisyonu, PKC aktivasyonu ve sitozolik fosfolipaz A2 (cPLA2)'deki artış nedeniyle olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, damar düz kas hücrelerinde PKC ve cPLA2 spesifik inhibitörlerinin, yüksek glukoz düzeylerinin sebep olduğu Na^+/K^+ ATP az'daki azalmayı önleyeceğini göstermiştir. Bunun aksine, PKC aktivasyonu periferik sinirlerde Na^+/K^+ ATP az aktivasyonunu normalleştirmiştir (39). Yapılan bir çalışmada, hiperglisemi kaynaklı PKC aktivasyonunun, diyabetik hastalarda endotel hücre disfonksiyonundan kısmen sorumlu olduğunu göstermektedir (40). Fazla glukoz

PKC'yi aktive eden diaçilgliserol (DAG)'e dönüşmektedir ve PKC aktivasyonu da vazokonstrüksiyon ve sinir iskemisine neden olarak diyabetik nöropatideki vasküler değişiklikleri desteklemektedir (39).

Poliol yolu aktivitesi artışı ve sorbitol birikimi, sinir dokusu ve mikroçevresindeki Nitrik Oksit (NO)'in azalmasına neden olmaktadır. Bu durum sinir lifindeki kan akışının azalmasına yol açar ve sinir lifi iskemi altında kalır (3).

Aldoz redüktaz inhibitörlerinin vasküler etkisi ve diyabetik ratlarda sinir iletim hızındaki düzelmeye ilişkisi, NO ve EDHF aracılı endotel bağımlı vazodilatasyona bağlanmaktadır (41). Bu teorik olarak aldoz redüktaz inhibitörlerinin NADPH'ı idareli kullanmasına bağlanabilir çünkü NO sentaz NADPH'a gereksinim duyar ve sonuç olarak aldoz redüktazla yarışa girer. Yine de bu konuda kesin bir kanıt yoktur. Diyabetik ratlarda vasküler ve nöral dokularda, aldoz redüktaz inhibitörleri glutatyon defisitlerini düzeltir. Böylece aldoz redüktaz inhibitörleri indirekt olarak oksidatif stresi azaltır (41).

Aldoz redüktaz tarafından katalizlenen polioliol yolunun ilk basamağı, nörovasküler etkiler açısından sorbitol dehidrogenaz tarafından katalizlenen ikinci basamağa göre daha önemlidir. Bu nedenle spesifik sorbitol dehidrogenaz inhibitörleri sinir kan akımını değiştirmez (42), doku glutatyon düzeylerini düşürerek oksidatif stresi şiddetlendirirler (43).

2.1.4.1.2. Oksidatif stres ve glikasyon

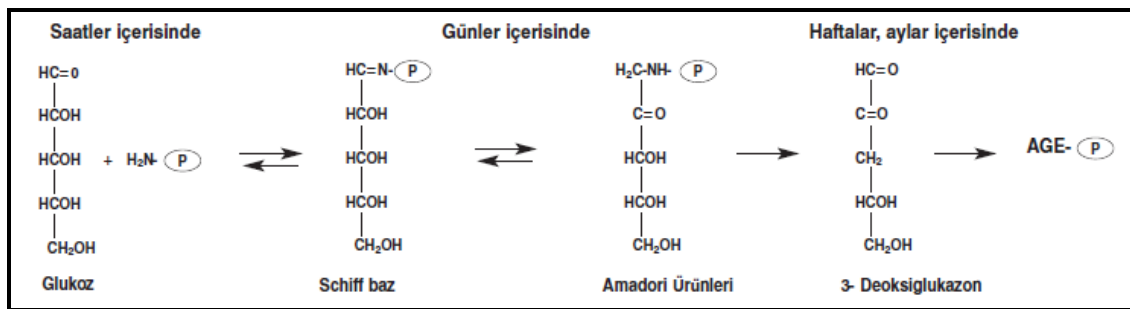
Hiperglisemi bir taraftan çeşitli mekanizmalarla sinir kan akımını azaltırken ve endonöral hipoksi meydana getirirken, oksidatif stres ile de sinir hücreleri ve membranlarında yıkım meydana gelmektedir. Memelilerin periferik sinir lifleri özellikle oksidatif strese karşı çok duyarlıdır. Çünkü yüksek miktarda fosfolipid yüklüdürler. Diyabette hiperglisemik oksidasyon-glikasyon ve endonöral hipoksi ile birlikte lipid peroksidasyonu meydana gelir. Periferik sinirlerde antioksidan maddeler doğal olarak bulunurlar. Serbest radikal oluşumunun başlatılması ve zincirleme reaksiyonunun oluşmasına karşı koruyucu maddelerdir. Bunlardan en önemlileri, superoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktazdır (3).

Oksidatif stres, serbest oksijen radikalleri (ROS) (superoksit anyonu, hidroksil radikalleri, peroksinitrit, hidrojen peroksit gibi) ile superoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon, vitamin C, vitamin E gibi antioksidan bileşiklerin arasındaki dengesizliğin

bir sonucudur. Bu nedenle diyabetik komplikasyonların meydana gelmesine katkıda bulunan artmış oksidatif stres, hem artan, hem de uzaklaştırılamayan ROS ürünlerinin bir sonucudur. Bu durum doku hasarı ile sonuçlanır (33). Diyabetik periferik sinirdeki artmış oksidatif stres, sinir metabolizmasının değişmesine ve mikrovasküler dolaşımdaki bozulmaya neden olan çeşitli yollarla açıklanabilir. Genellikle artmış poliol yoluna, non enzimatik glikasyona ve glukoz otooksidasyonuna odaklanılmaktadır. Artmış poliol yolu akışı, glutasyon eksikliğine ve azalmış serbest radikal temizleme kapasitesine neden olmaktadır. Antioksidan enzimlerin non-enzimatik glikasyonu, oksidatif hasara karşı korunmada yetersizliğe neden olmaktadır (44).

Kronik hipergliseminin önemli bir etkisi de ileri glikasyon son ürünlerinin (“advanced glycosylation end-products”=AGEs) oluşumuna yol açmasıdır (3). Bu süreç otooksidatif glukozilasyon olarak tanımlanır ve diyabetik hastalarda ROS üretiminin artışının önemli bir nedeni olduğu düşünülmektedir (45).

AGE’ler, proteinler, lipoproteinler ve/veya nükleik asitlerde bulunan azotlu grupların, indirgeyici şekerlerin karbonil grupları ile nonenzimatik glikasyonu sonucu oluşan heterojen bileşiklerdir. Protein glikasyonu, şekerin karbonil grubu ile proteinin serbest amino grubunun Schiff bazı oluşturmasıyla başlamaktadır. Schiff bazı oluşumu saatler içerisinde gerçekleşmekte ve sonrasında günler içerisinde Amadori ürünlerine dönüşmektedir. Amadori ürünleri ise daha sonra dikarbonil bileşiklerine ve sonrasında da haftalar içerisinde AGE’lere dönüşmektedir (46) (Şekil 2.2).



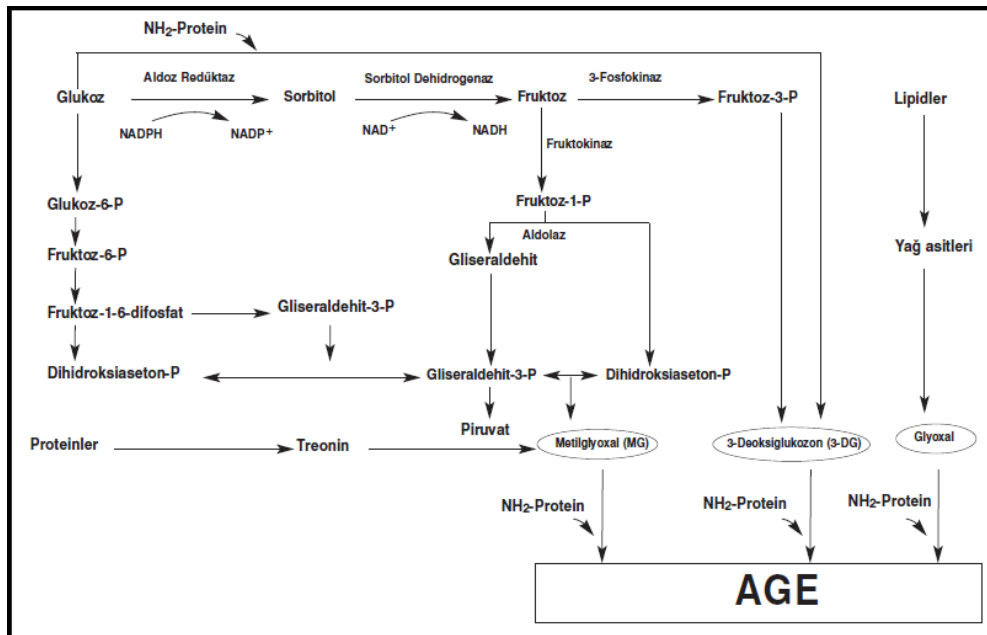
Şekil 2.2. Proteinlerin glikasyonu ve AGE oluşumu (46).

Glikasyon, özellikle erken dönemlerde daha fazla olmak üzere konsantrasyon bağımlıdır ve bu sebeple diyabette yapımı artar (46).

AGE oluşumunda diğer bir mekanizma ise diyabette artmış olan oksidatif strese bağlı olarak şeker veya lipidlerin oksidasyonu sonucunda, ara ürün olarak reaktivitesi

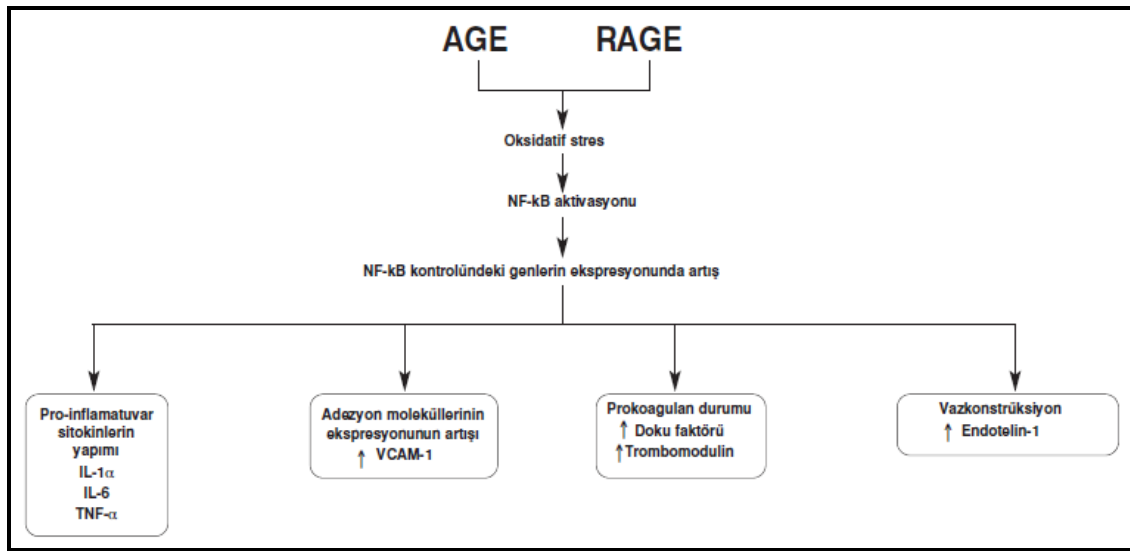
yüksek 3-deoksiglukozon, glioksal ve metilglioksal gibi düşük molekül ağırlıklı dikarbonil bileşiklerinin oluşumudur. Dikarbonil bileşikleri genel olarak glikoliz ara ürünlerinden, glikasyona uğramış proteinlerin degradasyonundan ve lipidlerin peroksidasyonundan oluşabilmektedir. Bu yollara ilave olarak metilglioksal, keton cisimlerinin metabolizması ve treonin katabolizması yollarıyla da az miktarda oluşabilmektedir. Dikarbonil bileşikleri yüksek kimyasal aktiviteye sahiptir ve çok küçük konsantrasyonlarda bile direk olarak proteinlerin terminal aminoasit rezidüsüyle reaksiyona girerek AGE oluşumuna yol açabilmektedir (46).

Oksijenle ilişkili ya da ilişkisiz, artmış reaktif karbonil bileşikleri ile ilgili olan “karbonil stres” kavramı üzerinde de durulmaktadır. Bu karbonil bileşikleri, AGE oluşumundan sorumludur ve oksidatif strese neden olur (47). Bu mekanizmaların diyabetik nöropati gelişmesinde nasıl rol oynadığı hala net değildir, fakat endotel disfonksiyonuna katkıda bulundukları ve böylece mikrovasküler dolaşımı etkiledikleri düşünülmektedir (33). AGE oluşumunda önemli diğer bir mekanizma ise poliol yoludur. Diyabete bağlı olarak ortaya çıkan yüksek miktarda glukozun bir kısmı önce sorbitole, sonrasında ise bir AGE ara ürünü olan 3-deoksiglukozona dönüşüp AGE oluşumuna katılmaktadır (Şekil 2.3). Ancak bu reaksiyonlar da NADPH ve glutatyonun tüketimine yol açmasından dolayı, dolaylı olarak oksidatif stresin artmasına da yol açmaktadır (46).



Şekil 2.3. Karbonil bileşikler ve AGE'nin oluşum mekanizmaları (46).

AGE'ler, ileri glikasyon son ürünleri için reseptörlere ("receptor for advanced glycation endproducts"=RAGE) bağlanırlar. RAGE, IgG süperaillesinin bir üyesidir. RAGE ekspresyonu diyabet ve inflamasyonda artmaktadır. AGE'nin reseptörü olan RAGE'ye bağlanması ile NAD(P)H oksidaz, p21ras, mitojen ile aktive edilen protein kinaz (MAPKs), hücre dışı sinyaller ile regüle edilen kinaz 1/2, p38, Cdc42 ve Rac gibi GTPazların hücre içi sinyal yollarını uyarması NFκB'yi aktive etmektedir. NF-κB'nin aktivasyonu ise inflamatuvar sitokinlerin, adezyon moleküllerinin ve çeşitli mediyatörlerin ekspresyonunu sağlamaktadır (46) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. AGE-RAGE etkileşimi ve NF-κB aktivasyonu sonucu oluşan değişiklikler (46).

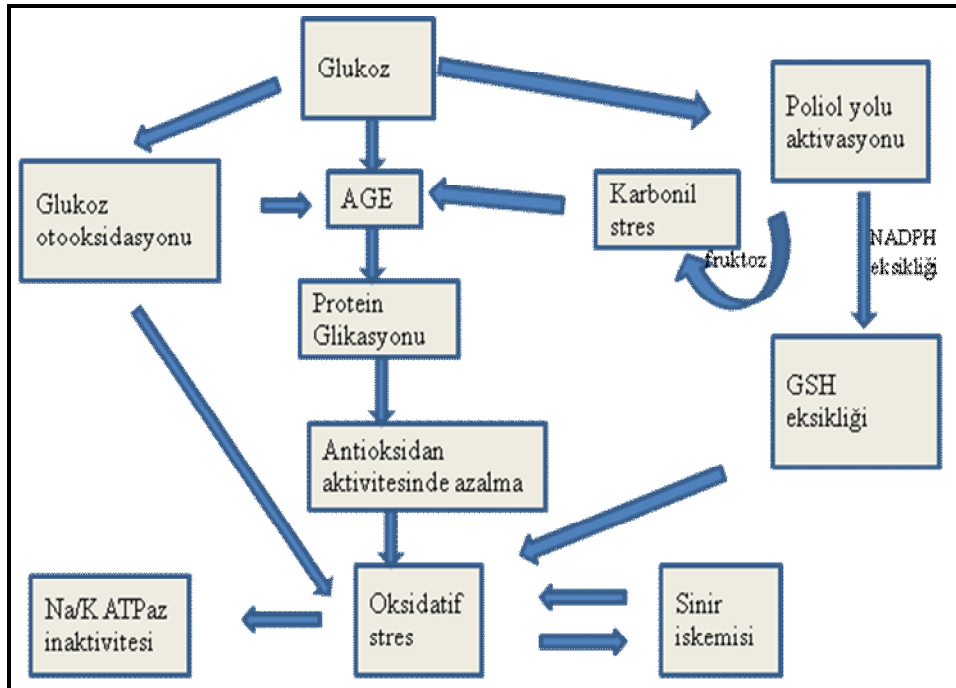
RAGE aktivasyonu proinflamatuardır. AGE'ler, vasküler permeabilityi, prokoagulan aktiviteyi, adezyon molekül ekspresyonunu ve monosit girişini arttırarak vasküler hasara katkıda bulunurlar (48).

Diyabetik hastaların periferik sinirlerinde artmış AGE düzeyleri tespit edilmiştir. Diyabetik fare modellerinde AGE'nin sensorimotor sinir iletim hızını ve periferik sinirlere kan akımını azaltarak diyabetik nöropatiyi arttırdığı gösterilmiştir. Diyabette özellikle artmış miyelin glikasyonu görülmektedir. Glikasyona uğramış miyelin, makrofajlar tarafından fagositoza duyarlı hale gelir ve makrofajların salgıladığı proteazlar demiyelinizasyona yol açar (46,49). Ayrıca miyelin üzerinde biriken AGE, IgG ve IgM gibi plazma proteinlerini tutarak immünolojik reaksiyonlara yol açarak zedelenmeyi arttırmaktadır (26,46). Siyatik sinir ile yapılan çalışmalarda AGE

uygulamasını takiben diyabetteki hiperglisemiye benzer değişikliklerin gözlenmesi ve bu değişikliklerin RAGE antikoruyla verilmek suretiyle baskılanması, AGE'nin diyabetik nöropati gelişimindeki rolünü desteklemektedir (46).

Diyabetik hastalarda oksidatif stresin bir sonucu olarak lipid peroksidasyonunun artmasıyla lipid metabolizması değişir. AGE'lere benzer şekilde lipooksikasyon son ürünleri ("lipoxidation end products"= ALEs) meydana gelir. Hidroksil radikallerinin ve hidrojen perositin artışı glukoz otooksidasyonu ile sonuçlanır (44,50). Serbest metal iyonları (Fe^{2+} , Cu^{+}) ROS ve AGE/ALE oluşumunda katalizördür ve deneysel diyabette metal şelatör tedavisinin sinir disfonksiyonunu düzelttiği ve sinir kan akımı düzelttiği gösterilmiştir (44,51,52). AGE oluşumu öncelikle, periferik sinir ve damar duvarında geri dönüşümsüz doku hasarına neden olurken, hiperglisemi de antioksidan enzimlerin glikasyonuna neden olur (53,54). Bu nedenle glukoz otooksidasyonu sadece artmış ROS üretiminden sorumlu olmayıp, aynı zamanda antioksidanların da aktivitesinin azalmasının da nedenidir (33).

Tüm bunlar, prooksidan ve antioksidanlar arasındaki dengeyi değiştirir ve ROS aktivitesinin artması ile sonuçlanır. Sonuç olarak vasküler disfonksiyonun ve proinflamatuvar sürecin sonucu olarak direk veya indirek sinir hasarı gözlenir (44) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Diyabetik nöropati patogenezinde oksidatif strese neden olan farklı yollar.

2.1.4.1.3. Dislipidemi

Tip 2 DM hastalarında dislipidemi insidansı yüksektir (55,56). Dislipidemi tanımlanmış birkaç mekanizma ile diyabetik nöropati ile bağlantılıdır (55,57). Serbest yağ asitleri Schwann hücrelerinde doğrudan hasara yol açmaktadır (55,58). Aynı zamanda adipositlerden ve makrofajlardan salınan inflamatuvar sitokinleri arttırdığı için sistemik etkisi de vardır (55,59). Plazma proteinleri (özellikle LDL), oksidasyon veya glikasyon ile değişebilirler ve bu modifiye LDL'ler, hücre dışı reseptörlerine (okside LDL reseptörü LOX1, toll-like reseptör 4 ve RAGE) NADPH oksidaz etkinleştiren ve oksidatif strese yol açan kaskadları tetikleyerek bağlanabilirler (55). Ayrıca kolesterol nöron apoptozuna yol açtığı gösterilmiş oksisterollere dönüşebilir (55,60).

2.1.4.1.4. Nitrosatif stres, PARP aktivasyonu, endoplazmik retikulum stresi, pro-inflamatuvar mekanizmalar

Superoksit ve NO'den peroksinitrit oluşumu, diyabetik nöropati etyolojisinde nitrosatif stres ortaya koyan önemli bir basamaktır. Peroksinitrit, sitotoksik hidroksil radikallerini açığa çıkaran oksidatif bir ajandır. Diyabetik hayvan deneylerinde peroksinitrit ayrıştırma katalizatörü (peroksinitritin zararsız olan nitrata dönüşümünü sağlamaktadır) tedavi amaçlı kullanıldığında sinir kan akımını ve diyabetik polinöropatide sinir ölçümlerini düzelttiği gösterilmiştir (44,61,62).

Nükleer bir enzim olan poli ADP-riboz polimeraz (PARP) hiperglisemiye sekonder aktive olmaktadır. Peroksinitrit / hidroksil radikalleri ile uyarılmış tek sarmal DNA hasarı PARP enzimi üretimine neden olur. Bu enzim, DNA kırıklarını bağlar ve DNA onarımında rol alan ADP-riboz polimerlerinin yapımını sağlar. PARP'ın fazla miktarda aktivasyonu, hücre içi NAD/NADPH azalmasına, enerji tüketiminde artışa, proinflamatuvar mediatörlerin upregülasyonuna neden olur (44,63).

Bu nedenle PARP aktivasyonu, diyabetin vasküler komplikasyonlarının etyolojisinde yer almaktadır. Diyabetik ratlarda nöropati tedavisi için kullanılan PARP inhibitörleri, sinir kan akımını, sinir iletimini ve duyu kaybını düzeltmekle birlikte, gastrointestinal ve erektil diyabetik otonomik nöropatiyi de düzeltmektedir (44,64-67). Bunların dışında PARP inhibisyonunun belirgin olarak oksidatif stresin sistemik ve nöral doku belirteçlerini azalttığı düşünülmektedir (44,68). Kesin mekanizma tam olarak bilinmemektedir fakat PARP aktivasyonunun oksidatif strese katkıda bulunan

NF-κB, TNF alfa gibi stres kaynaklı hücrel yanıtı uyandırdığı düşünülmektedir (44,69).

Diyabette, oksidatif stresle artan COX-2 gibi diğer proinflatuar belirteçler sinir ve endotel disfonksiyonuna, vazokonstruksiyona ve sinir iskemisine neden olmaktadır (44,70).

MAPK'lar hücre membran reseptörlerinden hücre çekirdeğine sinyal gönderen hücre içi önemli bileşenlerdir. Oksidatif stres ve AGE'lere maruz kalan nöronlarda veya diğer hücrelerde p38 aktivasyonu olduğu düşünülmektedir. NF-κB /p38 MAPK gibi proinflatuar mekanizmaların, poliol yolu aktivasyonuna, artmış PKC'ye, ROS, AGE/ALE birikimine neden olarak distal simetrik PNP ve diyabetik otonomik PNP gelişmesindeki nörovasküler disfonksiyonda kilit rol oynamaktadır (44).

Diyabetik nöropati patogeneğinde ER stresinin rolü son dönemlerde araştırılan bir konudur. ER, proteinlerin katlanması sırasında kalsiyumdan zengin bir ortam sağlamaktadır. Bu süreç moleküler şaperonlar ve katlanabilir enzimler ile kontrol edilmektedir. Bu süreç patolojik durumlarda ER stresine yol açan potansiyel toksik proteinlerin birikimi nedeniyle bozulabilir. ER stresi de proinflatuar değişikliklere neden olabilir (44).

2.1.4.2. Diyabetik polinöropati patogeneğinde vasküler faktörler

DSP patogeneğinde, metabolik ve vasküler faktörlerin birbirleriyle olan etkileşiminin temel etken olduğu en geçerli görüştür. Aslında mikrovasküler dolaşım ve endotel-bağımlı vazodilatasyon, Tip 2 DM gelişme riski olan kişilerde hiperglisemi başlangıcından önce bozulmaktadır. DSP'nin makrovasküler ve diğer mikrovasküler hastalıklarla ilişkisi patogeneşte vasküler faktörlerin rolünü vurgulamaktadır (71).

Birçok çalışma, DSP ile makrovasküler hastalıkların gelişmesine neden olan faktörlerin birbirleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Hipertansiyon DSP gelişmesinde güçlü bir risk faktörüdür (72). "United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)"de hipertansiyon kontrolünün, yalnızca makrovasküler sonuçları önlemediği, aynı zamanda mikrovasküler komplikasyonları da azalttığı görülmüştür. Ayrıca iki küçük çalışmada, ACE inhibitörleri ve diğer bir vazodilatör ilaçla (5HT₂ inhibitörü sarpogrelate), DSP'de sinir iletim hızında düzelme gösterilmiştir (73,74). DSP için diğer risk faktörleri ise, sigara, dislipidemi, mikroalbuminüri ve BMI'dir (75,76). Bu risk faktörlerinin diyabette agresif olarak tedavi edilmesi periferik sinir için de

faydalıdır. Yine de risk faktörlerinin kontrol altına alınmasının etkisi ile ilgili son çalışmalar, diyabetik nefropati, retinopati ve otonomik nöropatide yarar sağlandığını fakat periferik sinir üzerinde belirgin etki gözlenmediğini göstermiştir (77).

DSP'de sural sinirin in vivo çalışmalarında ana özellik; hipoksi ve azalmış sinir kan akımıdır. DSP'de ilk olarak azalmış sural sinir endonöral oksijen gerilimini gösterilmiştir. Sonrasında ölçülebilen intrakapiller hemoglobin oksijen saturasyonunu ölçen daha az invaziv teknikler geliştirilmiştir ve DSP'de hipoksi doğrulanmıştır (71). Florasan anjiyografi kullanılarak ölçülen sinir kan akımı belirgin olarak azalmaktadır ve nörofizyolojik parametrelerle ve intrakapiller oksijen saturasyonu ile güçlü bir ilişki içindedir. Ayrıca nöropatisi olmayan diyabetik hastalarda, hafif derecede mikrovasküler hastalığı olan nöropatik hastalarla belirgin olarak farklılık göstermeyen kan akımı ve oksijen saturasyon değerleri görülmüştür (78).

Sinir disfonksiyonunda hipoksinin önemine dair güçlü kanıtlar mevcuttur (71). Normal sinirlerde sinir iletim hızı, egzersizle birlikte sinirdeki perfüzyon artışına bağlı olarak artmaktadır fakat DSP'de artmaz (79). Ayrıca periferik nöropati diyabetik olmayan fakat kronik hipoksi ile giden hastalıklarda da (örneğin KOAH da) gelişebilmektedir. Nöropatik değişikliklerin DSP'dekilerle benzer olması (80) diyabetin kompleks metabolik değişiklikleri olmadan da hipoksinin nöronal disfonksiyon gelişmesinde yeterli olduğunu düşündürmüştür (71).

İskemide artan direnç hem DSP'de hem de hipoksik nöropatide tanımlanmıştır ve işlevini korumak için sinirlerin gelişmiş yeteneğini göstermektedir. Bunun nedeni net değildir, kronik hipoksideki adaptif değişikliklere bağlı olabilir ve bu etki oksijen desteği ile tersine çevrilebilir (81).

2.1.4.2.1. Diyabetik nöropatide sinirde görülen yapısal değişiklikler ve sinir vaskularitesi

Diyabetik periferik nöropatide mikrovasküler değişiklikler arasındaki ilk bulgu, sinir içi damarlarda duvar kalınlaşması ve hiyalinizasyondur (82). Sonradan gösterilmiştir ki bu kapiller bazal laminadaki kalınlaşmaya bağlıdır (83,84). Sural sinir biyopsi çalışmaları ve sonraki gelişmeler sinir liflerini ve eşlik eden mikrovasküler patolojileri daha ayrıntılı değerlendirmeye olanak tanıdı. Endonöral mikroanjiyopati hem hafif hem de kronik DSP'de benzer olarak görülmektedir fakat nöropatisi olmayan diyabetik hastalarda belirgin olarak daha hafif değişiklikler mevcuttur. Patolojik

değişiklikler, kapiller bazal membran kalınlaşması, perisit dejenerasyonu ve endotel hücre hiperplazisini içermektedir (84,85).

Kapiller lümen alanı ve damar oklüzyonunun rolü tartışmalıdır. Değişik çalışma grupları endotel hiperplazisini lümen alanındaki azalmayla açıklamaktadır (86,87). Bu, fibrin depozitleri (87), trombosit aktivasyonu (88) ve eritrosit agregasyonu (89) gibi hemorajik anormalliklerle bağlantılı olarak damar oklüzyonuna ve endonöral hipoksiye neden olabilir (89,90). Son zamanlarda DSP’de endonöral kapiller lümen alanında artışa dair bulgular elde edilmesine rağmen bunun endonöral hipoksiye adaptif bir değişiklik olabileceği bildirilmiştir (91). Miyelinsiz sinir lifleri, epinöral ve endonöral arteriollerdeki arterio-venöz şantları kontrol ederek endonöral kan akımının düzenlenmesine katkıda bulunurlar (92). Bu liflerin hasar görmesi erken nöropatik süreçte meydana gelir ve bu innervasyon kontrolünün kaybı, endonöral hipoksiyi şiddetlendirir (93).

2.1.4.3. Diyabetik polinöropati patogenezinde nörotrofik faktörler

Nöronları destekleyen trofik mekanizmalar DM’de bozulabilir (94). Son yıllarda beyinden kaynaklanan nörotrofik faktör (BDNF), nörotrofin-3 (NT-3), nörotrofin-4/5 (NT-4/5) adında sinir büyüme faktörü (NGF)’nün yapısal analogu olan üç büyüme faktörü bulunmuştur. GF’lerin ikinci ailesi olan IGF’lerden IGF1 ve IGF2’nin insüline benzer metabolik aktivitesi vardır. NGF, NT-3, IGF1 ve IGF2 ile yapılan in vitro ve nöropatili hayvan modelleri ile yapılan çalışmalar bu faktörlerin sinir dejenerasyonunu etkilediğini göstermektedir. NGF’nin retrograd transportu vardır ve schwann hücresi ve nöronun kendisi tarafından salgılanabilir. NGF’nin diyabetik hayvan modellerinde retrograd transportunun bozulmuş olduğu gösterilmiştir (10). Rekombinant insan NGF’sinin subkutan enjeksiyonu, duysal semptomları ve soğuğu tespit eşiğini değiştirmektedir (10,95). Diyabetik hayvan modellerinde Nörotrofin-3 (NT-3) ün duysal iletim hızı üzerindeki olumlu etkisine paralel olarak mitokondrial depolarizasyondaki anormallikleri de düzelttiği gösterilmiştir (96).

NGF, yetişkin periferik sinir sisteminde önemli rol oynayan iyi tanımlanmış bir sinir büyüme faktörüdür (97). Önceki çalışmalar, streptozotosinle indüklenen diyabetik ratların periferik sinir sistemlerinde NGF düzeylerinin önemli ölçüde azalmış olduğunu göstermiştir (97,98,99). Bununla birlikte, diyabetik nöropatili insanlarda NGF tedavisinin etkinliği tartışmalıdır (97). Geliştirilen rekombinant NGF tedavisi diyabetik

polinöropatili (100) ve HIV ilişkili nöropatili (101) hastaların faz 2 çalışmalarında nöropati belirti ve bulgularını iyileştirmiştir. Yine de, faz 3 çalışmaları diyabetik polinöropatili hastalarda rekombinant NGF tedavisinin yararlı etkisini göstermede başarısız oldu (102). NGF tedavisinin çalışmalardaki bu sınırlı başarısı, belki de diyabete bağlı nöronal veya glial proteomdaki değişikliklerin tam anlaşılamamış olmasından kaynaklanmaktadır (97).

Nörotrofinler, duyarlı nöronların terminallerindeki spesifik reseptörlerine bağlanırlar ve biyolojik etkilerini gösterdikleri hücre gövdesine retrograd olarak taşıyırlar (97). Diyabetik hayvan modellerinde NGF transportunun (ciltteki keratinositlerden salınır ve küçük duysal veya sempatik lifler yoluyla retrograd olarak taşıılır) bozulduğu gösterilmiştir (97,103,104,105).

Diyabetik ratlarda ilk dönemlerde NGF'nin ilk 1-2 ayda sinirin dejenerasyona bağlı olarak serbest kalıp ortamda artmasıyla, cilt biyopsilerinde sinir lif dansitesi artmaktadır. 3-6 ay arasında ise NGF azalmasıyla orantılı olarak sinir liflerinde azalma görülmektedir (10). Nörotrofik faktörlerle nöropatilerin önlenmesini amaçlayan prelinik araştırmalar olumlu sonuçlar vermekle birlikte, bugüne kadar yapılan klinik çalışmalarda birbiri ile uyumsuz sonuçlar elde edilmiştir (10,95).

2.1.4.4. Diyabetik polinöropati patogeneğinde immünolojik mekanizmalar

Diyabetik otonomik ve diyabetik amiyotrofide immünolojik faktörler ön plandadır (13). Diyabetik amiyotrofide periferik sinirlerin morfolojik çalışmalarında mikrovaskülite sekonder iskemik hasar görülmektedir. Hastalığın erken dönemlerinde (ilk 6 haftada) PMNL infiltrasyonu, immunglobulin depositleri ve kompleman aktivasyonu görülmekteyken daha geç dönemlerde lenfosit hakimiyeti gözlenmektedir (106).

İnsüline bağımlı diyabetik hastalarda, sempatik gangliaya karşı otoantikorlar gelişmektedir. Diyabetik hastaların sural sinir biyopsisinde endonöral veya epinöral lenfositik infiltrasyon gösterilmiştir. CIDP ile diyabetik nöropatinin birlikteliği de immün veya sitotoksik faktörleri düşündürmektedir (10,12,13).

2.1.5. Diyabetik polinöropatinin tanısı

Diyabetik polinöropati tanısı için öykü, fizik muayene bulguları ve bunların yanı sıra morfolojik ve elektrofizyolojik incelemeler, kantitatif duysal testlerin yapılması büyük önem taşır. Hastada klinik yakınma, muayene bulgusu, elektrofizyolojik

inceleme ve kantitatif duyu testlerinden en az ikisi mevcutsa nöropati olduğu söylenebilir (10,13). Sinir iletilerinin anormalliği, hiperventilasyona kalp atım cevabının azalması veya valsalva manevrasına anormal cevap en sık ve en erken ortaya çıkan bulgudur (10,24). Sinir ileti anormalliğinden daha sonra veya aynı anda ortaya çıkan klinik bulgular; aşıl refleksinin azalması veya kaybı, baş parmakta vibrasyon duyusunun kaybıdır (10). Diyabetik polinöropati hastalarında özellikle alt ekstremitelerde ayak distal kaslarında ılımlı parezi, atrofiler oluşur. Vibrasyon algılama eşiği yükselmiştir (3).

2.1.5.1. Distal simetrik sensorimotor polinöropatide elektrofizyoloji

Distal simetrik sensorimotor polinöropatide, klinik tutuluş genellikle alt ekstremitelerde daha belirgin olduğundan EMG ve ENG'ye ait bozukluklara da alt ekstremitelerde kas ve sinirlerinde rastlanır. Sinir lifi patolojisinde genellikle “aksonal dejenerasyon” söz konusudur. Duysal ganglionların tutuluşuna bağlı “dying back” mekanizması öne sürülmüştür. Motor sinir liflerinin tutuluşu daha geri plandadır ve daha seyrek gözlenir. Ayrıca diyabetik sinir liflerinde içeriye doğrultucu (inward-rectifying) membran kanallarında bozukluk olduğu ileri sürülmektedir (3).

a) Motor sinir iletimi: Motor sinir iletim hızlarında ortalama normal değerlere oranla %10-30 bir iletim yavaşlaması saptanır. Bu yavaşlama özellikle fibüler ve tibial sinirlerde gözlenir. Distal motor sinirin maksimal uyarımı ile ortaya çıkan M-yanıtı genliğinde ufalma saptanır, bazı olgularda normalin %50-80'ine kadar düşebilir. Bazen maksimal motor iletim hızlarının normal sınırlarda olmasına rağmen M-yanıtı amplitüdü normalin alt sınırlarına düşebilir (3).

b) İğne EMG: İntrensek ayak kaslarında spontan denervasyon potansiyelleri görülebilir. Motor ünitlerde azalma ve yer yer de geniş süreli polifazik motor ünitler görülür. Bu bulgu parsiyel denervasyon ve kollateral reinnervasyon için tipiktir.

Motor sinir ileti çalışmasındaki değişiklikler ve EMG bulguları, diyabetik polinöropatide geniş çaplı liflerin aksonal dejenerasyonunu gösterir. Ayrıca polinöropatinin ileri dönemlerinde belirgin akson kaybı da gözlenebilir.

Motor sinir tutuluşu duysal ve otonomik sinir liflerinin tutuluşuna göre daha geri plandadır (3).

- c) **Duysal sinir iletimi:** Duysal sinirlerde de aksonal dejenerasyona ve geniş çaplı sinir lifi kaybına bağlı olarak aksiyon potansiyellerinin amplitüdünde ufalma görülür hatta standart kayıtlama yöntemleri ile elde edilemez hale gelirler. Yüzeysel kayıtlama tekniği ile alt ekstremitelerde duysal sinirlerinde aksiyon potansiyeli kaybı olguların %75’inde saptanır. Eğer duysal sinire iğne elektrot ile yaklaşırsa duysal sinir iletiminin de %30’a dek yavaşlama gösterdiği saptanabilir (3).
- d) **Spinal uyarılmış potansiyeller:** Diyabetiklerde spinal uyarılmış potansiyel çalışmalarında N9 (Erb’den kaydedilen plexus brachialis potansiyeli) ile N13 (Spinal kord potansiyeli) komponentleri arasındaki zamanın açıldığı ve uzadığı görülmüştür. Bu duysal liflerin proksimalinde de iletim yavaşlaması gösterdiğine işaret etmektedir (3).
- e) **Geç yanıtlar:** Diyabetik polinöropatide F dalgası en sık Extensor Digitorum Brevis, Abductor hallucis, Tibialis anterior ve Soleus kaslarından, fibuler ve tibial sinir uyarımları ile çalışılmıştır. Genel olarak F dalgası maksimal iletiminin diffüz olarak yavaşlayabildiği, kaybolduğu, “chronodispersion”unda artış olabildiği gösterilmiştir (3).

2.1.5.2. Distal simetrik sensorimotor polinöropatide patoloji

Distal simetrik sensorimotor polinöropatide uzunluk bağımlı “dying back” aksonopati görülür. Öncelikle uzun miyelinli veya miyelinsiz duysal aksonların distal kısımlarında etkilenme görülür (91). Distal “dying back” yaygın olarak görülmesine rağmen duysal ganglionlarda proksimal sinir disfonksiyonuna ait kanıtlar da mevcuttur (107).

Sural sinir biyopsisinde miyelinli lif kaybı, akut aksonal dejenerasyon, demiyelinizasyon ve hemen daima vaskülopati bulguları saptanmıştır (108).

Miyelinli sinir liflerinin kaybı belirgin bir bulgudur. Ayrıca kalan aksonların segmental demiyelinizasyon ve remiyelinizasyonu sinir lifi preparatlarında gösterilmiştir. Bu bulgular aksonal dejenerasyonun basit bir göstergesi olmayacak kadar şiddetli ve yaygındırlar. Nadiren, tekrarlayan inflamatuvar nöropatilerde olduğu gibi, tekrarlayan demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon schwann hücrelerinde ve

fibroblastlarda soğan kabuğu görünümüne yol açar. Miyelinsiz liflerde de çoğu kez azalma görülür. Benzer lezyonlar posterior köklerde ve spinal kordun posterior kolumnlarında, komünikan dallarda ve sempatik ganglionlarda da bulunur. Elektron mikroskopunda, intranöronal kapillerlerin bazal membranlarında kalınlaşma ve duplikasyon görülür (109).

2.1.6. Diyabetik polinöropatinin önlenmesi

Diyabetik hastalarda sinir hasarını engellemek veya düzeltmek için bu hastalarda normal ya da normale yakın kan glikozu düzeylerinin sağlanması gerekmektedir. Hiperinsülinizmden kaçınılmalıdır. HgA1C'nin 7'nin altında tutulması, kolesterolün kontrolü, sigaranın bırakılması, alkol alımının kısıtlanması, obeziteden kaçınılması, ayak bakımının yapılması nöropati progresyonunu geciktirir (10).

2.2. Arter Kan Gazı

Asit baz dengesinin ve solunum dengelerinin tayini için arteriyel kanda oksijen (PaO_2) ile karbondioksit (PaCO_2) parsiyel basınçlarının, oksijen satürasyonunun (SaO_2), pH ve bikarbonat değerlerinin ölçümü arter kan gazı (AKG) analizi ile yapılır. Arteriyel kan gazı normal değerleri Tablo 2.3'de verilmiştir (110).

Tablo 2.3. AKG normal değerleri.

pH	7.35-7.45
PaCO_2	35-45 mmHg
PaO_2	80-100 mmHg
SaO_2	%95-97
Std HCO_3^-	22-26 mEq/L (plazma)
Aktüel HCO_3^-	22-26 mEq/L (plazma)
BE	± 3 mmol/L

PaO_2 : Oksijenizasyonu gösterir.

PaCO_2 : Alveoler ventilasyonu gösterir.

PaO_2 ve PaCO_2 : Gaz alışverişini gösterir.

pH, PCO_2 ve HCO_3^- : Asit baz durumunu değerlendirmede kullanılır (110).

pH; Hidrojen iyon konsantrasyonunun negatif logaritmasıdır. Kanın H^+ durumunu belirlemek için kullanılır, asit-baz dengesini bir ölçüt olarak temsil eder. Birimi, $nmol\ l^{-1}$ 'dir. Hastanın asidoz ya da alkalozda olduğunu gösterir ancak tipini pH ile anlamak mümkün değildir. pH asidoz ya da alkalozun kompanse olup olmadığını gösteren tek parametredir. Normal değerleri 7.35-7.45'dir. pH'nın tolere edilebilir sınırları 6.8-8.0 arasındadır (110).

Arteriyel ve venöz pH, pCO_2 , HCO_3 değerleri arasında istatistiksel olarak yüksek korelasyon ve ortalamalar arası küçük farklar olduğu bulunmuştur. Metabolik bozukluk düşünülen hastalarda venöz kan gazı örneğinin kullanılabileceği ve ayrıca venöz kan gazının, solunum fonksiyonları hakkında kabaca bilgi verebileceği düşünülmektedir (111).

2.2.1. Normal asit-baz dengesi

İnsan vücudunda besinlerin metabolizması sonucunda her gün 15,000 mmol karbondioksit ve 50-100 meq nonvolatil asit açığa çıkar. Karbondioksit solunum sistemi ile, nonvolatil asitler renal sistem yoluyla vücuttan atılır. Asit-baz dengesi bikarbonat karbondioksit buffer sistemi ile değerlendirilir (110):

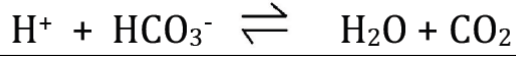


Karbonik asit (H_2CO_3) konsantrasyonu oldukça düşük olduğundan göz ardı edilebilir. Diğer reaktanlar arasındaki ilişki Henderson-Hasselbalch denklemi ile ifade edilir (110):

$$pH = 6.1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{0.03 PCO_2}$$

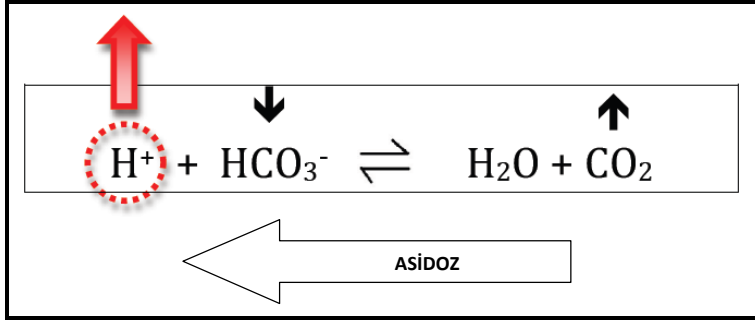
2.2.2. Asit-baz dengesi bozuklukları

H^+ , HCO_3^- , H_2O ve CO_2 arasındaki ilişki aşağıdaki gibidir:



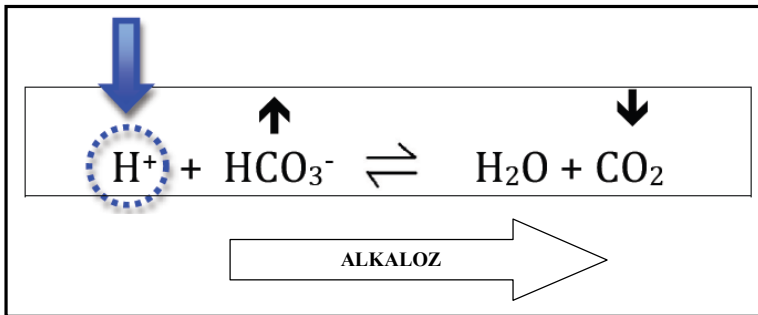
Soldaki herhangi bir kimyasal madde azaldığında denklem sola doğru kayacaktır. Sağ tarafta herhangi bir kimyasal maddenin artışında denklem yine sola doğru kayacaktır. Diğer maddelerin değişmesi ise H^+ konsantrasyonunu değiştirecektir (112).

Bikarbonat konsantrasyonunun azalması asidoza yol açar. Bu metabolik asidoz olarak adlandırılır. CO_2 artışı da asidoza yol açar. Bu ise respiratuar asidoz olarak tanımlanır (112) ve Şekil 2.6'da gösterildiği gibidir.



Şekil 2.6. Asidoz.

Bikarbonat konsantrasyonunun artması alkoloza neden olur. Alkoloz bu şekilde meydana gelirse metabolik alkoloz denir. CO_2 düşmesi de alkoloza neden olur. Buna respiratuar alkoloz denilmektedir (112) ve Şekil 2.7'de gösterildiği gibidir.



Şekil 2.7. Alkaloz.

Normal asit-baz dengesi CO_2 ile HCO_3^- arasındaki dengeye bağlıdır.

Asidoz, $\text{pH} < 7.35$ ile tanımlanır; Handersen-Hasselbalch denklemine göre, karbondioksitin artması ya da bikarbonatın azalması ile ortaya çıkar.

Alkaloz, $\text{pH} > 7.45$ ile tanımlanır; karbondioksitin azalması ya da bikarbonatın artması ile ortaya çıkar. Asit baz dengesi bozuklukları Tablo 2.4’de gösterilmiştir (110).

Tablo 2.4. Asit baz dengesi bozuklukları.

	pH.	H^+	PaCO_2	HCO_3^-
Normal	7.4	40 mEq/L	40mmHg	24 mEq/L
Respiratuvar Asidoz	↓	↑	↑	↑
Respiratuvar Alkaloz	↑	↓	↓	↓
Metabolik Asidoz	↓	↑	↓	↓
Metabolik Alkaloz	↑	↓	↑	↑

2.2.3. Respiratuvar alkaloz ve hiperventilasyon

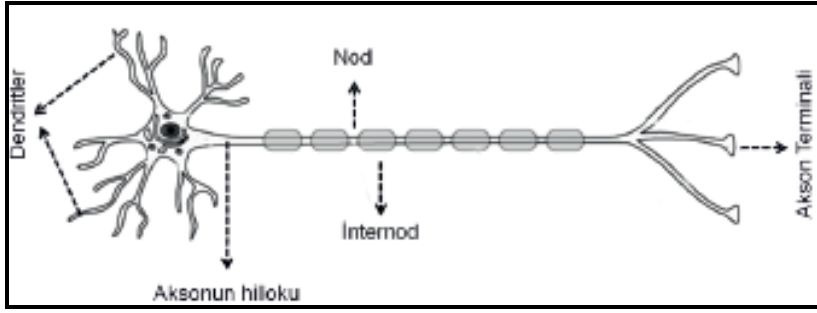
PaCO_2 ’de primer bir düşüş olarak tanımlanır, nedeni genellikle alveoler hiperventilasyondur. $\text{PaCO}_2 < 35$ mmHg (hipokapni) değerinin altına iner. En sık görülen asit baz bozukluğudur ve alveoler ventilasyonda CO_2 yapımına uygun olmayan bir artış söz konusudur. Klinik olarak; anksiyete, irritabilite, vertigo, senkop, ciddi olgularda tetani bulgusu verir (113).

Hiperventilasyon, gerekli olandan daha hızlı veya derin soluk alma durumudur. Böylece kan CO_2 konsantrasyonu normalin altına düşer. Arteriyel PaCO_2 normal düzeyin altına düşmesi, ki bu alveolar ventilasyonun artması ile sağlanır, hipokapni olarak tanımlanır. PaCO_2 da düşme periferik sinir sisteminde duysal ve motor liflerin uyarılabilirliğini arttırır (114).

2.3. Aksonal Membranın Özellikleri Ve Fonksiyonu

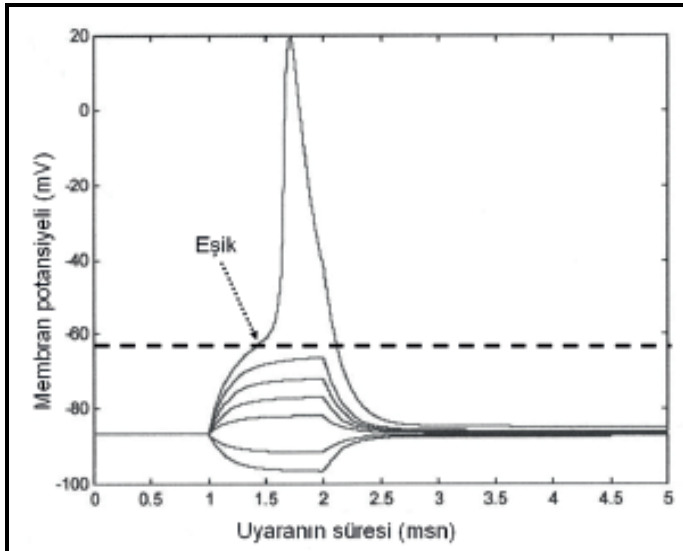
2.3.1. Aksonal aksiyon potansiyeli ve uyarılma eşiği

Periferik sinir bütünleşik bir yapıdır. Akson somanın uzantısıdır. Miyelinli lifler binlerce Schwan hücrelerinin oluşturduğu bir kılıf ile sarılıdır. Bu miyelin kılıf her bir Schwan hücrelerinin yaklaşık 1 mm’lik boyunca “nod” adı verilen miyelinsiz kesintiler göstermektedir. Somanın tepe (Hilloc) bölgesinde oluşan aksiyon potansiyeli akson boyunca sıçramalı şekilde iletilmekte ve motor lifler için distale, duysal lifleri için ise proksimale aktarılmaktadır (115) (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Periferik sinirin bileşenleri. Akson somanın bir uzantısıdır ve soma ile bütünlük gösterir, miyelin kılıf ise her biri ayrı bir yapı olan Schwan hücrelerinden oluşmaktadır.

Uyarılabilen hücrelerin temel özelliği aksiyon potansiyeli oluşturmalarıdır. Onlara bu yeteneğini veren belirli bir nicelikte voltaja bağlı Na kanallarıdır. Uyarılabilirlik büyük ölçüde ve temel olarak voltaja bağlı Na kanallarının fonksiyonudur. Belirli bir durumda voltaja bağlı Na kanallarının aktive edilmesi ile membran polaritesi hızla değişir ve -60 mV'lardan $+20-30$ mV'lara ulaşır. Ancak voltaja bağlı Na kanallarının hızla inaktive olması ve ardından K kanallarının açılması ile hücre tekrar eski membran potansiyeline döner. Belirli sayıdaki voltaja bağlı Na kanalının açıldığı membran potansiyeline **eşik potansiyel** denir (Şekil 2.9). Membran bu eşik potansiyele ulaştığında hızla voltaja bağlı Na kanallarının hepsi aktive olur ve aksiyon potansiyeli oluşur (115).



Şekil 2.9. Eşik potansiyel. Bütün hücrelerin membran potansiyeli mevcuttur ve bu potansiyel değişim göstermektedir ancak sadece uyarılabilen hücrelerin membran potansiyeli eşik denilen belirli bir potansiyele ulaşıldığında hızla işaret değiştirir ve geri döner (115).

Aksiyon potansiyeli membran potansiyelinin bir fonksiyonudur. Tüm canlı hücrelerinin zarları hücre içi ile dışını ayırmakta ve bu ayrım bir potansiyel farkı ile sonuçlanmaktadır. Yaşamı sürdürükçe de bu potansiyel farkı korunur ki bu potansiyel farkına membran potansiyeli denilmektedir. Membran potansiyelinin değeri hücrenin o anki işlevine bağlı bir şekilde dinamik bir değişkenlik göstermektedir. Ayrıca hastalık tanısında membran potansiyelinin belirli bir andaki değerinin bilinmesinin ne katkısı olacağını söylemek bugün için zordur. Ancak membran potansiyelinin ve aksiyon potansiyelinin değişim özelliklerini bilmenin çok daha fazla bilgi taşıdığını söyleyebiliriz. İnsanlarda in vivo olarak membran potansiyeli ölçmek mümkün olmamakla birlikte aksiyon potansiyelini ekstrasellüler kaydedebilmemiz nedeniyle aksiyon potansiyeli oluşturmak için gerekli uyarı şiddetini ölçmemiz kolayca mümkündür. Klasik ileti çalışmalarında tüm aksonların aksiyon potansiyeli oluşturmasını sağlamak amacıyla supramaksimal uyarımları kullanmaktayız. Dolayısıyla aksonun membran potansiyelini aksiyon potansiyeli oluşturacak seviyeye getiren uyarımın şiddetini ölçebiliriz. Supramaksimal uyarım bir bakıma eşik üzeri (suprathreshold) uyarım demektir ve rutin EMG’de uyarım çalışmalarının temel ilkesidir. Halbuki eşik veya eşik altı uyarımlar da aksonun membran potansiyeli ile ilgili bilgi taşıdıkları için değerlidir ve üzerinde çalışmayı hak etmektedir (115).

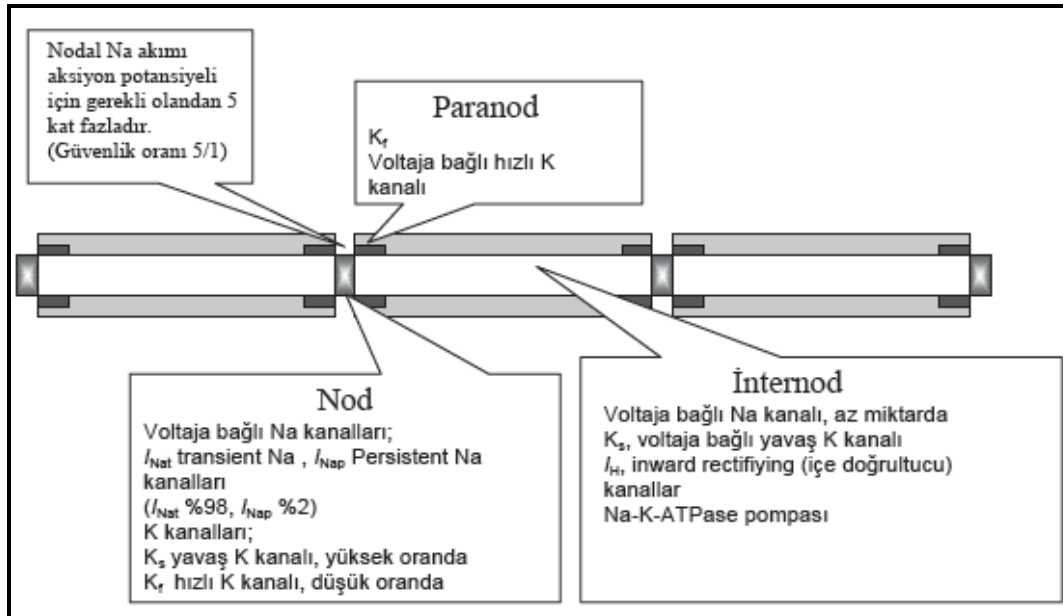
2.3.2. Nodal, paranodal ve internodal iyon kanalları

İnsan miyelinli aksonlarında aksiyon potansiyeli sadece transient Na^+ kanallarının özellikleri kullanılarak başarılı bir şekilde biçimlendirilebilir. Diğer kanallar aksiyon potansiyeli süresince ve aksiyon potansiyeli sonrasında aktive olmaktadır. Na^+ kanalları, Ranvier nodlarında internodal membrandan 30 kat daha fazladır. Son kanıtlar, periferik sinir sisteminde 6 çeşit Na^+ kanalının olduğunu, sadece birinin Ranvier nodlarında bulunduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, Na^+ akımı fonksiyonel olarak iki farklı tipe ayrılabilir. Klasik “transient Na^+ akımı” (Şekil 2.10) membran depolarizasyonu ile hızlı bir şekilde aktive olur ve sonra inaktive olur, bu nedenle daha fazla Na^+ iyonu zar ne kadar depolarize olursa olsun kanaldan geçemez. Na^+ akımının %98’i bu şekilde hareket eder. “Persistan Na^+ akımı” (Şekil 2.10) membran potansiyeli yaklaşık olarak 10-20 mV daha negatif olduğunda hızlıca aktive olur (116). Na^+ akımının hem persistan, hem de transient komponenti rat dorsal kök

ganglion hücrelerinde kaydedilmiştir (117,118,119) ve uyarılabilirlik çalışmaları her ikisinin de insan periferik sinirlerinde olduğunu göstermektedir (116,120).

Aksonda farklı tiplerde K^+ kanalı mevcuttur, bunları hızlı ve yavaş olarak ayırmak daha doğrudur. İnsan ranvier nodunda birkaç hızlı K^+ kanalı (K_f , Şekil 2.10) vardır, aksiyon potansiyeli modellenirken K^+ kanalları göz ardı edilebilir. Memeli aksonlarında repolarizasyon Na^+ kanallarının inaktivasyonu ile olur. Hızlı K^+ kanalları paranodal bölgede sıkı bir bantta bulunurlar, internodal membranın direncine katkıda bulunurlar ve supernormal periyoddan sorumlu depolarizan afterpotansiyelleri sınırlar. Yavaş K^+ kanalları (K_s , Şekil 2.10) nodda, internoddan 25 kat daha fazladır, fakat kinetikleri aksiyon potansiyelini direkt olarak etkilemek için oldukça yavaştır. İstirahat membran potansiyelini belirlemeye yardımcı olurlar, akomodasyona katkıda bulunurlar ve geç subnormal periyoddan ve hiperpolarizasyondan büyük ölçüde sorumludurlar (116).

Hiperpolarizasyonla aktive olan internodal kanallar da mevcuttur, hem Na^+ , hem de K^+ iyonlarını geçirir, hiperpolarizasyon için akomodasyona neden olur (içeri doğrultma-inward rectification). İletkenlik genellikle I_H (hyperpolarization-activated cation conductance) olarak ifade edilir ve biyolojik rolü muhtemelen hiperpolarizasyonu sınırlamaktır (116).



Şekil 2.10. Nod, paranod ve internoddaki kanallar ve dağılımları.

2.3.3. İnternodal özellikler ve istirahat membran potansiyeli

Nodun potansiyelindeki değişiklikler miyelin kılıftaki dirençten dolayı internoda yavaş olarak yayılır. Bu, internodal membrandaki voltaj bağımlı kanalların yavaş aktivasyonu veya deaktivasyonu ile sonuçlanır. İnternodal membrandaki Na^+ kanal dansitesi aksiyon potansiyeli oluşturmak için yetersiz olmasına rağmen, internodal membranın direncindeki ve üzerinde depolanan akımdaki değişiklikler, nodun davranışını etkilemektedir. Aksonal membranın yaklaşık olarak %99.9'u internoddur, bu nedenle az yoğunluğa rağmen internodda noddakinden çok daha fazla kanal bulunmaktadır. İstirahat membran potansiyeli bu kanalların açık ya da istirahate yakın olması (voltaj bağımlı ya da voltaj bağımlı olmayan) ve Na^+/K^+ pompası aktivitesi ile belirlenir. Bu da, büyük ölçüde internodal membranın özellikleri ile belirlendiği anlamına gelir. Önemli ölçüde katkıda bulunanlar; yavaş ve hızlı K^+ kanalları, persistan Na^+ kanalları ve Na^+/K^+ pompasıdır (116).

2.4. Aksonal Uyarılabilirlik

Aksiyon potansiyeli üretimi sadece voltaj bağımlı Na^+ kanal aktivitesi ile modellenebilmesine rağmen (121) iyon kanallarının, iyon pompalarının ve iyon değiştiricilerin aktivitesi membran potansiyeli ve aksonal uyarılabilirliğin belirlenmesine katkıda bulunmaktadır. Aksonal membran potansiyeli in-vivo çalışmalarda direkt olarak ölçülemez. Aksonal uyarılabilirliğin ölçülmesi temel olarak belirli bir yanıtın elde edilmesi için gerekli stimulus şiddetinin ölçülmesine dayanmaktadır. Eşiği belirlemek için yüzeyel elektrotlarla tek bir motor ünitisi uyardaki zorluğa bağlı olarak, birleşik aksiyon potansiyelinin kaydı membran uyarılabilirliği ve iyon kanal fonksiyonları için fikir edinilmesini sağlayan uygulanabilir bir yöntem sağlar. Bu non-invaziv teknikler, normal sinir fonksiyonları ve hastalık durumlarındaki patofizyolojik mekanizmalar hakkında bilgi vererek akson membran fonksiyonunun anlaşılmasına olanak tanır. Bu teknikler, in vivo olarak insan periferik sinirlerinin biyofizyolojik özelliklerinin araştırılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır ve normal ve hastalık durumlarında aksonal iyon kanallarının fonksiyonları ile ilgili önemli bilgiler sağlamaktadır (122).

2.4.1. Eşik izleme tekniklerinin uygulanması

Aksonal uyarılabilirlik teknikleri, çeşitli iyon kanallarının aktivitesi, enerji bağımlı pompalar ve periferik aksonlardaki iletim sırasındaki iyon değişim süreci ile ilgili bilgi sağlamak üzere yeni bir nörofizyolojik yöntem olarak geliştirilmiştir (122).

1983’de Bostock ve arkadaşlarının geliştirdiği eşik izleme “Threshold tracking” yöntemi aksonal uyarılabilirliğin değerlendirilme yöntemi olarak 1990’lardan beri klinik çalışmalarda kullanılmaktadır (2).

Eşik izleme yönteminin temeli sabit bir yanıtın elde edilmesi için gerekli uyarı şiddetini ölçmeye veya izlemeye dayanmaktadır. Aksiyon potansiyelini oluşturmak için gerekli olan uyarı şiddeti kolaylıkla ölçülebilir. Eşik izleme yöntemi aksiyon potansiyelinin varlığından veya yokluğundan yararlanarak aksonu aksiyon potansiyeli oluşturacak potansiyele getiren uyarı şiddetinin belirlenmesine dayanmaktadır. Uyarı şiddeti, membranı eşiğe getiren uyarı şiddetidir ve eşikteki değişim membran potansiyelindeki değişimin eşdeğeridir. Bilgisayar yazılımı ile değişen koşullarda hedef yanıtı elde etmek için gerekli olan uyarı şiddetindeki değişim izlenir ve stimülatör yönlendirilir. Supramaksimal uyarımla elde edilen birleşik kas aksiyon potansiyeli veya duysal lifler için birleşik sinir aksiyon potansiyelinin %40-%60 gibi belirli bir oranı hedef potansiyel olarak seçilir ve bu sabit yanıtı oluşturan uyaran şiddeti test uyaranı olarak kabul edilir. Depolarizan bir akımla birlikte bu test uyaranımızı verdiğimizde aynı yanıtı elde etmek için daha düşük şiddette uyaran vermemiz gerekir. Hiperpolarizan akımla birlikte olduğunda ise daha fazla şiddette uyaran verilmesi gereklidir. İşte eşik izleme bu akım şiddetindeki değişmeyi izleyen bir yöntemdir (115).

Eşik izlem için, TROND olarak bilinen, yarı otomatik bilgisayar kontrollü bir protokolün geliştirilmesi birçok nöromusküler hastalıkta bu tekniğin kullanılmasını sağlamıştır (123). TROND protokolü, hızlı bir şekilde birçok uyarılabilirlik göstergesinin değerlendirilmesini ve klinikte uygulanabilirliğin artmasını sağlamaktadır (123,124).

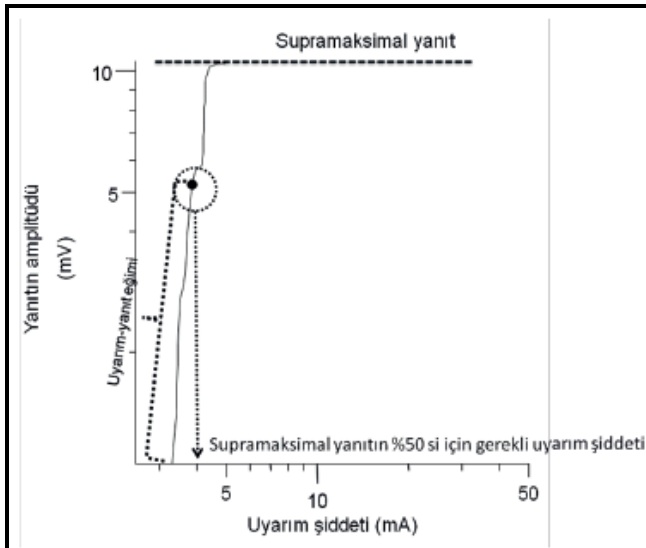
Aksonal uyarılabilirlikteki değişim, membran potansiyelindeki aktif değişimler ile pasif membran özelliklerindeki değişimlerden kaynaklanır. Aksonun pasif membran özellikleri demiyelinizasyon gibi koşullar dışında genellikle sabit kabul edilebileceği için uyarılabilirlikteki değişim istirahat membran potansiyelindeki değişimi gösterecektir. Bu bakış açısıyla yapılan değişik uyarı-kayıt çalışmaları aksonun uyarılabilirliğini etkileyen nodal ve internodal faktörlerin anlaşılmasını sağlamaktadır.

Aksonal uyarılabilirliğin değerlendirilmesi için membran potansiyeli gibi tek bir değer değil çok sayıda değişik uyarım koşullarında olan değişimler bir indeks (ölçek/gösterge) olarak kullanılmaktadır (115).

2.4.2. Aksonal uyarılabilirlik göstergeleri

2.4.2.1. Uyarı-yanıt eğrisi

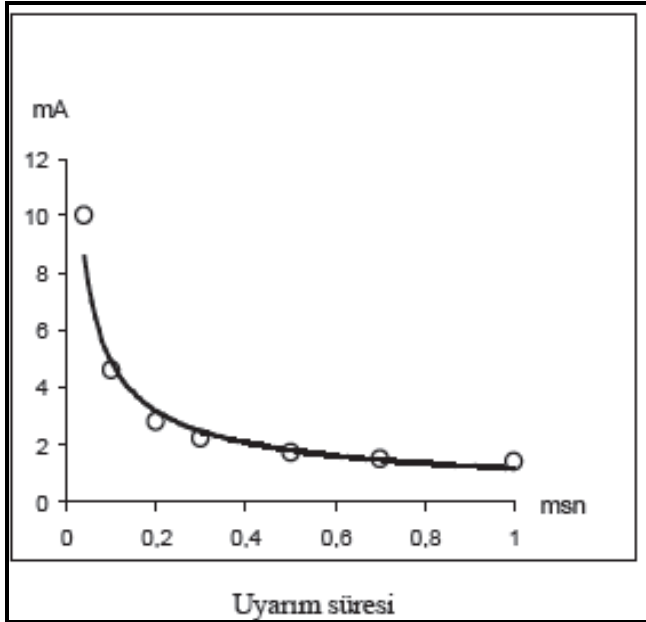
Aksonal uyarılabilirlik çalışmaları temel olarak uyarım-yanıt ilişkisine dayanmaktadır. Supramaksimal uyarımda, yani eşik üstü uyarımda tüm aksonların uyarıldığı durumda elde edilen yanıt motor lifler için birleşik kas aksiyon potansiyeli olarak, duysal lifler için birleşik duysal aksiyon potansiyeli olarak tanımlanır. Uyarım şiddetini supramaksimalden eşik değerin altına kadar düşürdükçe elde edilen yanıtların kaydıyla uyarım-yanıt eğrisini oluşturmak mümkündür (Şekil 2.11). Bu eğrinin eğimi aksonun uyarılabilirliği ile ilgili bilgi içerdiği gibi uyarılan sinirdeki aksonların nicelik ve niteliği ile de ilgili bilgi içermektedir. Eğrinin depolarizasyonda sola kayacağı, yani daha düşük uyarım şiddetlerinde aynı yanıtların elde edileceği, kolay uyarılabileceği öngörülebilir. Hiperpolarizasyon durumlarında ise eğrinin sağa kayacağı yani daha zor uyarılabildiği çıkarımı yapılabilir (115).



Şekil 2.11. Uyarı-yanıt ilişkisi. Supramaksimal yanıtın %40 veya %60 düzeyindeki yanıtı elde etmek için gerekli uyarım şiddeti eşik olarak izlenmektedir.

2.4.2.2. Güç-süre (Strength-duration) özellikleri

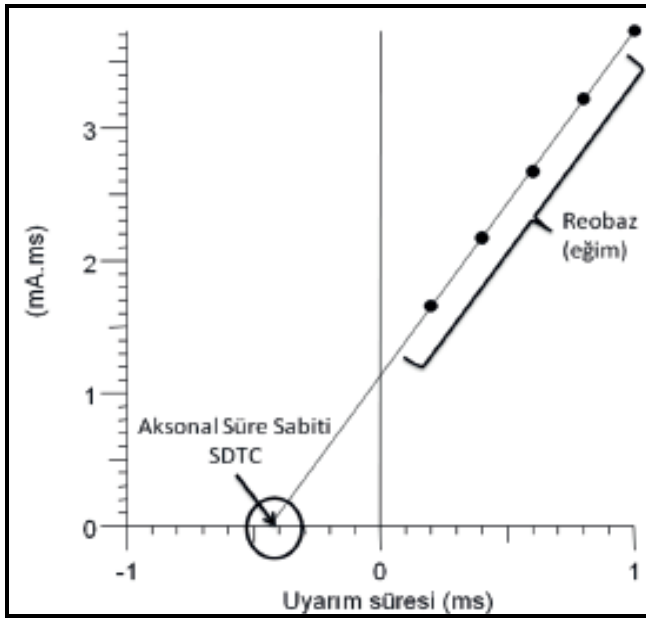
Güç-süre özellikleri, uyarı şiddeti ve uyarı süresi arasındaki ilişkiyi tanımlamaktadır. Eşiğe ulaşmak için uzun süreli uyarıda düşük uyarı şiddeti gerekirken kısa süreli uyarıda yüksek şiddette uyarı vermek gerekir (Şekil 2.12). Aralarındaki ilişki matematiksel olarak tanımlanabilir. Uyarı süresi ile uyarı şiddeti arasındaki ilişkiden farklı uyarı sürelerinde eşiğe getirmek için gerekli uyarı şiddetinin ölçülmesi anlaşılmakta ve bu şekilde reobaz ve güç-süre zaman sabiti (SDTC) hesaplanmaktadır (2). Reobaz, bir sinir lifini en uzun sürede uyarabilmek için gerekli olan uyarı şiddetidir. Kronaksi ise, reobazın iki katı uyarım şiddetindeki uyarım süresi olarak tanımlanmıştır (122).



Şekil 2.12. Uyarı şiddeti ile uyarı süresi arasındaki ilişki. Doğrusal bir ilişki gözlenmemektedir.

Weiss yasası, eşiğe getirmek için gerekli uyarım süresi ile uyarım şiddetinin çarpımının sabit olduğunu göstermektedir. Bu çarpım eşik için gerekli yük (Q) dür ve uyarım süresi ile doğrusal bir ilişki göstermekte olup “Q” nun “0” olduğundaki uyarım süresinin mutlak değeri güç-süre zaman sabiti (SDTC) olarak tanımlanır ve periferik aksonlarda, kronaksinin güç-süre zaman sabiti ile özdeş olduğu kabul edilir. Uyarı süresi-eşik için gerekli yük eğrisinin eğimi, reobazı, eğrinin uyarım süresi eksenini kestiği değerde güç-süre zaman sabiti (Şekil 2.13) olarak hesaplanabilir (125). Güç-süre zaman sabiti belirli bir membranın zaman sabitidir, uyarı süresinin azaldığında

uyarı şiddetinin artış oranını gösterir (125,126). Hem güç-süre zaman sabiti, hem de reobaz noddaki kanallar tarafından belirlenen özelliklerdir, persistan Na kanalları aktivitesi ile ilişkilidir (120). Motor lifler için değeri ortalama 0.46 msn, duysal lifler için 0.67 msn dir. Bu farkın nedeni duysal liflerin nodunda persistan Na kanalı olarak tanımlanan ve daha uzun süre açık kalabilen Na kanallarının motor liflerden daha fazla olmasıdır. Duysal liflerin işlevleriyle ilgili olarak motor liflerden farklılığını açıklayan bir özelliğidir (115).



Şekil 2.13. Uyarı süresi ile yük arasındaki ilişki. Doğrusal bir ilişki gözlenmektedir. Aksonal süre sabiti ve reobazı hesaplamak mümkündür.

2.4.2.3. Eşik elektrotonus (Threshold electrotonus)

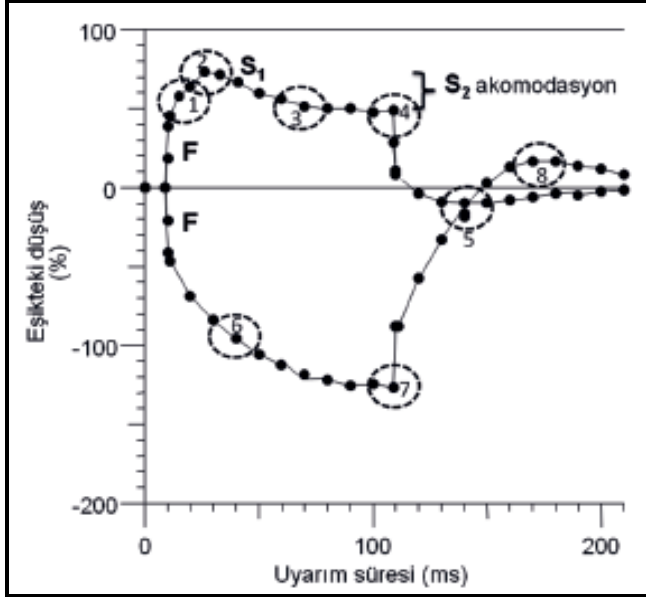
Aksiyon potansiyeli üretmek için her ne kadar yetersiz olsa da, eşik altı akımlar aksonal uyarılabilirlik ve istirahat membran potansiyeli üzerinde önemli etkiler gösterirler. Bu uyarılabilirlik değişiklikleri sıklıkla internodal voltaj-bağımlı iyon kanallarının aktivasyonu veya inaktivasyonu ile sonuçlanır (127). Altta yatan membran potansiyelindeki dalgalanmalar gösterilerek, uyarılabilirliği incelemek için internodal iletkenlik eşik elektrotonus kullanılarak in vivo olarak değerlendirilebilir (127,128). Uyarılabilirlik değişikliklerinin karakteristik paterni oluşturularak, eşik elektrotonus süresince bir dizi internodal iletim aktive olur (122).

Internodun ve internoddaki kanalların değerlendirilebildiği yegane metot, eşik altı depolarizan ve hiperpolarizan uyarımlara aksonun yanıtının incelendiği “Eşik Elektrotonus”tur (115).

Threshold elektrotonus incelemesinde 100 veya 300 ms süreli depolarizan ve hiperpolarizan eşikaltı bir şartlandırıcı uyarının membran potansiyeline yaptığı etki, kısa süreli test uyarıları ile eşikteki değişiklik ölçülerek anlaşılmaktadır (Şekil 2.14). Eşikteki düşme yatay eksenin üstünde, eşikteki yükselme ise yatay eksenin altında gösterilmektedir. 100 veya 300 ms’lik eşik altı akımın membran potansiyelinde yaptığı değişim akım öncesi ve sonrası dönemi kapsayacak şekilde çizdirildiğinde akson için oldukça karakteristik iki eğri elde edilir. Bu eğrinin farklı fazları bulunmaktadır (115). Eşik elektrotonus eğrisi ve fazları Şekil 2.14’te gösterilmiştir. Eşikaltı depolarizan akımlara cevaben, ilk depolarizan hızlı faz “F” fazı gelişir ki uygulanan akım ile doğru orantılıdır, nodal depolarizasyonu gösterir. “F” fazını yavaş depolarizasyon fazı “S1” fazı takip eder. “S1” fazı internod içine akımın yavaş yavaş yayılması nedeniyle meydana gelir (127). S1 fazı TE_d (10-20 ms) olarak ölçülmektedir. Depolarizasyonun yayılması 20 ms kadar sürmekte ve ardından kontrol düzeye yani eşğin %40’ı olacak düzeye TE_d (90-100 ms) olarak tanımlanan düzeye inmektedir. TE_d (10-20 ms)’deki depolarizasyonun TE_d (90-100 ms)’deki depolarizasyona oranı S2 akomodasyon olarak tanımlanmaktadır. S2 akomodasyonun nod ve internoddaki yavaş K kanallarının aktivasyonu ile geliştiği düşünülmektedir. Depolarizasyon akımı kesildiğinde buna uygun şekilde membran potansiyelindeki düşme hızla düzelmekte ancak ardından eşikte yükselmenin olduğu yavaş salınım gösteren TE_d (undershoot) olarak adlandırılan bir dönem izlemektedir. Bunun nedeninin yavaş inaktive olan K kanallarındaki akım nedeniyle olduğu düşünülmektedir (115).

Benzer şekilde, eşikaltı hiperpolarizan akım sonucu uygulanan akımla orantılı olarak ilk hiperpolarizasyon meydana gelir ve “F” fazı olarak tanımlanır. Bunu yavaş hiperpolarizasyon takip eder ve “S1” fazı olarak tanımlanır. Yine de, hiperpolarizasyonun S1 fazı depolarizasyona cevap olandan daha belirgindir (127). Bu dönem noddaki hiperpolarizasyonun internoda yayılması ile gelişir ve TE_h (20-40 ms) ile tanımlanır. Ardından depolarizan akımdakinin tersi bir şekilde hiperpolarizasyonun arttığı dönem görülür, TE_h (90-100 ms)’de tanımlanan bu dönemin hiperpolarizasyona bağlı olarak yavaş ve hızlı K kanallarının kapanmasına bağlıdır. S1 akomodasyon bu nedenle uzamakta ve amplitüdü artmaktadır. Hiperpolarizan akım sona erdiğinde eşik hızla

normale yaklaşır ve ardından yavaş hızda bir eşik azalması TEh (overshoot) olarak tanımlanan dönem gözlenir. Bu dönem içeriye doğrultucu kanalların aktivitelerinin sona ermesi ve ardından yavaş K akımlarının aktivasyonunun neden olduğu bir salınımdır (115).

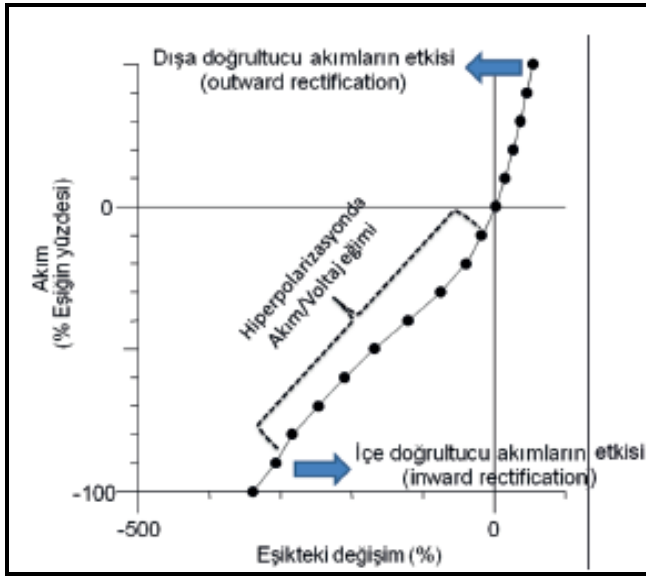


Şekil 2.14. Eşik elektrotonus kaydının karakteristikleri.

F; Hızlı depolarizasyon veya hiperpolarizasyon, 1) TEd (10-20 ms), 2) S1, depolarizan akımda ulaşılan en yüksek depolarizasyon, 3) TEd (40-60 ms), 4) TEd (90-100 ms), 5) TEd (undershoot), 6) TEh (20-40 ms), 7) TEh (90-100 ms), 8) TEh (overshoot), S2 akomodasyon; S1 ile TEd (90-100 ms) farkı.

2.4.2.4. Akım-voltaj ilişkisi

İçeriye ve dışarıya yöneltici akımların değerlendirilmesinde diğer bir yöntem ise akım-voltaj (I/V) ilişkisi kullanmaktır (Şekil 2.15). I/V ilişkisi aksonal düzeltici özelliklerin ölçümünü sağlar, akım-voltaj grafiğinin analogudur (123). I/V eğrisinin karakteristik şekli depolarize ve hiperpolarize akımlara karşı iyon iletkenliğinin aktivasyonu ile belirlenir. Sağ üst eğrinin dikleşmesi dışa doğrultucu akımların etkisini yansıtır, depolarizan akımla uyumludur ve hızlı ve yavaş K⁺ kanallarının aktivasyonunu gösterir. Sol alt bölümde kademeli dikleşme içe doğrultucu akımların etkisini yansıtır, hiperpolarizan akımla uyumludur ve içeriye doğrultucu kanalların aktivasyonunu gösterir (123). Yani akım-voltaj eğiminin sola kayması depolarizasyonla, sağa kayması ise hiperpolarizasyonla uyumludur (115). Akım-voltaj eğrisinin özellikleri Şekil 2.15'te gösterilmiştir.



Şekil 2.15. Akım-voltaj eğrisinin karakteristik özellikleri.

2.4.2.5. Toparlanma döngüsü (Recovery cycle)

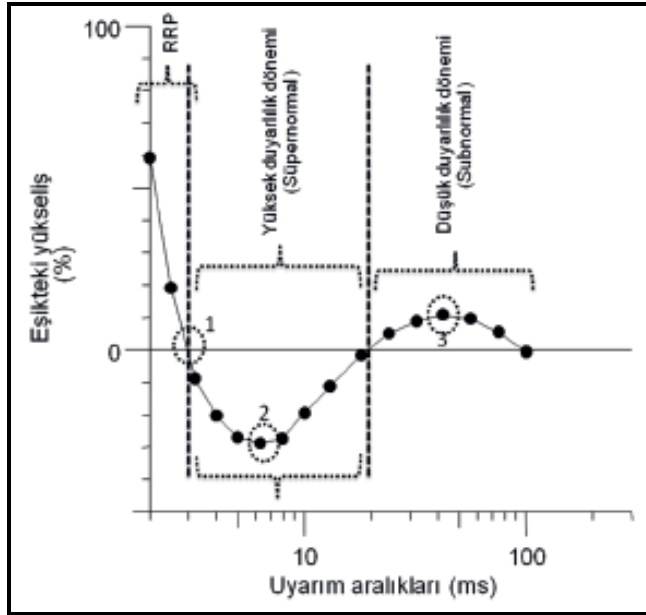
Uyarı iletimini takiben uyarılabilirlik göstergelerinden biri de farklı fazlar barındıran toparlanma döngüsüdür (Şekil 2.16). Supramaksimal uyarıyı takiben, voltaj bağımlı Na kanallarının inaktivasyonu sonucu absolu refraktör (mutlak duyarsız) dönem meydana gelir, bu dönemde uyarı şiddeti ne kadar yüksek olursa olsun akson uyarılamaz ve başka hiçbir aksiyon potansiyeli oluşamaz. Voltaj bağımlı Na kanalları inaktivasyondan kurtulduğunda relatif refraktör (göreceli duyarsız) dönem (RRP) görülür. Bu dönem uyarılabilirliğin azalması ile karakterizedir ve normalden daha yüksek bir uyarı şiddeti ile aksiyon potansiyelinin oluşturulabildiği bir dönemdir. İnsanlarda kalın miyelinli liflerde relatif refraktör dönem tipik olarak 3 ms sürer. Yine de, voltaj bağımlı Na kanallarının fonksiyonu nedeni ile membran potansiyeli depolarize olduğunda refraktör dönem artar (122).

Refraktör dönemi takiben aksonun uyarılabilirliğinin arttığı yüksek duyarlı (superexcitabl) dönem başlar. Yüksek duyarlılık temel olarak bir uyarıyı takiben depolarizan bir afterpotansiyelin neden olduğu değişiklikleri yansıtır. Miyelinli aksonlarda, depolarizan afterpotansiyeller, uyarı iletimini takiben internoddaki kapasitatif şarj nedeniyle internodal membrandan kaynaklanan pasif depolarizasyona bağlıdır (122).

Yüksek duyarlı dönemi takiben uyarılmanın azalmış olduğu bir dönem meydana gelir ve düşük duyarlı (subexcitabl) dönem olarak adlandırılır. Uyarılabilirliğin istirahat

düzeyine nihai dönüşünden önce görülür. Noddaki yavaş K kanalları, uyarı süresince depolarizasyon sonucu aktive olurlar, düşük duyarlılık dönemi boyunca hiperpolarizasyona neden olurlar (122).

Yüksek duyarlı dönem, ortalama 20 ms'ye kadar uzayabilir. Düşük duyarlı dönem supramaksimal uyarımdan 20 ms sonra başlar ve aksonal membran 100 ms kadar süren bir dönemde hiperpolarize olur (115).



Şekil 2.16. Toparlanma döngüsü. Supramaksimal bir uyarım sonrası aksonun membran potansiyelinin gösterdiği salınım gözlenmektedir.

2.4.3. Diyabetik polinöropatide periferik sinir aksonal uyarılabilirlik değişiklikleri

Daha önce yapılan in vitro çalışmalarda, diyabetik nöropati patofizyolojisinde, aksonal Na^+/K^+ pompası disfonksiyonu ve nodal Na^+ iletimi azalması saptanmıştır (129-132). İyon kanal fonksiyonlarındaki kronik değişikliklerin, aksonun ölümü ile sonlanan süreci başlattığı bilinmektedir (133). Aksonal uyarılabilirlik teknikleri ile aksonal iyon kanallarındaki fonksiyon bozukluğu ve diyabetik hastalarda kronik nöropati gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır (5,6,134,135,136). Diyabetik polinöropati hastalarında aksonal uyarılabilirlik çalışmaları, hayvan çalışmalarında elde edilen bulgular ile benzer olarak belirgin anormallikler göstermiştir (6,134,135).

Aksonal güç-süre zaman sabiti, aksonal uyarılabilirliğin bir ölçüsüdür ve kısmen persistan Na^+ iletkenliğinden etkilenir (127). Diyabetik sinirlerde, trans-aksonal Na^+

gradientindeki değişikliklerin bir sonucu olarak, persistan Na^+ iletkenliğindeki değişiklikleri anlamak için güç-süre zaman sabiti ölçümüne dayanan çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları, güç-süre zaman sabitinin glisemik kontrolden etkilendiğini göstermiştir. Güç-süre zaman sabiti, genellikle diyabetik sinirlerde normallerden daha uzun bulunmuştur (4,5), yine de hiperglisemi sırasında paradoksal kısalmış değerler tanımlanmıştır. Kontrolsüz hiperglisemide kısa değerlerin gösterilmesi, membran potansiyelinin değişmesine, pasif membran özelliklerindeki değişikliklere, persistan Na^+ iletkenliğindeki azalmaya bağlanmıştır (5). Persistan Na^+ iletkenliğinin artması nedeni ile güç-süre zaman sabitinin uzaması olasıdır, membran potansiyelindeki ve pasif membran özelliklerindeki değişiklikler de buna katkıda bulunur (134).

Yapılan bir çalışmada (6) evre 2 ve 3 diyabetik nöropatili olgularda bileşik kas aksiyon potansiyellerinde düşme ve motor latanslarında uzama saptanmıştır. Diyabetik olgularda normallere göre eşik ve reobaz daha yüksek bulunmuş, depolarizan ve hiperpolarizan yönlerde eşik elektrotonusta düşme saptanmıştır. Aksonal zaman sabitinde azalma görölmüştür. Bu parametrelerdeki düşük değerler aksonal depolarizasyonda beklenenin tersidir (137). Depolarizasyonun tipik olarak refraktörlük ve güç-süre zaman sabitinde artışa neden olduğu daha önce yapılan çalışmalarda görölmüştür (122).

Aynı çalışmada diyabetik nöropatinin şiddeti, uyarılabilirlik parametrelerinden özellikle eşik elektrotonustaki değişikliklerle korele bulunmuştur. Evre 3 nöropatili olgularda membran depolarizasyonundaki daha fazla değişiklikle uyumlu olarak, TEd (90-100) ms'de değişiklikler daha fazla bulunmuştur. Özellikle TEd (90-100) ms intervalinde düşme olması istirahat membran potansiyelinin sensitif bir göstergesidir ve membran depolarizasyonu için destekleyici bilgi sağlamaktadır. Bu çalışmadaki eşik elektrotonustaki değişiklikler membran depolarizasyonu ve sinir iskemisinde görölen değişikliklerle benzer bulunmuştur. Sinir iskemisinin, intra-aksonal Na^+ konsantrasyonunda artışa neden olan Na^+/K^+ pompa fonksiyonunda bozukluk ile membran depolarizasyonu oluşturarak aksonal membran potansiyelini değiştirdiği bilinmektedir. İn vitro çalışmalarda, Na^+/K^+ pompa fonksiyonundaki anormalliklerin sinir iskemisinden çok C-peptid eksikliği ve yüksek glukoz düzeylerinin biyokimyasal sonuçları ile ilişkili poliol yolağının metabolitlerine bağli olduğu ileri sürölmektedir. Diyabetik nöropatili olgularda tek impulsu takiben toparlanma eğrisinde de değişiklikler gösterilmiştir. Refraktörlük, relatif refraktör dönem süresi, supereksitabilite ve geç subeksitabilitede düşme bulunmuştur. Diyabetik nöropatili olgularda toparlanma

eğrisinde gözlenen bu değişiklikler Na^+ iletkenliğindeki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda, bu çalışmadaki diyabetik nöropatide görülenin tersine, refraktörlüğün iskemi uygulayarak veya direk depolarizan akım uygulayarak arttığı gösterilmiştir. Dolayısıyla bu parametrelerdeki değişikliğin nedeninin membran depolarizasyonu gibi görünmediği yorumu yapılmıştır. (6,137).

Diyabetik nöropatide aktivite-bağımlı değişikliklerle ilgili bir çalışmada, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, aktivitenin ardından eşikte azalmış değişkenlik gösterilmiştir. Ayrıca bazalde refraktörlükte belirgin düşüklük gösteren diyabetik nöropatili hastalarda maksimal motor amplitüdde kontraksiyon sonrası azalma gözlenmiştir. Bu, aktivite bağımlı iletim bozukluğu ile uyumludur. Bu bulgular, diyabetik nöropatide Na^+/K^+ pompası disfonksiyonu ve değişen Na^+ iletkenliği arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan, bu anormallikler nöropatisi olan diyabetik hastalarla sınırlı olup, nöropatisi olmayan diyabetik hastalarda görülmemiştir. Bu tür değişikliklerin, yalnızca hipergliseminin kendisinin bir sonucu olmadığını, daha çok aksonal membranda meydana gelen spesifik fiziksel değişikliklerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir (135).

Sıkı glisemik kontrolün yapıldığı diyabetik nöropatili hastalarda uyarılabilirlikte hızlı gelişmeler olduğu gösterilmiştir. Özellikle 4 hafta içinde yoğun insülin tedavisi ile artmış nodal Na^+ iletkenliği ile Na^+ kanal bağımlı aksonal uyarılabilirlik parametrelerinde önemli düzeltilmeler kaydedilmiştir. Bu olgularda sinir ileti hızlarında anlamlı düzelme, aksonal zaman sabitinde uzama, refraktörlükte artış ve refraktör dönemde uzama görülmüştür. Bu da, sıkı glisemik kontrolün trans-aksonal Na^+ gradientinde düzelme sağladığını düşündürmüştür (134).

DM'de K^+ iletkenliği ve glisemik kontrolün ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, diyabetik olgularda, toparlanma eğrisinde yüksek supernormalite (paranodal hızlı K^+ kanalları), daha düşük geç subnormalite (nodal yavaş K^+ iletkenliğinde azalma), eşik elektrotonusta depolarizan akımlarda daha az eşik değişiklikleri ve akım/eşik ilişkisinde depolarizan ve hiperpolarizan akımlarda daha düşük eşik değişiklikleri (internodal yavaş K^+ iletkenliğinde artma) saptanmıştır. Ayrıca diyabetiklerde supernormalitenin ve geç subnormalitenin glisemik kontrolden büyük ölçüde etkilendiği bulunmuştur. Ancak eşik elektrotonus ve akım/eşik ilişkisi hiperglisemi ile anlamlı ölçüde değişmemiştir. Bu bulgular, DM'de aksonal özelliklerdeki değişikliklerin nodlarda ve internodlarda benzer olmadığını düşündürmektedir. Hipergliseminin azalmış membran

K^+ gradiyenti ve K^+ kanal disfonksiyonuna bağılı olarak K^+ iletimini azalttığı, demiyelinizasyon gibi yapısal değişikliklerin ise internodal K^+ iletimini etkilediğı düşünölmektedir (136,137).

İnternodal K^+ kanalları ile ilişkili içeri doğrultma değerlendirilmesinde eşik elektrotonus ve akım/eşik ilişkisinin glisemik kontrolden etkilendiğı gösterilmiştir. Eşik elektrotonus, K^+ iletkenliğindeki değişikliklere hassastır. Diyabetik sinirlerde azalmış trans-aksonal K^+ gradienti ve demiyelinizasyon nedeni ile değişmiş miyelin direnci gibi birçok faktör internodal K^+ akımını etkileyebileceğı için eşik elektrotonus ve akım/eşik ilişkisindeki değişikliklerin az olduğı düşünölmüştür. Akım/eşik ilişkisi diyabetiklerde artmış içeri doğrultmayı düşöndürmüştür (136,137).

Nöropatili ve nöropatisiz tip 2 DM'li olgularda uyarılabilirlik parametrelerinde nöropati derecesi ile korele progresif değişiklikler saptanmıştır. Uzun dönem persistan Na^+/K^+ pompa disfonksiyonunun yapısal bozukluklara neden olabileceğı ve aksonu nörovasküler ve iskemik değişikliklere daha hassas hale getirebileceğı yorumu yapılmıştır (137,138).

Nöropatisi olmayan tip 1 DM'li olgularda hiperpolarizan ve depolarizan eşik elektrotonusta düşme ve membran depolarizasyonu ile uyumlu olarak relatif refraktör dönemde uzama, supereksitabilite azalma bulunmuştur. Bu bulgular klinik olarak nöropati gelişmemiş tip 1 DM'li olgularda aksonal fonksiyon değişikliği olduğunu göstermiştir ve bu bulguların, geri dönüşümsüz nöropati oluşmadan önce müdahale edilebilecek ve potansiyel olarak akson membran disfonksiyonunu geri döndürecek pencere dönemine işaret ettiğı düşünölmüştür (137,139).

Sağlıklı olgularda iskemi, Na^+/K^+ pompa inhibisyonu ve bunun sonucunda oluşan ekstrasellüler K^+ iyonu artışına bağılı olarak membran depolarizasyonu oluşturur. İskemi sırasında iletim hızında düşme ve refraktörlükte artma, supernormalitede azalma, reobazda düşme ve güç-süre zaman sabitinde artma tespit edilmiştir (7,137). DM'de iskemik direnç periferik sinirin önemli özelliklerinden birisidir ve sinirlerdeki anaerobik metabolizmaya bağılı substrat depolarında artışla ilişkilendirilmiştir (8). Sağlıklı olgularda, iskeminin ilk dakikalarında uyarılabilirlikte artma, 5 dakika sonra eşikte düşme ve postiskemik fazda eşikte belirgin artış gözlenirken diyabetik olgularda iskeminin ilk dakikalarında uyarılabilirlikte yine artış görülürken 5 dakika sonra eşikte daha az düşme ve postiskemik fazda eşikte hafif artış gözlenmiştir (8,137).

2.4.4. Hiperventilasyonun periferik sinirde aksonal uyarılabilirliğe etkisi

Sağlıklı olgularda hiperventilasyon sırasında duysal ve motor aksonlarda eşik ve reobazda düşme gözlenirken güç-süre zaman sabiti anlamlı düzeyde artar. Refraktörlükte az oranda artış gözlenir, supernormalite ise değişmez. Birçok sağlıklı olgu, hiperventilasyon sırasında pareteziler yaşamaktadır, çoğunda kas seyirmesi ve fasikülasyon görülmektedir (7).

Hiperventilasyonun farklı Na^+ kanallarında farklı etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı bireylerde eşikteki ve reobazdaki düşme ve güç-süre zaman sabitindeki artış hiperventilasyonun persistan Na^+ kanallarını aktive ettiğini düşündürmektedir. Hiperventilasyon sırasında iletim hızında ve refraktörlükte değişiklik olmaması ise transient Na^+ kanallarının nispeten etkilenmediğini düşündürmüştür. Nodal persistan Na^+ kanallarının Na^+ iyonlarına karşı geçirgenliği H^+ iyonlarının konsantrasyonu ile ilişkilidir. pH arttığında, Na^+ akımı artmaktadır. Alkolozun sonucu olarak aksonal uyarılabilirlik artmakta ve güç-süre zaman sabiti uzamaktadır (9). Bu bulgularla uyumlu olarak Yerdelen ve arkadaşları, 20 dakika hiperventilasyon sonrası normal olgularda güç-süre zaman sabitinde artış tespit etmişler, diyabetik polinöropatili olgularda ise güç-süre zaman sabitinde anlamlı değişiklik saptamamışlardır. Ayrıca klinik olarak da diyabetik polinöropatili olgularda hiperventilasyona direnç olduğu görülmüştür. Bu da, glisemik kontrolün iyi olmadığı diyabetik olgularda hiperventilasyona direnç olabileceğinin mümkün olduğunu düşündürmüştür (1).

Diyabetiklerde hiperventilasyona direncin mekanizması belirsizdir. Alkolozda nodal Na^+ kanallarının duyarlılığında bir değişiklik olduğu kanısına varılmıştır. Ayrıca diyabetik hastalarda Na^+/K^+ pompasındaki disfonksiyona bağlı olarak aksonal membrandan Na^+ gradiyentinin azalması da başka bir faktör olarak öne sürülmüştür (1).

Hiperventilasyonla meydana gelen parestezi ve fasikülasyonlar, iyonize kalsiyumun (Ca^{2+}) azalmasına ve arteriyel pH'nın artışına bağlanmıştır (7,9,140). Yine de, Stauer ve arkadaşları, 5 dakika hiperventilasyonun çoğu olguda parestezi ve karpopedal spazm oluşturmak için yeterli olduğunu, arteriyel pH'da artışa neden olduğunu (7.39 ± 0.02 'den 7.75 ± 0.045 'e), fakat serum iyonize Ca^{2+} da anlamlı değişiklik olmadığını raporlamıştır (141). Bu gözlemler, duysal nöronlarda persistan Na^+ kanallarının protonlarla bloke edilmesi için oldukça hassas olmasıyla açıklanmaktadır.

pH 7'de yarı bloke olmakta, pH'da 7.3'den 7.6'ya küçük bir kayma, persistan Na akımında %20'lik bir artış için yeterli olmaktadır.

Bu nedenle, iyonize Ca^{2+} 'daki değişiklik yerine, pH'daki değişikliğin, hiperventilasyon kaynaklı ektopik aktivite için ana etken olduğu öne sürülmüştür (9).

Hiperventilasyon sırasında K^+ kanallarının relatif olarak etkilenmediği, hiperventilasyonun eşik kanalları üzerinde oldukça selektif bir etkisi olduğu düşünülmektedir (7).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklem

Çalışmaya 2011-2014 yılları arası üç yıllık süre içerisinde Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğine çalışma yürütücüsünün mesai saatleri içerisinde çeşitli nedenlerle başvuran Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı ile izlenen hastalar ile hiçbir yakınması olmayan ve nörolojik muayenesi normal olan gönüllüler kabul edilmiştir. Diabetes Mellitus'u olan hastalar elektrofizyolojik inceleme sonucuna göre polinöropatisi olan ve olmayan olmak üzere 2 (iki) gruba ayrılmıştır. Kontrol ve hasta gruplarında olgu sayısı, kadın ve erkek sayısı, olguların yaşları benzer tutulmuştur. Bu çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30.05.2011 tarihli 203 karar numaralı etik kurul onayı alınmıştır.

3.1.1. Dahil edilme kriterleri

Çalışmaya katılmayı kabul eden, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğinde Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı ile izlenen, çeşitli nedenlerle Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniğine başvuran, elektrofizyolojik inceleme sonucuna göre duysal ve motor etkilenmesi olan simetrik distal ağırlıklı polinöropatisi olan veya polinöropatisi olmayan, 18 yaşından büyük hastalar dahil edildi. Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak aydınlatılmış onam formunu dolduran, polinöropati nedeni olabilecek herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, nörolojik muayenesi normal olan, hasta grupları ile benzer yaşta ve sayıda gönüllü çalışmanın kontrol grubunu oluşturmak üzere değerlendirildi.

3.1.2. Hariç tutulma kriterleri

Hasta grupları için Tip 2 Diabetes Mellitus tanısı olsa da polinöropatiye yol açabilecek malignite, bağ dokusu hastalığı gibi sistemik hastalığı olanlar, solda orta ve üzeri düzeyde karpal tünel sendromu olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Polinöropatisi olanlar içinde saf duysal olanlar, mononöritis multipleks olanlar ve küçük lif nöropatisi olanlar çalışmadan hariç tutuldu. Kontrol grubu için yaşı hasta grubu ile benzer olmayanlar, polinöropati yapabilecek herhangi bir sistemik hastalığı olanlar, kronik

böbrek yetmezliği olanlar ile polinöropati yapabilecek madde ya da ilaç kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Çalışmanın Seyri

Çalışmanın dahil edilme kriterlerine uyan ve aydınlatılmış onam formunu imzalayan tüm olguların çalışma öncesinde nörolojik muayeneleri yapıldı. Açlık kan şekeri ve HBA1C için venöz kan alınıp merkez laboratuvarında ölçümleri yapıldı ve laboratuvarın normal değerleri bu çalışmada da normal olarak kabul edildi (Tablo 3.1). Hastaların kullandığı tüm ilaçlar kaydedildi. Diyabetik hastalar çalışma öncesinde diyabet regülasyonu için kullandıkları tüm ilaçlarını kullandılar ancak çalışma öncesinde nöropatik ağrı ve benzeri duysal semptomlara yönelik kullandıkları ilaçları almadılar. Hastalar çalışmaya poliklinik kontrolleri için hastaneye başvurdıkları dönemde alındı.

Tablo 3.1. Laboratuvar tetkiklerinin normal değerleri.

Tetkik	Referans Aralığı
Açlık kan şekeri (mg/dL)	74 – 106
HBA1C (%)	4,8 - 5,9

3.2.1. Klinik değerlendirme

Diyabetik grup nörolojik olarak ayrıca değerlendirildi. Hastaların duysal yakınmaları sorgulandı. Duysal yakınması olan ve DTR'leri azalan veya alınmayan, distal ağırlıklı duysal ve/veya motor muayene bulguları olanlar klinik bulgularla polinöropati olarak kabul edildi.

3.2.2. Elektrofizyolojik değerlendirme

Elektrofizyolojik incelemelerde “Medelec, Synergy EMG” cihazı kullanıldı. Normal ve diyabetik olguların duysal ve motor ileti hızları, duysal ve motor amplitüdlere, duyu ve motor distal latansları elektronörografi ile değerlendirildi.

Duysal ileti çalışmalarında:

1. Üst ekstremitede el bileğinden uyarı ile tek taraflı sol 2. parmaktan kayıtle median sinir, sol 5. parmaktan kayıtle ulnar sinir duysal yanıt distal latansları, duysal aksiyon potansiyeli amplitüdleri, duyu ileti hızları ölçüldü.
2. Alt ekstremitelerde her iki sural sinir kruristen kayıt elektroduna yaklaşık olarak 12 cm uzaklıktan uyarıldı, dış malleolden kayıt yapıldı. Olguların duyu distal latansları, duysal aksiyon potansiyeli amplitüdleri ve duyu ileti hızları ölçüldü.

Motor ileti çalışmalarında:

1. Üst ekstremitede tek taraflı sol median sinir bilek ve dirsekten uyarılarak abductor pollicis brevis kasından bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) kaydedildi. Sol ulnar sinir bilek ve dirsekten uyarılarak abductor digiti minimi kasından BKAP kaydedildi. Median ve ulnar sinirin motor distal latansları, BKAP amplitüdleri ve motor ileti hızları ölçüldü.
2. Alt ekstremitede iki yanlı tibial sinir iç malleolden ve diz arkasından uyarılarak abduktor hallusis kasından BKAP kaydedildi. Tibial sinir motor distal latansları, BKAP amplitüdleri ve motor ileti hızları ölçüldü.

Refleks yanıt çalışmalarında:

1. Üst ekstremitede sol median sinir ve sol ulnar sinir F yanıtı latansları kaydedildi.
2. Alt ekstremitede tek yanlı tibial sinir F yanıtı latansları kaydedildi.

İleti hızları, latanslar ve amplitüdler için laboratuvarın rutin çalışmalarda kullandığı normal değerler dikkate alındı (Tablo 3.2). Duysal ve motor ileti çalışmalarında “latans”, “başlangıç latansı” olarak ölçüldü. Polinöropati tanısı, iki veya daha fazla duysal ve iki veya daha fazla motor sinire ait patolojik sınırdaki ileti hızı ve amplitüd değerlerinin varlığında konuldu. Hasta grubu polinöropatisi olanlar ve olmayanlar olmak üzere ikiye ayrıldı.

Tablo 3.2. Normal bireylerde duysal ve motor iletim değerleri.

Duysal Sinir İletim Değerleri			
<i>Sinir</i>	<i>Duysal ileti hızı (m/sn)</i>	<i>Duyu latansı (ms)</i>	<i>DSAP amplitüdü (μV)</i>
Median	≥ 40	$\leq 3,5$	≥ 15
Ulnar	≥ 40	$\leq 3,1$	≥ 15
Sural	≥ 40	$\leq 4,4$	≥ 5
Motor Sinir İletim Değerleri			
<i>Sinir</i>	<i>Motor ileti hızı (m/sn)</i>	<i>Motor distal latansı (ms)</i>	<i>BKAP amplitüdü (mV)</i>
Median	≥ 50	$\leq 4,2$	≥ 4
Ulnar	≥ 50	$\leq 3,4$	≥ 4
Sural	≥ 40	$\leq 5,8$	≥ 4
F Yanıtları Minimum Latansı			
Median F yanıtları minimum latansı (ms)		$\leq 31,4$	
Ulnar F yanıtları minimum latansı (ms)		$\leq 33,5$	
Tibial F yanıtları minimum latansı (ms)		≤ 56	

3.2.3. Aksonal uyarılabilirliğin eşik izleme (Threshold tracking) ile değerlendirilmesi

Çalışma sırasında olgular rahat bir koltukta oturtuldu ve normal oda ısısında çalışıldı. Bilek iç yüzünden ekstremitte ısısı çalışma boyunca elektronik ısı ölçer ile izlendi. Ekstremitte sıcaklığı 30-32 derece arasında tutuldu. Motor sinir aksonal uyarılabilirlik çalışması sol üst ekstremiteden yapıldı. Katod APB kasının göbeğine, referans elektrod ise 3 cm distalinde eklem üzerine yerleştirildi. Sol median sinir bilekten yüzeysel disk elektrotlarla katot bilekte median sinir üzerinde bilek çizgisinin yaklaşık 3 cm. proksimalinde, anot ise yaklaşık 10 cm proksimalde ve lateralde, sinir trasesi dışında olacak şekilde uyarıldı ve abductor pollicis brevis kasından yüzeysel elektrotlarla birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) kaydedildi (Şekil 3.1).

Kayıtlar, laboratuvarımızda kullandığımız Nihon Kohden Neuropack 8 MEB-4200K EMG cihazı ile kanal 1'den MCV içinde, duyarlılığı 2 mV/diV, 3 kHz-2Hz frekans aralığında kaydedildi. EMG cihazının amplifikatörü aracılığı ile analog çıktı olarak NI USB – 6221 A/D (analog/dijital) kart aracılığı ile QTRAC programına aktarıldı. Analog sinyal kayıtların güzelleştirilmesi için gürültü temizleyicisinden geçirildi. Amplifikatörden gelen sinyal ile bilgisayar tarafından uyarım süresi ve şiddeti değiştirilebilen bir stimülatöre ait bilgi, yazılım tarafından değerlendirilebileceği bir

bilgisayara aktarıldı. Uyarım için QTRAC-S kullanıldı (Şekil 3.1). Yazılım içinde çeşitli alternatif kayıtlar mevcuttu ancak tüm olgulara “Kısa TROND” protokolü uygulandı. Bu protokolde, önce uyarım-yanıt kayıtlaması yapıldı ve bu eğrideki supramaksimal yanıtın %50’si hedef amplitüd olarak eşik izleme çalışmasında kullanıldı.

Aksonal uyarılabilirlik çalışmasında kaydedilen motor yanıtın latansı “pik latans” olarak ölçüldü.



Şekil 3.1. Aksonal uyarılabilirliğin eşik izleme yöntemi ile kaydedilmesi.

Aksonal güç-süre zaman sabiti (SDTC) ve reobazı hesaplamak için dört veya beş farklı süreli uyarım (0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0 ms) ile yanıtın elde edildiği akım süreleri bulundu ve bunlardan yararlanılarak SDTC bulundu.

Eşik elektrotonus için 100 ms süreli eşğin %40’ı düzeyinde depolarizan akımlar ile yine 100 ms süreli eşğin %40’ı düzeyinde hiperpolarizan akımlar sırasındaki eşik değişiklikleri incelendi. Sırayla üç uyarım bileşeni kullanıldı; önce tek başına test uyarımı, depolarizan akımla test uyarımı ve hiperpolarizan akımla birlikte test uyarımı uygulandı. Depolarizan ve hiperpolarizan akımın uygulandığı 100 ms, yaklaşık 10 ms öncesi ve yaklaşık 100 ms sonrası içeren bir pencerede eşikteki değişim değerlendirildi.

Protokolün son bölümünde ise aksonal toparlanma özellikleri değerlendirildi. Toparlanma eğrisinin elde edilmesinde supramaksimal koşullandırıcı uyarım kullanıldı. Aksonun uyarılabilirliğindeki değişim 18 farklı koşullandırıcı aralıkta yapıldı. Aralıklar geometrik bir ölçekte 2 msn'den başlayıp 200 msn'de sona ermektedir.

Tüm kayıt yaklaşık olarak 15-20 dakika kadar sürdü. Bu kayıt sonlandırıldıktan sonra QTRAC-P aracılığı ile uyarılabilirlik ölçütleri değerlendirildi.

3.2.4. Hiperventilasyon manevrası

Normal ve diyabetik olguların yukarıda tanımlanan kayıtları yapıldıktan sonra her olgudan ayrı ayrı aksonal uyarılabilirlik çalışmalarındaki literatüre uyumlu bir şekilde 25 dakika istemli derin hiperventilasyon yapması istendi. HPV yapan kişi, çalışma yürütücüsü tarafından kontrol altında tutuldu ve HPV'nin devamı konusunda sürekli uyarıldı.

Hiperventilasyon öncesinde tüm olgulardan venöz kan alındı, alınan venöz kan heparinlenmiş enjektöre aktarılarak “cobas b 221” cihazında kan gazı otomatik olarak ölçüldü. Kan pH, pO₂, pCO₂ ve anlık kan şekeri değerleri kaydedildi.

Hiperventilasyonun 15. dakikasında aksonal uyarılabilirlik çalışmasına yukarıda tanımlandığı şekilde tekrar başlandı. Eşik elektrotonusa ait bulguların kaydı, kısa TROND protokolünün yaklaşık olarak 5. dakikasına denk gelmesi nedeni ile hiperventilasyonun 20. dakikasında olgulardan tekrar venöz kan alınarak kan pH, pO₂ ve pCO₂ değerleri kaydedildi.

Hiperventilasyon öncesinde ve sonrasında “hiperventilasyona bağlı yakınma skoru” değerlendirildi (Tablo 3.3) ve değerlendirmeye göre puan verildi.

Tablo 3.3. Hiperventilasyona bağlı yakınma skoru (1).

0	Yakınma yok
1	Çok hafif duysal semptomlar
2	Hafif duysal semptomlar
3	Orta düzeyde duysal semptomlar ve fasikülasyon
4	Belirgin duysal bulgular ve fasikülasyon
5	Dayanılmayan duysal yakınmalar, fasikülasyon ve karpopedal spazm

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın ilk temel noktası, diyabetin ve diyabetik polinöropatinin aksonal uyarılabilirlik üzerine etkisinin değerlendirilmesidir. Çalışmanın ikinci temel noktası ise üç grupta hiperventilasyon öncesi ve sonrası hiperventilasyona bağlı yakınma skorunun ve aksonal uyarılabilirlik göstergelerinin karşılaştırılmasıdır. Bu nedenle hiperventilasyon öncesi ve sonrası iki eş arasındaki farkın önemlilik testi için “Paired-t test” kullanıldı. 3 grubun karşılaştırılması “Anova testi” kullanılarak yapıldı. Kontrollerle DM olup PNP’si olmayanların ve DM olup PNP’si olanların ayrı ayrı karşılaştırılması ise “t-test” ve gerektiğinde Welch testi kullanılarak yapıldı. $p \leq 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Tanımlayıcı Özellikleri

Çalışmada toplam 38'i kadın (%54,2) olmak üzere 70 olgu incelendi. DM'li olgulardan 11 kadın olgunun distal simetrik sensorimotor polinöropati zemininde ağır derecede karpal tünel sendromu olduğu için sol median sinirden TROND protokolü ile aksonal uyarılabilirlik çalışması yapılamadı. DM'li 3 erkek olgunun HPV öncesi ve sonrası aksonal uyarılabilirlik çalışması yapılmasına rağmen duysal aksonal polinöropatisi olduğu için istatistiksel analizlere alınmadı. DM'li 3 olguda (1 kadın polinöropatisi olmayan, 1 kadın ve 1 erkek polinöropatisi olan) TROND protokolünde aksonal zaman sabiti hesaplanırken yüksek stimulus gerektirdiği için çalışma tamamlanamadı. Kontrol grubunda ise 6 olgunun (3 kadın, 3 erkek) sol median sinirden HPV öncesi ve sonrası duysal aksonal uyarılabilirlik çalışması yapılmasına rağmen, teknik nedenlerle DM'li grupta duysal aksonal uyarılabilirlik çalışması yapılamadığından bu normal olgular da çalışma dışı bırakıldı. Bu nedenle çalışmada sol median sinirden sadece motor aksonal uyarılabilirlik çalışması gerçekleştirildi.

Çalışmaya 25'i erkek (%53,1) olmak üzere toplam 47 olgu alındı. Olgular, kontrol grubu, DM'li olup polinöropatisi olmayan ve DM'li olup polinöropatisi olan grup olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubunda 15 olgu (8 kadın, 7 erkek), DM'li olup polinöropatisi olmayan grupta 17 olgu (8 kadın, 9 erkek), DM'li olup polinöropatisi olan grupta ise 15 olgu (6 kadın, 9 erkek) incelendi. Gruplar arasında kadın-erkek sayıları benzerdi (Tablo 4.1).

Kontrol grubunun yaş ortalaması $52,47 \pm 9,38$, DM'li PNP'si olmayan grubun yaş ortalaması $55,65 \pm 9,99$, DM'li PNP'si olan grubun yaş ortalaması ise $60,80 \pm 5,52$ idi (Tablo 4.1). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DM'li PNP'si olan grubun yaş ortalaması anlamlı derecede yüksekti ($p=0,01$). DM'li olup PNP'si olmayan grubun yaş ortalaması ise kontrol grubu ile benzerlik gösteriyordu ($p=0,36$).

Açlık kan şekeri (AKŞ) değerleri ortalaması kontrol grubunda $93,00 \pm 8,14$ mg/dL, DM'li PNP'si olmayan grupta $116,53 \pm 38,08$ mg/dL, DM'li PNP'si olan grupta ise $174,93 \pm 83,98$ mg/dL idi. Kontrol grubu ile kıyaslandığında açlık kan şekeri değerleri hem DM'li PNP'si olmayan grupta ($p=0,02$) hem de DM'li PNP'si olan grupta ($p=0,00$) anlamlı düzeyde yüksekti (Tablo 4.1).

Kontrol grubunun HBA1C değerleri ortalaması $5,39 \pm 0,4$ iken, DM’li PNP’si olmayan grubun $6,02 \pm 0,61$, DM’li PNP’si olan grubun ise $8,30 \pm 1,70$ idi ve kontrol grubu ile kıyaslandığında HBA1C değerleri ortalaması DM’li PNP’si olmayan grupta ($p=0,00$) ve DM’li PNP’si olan grupta ($p=0,00$) anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Olguların tanımlayıcı özellikleri.

Tanımlayıcı Özellik	Kontrol ort $\pm$ ss	DM PNP(-) ort $\pm$ ss	p Değeri kontrol- DM PNP(-)	DM PNP(+) ort $\pm$ ss	p Değeri kontrol-DM PNP (+)
K/E	8/7	8/9	0,73	6/9	0,48
Yaş (yıl)	52,47 $\pm$ 9,38	55,65 $\pm$ 9,99	0,36	60,80 $\pm$ 5,52	0,01
AKŞ (mg/dL)	93,00 $\pm$ 8,14	116,53 $\pm$ 38,08	0,02	174,93 $\pm$ 83,98	0,00
HBA1C (%)	5,39 $\pm$ 0,41	6,02 $\pm$ 0,61	0,00	8,30 $\pm$ 1,70	0,00

ort: ortalama, ss: standart sapma, $p \leq 0,05$ anlamlı

4.2. DM’li Olguların Hastalık ve Tedavi ile İlgili Özellikleri

DM’li olup PNP’si olmayanların hastalık süresi ortalaması $9,06 \pm 6,47$ yıl, DM’li olup PNP’si olanların ise hastalık süresi ortalaması $18,13 \pm 10,63$ yıldır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,00$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. DM’li olguların hastalık süreleri.

Hastalık Özelliği	DM PNP (-) ort $\pm$ ss	DM PNP (+) ort $\pm$ ss	p Değeri
Hastalık süresi (yıl)	9,06 $\pm$ 6,47	18,13 $\pm$ 10,63	0,00

ort: ortalama, ss: standart sapma, $p \leq 0,05$ anlamlı

Hastaların hepsi, ya sadece en az bir OAD, ya sadece insülin veya OAD ve insülin tedavisini birlikte almaktaydılar. Tüm diyabetik hastaların tedavi özelliklerine bakıldığında; DM’li PNP’si olmayan grupta, 14 olgu (%43,75) sadece en az bir OAD, 1 olgu (%3,125) sadece insülin, 2 olgu (%6,25) ise hem OAD hem de insülin tedavisi almaktaydı. DM’li PNP’si olan grupta ise, 4 olgu (%12,50) sadece en az bir OAD, 5 olgu (%15,625) sadece insülin, 6 olgu (%18,75) ise hem OAD hem de insülin tedavisi almaktaydı. Gruplar arasında tedavi farklılığı vardı ($p=0,006$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. DM’li olguların tedavi özellikleri.

Grup	Tedavi			Toplam	p Değeri
	<i>OAD alan</i>	<i>İnsülin alan</i>	<i>OAD+İnsülin alan</i>		
DM PNP (-)	14 (%43,75)	1(%3,125)	2 (%6,25)	17 (%53,125)	0,006
DM PNP (+)	4 (%12,50)	5 (%15,625)	6 (%18,75)	15 (46,875)	
Toplam	18 (%56,25)	6 (%18,75)	8 (%25)	32 (%100)	

Hastaların DM tedavisi için kullandığı oral antidiyabetikler; metformin, akarboz, pioglitazon ve sulfonilüre (glimepirid ve gliklazid) grubu ilaçlardı. Nöropatik ağrı gibi duysal semptomlar için ise gabapentin veya pregabalin kullanmaktaydılar.

Hastalar arasında, DM’li olup PNP’si olmayan grupta metformin kullanan 16 olgu (%50), akarboz kullanan 1 olgu (%3,125), pioglitazon kullanan 3 olgu (%9,375) ve sulfonilüre kullanan 5 olgu (%15,625) vardı. DM’li olup PNP’si olan grupta ise metformin kullanan 8 olgu (%25), akarboz kullanan 3 olgu (%9,375), pioglitazon kullanan 1 olgu (%3,125) ve sulfonilüre kullanan 3 olgu (%9,375) vardı.

Hastalar arasında toplam 5 olgu (%15,625) nöropatik ağrı gibi duysal semptomlara yönelik ilaç kullanmaktaydı. DM’li olup PNP’si olmayan grupta 1 olgu (%3,125) gabapentin ve 1 olgu (%3,125) pregabalin kullanırken, DM’li olup PNP’si olan grupta ise 3 olgu (%9,375) gabapentin kullanmaktaydı. Nöropatik ağrı tedavisi için Na kanal blokeri alan hasta yoktu.

4.3. Olguların Elektrofizyolojik Bulguları

Çalışmada 47 olguya polinöropati protokolünde sinir ileti çalışması yapıldı. Bu çalışma kapsamında tüm olguların duysal ileti çalışmasında; sol median, sol ulnar, bilateral sural sinir iletimlerine, motor ileti çalışmasında ise; sol median, sol ulnar, bilateral tibial sinir iletimlerine bakıldı.

Kontrol grubundaki 15 olgunun ve DM’li PNP’si olmayan 17 olgunun, duysal ileti çalışmasında; sol median, sol ulnar, bilateral sural DSAP amplitüdlere, duysal latansları ve duysal ileti hızları normal sınırlardaydı. DM’li PNP’si olmayan olguların sadece sol sural duysal ileti hızları ortalaması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek elde edildi (Tablo 4.4).

Bu çalışmada PNP'si olan gruptaki 15 olguda da duysal ve motor liflerin etkilendiği distal simetrik polinöropati olduğu gösterildi.

DM'li PNP'si olan grupta duysal ileti çalışmasında hiçbir olguda sağ sural duyu yanıtı elde edilemedi. Yalnızca 1 kadın olguda sol sural duyu elde edildi; bu olguda sol sural duysal ileti hızı 53,60 m/sn, sural duyu latansı 2,8 ms ve sol sural DSAP amplitüdü 8,8 μ V'tu. 13 olgunun sol median duyu yanıtı elde edildi, bu olguların sol median DSAP amplitüdüleri ortalaması 8,05 $\pm$ 3,39 μ V, sol median duyu latansları ortalaması 3,34 $\pm$ 0,50 ms ve sol median duysal ileti hızları ortalaması 44,55 $\pm$ 7,02 m/sn idi, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük elde edildi (p=0,00). 11 olgunun sol ulnar duysal yanıtı elde edildi; bu olguların sol ulnar DSAP amplitüdüleri ortalaması 8,27 $\pm$ 5,13 μ V, sol ulnar duyu latansları ortalaması 2,53 $\pm$ 0,21 ms ve sol ulnar duysal ileti hızları ortalaması 45,96 $\pm$ 3,68 m/sn idi, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük elde edildi (p=0,00) (Tablo 4.4).

PNP'li olguların motor ileti çalışmasında sağ tibial BKAP amplitüdüleri ortalaması 2,15 $\pm$ 1,52 mV, sağ tibial motor ileti hızları ortalaması 38,08 $\pm$ 5,18 m/sn idi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (p=0,00). Sağ tibial motor distal latansları ortalaması 5,65 $\pm$ 1,43 ms idi, istatistiksel olarak anlamlı bir uzama mevcuttu (p=0,01). PNP'li olguların sol tibial BKAP amplitüdüleri ortalaması 2,07 $\pm$ 1,40 mV, sol tibial motor ileti hızları ortalaması 35,17 $\pm$ 7,48 m/sn idi, istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,00). Sol tibial sol tibial motor distal latansları ortalaması 6,08 $\pm$ 2,01 ms idi ve istatistiksel olarak anlamlı bir uzama mevcuttu (p=0,01). Sol median BKAP amplitüdüleri ortalaması 7,28 $\pm$ 2,73 mV idi, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ufalmış elde edildi (p=0,03). Sol median motor distal latansları ortalaması 3,90 $\pm$ 0,59 ms ve sol median motor ileti hızları ortalaması 49,03 $\pm$ 4,17 m/sn idi; kontrol grubu ile kıyaslandığında sol median motor distal latansındaki uzama ve sol median motor ileti hızındaki yavaşlama istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,00). PNP'li olguların sol ulnar BKAP amplitüdüleri ortalaması 6,83 $\pm$ 3,06 mV, sol ulnar motor distal latansları ortalaması 2,93 $\pm$ 0,41 ms ve sol ulnar motor ileti hızları ortalaması 51,81 $\pm$ 4,46 m/sn idi ve bu 3 değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (p=0,00) (Tablo 4.4).

47 olgunun sol median, sol ulnar ve sağ veya sol tibial F yanıtları çalışması yapıldı. Kontrol grubu ve DM'li PNP'si olmayan grubun F yanıtları latansları ortalaması birbiri ile benzerdi (Tablo 4.4).

PNP'si olan grupta 11 olgunun tibial F yanıtları elde edildi ve bu olguların tibial F yanıtları latansları ortalaması $59,77 \pm 5,24$ ms idi. PNP'li olguların sol median F yanıtları latansları ortalaması $28,84 \pm 2,12$ ms, sol ulnar F yanıtları latansları ortalaması $30,61 \pm 2,29$ ms idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında median, ulnar ve tibial F yanıtları latansı anlamlı düzeyde uzundu ($p=0,00$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Olguların elektrofizyolojik özellikleri.

Elektrofizyolojik Özellikler	Kontroller		DM PNP (-)			DM PNP (+)		
	n	ort $\pm$ ss	n	ort $\pm$ ss	p değeri (NK ile)	n	ort $\pm$ ss	P değeri (NK ile)
Sağ sural duysal ileti hızı (m/sn)	15	57,32 $\pm$ 6,03	17	54,79 $\pm$ 5,97	0,24	0	yanıt yok	-
Sağ sural duyu latansı (ms)	15	2,37 $\pm$ 0,42	17	2,46 $\pm$ 0,39	0,57	0	yanıt yok	-
Sağ sural DSAP amplitüdü (μ v)	15	17,51 $\pm$ 5,94	17	16,23 $\pm$ 5,93	0,55	0	yanıt yok	-
Sol sural duysal ileti hızı (m/sn)	15	58,42 $\pm$ 8,22	17	52,87 $\pm$ 7,33	0,05	1	53,60	-
Sol sural duyu latansı (ms)	15	2,38 $\pm$ 0,39	17	2,56 $\pm$ 0,50	0,27	1	2,80	-
Sol sural DSAP amplitüdü (μ v)	15	21,68 $\pm$ 9,54	17	15,65 $\pm$ 8,99	0,08	1	8,80	-
Sol median duysal ileti hızı (m/sn)	15	57,89 $\pm$ 5,23	17	54,64 $\pm$ 8,30	0,19	13	44,55 $\pm$ 7,02	0,00
Sol median duyu latansı (ms)	15	2,54 $\pm$ 0,31	17	2,70 $\pm$ 0,47	0,27	13	3,34 $\pm$ 0,50	0,00
Sol median DSAP amplitüdü (μ v)	15	26,33 $\pm$ 10,75	17	23,69 $\pm$ 9,38	0,47	13	8,05 $\pm$ 3,39	0,00
Sol ulnar duysal ileti hızı (m/sn)	15	57,19 $\pm$ 6,40	17	55,41 $\pm$ 7,02	0,46	11	45,96 $\pm$ 3,68	0,00
Sol ulnar duyu latansı (ms)	15	2,20 $\pm$ 0,23	17	2,19 $\pm$ 0,25	0,92	11	2,53 $\pm$ 0,21	0,00
Sol ulnar DSAP amplitüdü (μ v)	15	24,92 $\pm$ 13,00	17	23,81 $\pm$ 7,36	0,77	11	8,27 $\pm$ 5,13	0,00
Sağ tibial motor ileti hızı (m/sn)	15	46,43 $\pm$ 4,34	17	47,17 $\pm$ 5,70	0,68	13	38,08 $\pm$ 5,18	0,00
Sağ tibial motor distal latansı (ms)	15	4,28 $\pm$ 0,85	17	4,19 $\pm$ 1,08	0,78	13	5,65 $\pm$ 1,43	0,01
Sağ tibial BKAP amplitüdü (mv)	15	8,17 $\pm$ 3,08	17	7,40 $\pm$ 2,81	0,47	13	2,15 $\pm$ 1,52	0,00
Sol tibial motor ileti hızı (m/sn)	15	48,51 $\pm$ 4,30	17	47,28 $\pm$ 5,53	0,48	12	35,17 $\pm$ 7,48	0,00
Sol tibial motor distal latansı (ms)	15	4,06 $\pm$ 0,67	17	3,99 $\pm$ 0,69	0,78	12	6,08 $\pm$ 2,01	0,01
Sol tibial BKAP amplitüdü (mv)	15	9,37 $\pm$ 4,22	17	9,18 $\pm$ 3,88	0,90	12	2,07 $\pm$ 1,40	0,00
Sol median motor ileti hızı (m/sn)	15	59,44 $\pm$ 4,66	17	57,94 $\pm$ 4,99	0,39	15	49,03 $\pm$ 4,17	0,00
Sol median motor distal latansı (ms)	15	3,11 $\pm$ 0,38	17	3,07 $\pm$ 0,33	0,76	15	3,90 $\pm$ 0,59	0,00
Sol median BKAP amplitüdü (mv)	15	9,37 $\pm$ 2,16	17	9,42 $\pm$ 2,28	0,94	15	7,28 $\pm$ 2,73	0,03
Sol ulnar motor ileti hızı (m/sn)	15	61,23 $\pm$ 6,05	17	59,45 $\pm$ 6,06	0,41	15	51,81 $\pm$ 4,46	0,00
Sol ulnar motor distal latansı (ms)	15	2,40 $\pm$ 0,36	17	2,44 $\pm$ 0,37	0,79	15	2,93 $\pm$ 0,41	0,00
Sol ulnar BKAP amplitüdü (mv)	15	10,51 $\pm$ 1,91	17	9,55 $\pm$ 2,29	0,21	15	6,83 $\pm$ 3,06	0,00
Tibial F yanıtı latansı (ms)	15	46,73 $\pm$ 4,84	17	47,42 $\pm$ 5,54	0,71	11	59,77 $\pm$ 5,24	0,00
Sol median F yanıtı latansı (ms)	15	26,50 $\pm$ 1,98	17	25,92 $\pm$ 1,72	0,38	15	28,84 $\pm$ 2,12	0,00
Sol ulnar F yanıtı latansı (ms)	15	25,94 $\pm$ 2,03	17	25,72 $\pm$ 2,47	0,78	15	30,61 $\pm$ 2,29	0,00

ort: ortalama, ss: standart sapma, NK: normal kontroller, n=olgu sayısı, $p \leq 0,05$ anlamlı

4.4. Olguların Aksonal Uyarılabilirlik Göstergeleri

4.4.1. Üç grubun hiperventilasyon öncesinde aksonal uyarılabilirlik göstergeleri

Çalışmada 3 grubun (kontroller, DM PNP'si olmayanlar, DM PNP'si olanlar) hiperventilasyon öncesi sol median sinirden eşik izleme yöntemi ile kısa TROND protokolü uygulanarak çalışılan aksonal uyarılabilirlik göstergeleri ve vücut sıcaklığı “Anova testi” ile karşılaştırıldı.

3 grup arasında supramaksimal yanıtın %50'si için gerekli olan uyarı şiddeti arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 4.5) (Şekil 4.1).

Hiperventilasyon öncesinde hastalarda özellikle de PNP'si olan grupta güç-süre zaman sabiti daha uzundu ancak 3 grup arasındaki fark anlamlı değildi (Tablo 4.5) (Şekil 4.2).

Eşik elektrotonusun depolarizan kısmında TEd (10-20 ms) intervalinde ($p=0,02$) ve TEd (peak) kısmında ($p=0,02$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (Tablo 4.5) (Şekil 4.3).

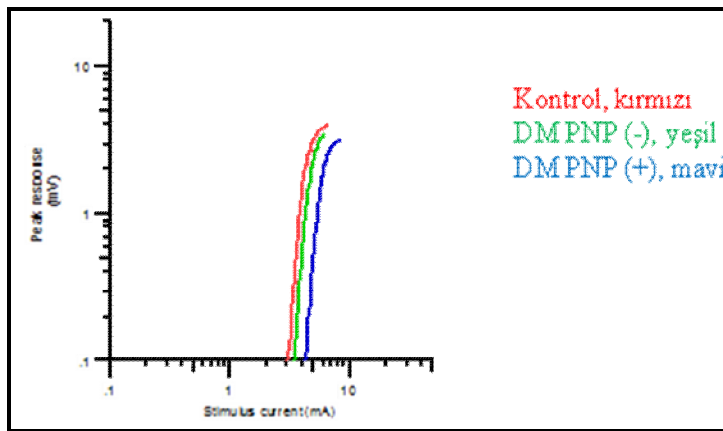
Toparlanma döngüsünde subnormalite yüzdesinde fark gözlenirken ($p=0,05$), supernormalitenin 5. ms'sindeki yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,01$) (Tablo 4.5) (Şekil 4.4).

Ayrıca olgular arasında motor yanıtların latansları arasında belirgin farklılık vardı (0,00) (Tablo 4.5), PNP'si olan grupta belirgin olarak daha uzundu.

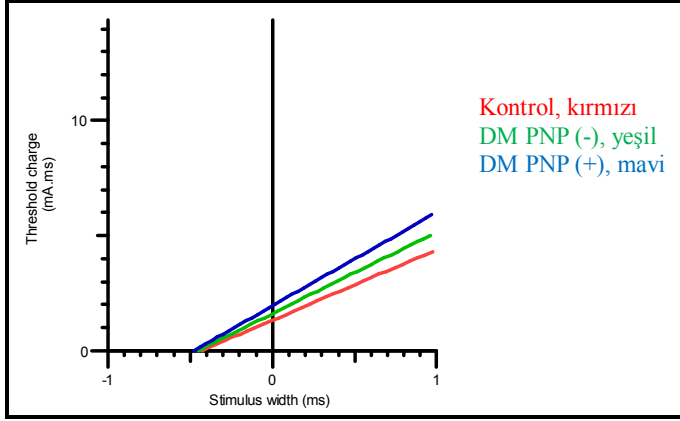
Tablo 4.5. Üç grubun hiperventilasyon öncesi aksonal uyarılabilirlik göstergeleri (Anova testi ile karşılaştırılması).

Aksonal Uyarılabilirlik Göstergeleri	Kontroller ort±sh	DM PNP (-) ort±sh	DM PNP (+) ort±sh	p Değeri Anova
Stimulus (mA) for 50% max response	4,627±2,123	5,363±3,240	6,293±2,321	0,11
Strength-duration\time constant (ms)	0,441±0,089	0,463±0,086	0,494±0,153	0,43
Rheobase (mA)	3,059±1,510	3,554±2,227	4,080±1,509	0,18
Stimulus-response\slope	4,587±2,011	5,256±1,147	4,984±1,624	0,23
Peak response\ (mV)	4,240±1,045	3,811±1,405	3,539±1,122	0,31
Temperature (C)	31,900±1,290	31,406±1,000	31,800±1,014	0,41
RRP (ms)	3,055±0,363	3,077±0,641	3,478±0,662	0,08
TEh(90-100ms)	-116,538±23,445	-116,587±21,145	-111,298±24,481	0,76
TEd(10-20ms)	68,249±4,924	67,391±6,288	62,105±7,943	0,02
Superexcitability (%)	-23,630±4,712	-21,654±6,603	-18,196±6,579	0,06
Subexcitability (%)	13,684±4,171	12,322±4,097	9,866±4,354	0,05
Latency (ms)	6,175±0,714	6,263±0,661	7,245±0,713	0,00
TEd(40-60ms)	52,795±4,934	49,868±5,136	47,798±6,836	0,06
TEd(90-100ms)	46,517±5,011	44,683±4,915	42,377±7,597	0,16
TEh(10-20ms)	-75,893±8,116	-75,164±9,607	-72,201±15,241	0,64
TEd(undershoot)	-17,979±4,884	-18,203±3,461	-17,628±4,281	0,92
TEh(overshoot)	13,520±4,740	14,206±3,850	14,737±6,313	0,80
TEd(peak)	67,828±5,243	66,360±6,029	61,372±7,855	0,02
S2 accommodation	21,310±4,174	21,677±2,899	18,995±3,719	0,09
Accommodation half-time (ms)	40,172±5,030	38,277±4,154	40,799±6,083	0,35
Refractoriness at 2.5ms (%)	16,966±18,149	17,291±20,338	25,543±18,383	0,39
TEh(20-40ms)	-93,769±12,836	-93,325±13,398	-89,108±18,137	0,64
TEh(slope 101-140ms)	1,992±0,551	2,039±0,470	1,942±0,684	0,88
Superexcitability at 7 ms (%)	-22,274±4,990	-19,446±6,278	-17,673±6,166	0,10
Superexcitability at 5 ms (%)	-23,874±5,005	-22,374±8,006	-16,521±7,779	0,01

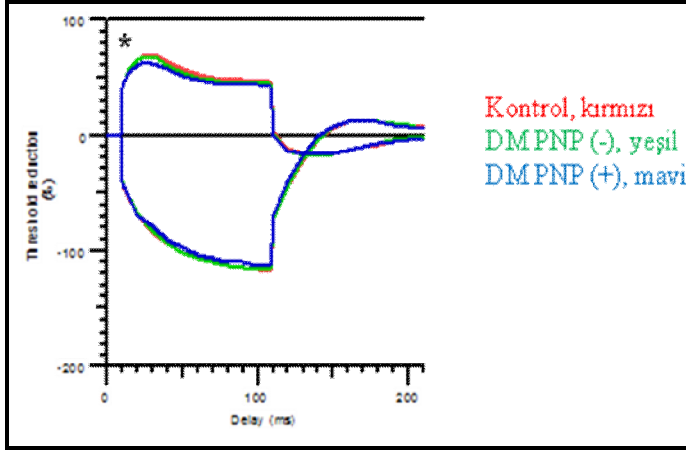
ort: ortalama, sh: standart hata, p≤0,05 anlamlı



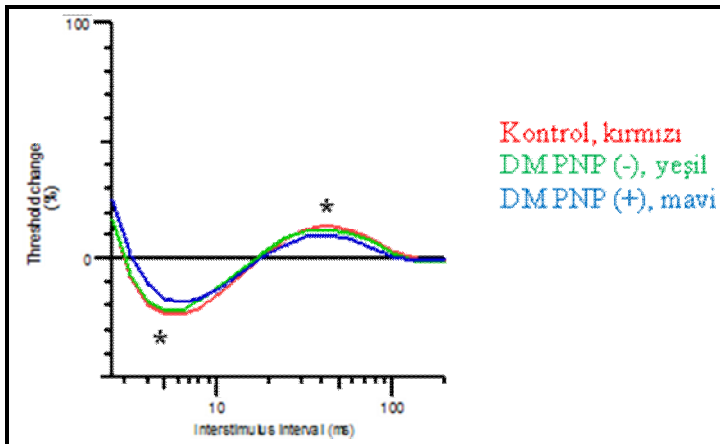
Şekil 4.1. Olguların hiperventilasyon öncesi uyarı-yanıt ilişkisi. PNP'si olan grupta eğride sağa kayma görülüyor ancak anlamlı değil. 3 grup arasında supramaksimal yanıtın %50'si için gerekli olan uyarı şiddeti arasında anlamlı farklılık yok.



Şekil 4.2. Olguların hiperventilasyon öncesi güç-süre zaman sabiti ve reobazı. PNP'si olan grupta güç-süre zaman sabiti daha uzun ve reobazı daha yüksek ancak 3 grup arasında hiperventilasyon öncesi güç-süre zaman sabitindeki ve reobazdaki fark anlamlı değil.



Şekil 4.3. Olguların hiperventilasyon öncesi eşik elektrotonus karakteristikleri. Eşik elektrotonus eğrisinde PNP'si olanlarda içe çökme (fanning in) gözlenmektedir. Eşik elektrotonusun depolarizan kısmında TED (10-20 ms) intervalinde ve TED (peak) kısmındaki fark anlamlıdır.



Şekil 4.4. Olguların hiperventilasyon öncesi toparlanma döngüsü. Subeksiteabilite yüzdesinde ve 5. ms'deki supereksiteabilite yüzdesinde anlamlı ölçüde farklılık var. PNP'si olanlarda depolarizan bir etki görülüyor.

HPV öncesinde PNP'si olan ve olmayan diyabetiklerin aksonal uyarılabilirlik göstergeleri sağlıklı kontrollerle ayrı ayrı "Welch test" kullanılarak karşılaştırıldı. Sağlıklı kontrollerin ve PNP'si olmayan diyabetiklerin aksonal uyarılabilirlik ölçütleri "Welch test" ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 4.6).

HPV öncesinde kontrol grubu ile diyabetik PNP'si olan grubun aksonal uyarılabilirlik göstergelerinin "Welch test" ile karşılaştırılmasında maksimum yanıtın %50'si için gerekli olan uyarı şiddeti PNP'si olan grupta anlamlı derecede yüksekti ($p=0,03$) (Tablo 4.6). PNP'si olan grubun motor latansı belirgin olarak daha yüksek saptandı ($p=0,00$) (Tablo 4.6). Kontroller ile PNP'si olanlarda eşik elektrotonusta depolarizan akımlarda farklılıklar vardı, TEd (10-20 ms), TEd (peak) ve TEd (40-60 ms) kısmında anlamlı farklılıklar görüldü (Tablo 4.6). Toparlanma döngüsünde RRP, PNP'si olan hastalarda belirgin olarak daha uzundu ($p=0,04$). Kontrollerle kıyaslandığında PNP'si olan gruptaki supernormalite ve subnormalite yüzdesindeki ve ayrıca 5. ve 7. ms'deki supernormalite yüzdesindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Üç grubun hiperventilasyon öncesi aksonal uyarılabilirlik göstergeleri (Welch test ile karşılaştırılması).

Aksonal Uyarılabilirlik Göstergeleri	Kontroller ortalama±sh	DM PNP (-) ortalama±sh	p değeri kontroller-DM PNP (-) (Welch)	DM PNP (+) ortalama±sh	p değeri kontroller-DM PNP(+) (Welch)
Stimulus (mA) for 50% max response	4,627±2,123	5,363±3,240	0,52	6,293±2,321	0,03
Strength-duration\ time constant (ms)	0,441±0,089	0,463±0,086	0,49	0,494±0,153	0,25
Rheobase (mA)	3,059±1,510	3,554±2,227	0,51	4,080±1,509	0,06
Stimulus-response\slope	4,587±2,011	5,256±1,147	0,11	4,984±1,624	0,38
Peak response\ (mV)	4,240±1,045	3,811±1,405	0,24	3,539±1,122	0,10
Temperature (C)	31,900±1,290	31,406±1,000	0,23	31,800±1,014	0,80
RRP (ms)	3,055±0,363	3,077±0,641	0,91	3,478±0,662	0,04
TEh(90-100ms)	-116,538±23,445	-116,587±21,145	0,94	-111,298±24,481	0,56
TEd(10-20ms)	68,249±4,924	67,391±6,288	0,67	62,105±7,943	0,01
Superexcitability (%)	-23,630±4,712	-21,654±6,603	0,33	-18,196±6,579	0,01
Subexcitability (%)	13,684±4,171	12,322±4,097	0,36	9,866±4,354	0,01
Latency (ms)	6,175±0,714	6,263±0,661	0,72	7,245±0,713	0,00
TEd (40-60ms)	52,795±4,934	49,868±5,136	0,10	47,798±6,836	0,02
TEd (90-100ms)	46,517±5,011	44,683±4,915	0,30	42,377±7,597	0,08
TEh (10-20ms)	-75,893±8,116	-75,164±9,607	0,80	-72,201±15,241	0,42
TEd (undershoot)	-17,979±4,884	-18,203±3,461	0,85	-17,628±4,281	0,81
TEh (overshoot)	13,520±4,740	14,206±3,850	0,66	14,737±6,313	0,57
TEd (peak)	67,828±5,243	66,360±6,029	0,47	61,372±7,855	0,01
S2 accommodation	21,310±4,174	21,677±2,899	0,76	18,995±3,719	0,11
Accommodation half-time (ms)	40,172±5,030	38,277±4,154	0,25	40,799±6,083	0,75
Refractoriness at 2.5ms (%)	16,966±18,149	17,291±20,338	0,91	25,543±18,383	0,21
TEh (20-40 ms)	-93,769±12,836	-93,325±13,398	0,88	-89,108±18,137	0,42
TEh (slope 101-140 ms)	1,992±0,551	2,039±0,470	0,26	1,942±0,684	0,81
Superexcitability at 7 ms (%)	-22,274±4,990	-19,446±6,278	0,16	-17,673±6,166	0,03
Superexcitability at 5 ms (%)	-23,874±5,005	-22,374±8,006	0,53	-16,521±7,779	0,00

ort: ortalama, sh: standart hata, p≤0,05 anlamlı

4.4.2. Kontrol grubunda HPV öncesi ve sonrasında aksonal uyarılabilirlik göstergelerinde görülen değişiklikler

15 sağlıklı olgunun hiperventilasyon öncesinde ve sonrasında sol median sinirden eşik izleme yöntemi ile kısa TROND protokolü uygulanarak aksonal uyarılabilirlik göstergeleri ve kayıt sırasında vücut sıcaklığı kaydedildi.

Kontrol grubunda HPV öncesi ve sonrası supramaksimal yanıtın %50'si için gerekli olan uyarı şiddeti arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 4.7), (Şekil 4.5).

Kontrol grubunda aksonal zaman sabiti (SDTC) ortalaması, hiperventilasyon öncesinde $0,441 \pm 0,089$ ms, hiperventilasyon sonrasında ise $0,473 \pm 0,083$ ms idi. Aksonal zaman sabitinde bir miktar artış gözlemlendi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,11$). Reobaz değeri ise HPV öncesinde $3,059 \pm 1,510$ mA, hiperventilasyon sonrasında reobaz $2,550 \pm 1,228$ mA idi, kontrol grubunda reobazda anlamlı düşme gözlemlendi ($p=0,05$) (Tablo 4.7) (Şekil 4.6).

Kontrol grubunda eşik elektrotonusta HPV sonrasında hem depolarizan, hem de hiperpolarizan akımlarda belirgin farklılık yoktu (Tablo 4.7) (Şekil 4.7).

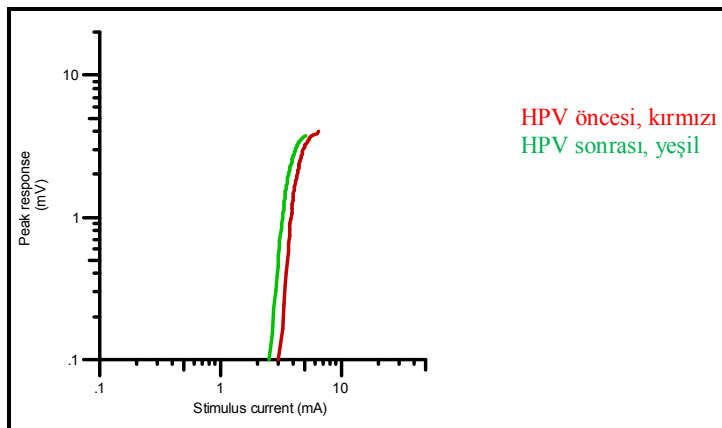
Kontrol grubunda toparlanma döngüsünde HPV sonrasında belirgin farklılıklar gözlemlendi. Relatif refraktör dönemi (RRP) HPV öncesinde $3,055 \pm 0,363$ ms, HPV sonrasında $3,223 \pm 0,516$ ms idi. HPV sonrasındaki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,01$). HPV ile 2,5 ms'deki refraktörlük yüzdesinin $16,966 \pm 18,149$ 'dan $30,732 \pm 29,807$ 'e belirgin olarak arttığı görüldü ($p=0,00$). Kontrol grubunun 5. ms'deki supereksitabilite yüzdesinde HPV sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p=0,02$) (Tablo 4.7) (Şekil 4.8).

Kontrol grubunun HPV öncesi ve sonrası aksonal uyarılabilirlik göstergeleri sonuçları Tablo 4.7'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Kontrollerin hiperventilasyon öncesi ve sonrası aksonal uyarılabilirlik göstergeleri.

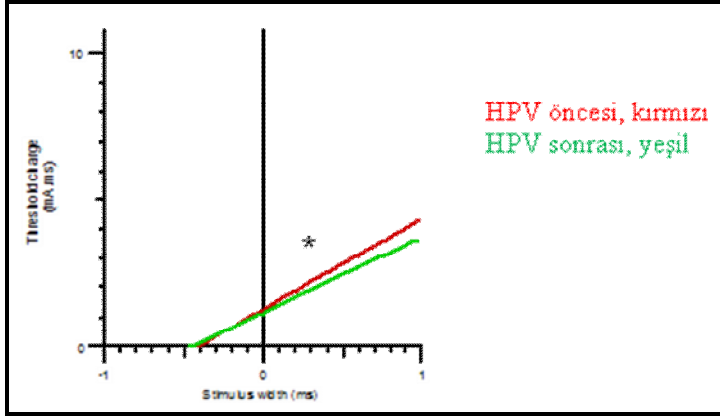
Aksonal Uyarılabilirlik Göstergeleri	HPV öncesi ort±sh	HPV sonrası ort±sh	p değeri
Stimulus (mA) for 50% max response	4,627±2,123	3,975±1,954	0,10
Strength-duration\time constant (ms)	0,441±0,089	0,473±0,083	0,11
Rheobase (mA)	3,059±1,510	2,550±1,228	0,05
Stimulus-response\slope	4,587±2,011	4,685±1,626	0,37
Peak response\mV	4,240±1,045	3,949±1,054	0,15
Temperature (C)	31,900±1,290	31,927±0,985	0,45
RRP (ms)	3,055±0,363	3,223±0,516	0,01
TEh(90-100ms)	-116,538±23,445	-114,416±25,441	0,14
TEd(10-20ms)	68,249±4,924	68,836±4,259	0,23
Superexcitability (%)	-23,630±4,712	-23,085±5,643	0,29
Subexcitability (%)	13,684±4,171	16,400±6,743	0,13
Latency (ms)	6,175±0,714	6,133±0,643	0,33
TEd(40-60ms)	52,795±4,934	53,138±4,839	0,38
TEd(90-100ms)	46,517±5,011	48,054±5,207	0,08
TEh(10-20ms)	-75,893±8,116	-77,753±9,602	0,10
TEd(undershoot)	-17,979±4,884	-17,800±1,567	0,44
TEh(overshoot)	13,520±4,740	14,459±5,426	0,16
TEd(peak)	67,828±5,243	68,585±4,246	0,18
S2 accommodation	21,310±4,174	20,531±3,537	0,22
Accommodation half-time (ms)	40,172±5,030	39,917±5,297	0,38
Refractoriness at 2.5ms (%)	16,966±18,149	30,732±29,807	0,00
TEh(20-40ms)	-93,769±12,836	-94,144±15,084	0,38
TEh(slope 101-140ms)	1,992±0,551	1,946±0,663	0,23
Superexcitability at 7 ms (%)	-22,274±4,990	-22,046±5,595	0,42
Superexcitability at 5 ms (%)	-23,874±5,005	-21,348±7,095	0,02

ort: ortalama, sh: standart hata, p≤0,05 anlamlı

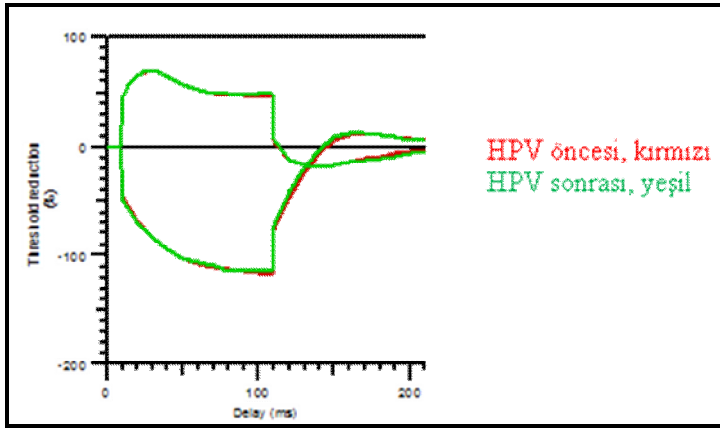


Şekil 4.5. Kontrol grubunun HPV öncesi ve sonrası uyarı-yanıt ilişkisi.

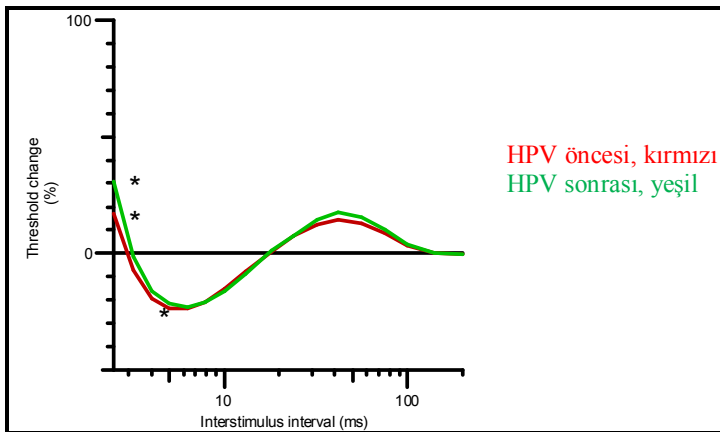
HPV sonrasında kontrol grubunda uyarı-yanıt eğrisinde sola kayma (depolarizasyon benzeri etki ile uyumlu) var. Ancak HPV öncesi ve sonrası supramaksimal yanıtın %50'si için gerekli olan uyarı şiddeti arasındaki fark anlamlı değil.



Şekil 4.6. Kontrol grubunun HPV öncesi ve sonrası güç-süre zaman sabiti ve reobazı. HPV sonrasında reobazda anlamlı düşme gözlenmektedir. Güç-süre zaman sabitinde de bir miktar artış gözlemlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı değil.



Şekil 4.7. Kontrol grubunun hiperventilasyon öncesi ve sonrası eşik elektrotonus karakteristikleri. HPV sonrasında eşik elektrotonusun depolarizan ve hiperpolarizasyon kısmında fark görülmedi.



Şekil 4.8. Kontrol grubunun hiperventilasyon öncesi ve sonrası toparlanma döngüsü. RRP'da HPV sonrasında uzama mevcut. 2,5 ms'deki rafraktörlükte artma ve 5. ms'deki supereksitabilite yüzdesinde belirgin azalma var.

4.4.3. DM’li PNP’si olmayan grupta HPV öncesi ve sonrasında aksonal uyarılabilirlik göstergelerinde görülen değişiklikler

17 DM’li olup PNP’si olmayan olgunun hiperventilasyon öncesinde ve sonrasında sol median sinirden eşik izleme yöntemi ile kısa TROND protokolü uygulanarak aksonal uyarılabilirlik göstergeleri ve kayıt sırasında vücut sıcaklığı kaydedildi.

DM’li PNP’si olmayan grubun hiperventilasyon sonrasında uyarı-cevap eğiminde depolarizasyonla uyumlu olacak şekilde anlamlı ölçüde sola kayma meydana geldi ($p=0,05$) (Tablo 4.8) (Şekil 4.9).

DM’li PNP’si olmayan grubun aksonal zaman sabiti, hiperventilasyon öncesinde $0,463\pm0,086$ ms, hiperventilasyon sonrasında $0,489\pm0,096$ ms idi, istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ($p=0,11$). Yine reobazda gözlenen düşme de anlamlı bulunmadı (Tablo 4.8) (Şekil 4.10).

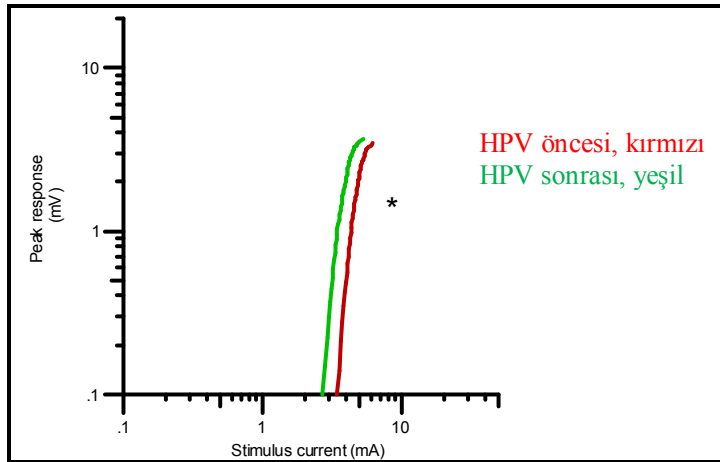
Yine bu grubun eşik elektrotonusunda HPV öncesi ve sonrasında belirgin farklılıklar gözlemlendi. Depolarizan akımlarda HPV sonrasında TEd (10-20 ms) intervalinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi ($p=0,00$) Yine depolarizan akımlarda eşik elektrotonusun TEd (peak) kısmında hiperventilasyon sonrasında anlamlı bir artış gözlemlendi ($p=0,00$). Ayrıca yarı zamandaki akomodasyonda HPV sonrasında düşme gözlemlendi ($p=0,03$). DM’li PNP’si olmayan grupta, HPV sonrasında eşik elektrotonusta hiperpolarizan akımlarda TEh (overshoot) kısmında da belirgin artış gözlemlendi ($p=0,00$) (Tablo 4.8) (Şekil 4.11).

Bu grupta toparlanma döngüsünde de hiperventilasyon sonrasında belirgin farklılık gözlemlendi (Şekil 4.12). HPV öncesi $3,077\pm0,641$ ms olan RRP, hiperventilasyon sonrasında $3,298\pm0,815$ ms idi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,03$). HPV sonrasında subeksitabilite yüzdesinde de anlamlı düzeyde bir artış meydana geldi ($p=0,03$). Yine toparlanma eğrisinde HPV sonrasında 2,5 ms’deki refraktörlükte belirgin artış mevcuttu ($p=0,00$) (Tablo 4.8).

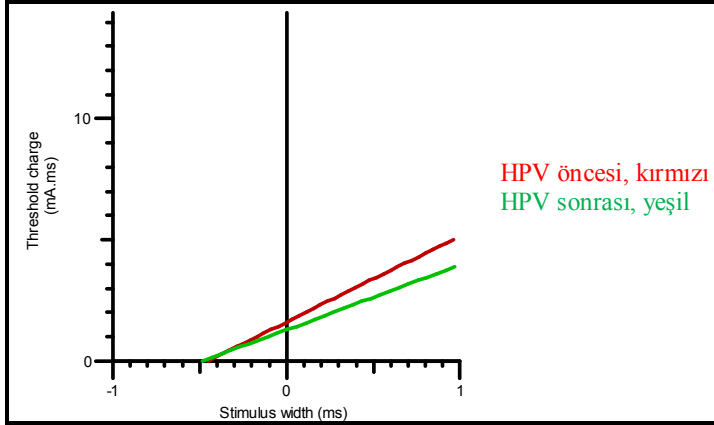
DM’li PNP’si olmayan grubun tüm aksonal uyarılabilirlik göstergeleri sonuçları Tablo 4.8’de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. DM PNP (-) olguların hiperventilasyon öncesi ve sonrası aksonal uyarılabilirlik göstergeleri (ort: ortalama, sh: standart hata, $p \leq 0,05$ anlamlı).

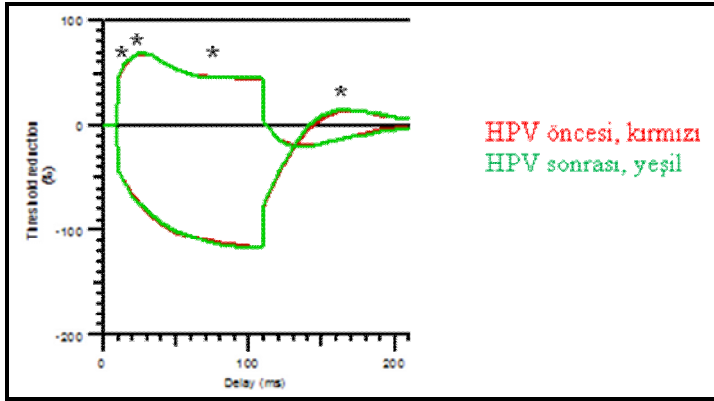
Aksonal Uyarılabilirlik Göstergeleri	HPV öncesi ort $\pm$ sh	HPV sonrası ort $\pm$ sh	p değeri
Stimulus (mA) for 50% max response	5,363 $\pm$ 3,240	4,125 $\pm$ 1,741	0,10
Strength-duration\time constant (ms)	0,463 $\pm$ 0,086	0,489 $\pm$ 0,096	0,11
Rheobase (mA)	3,554 $\pm$ 2,227	2,667 $\pm$ 1,141	0,08
Stimulus-response\slope	5,256 $\pm$ 1,147	4,701 $\pm$ 1,147	0,05
Peak response\ (mV)	3,811 $\pm$ 1,405	3,954 $\pm$ 1,352	0,12
Temperature (C)	31,406 $\pm$ 1,000	31,159 $\pm$ 1,080	0,20
RRP (ms)	3,077 $\pm$ 0,641	3,298 $\pm$ 0,815	0,03
TEh(90-100ms)	-116,587 $\pm$ 21,145	-117,130 $\pm$ 20,307	0,76
TEd(10-20ms)	67,391 $\pm$ 6,288	68,637 $\pm$ 5,511	0,00
Superexcitability (%)	-21,654 $\pm$ 6,603	-21,091 $\pm$ 6,473	0,23
Subexcitability (%)	12,322 $\pm$ 4,097	14,801 $\pm$ 5,699	0,02
Latency (ms)	6,263 $\pm$ 0,661	6,299 $\pm$ 0,716	0,63
TEd(40-60ms)	49,868 $\pm$ 5,136	49,976 $\pm$ 5,502	0,87
TEd(90-100ms)	44,683 $\pm$ 4,915	45,540 $\pm$ 4,910	0,18
TEh(10-20ms)	-75,164 $\pm$ 9,607	-75,010 $\pm$ 9,512	0,93
TEd(undershoot)	-18,203 $\pm$ 3,461	-19,362 $\pm$ 4,622	0,22
TEh(overshoot)	14,206 $\pm$ 3,850	16,783 $\pm$ 4,534	0,00
TEd(peak)	66,360 $\pm$ 6,029	67,539 $\pm$ 5,425	0,00
S2 accommodation	21,677 $\pm$ 2,899	21,998 $\pm$ 3,093	0,57
Accommodation half-time (ms)	38,277 $\pm$ 4,154	36,694 $\pm$ 4,141	0,03
Refractoriness at 2.5ms (%)	17,291 $\pm$ 20,338	29,795 $\pm$ 27,226	0,00
TEh(20-40ms)	-93,325 $\pm$ 13,398	-91,756 $\pm$ 13,946	0,41
TEh(slope 101-140ms)	2,039 $\pm$ 0,470	2,075 $\pm$ 0,571	0,54
Superexcitability at 7 ms (%)	-19,446 $\pm$ 6,278	-19,119 $\pm$ 7,170	0,65
Superexcitability at 5 ms (%)	-22,374 $\pm$ 8,006	-20,049 $\pm$ 12,535	0,13



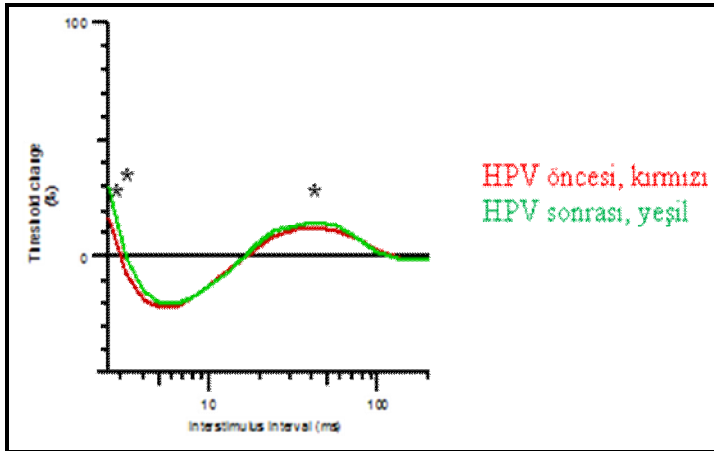
Şekil 4.9. DM PNP (-) grubun HPV öncesi ve sonrası uyarı-yanıt ilişkisi. HPV sonrasında uyarı-yanıt eğrisinde anlamlı ölçüde sola kayma (depolarizasyonla uyumlu) var.



Şekil 4.10. DM PNP (-) grubun HPV öncesi ve sonrası güç-süre zaman sabiti ve reobazı. HPV sonrasında reobazda gözlenen düşme ve güç-süre zaman sabitindeki artış anlamlı değil.



Şekil 4.11. DM PNP (-) grubun hiperventilasyon öncesi ve sonrası eşik elektrotonus karakteristikleri. Eşik elektrotonusun depolarizan akımlarında anlamlı değişiklikler var. Depolarizan akımlarda HPV sonrasında TEd (10-20 ms) intervalinde ve TEd (peak) kısmında hiperventilasyon sonrasında anlamlı bir artış var. Ayrıca HPV sonrasında yarı zamandaki akomodasyonda anlamlı düşme var. Hiperpolarizan akımlarda da TEh (overshoot) kısmında belirgin artış gözlenmektedir.



Şekil 4.12. DM PNP (-) grubun hiperventilasyon öncesi ve sonrası toparlanma döngüsü. HPV sonrasında toparlanma döngüsünde anlamlı farklılık görülmektedir. RRP'da HPV sonrasında anlamlı artış var. Yine 2,5 ms'deki refraktörlükte ve subeksitabilite yüzdesinde de belirgin artış mevcut.

4.4.4. DM’li PNP’si olan grupta HPV öncesi ve sonrasında aksonal uyarılabilirlik göstergelerinde görülen değişiklikler

15 DM’li olup PNP’si olan olgunun hiperventilasyon öncesinde ve sonrasında sol median sinirden eşik izleme yöntemi ile kısa TROND protokolü uygulanarak aksonal uyarılabilirlik göstergeleri ve kayıt sırasında vücut sıcaklığı kaydedildi.

HPV öncesi ve sonrasında aksonal uyarılabilirlik çalışması sırasında tüm olguların vücut sıcaklığı ölçülmüştü. Yalnızca PNP’li grupta HPV öncesi ve sonrasında vücut sıcaklığında farklılık vardı ($p=0,05$) (Tablo 4.9).

Maksimal yanıtın %50’si için gerekli olan uyarı şiddeti HPV öncesinde $6,293 \pm 2,321$ mA iken HPV sonrasında $5,887 \pm 2,497$ mA idi. Bu düşme istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,04$) (Tablo 4.9). Uyarı-yanıt eğrisinde HPV sonrasında sola kayma gözlemlendi (Şekil 4.13).

PNP’si olan grubun güç-süre zaman sabiti HPV sonrasında belirgin farklılık göstermedi ($p=0,69$), ancak HPV sonrasında reobazda düşme gözlemlendi ($p=0,05$) (Tablo 4.9) (Şekil 4.14).

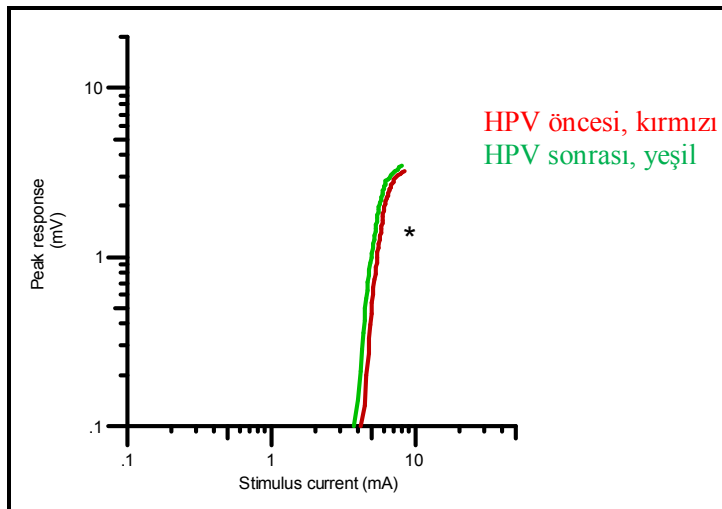
Eşik elektrotonusta HPV sonrasında hem depolarizan hem de hiperpolarizan akımlarda anlamlı değişiklik saptandı (Şekil 4.15). HPV sonrasında depolarizan akımlarda TE_d (10-20 ms) intervalinde artış ($p=0,04$) ve TE_d (peak) kısmında artış gözlemlendi ($p=0,05$). Ayrıca S2 akomodasyonda da belirgin bir artış mevcuttu ($p=0,05$). Eşik elektrotonusta HPV sonrasında hiperpolarizan akımlarda ise TE_h (slope 101-140 ms) intervalinde artış gözlemlendi ($p=0,04$) (Tablo 4.9).

PNP’si olan grupta toparlanma döngüsü göstergelerinde HPV sonrasında değişiklik gözlenmedi (Tablo 4.9) (Şekil 4.16).

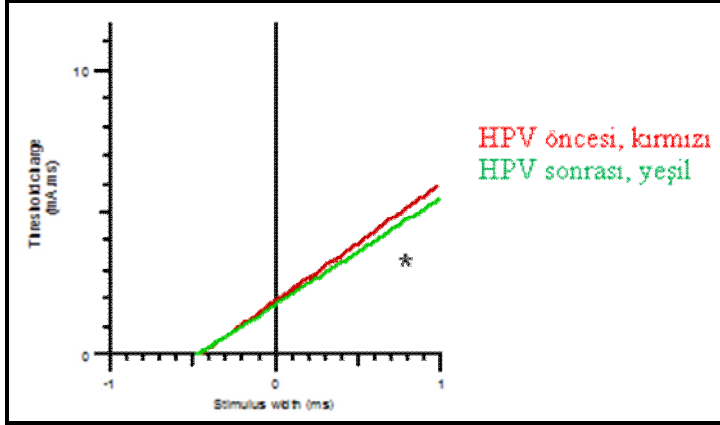
DM’li PNP’si olan grubun tüm aksonal uyarılabilirlik göstergeleri sonuçları Tablo 4.9’da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. DM PNP (+) olguların hiperventilasyon öncesi ve sonrası aksonal uyarılabilirlik göstergeleri (ort: ortalama, sh: standart hata, $p \leq 0,05$ anlamlı).

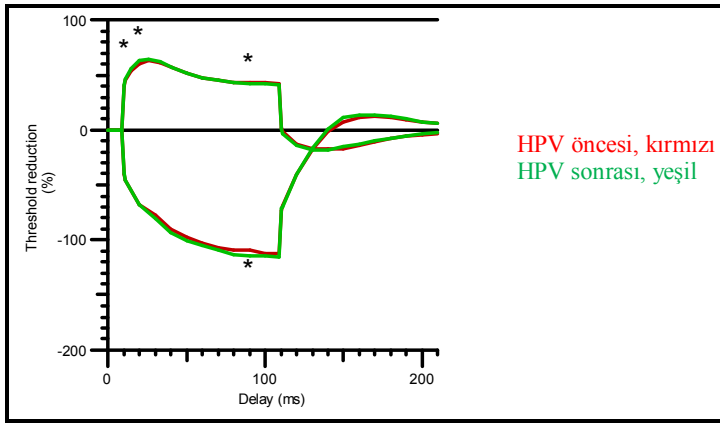
Aksonal Uyarılabilirlik Göstergeleri	HPV öncesi ort $\pm$ sh	HPV sonrası ort $\pm$ sh	p değeri
Stimulus (mA) for 50% max response	6,293 $\pm$ 2,321	5,887 $\pm$ 2,497	0,04
Strength-duration\time constant (ms)	0,494 $\pm$ 0,153	0,506 $\pm$ 0,098	0,69
Rheobase (mA)	4,080 $\pm$ 1,509	3,705 $\pm$ 1,620	0,05
Stimulus-response\slope	4,984 $\pm$ 1,624	4,629 $\pm$ 1,413	0,04
Peak response\mV	3,539 $\pm$ 1,122	3,655 $\pm$ 0,963	0,41
Temperature (C)	31,800 $\pm$ 1,014	32,207 $\pm$ 1,158	0,05
RRP (ms)	3,478 $\pm$ 0,662	3,533 $\pm$ 0,659	0,37
TEh(90-100ms)	-111,298 $\pm$ 24,481	-115,171 $\pm$ 28,131	0,12
TEd(10-20ms)	62,105 $\pm$ 7,943	63,843 $\pm$ 8,651	0,04
Superexcitability (%)	-18,196 $\pm$ 6,579	-17,296 $\pm$ 6,796	0,33
Subexcitability (%)	9,866 $\pm$ 4,354	11,642 $\pm$ 5,985	0,10
Latency (ms)	7,245 $\pm$ 0,713	7,199 $\pm$ 0,615	0,40
TEd(40-60ms)	47,798 $\pm$ 6,836	47,839 $\pm$ 6,724	0,94
TEd(90-100ms)	42,377 $\pm$ 7,597	41,717 $\pm$ 6,763	0,51
TEh(10-20ms)	-72,201 $\pm$ 15,241	-74,015 $\pm$ 11,962	0,29
TEd(undershoot)	-17,628 $\pm$ 4,281	-17,844 $\pm$ 4,788	0,74
TEh(overshoot)	14,737 $\pm$ 6,313	16,274 $\pm$ 6,868	0,06
TEd(peak)	61,372 $\pm$ 7,855	62,823 $\pm$ 8,036	0,05
S2 accommodation	18,995 $\pm$ 3,719	21,106 $\pm$ 3,683	0,05
Accommodation half-time (ms)	40,799 $\pm$ 6,083	39,477 $\pm$ 5,859	0,23
Refractoriness at 2.5ms (%)	25,543 $\pm$ 18,383	31,329 $\pm$ 21,725	0,13
TEh(20-40ms)	-89,108 $\pm$ 18,137	-92,147 $\pm$ 18,753	0,14
TEh(slope 101-140ms)	1,942 $\pm$ 0,684	2,066 $\pm$ 0,720	0,03
Superexcitability at 7 ms (%)	-17,673 $\pm$ 6,166	-16,672 $\pm$ 6,085	0,28
Superexcitability at 5 ms (%)	-16,521 $\pm$ 7,779	-16,329 $\pm$ 8,106	0,83



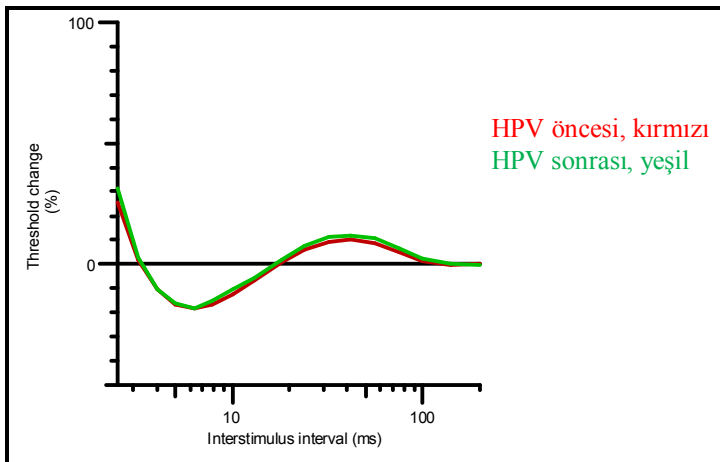
Şekil 4.13. DM PNP (+) grubun HPV öncesi ve sonrası uyarı-yanıt ilişkisi. HPV sonrasında uyarı-yanıt eğrisinde sola kayma (depolarizasyonla uyumlu) mevcut. Maksimal yanıtın %50'si için gerekli olan uyarı şiddeti HPV sonrasında anlamlı ölçüde daha düşük.



Şekil 4.14. DM PNP (+) grubun HPV öncesi ve sonrası güç-süre zaman sabiti ve reobazı. Güç-süre zaman sabitinde ise belirgin değişiklik yok. HPV sonrasında reobazda düşme mevcut.



Şekil 4.15. DM PNP (+) grubun hiperventilasyon öncesi ve sonrası eşik elektrotonus karakteristikleri. Eşik elektrotonusta HPV sonrasında hem depolarizan hem de hiperpolarizan akımlarda farklılıklar var. HPV sonrasında depolarizan akımlarda TED (10-20 ms) intervalinde ve TED (peak) kısmında artış mevcut. Ayrıca S2 akomodasyonda da belirgin bir artış var. HPV sonrasında hiperpolarizan akımlarda ise TEh (slope 101-140 ms) kısmında artış görülmekte.



Şekil 4.16. DM PNP (+) grubun hiperventilasyon öncesi ve sonrası toparlanma döngüsü. Toparlanma döngüsü göstergelerinde HPV sonrasında değişiklik yok.

4.5. Olgularda Hiperventilasyonun Değerlendirilmesi

Tüm olguların hiperventilasyon öncesinde ve hiperventilasyonun 20. dakikasında venöz kanları alındı ve bu kandan venöz kan gazı çalışıldı; pH, pCO₂, pO₂ ve anlık kan şekeri ölçümleri değerlendirildi.

Ayrıca tüm olguların hiperventilasyon öncesi ve sonrasında kaydedilen hiperventilasyona bağlı yakınma skorları karşılaştırıldı.

Kontrol grubunun HPV öncesinde kan PH değerleri ortalaması 7,374±0,025, HPV sonrasında ise 7,495±0,044 olup, anlamlı oranda yükseldi (p=0,00). Kan pCO₂ değerinin ise 42,033±4,690 mmHg'dan 29,580±5,340 mmHg'ya düştüğü gözlenirken (p=0,00), pO₂ değerinde anlamlı fark saptanmadı (p=0,06) (Tablo 4.10).

Kontrol grubunun hiperventilasyona bağlı yakınma skoru HPV sonrasında 0'dan 2,000±1,512'ye yükseldi (p=0,00) (Tablo 4.10).

Kontrol grubunda HPV öncesi ve sonrasında 13 olgunun anlık kan şekeri değeri ölçüldü. Anlık kan şekeri değerlerinde HPV öncesi ve sonrasında fark yoktu (p= 0,40) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Kontrollerin HPV öncesi ve sonrası skala puanı, kan gazı ölçümleri ve anlık kan şekeri değerleri.

Skala puanı, kan gazı ölçümleri, anlık kan şekeri	HPV öncesi ort±ss	HPV sonrası ort±ss	p değeri
Skala puanı	0,000±0,000 (n=15)	2,000±1,512 (n=15)	0,00
pH	7,374±0,025 (n=15)	7,495±0,044 (n=15)	0,00
pCO ₂ (mmHg)	42,033±4,690 (n=15)	29,580±5,340 (n=15)	0,00
pO ₂ (mmHg)	34,093±13,266 (n=15)	28,433±9,896 (n=15)	0,06
Anlık KŞ (mg/dL)	110,462±16,978 (n=13)	111,538±18,132 (n=13)	0,40

ort: ortalama, ss: standart sapma, n=olgu sayısı, p≤0,05 anlamlı

DM'li PNP'si olmayan grupta pH değeri HPV öncesinde 7,379±0,025, HPV sonrasında ise 7,502±0,039 idi, kan pH'ında anlamlı düzeyde yükselme mevcuttu (p=0,00). HPV öncesinde 42,165±4,984 mmHg olan pCO₂ HPV sonrasında 28,894±4,173 mmHg'ya düştü (p=0,00). pO₂'da ise belirgin değişiklik gözlenmedi (p=0,14) (Tablo 4.11).

DM'li PNP'si olmayan grupta HPV sonrasında HPV'a bağlı yakınma skoru 0,588±0,870'ye yükseldi (p=0,01) (Tablo 4.11).

DM’li PNP’si olmayan grupta HPV öncesinde 14 olgunun, HPV sonrasında 15 olgunun anlık kan şekeri değeri ölçüldü. HPV öncesi ve sonrası anlık kan şekeri değerlerinde fark yoktu ($p=0,56$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. DM PNP (-) olguların HPV öncesi ve sonrası skala puanı, kan gazı ölçümleri ve anlık kan şekeri değerleri.

Skala puanı, kan gazı ölçümleri, anlık kan şekeri	HPV öncesi ortalama±ss	HPV sonrası ortalama±ss	p Değeri
Skala skoru	0,000±0,000 (n=17)	0,588±0,870 (n=17)	0,01
pH	7,379±0,025 (n=17)	7,502±0,039 (n=17)	0,00
pCO ₂ (mmHg)	42,165±4,984 (n=17)	28,894±4,173 (n=17)	0,00
pO ₂ (mmHg)	32,094±8,506 (n=17)	28,671±7,844 (n=17)	0,14
Anlık KŞ (mg/dL)	124,143±28,506 (n=14)	125,533±25,022 (n=15)	0,56

ort: ortalama, ss: standart sapma, n=olgu sayısı, $p \leq 0,05$ anlamlı

DM’li PNP’si olan grubun HPV öncesinde pH değeri 7,381±0,029 iken HPV sonrasında 7,494±0,042 idi, anlamlı bir artış vardı ($p=0,00$). pCO₂ 43,093±6,300 mmHg’den HPV sonrasında 29,607±4,916 mmHg’ya düştü ($p=0,00$). pO₂’de ise anlamlı bir değişiklik bulunmadı ($p=0,13$) (Tablo 4.12).

PNP’li olguların HPV öncesinde HPV’a bağlı yakınma skoru 0,267±0,594 iken HPV sonrasında 0,733±0,961 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,03$) (Tablo 4.12).

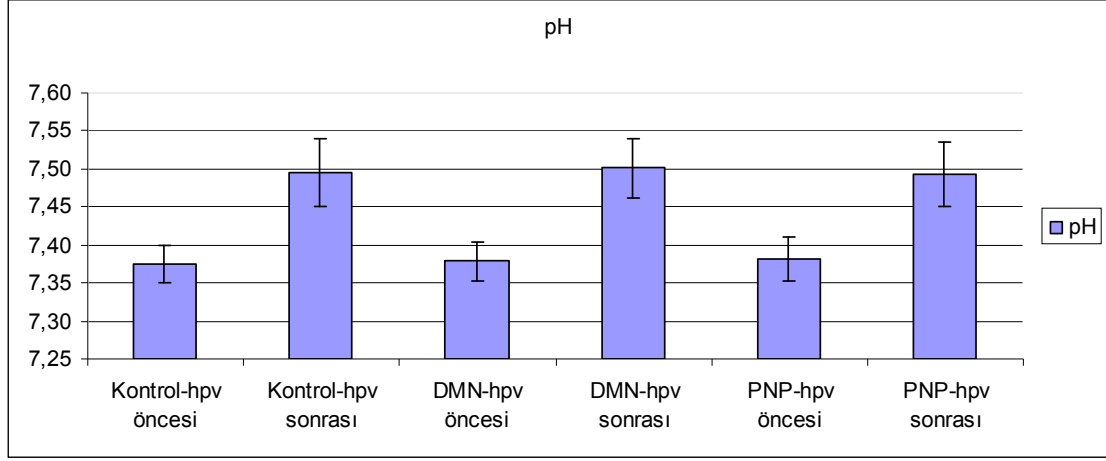
PNP’li grupta 13 olgunun HPV öncesi ve sonrasında anlık kan şekeri değeri ölçüldü. Bu olguların HPV öncesindeki anlık kan şekeri değeri 184,231±93,61 mg/dL, HPV sonrasında ise 167,846±92,287 mg/dL idi, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,00$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. DM PNP (+) olguların HPV öncesi ve sonrası skala puanı, kan gazı ölçümleri ve anlık kan şekeri değerleri.

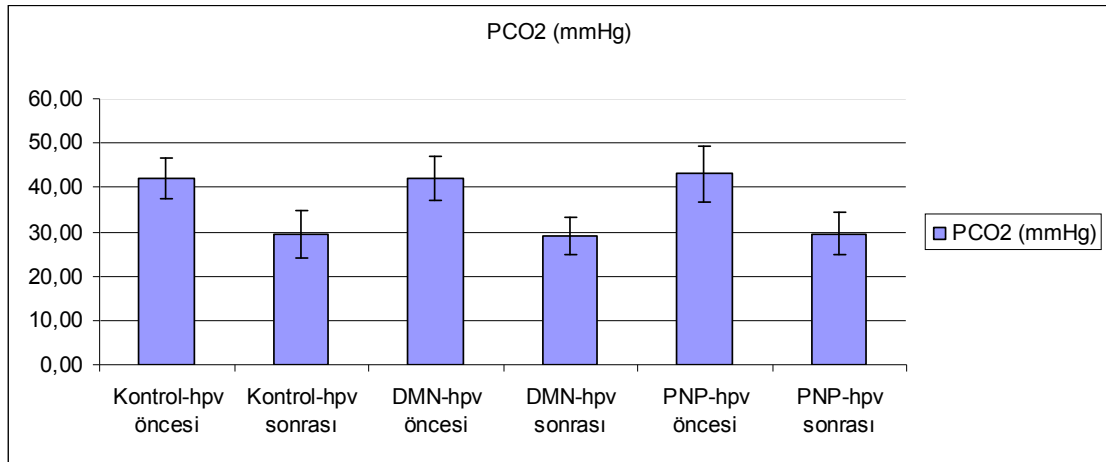
Skala skoru, kan gazı ölçümleri, anlık kan şekeri	HPV öncesi ortalama±ss	HPV sonrası ortalama±ss	p Değeri
Skala puanı	0,267±0,594 (n=15)	0,733±0,961 (n=15)	0,03
pH	7,381±0,029 (n=15)	7,494±0,042 (n=15)	0,00
pCO ₂ (mmHg)	43,093±6,300 (n=15)	29,607±4,916 (n=15)	0,00
pO ₂ (mmHg)	34,707±10,917 (n=15)	31,200±11,675 (n=15)	0,13
Anlık KŞ (mg/dL)	184,231±93,611 (n=13)	167,846±92,287 (n=13)	0,00

ort: ortalama, ss: standart sapma, n=olgu sayısı, $p \leq 0,05$ anlamlı

Üç grupta da hiperventilasyonla pH değerlerinde belirgin artış (Grafik 4.1), pCO₂ değerlerinde ise belirgin düşme (Grafik 4.2) gözlemlendi.

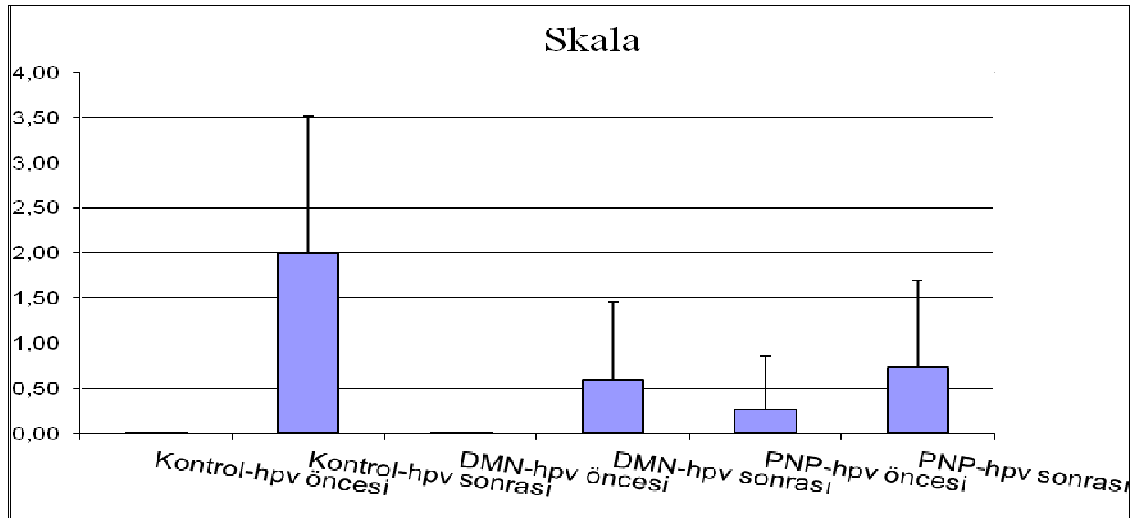


Grafik 4.1. Üç grubun HPV sonrasında pH da gözlenen artış.



Grafik 4.2. Üç grubun HPV sonrasında pCO₂'da gözlenen düşme.

Üç grupta da HPV sonrasında skalada anlamlı artış gözlemlendi (Grafik 4.3). Kontrol grubunda skaladaki artış, DM'li olup PNP'si olmayan ve DM'li olup PNP'si olan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde daha belirgindi. DM olup PNP'si olan ve olmayan gruplar arasında HPV skorunda belirgin farklılık gözlenmedi (Tablo 4.13) (Grafik 4.3).



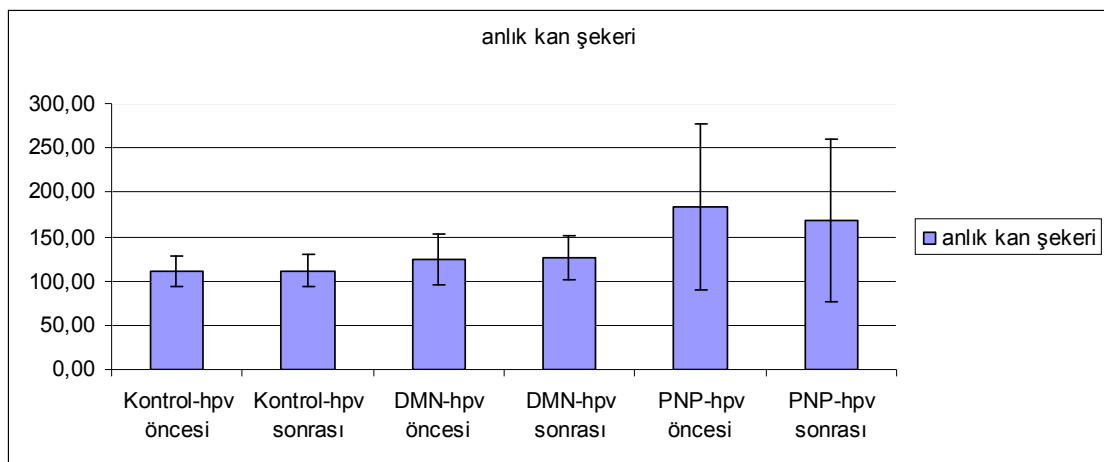
Grafik 4.3. Üç grubun HPV sonrasında HPV'ye bağlı yakınma skorunda gözlenen değişiklik.

Tablo 4.13. Üç grubun HPV'ye bağlı yakınma skorunda gözlenen değişiklik.

Skala	Kontroller		DM PNP (-)			DM PNP (+)			p değeri DM PNP(+) ile DM PNP(-)
	HPV öncesi ort±ss	HPV sonrası ort±ss	HPV öncesi ort±ss	HPV sonrası ort±ss	p değeri (NK ile)	HPV öncesi ort±ss	HPV sonrası ort±ss	p değeri (NK ile)	
Skala puanı	0,000±0,000	2,000±1,512	0,000±0,000	0,588±0,870	0,00	0,267±0,594	0,733±0,961	0,01	0,65

ort: ortalama, ss: standart sapma, p<0,05 anlamlı, NK: normal kontroller

3 gruptan sadece PNP'li grupta anlık kan şekerinde HPV öncesi ve sonrasında belirgin değişiklik gözlemlendi (Grafik 4.4).



Grafik 4.4. 3 grupta HPV öncesi ve sonrasında anlık kan şekerinde gözlenen değişiklik.

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Diyabetin en yaygın görülen nörolojik komplikasyonu, uzun dönem takiplerde hastaların yaklaşık %50'sini etkileyen distal simetrik polinöropatidir (142,143) ki bu önemli bir morbidite nedenidir ve yaşam kalitesi üzerine olumsuz etki gösterir. Diyabetik nöropatinin tedavisi için antioksidanlar, aldoz redüktaz inhibitörleri ve sinir büyüme faktörleri gibi çeşitli yaklaşımlar öne sürülmesine rağmen tedavi sonuçları pek de olumlu değildir (143).

Diyabetik nöropatinin patofizyolojisi hipergliseminin yol açtığı metabolik anormallikler ve mikroanjiopatinin neden olduğu yapısal sinir hasarı ile ilişkilidir. Poliol yolunun aktivasyonu ve Na^+/K^+ ATP az aktivitesindeki azalma diyabetik polinöropati patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Sinir disfonksiyonundan sorumlu olan major metabolik faktörler glukozun sorbitole dönüşümü ve miyoinositolde azalma ile birlikte Na^+/K^+ ATP az aktivitesindeki azalmadır (4). Diyabetik ratlarda yapılan çalışmalar aksonal membranda Na^+ gradientinin azaldığını bunun da Na^+ akımında azalmaya yol açtığını göstermiştir (4,5).

Aksonal güç-süre zaman sabiti aksonal uyarılabilirliğin bir ölçüsüdür, kısmen persistan Na^+ akımı ile ilişkilidir. Diyabetik sinirlerde güç-süre zaman sabiti normallerden genellikle daha uzundur (4). Uzamış güç-süre zaman sabiti değerleri, persistan Na^+ iletiminin artması ile ilişkilidir, dolayısıyla membran potansiyelinden etkilenir ve ayrıca pasif membran özellikleri de güç-süre zaman sabitine katkıda bulunur (1,134).

Diyabete bağlı metabolik ve hücrel değişikliklerin aksonal uyarılabilirlik ve diyabetik nöropati ile ilişkisi çok çalışılmış olmasına rağmen çok iyi tanımlanmış değildir. Çeşitli manevralarla periferik sinirin hangi bileşkelerinin nasıl etkilendiği anlaşılmaya çalışılmaktadır. Örneğin iskemide, istemli aktivite sonrası aksonal uyarılabilirlik göstergelerinin mekanizmalarının anlaşılmasında olduğu gibi. Benzer bir şekilde diğer bir manevra da hiperventilasyon olup diyabetik polinöropatideki akson üzerine olan etki mekanizmaları tam bilinmemektedir. Dolayısıyla HPV ile ilişkili aksonal uyarılabilirlik bulgularının, diyabetik PNP'de periferik sinirde meydana gelen patolojik değişikliklerin mekanizmasının anlaşılmasına katkıda bulunması beklenir.

Hiperventilasyon sırasında meydana gelen metabolik değişiklikler nöronal ve aksonal uyarılabilirliği değiştirir. Sağlıklı olgularda HPV süresince eşik düşer, güç-süre zaman sabiti artar ve reobaz düşer. Bu değişiklikler HPV'nun persistan Na^+ kanallarını aktive ettiğini düşündürmektedir. Nodal persistan Na^+ kanallarının Na^+ iyonlarına karşı geçirgenliği H^+ iyon konsantrasyonu ile ilişkilidir. pH arttığında Na^+ akımı artmakta ve böylece alkoloz aksonal uyarılabilirliği ve güç-süre zaman sabitini arttırmaktadır (1,144).

Biz çalışmamızda öncelikle glisemi düzeylerini belirleyebilmek için tüm olguların AKŞ düzeylerini ve HBA1C değerlerini ölçtük. PNP'si olan ve olmayan diyabetik hastaların kontrol grubuna göre AKŞ düzeyleri ve HBA1C değerleri anlamlı derecede yüksekti. Misawa ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada diyabetik hastaları HBA1C düzeylerine göre subgruplara ayırmışlar; buna göre HBA1C<%7 olan hastaları iyi glisemik kontrolü olan hastalar, HBA1C %7-%9 olan hastaları orta düzeyde glisemik kontrolü olanlar, HBA1C>%9 olan hastaları ise zayıf glisemik kontrolü olan hastalar olarak tanımlamışlardır (5). Bizim çalışmamızda ise HBA1C'nin, diyabetik hastalarda PNP'si olmayanlarda %6,02±0,61, PNP'si olanlarda ise %8,30±1,70 ve AKŞ'nin PNP'si olmayanlarda 116,53±38,08mg/dL, PNP'si olanlarda ise 174,93±83,98mg/dL olmasından dolayı hastalarımızda diyabetin kontrol altında olduğunu söylemek mümkündür. Bunun yanı sıra çalışmamızdaki tüm hastalar yalnızca OAD, yalnızca insülin veya OAD ve insülin kombinasyonu tedavilerinden birini almaktaydı, tedavi almayan hasta yoktu. DM PNP (-) grubunda hastaların büyük çoğunluğu yalnızca OAD almaktayken, DM PNP (+) grupta yalnızca OAD alan 4 kişi vardı, 11 kişi insülin almaktaydı. Tüm bunlara dayanarak çalışmamızda kötü kontrollü diyabeti olan hastanın olmadığını söyleyebiliriz.

DM'si olup PNP'si olan grubun hastalık süresi ortalaması DM'si olup PNP'si olmayanlara göre belirgin olarak daha uzun bulundu. Hastalık süresinin PNP riskini arttırdığı bilinmektedir (3,12,13) ve bulgularımız literatürle uyumludur.

Çalışmamızda DM PNP (-) grubun ve DM PNP (+) grubun elektrofizyolojik bulguları kontrol grubu ile karşılaştırıldı. DM PNP (-) grupta sadece sol sural duysal ileti hızında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yavaşlama vardı, diğer bulgular kontrol grubu ile benzerdi. Bu nedenle bu grubu demiyelinizasyon gibi yapısal değişikliklerin olmadığı hasta grubu olarak tanımlayabiliriz. DM PNP (+) grupta ise belirgin sinir iletim anormallikleri mevcut olduğundan bu grubu periferik sinirde

demiyelizasyon gibi yapısal değişikliklerin olduğu grup olarak tanımlamanın doğru olduğu düşüncesindeyiz. Demiyelinizasyonun, internodal aksonal membrandaki iyon kanallarını açığa çıkardığı, sonuç olarak iyon iletiminde artışa neden olduğu düşünülmektedir (136).

Bu çalışmada öncelikle üç grubun (kontroller, DM'si olup PNP'si olmayanlar, DM'si olup PNP'si olanlar) HPV öncesindeki aksonal uyarılabilirlik göstergelerini karşılaştırdık. Güç-süre zaman sabiti, diyabetik olanlarda daha yüksekti, yapısal değişikliği olanlarda ise en yüksek bulundu ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Güç-süre zaman sabiti persistan Na^+ iletimi ve pasif membran özellikleri ile ilişkilidir. Daha önce yapılan çalışmalarda güç-süre zaman sabitinin diyabetik PNP'li olgularda sağlıklılarla kıyaslandığında yüksek olduğu bildirilmiştir (4,5). Ancak Krishnan ve Kiernan çalışmalarında SDTC'nin diyabetiklerde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (6). Misawa ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde güç-süre zaman sabitini diyabetik hastalarda kontrollerle kıyaslandığında yüksek bulduklarını fakat farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada glisemik kontrolün SDTC'yi etkilediği gösterilmiş olup zayıf glisemik kontrolü olan hastalarda kısalmış değerler görülmesi, hipergliseminin paradoksal azalmış güç-süre zaman sabiti ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Azalan güç-süre zaman sabiti aksonal persistan Na^+ iletimindeki azalmanın bir sonucudur ve membranöz Na^+ gradientindeki azalma, doku asidozu ve diğer metabolik nedenlerle açıklanmaya çalışılmıştır (5). Çalışmamızda gruplar arasında SDTC'de anlamlı fark bulamamızın nedeni diyabetik grupların çoğunlukla glisemik kontrolü iyi veya orta olan hastalardan oluşması olabilir. Ayrıca literatürle uyumlu şekilde reobaz da diyabetik polinöropatide daha yüksek saptanmıştır (6) ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Yine HPV öncesinde üç grup arasında karşılaştırılan aksonal uyarılabilirlik göstergelerinden biri de eşik elektrotonustur. Eşik elektrotonusun incelenmesi internod ve internoddaki kanallar hakkında bilgi edinmemizi sağlamaktadır. Yapısal değişikliğin görüldüğü hastalarda eşik elektrotonusun depolarizan akımlarında farklılık gözlemlendi; TEd (10-20 ms) ve TEd (peak) kısmında anlamlı farklılık gözlenmiş olup TE eğrisindeki hafif içe kapanma PNP'si olan grupta aksonların daha depolarize olduğunu düşündürdü. TEd (10-20 ms) kısmının, TE'un S1 fazı olduğu ve internod içine akımın yayılması nedeniyle meydana geldiği bilindiğinden internodal bölgedeki voltaj bağımlı

yavaş K^+ kanallarının etkilendiği söylenebilir. PNP'li hastalarda demiyelinizasyon gibi yapısal değişikliklerden özellikle internod ve internoddaki kanallar etkilenmektedir ve DM'de nod ve internoddaki aksonal özelliklerdeki değişiklikler farklıdır.

Misawa ve arkadaşları çalışmalarında DM'li olgularda depolarizan akımlarda daha az eşik değişiklikleri saptamışlardır ayrıca subgrup analizlerde hipergliseminin eşik elektrotonus üzerinde belirgin etkisi olmadığını göstermişlerdir. Bu da eşik elektrotonusun sinir iletim anormallikleri ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür (136).

Üç grubun toparlanma döngüsünde de farklılıklar izlendi. Subnormalite yüzdesi yapısal değişikliğin olduğu grupta daha düşük saptandı. 5. ms'deki supernormalite yüzdesi yapısal değişikliğin olduğu grupta belirgin olarak daha düşük bulundu. Misawa ve arkadaşları, diyabetik olguları kontrollerle karşılaştırdığında supernormalitede bir farklılık gözlememiş olup, geç subnormalite yüzdesini diyabetiklerde daha düşük saptamışlardır. HBA1C düzeylerine göre yapılan subgrup analizleri sonucunda ise yüksek kan şekeri düzeyinin daha yüksek supernormalite ve daha düşük geç subnormalite ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (136). Bizim çalışmamızda da diyabetiklerde subnormalite yüzdesinin daha az saptanması, hatta yapısal değişikliğin olduğu grupta en düşük olması nedeni ile bulgularımız bu çalışmanın bulguları ile benzerlik göstermektedir. Gerek supernormal, gerekse de subnormal dönemdeki bulgularımız polinöropatili grubun normal kontrol ve polinöropatisiz hasta grubuna göre daha depolarize durumda olduğunu desteklemektedir.

Supernormalitenin internodda depolanan kapasitatif akımdan kaynaklandığı ve büyüklüğünün paranodal hızlı K^+ kanalları ile sınırlı olduğu öne sürülmüştür. Tek impuls sonrası geç subnormalite ise depolarizasyon sonrası nodda aktive olan voltaj bağımlı yavaş K^+ kanallarına bağlıdır (136). DM'de Na^+/K^+ pompa inaktivasyonuna bağlı olarak Na^+ gibi K^+ gradientinin de azaldığı söylenebilir.

Çalışmamızda üç grup arasında refraktör periyodda değişiklik gözlenmedi. Refraktör dönem primer olarak depolarizasyon sonucu oluşan Na^+ kanallarının inaktivasyonuna bağlıdır. Bu bulgumuz daha önceki çalışmaların bulguları ile benzerlik göstermektedir. Misawa ve arkadaşları da çalışmalarında diyabetik hastalar ve kontrollerin ortalama refraktör periyodlarını benzer bulmuştur. Ayrıca glisemik kontrolü iyi olan hastaların refraktör dönemlerinin zayıf glisemik kontrolü olanlardan ve normal kontrollerden daha uzun olduğu bildirilmiştir Hiperglisemi, çeşitli metabolik değişikliklere neden olur, bu değişikliklerin etkisi ile nodal Na^+ akımının azalmasına

yol açar (145). Bizim çalışmamızın kötü glisemik kontrolü olan hastaları içermemesi nedeni ile gruplar arasında refraktör dönem değerlerini benzer bulduğumuz kanaatindeyiz.

Sung ve arkadaşları sağlıklı kontroller, diyabetik olup PNP'si olmayan ve diyabetik olup PNP'si olan hastaların aksonal uyarılabilirlik göstergelerini karşılaştırmışlar ve aksonal disfonksiyonun nöropatinin klinik semptomları görülmeden önce meydana geldiğini bildirmişlerdir. DM olup PNP'si olmayan hastalarda, kontrollerle karşılaştırıldığında, CMAP'ın %50'si için gerekli olan uyarı şiddeti ve reobaz daha yüksek, TEd (10-20 ms) ve TEh (overshoot) daha düşük, supernormalite yüzdesi ise daha fazla bulunmuştur. PNP'li grupta ise, kontrollerle kıyaslandığında, latansda uzama, RRP'da artma, TE'un depolarizan akımlarında ve toparlanma döngüsü parametrelerinde farklılıklar gösterilmiştir. Hastalar nöropati skorlamasına göre ayrıldığında ise klinik ciddiyet arttıkça, aksonal uyarılabilirlik parametreleri daha anormal bulunmuştur. Sonuç olarak glisemik kontrolün aksonun fonksiyonundaki değişiklikleri yansıttığı vurgulanmış ayrıca uyarılabilirlik çalışmalarının nöropatinin erken döneminde biomarker olarak kullanılabileceği yorumu yapılmıştır (138).

Krishnan ve Kiernan çalışmalarında diyabetik nöropatisi olanlarda, sağlıklı kontrollerle kıyasladıklarında, SDTC'nin daha düşük olduğunu, TE'da içe kapanma gözlediklerini, refraktörlükte ve RRP süresinde azalma olduğunu bildirmişlerdir. Diyabetik polinöropatide gözlenen bu değişiklikler nodal Na^+ kanal konsantrasyonundaki azalma ile açıklanmaya çalışılmıştır (6).

Arnold ve arkadaşları, aksonal iyon kanallarındaki disfonksiyonun diyabetik nöropatili hastalardaki yaşam kalitesi üzerine etkilerini belirlemek amacı ile yapmış oldukları çalışmada aksonal güç-süre zaman sabitinin orta ve ciddi nöropatisi olan hastalarda sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca nodal persistan Na kanal fonksiyonunu yansıtan SDTC ile nöropati ciddiyeti arasında korelasyon bulunması, diyabetik nöropatide Na kanal fonksiyonunun yaşam kalitesi ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür (146). Yine bu çalışmada diyabetik nöropatisi olan hastalarla sağlıklı kontroller arasında diğer aksonal uyarılabilirlik göstergelerinde de farklılıklar izlenmiş olup toparlanma döngüsünde supernormalitede, geç subnormalitede ve RRP'de, eşik elektrotonusta ise S2 akomodasyondaki farklılıklar ortaya konmuştur. Bizim bulgularımız bu çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda sağlıklı kontroller ile DM PNP (-) olguların aksanal uyarılabilirlik göstergeleri Welch test ile karşılaştırıldığında, bu göstergelerde iki grup arasında farklılık görülmedi. Arnold ve arkadaşları da çalışmalarında klinik olarak nöropatisi olmayan Tip 2 DM'li olgular ile sağlıklı kontroller arasında aksanal fonksiyon farklılığı saptamamışlardır (139). Çalışmamız bu çalışmanın sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz tüm bu bulgular dahilinde, kontrol grubu, DM PNP (-) olanlar ve DM PNP (+) olanların HPV öncesinde karşılaştırılmasında yapısal bozukluğun olduğu grupta aksonların daha depolarize olduğunu, diğer iki grubun ise birbiriyle benzerlik gösterdiğini söyleyebiliriz. Bulgularımız literatürle uyumluluk göstermektedir (5,136). Hiperglisemi Na^+/K^+ pompası aktivasyonunda azalmaya neden olmakta, Na^+ akımı azalmakta ve intraaksonal Na^+ birikimine neden olmaktadır.

Bu çalışmada HPV manevrası ile görülen klinik skorlamadaki değişikliği inceledik. Bu amaçla olgulardan HPV öncesinde ve HPV'nin 20. dakikasında venöz kan gazı alınarak pH, PCO_2 , PO_2 değerleri ölçüldü. Tüm olgularda HPV sonrası pH da istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi. Grupların hepsinde HPV sonrasındaki ortalama kan PH değerleri alkoloz ile uyumluydu, ancak üç grupta pH'nın en fazla $7,502 \pm 0,039$ 'lara kadar arttığı gözlemlendi. Yine HPV sonrasında tüm olguların PCO_2 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşme görüldü fakat PCO_2 , $28,894 \pm 4,173$ mmHg'nin altına düşmedi. PO_2 'da ise HPV öncesi ve sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Her üç grupta da yaklaşık 25 dakika HPV sonrasında HPV skala puanında anlamlı artış saptadık. Kontrol grubunda gözlenen artış, DM'li olup PNP'si olmayan ve DM'li olup PNP'si olan grup ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde daha belirgindi. DM olup PNP'si olan ve olmayan gruplar arasında HPV skorunda belirgin farklılık gözlenmedi. Daha önceki çalışmalardan da bildiğimiz diyabetik hastalarda klinik olarak gözlenen hiperventilasyon direncini bu çalışmada biz de gözlemiş olduk. Yerdelen ve arkadaşları da çalışmalarında diyabetik hastalar ve sağlıklı kontrollerin HPV'ye klinik cevabını karşılaştırdıklarında kontrollerin skorunu anlamlı ölçüde diyabetiklerden daha yüksek bulmuşlardır. Biz kontrol grubunun 25 dakika HPV sonrasında skala skorunu $2,000 \pm 1,512$ olarak bulduk. Yerdelen ve arkadaşları ise 20 dakika HPV sonrasında skala skorunu $4,1 \pm 0,2$ olarak bulmuştur ve ayrıca olgularında karpopedal spazmı gelişen olgu da mevcuttur (1). Mogyoros ve arkadaşlarının çalışmasında da kimi olgularda, hiperventilasyon sırasında pareteziler

yaşanmış, çoğunda kas seyirmesi görülmüştür (7). Stauer ve arkadaşları, 5 dakika HPV'nin çoğu olguda parestezi ve karpopedal spazm oluşturmak için yeterli olduğunu, arteriyel pH'da artışa neden olduğunu (7.39 ± 0.02 'den 7.75 ± 0.045 'e), fakat serum iyonize Ca^{2+} 'da anlamlı değişiklik olmadığını raporlamıştır (141). Bizim, kontrol grubundaki olgularda belirgin parestezi ve fasikülasyon gözlemlediğimiz oldu. Ancak hiçbir olguda karpopedal spazm gelişmedi. Bunun nedeni olgularımızın literatürdeki çalışmalarda belirtildiği kadar ağır bir HPV yapamamış olması olabilir. Buna rağmen çalışmamızda HPV amaçlanan pH değişikliği için yani alkoloz için yeterli olmuştur. Ancak daha önceki çalışmalarda bildirildiği şekilde pH değeri 7.75 ± 0.045 'lere (141) kadar bizim çalışmamızda çıkmadığından HPV etkisini klinik olarak çok ağır derecede görmedik.

Biz bu çalışmada, daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olan (1) bizim de çalışmamızda gösterdiğimiz klinik HPV direncinin elektrofizyolojik karşılıklarını aradık. Bu nedenle üç grubun (kontroller, DM'i olup PNP'si olmayanlar, DM'i olup PNP'si olanlar) HPV öncesinde ve HPV sonrasında aksonal uyarılabilirlik göstergelerindeki farklılıkları inceledik.

Kontrol grubunda HPV sonrasında reobazda düşme, RRP'da uzama, 2.5 ms'deki refraktörlükte artış ve 5. ms'deki supernormalitede azalma izlendi.

Daha önce yapılan çalışmalarda sağlıklı olgularda HPV manevrası ile eşikte düşme olduğu, reobazın düştüğü, güç-süre zaman sabitinin arttığı gösterilmiştir. Bu bulgular HPV'nin nodal persistan Na^+ kanallarına etki ettiğini düşündürmüştür. HPV ile pH artmakta, alkoloz gözlenmektedir. Nodal persistan Na^+ kanallarının geçirgenliği H^+ iyonlarının konsantrasyonuna bağlıdır. pH arttıkça Na^+ akımı artar. Yani alkoloz ile aksonal uyarılabilirlik artmaktadır (1,7). Biz bu çalışmada kontrollerin güç-süre zaman sabitinde HPV sonrasında bir miktar artış gözledik. Ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bununla birlikte reobazda belirgin düşme görüldü. Bu bulgumuz daha önceki çalışmaların sonuçları ile uyumludur (1,7).

Çalışmamızın önemli bulgularından biri de sağlıklılarda HPV öncesi ve sonrasında eşik elektrotonusta (TE) depolarizan ve hiperpolarizan akımlarda değişiklik görmememizdir. Kontrol grubunda eşik elektrotonusta değişiklik görmememiz internodal K kanallarının pH değişikliğinden etkilenmediğini düşündürmektedir. Ve bu literatürdeki HPV'nin eşik elektrotonustaki etkisi ile ilgili ilk bulgudur.

Daha önce yapılan çalışmalarda HPV'nin latansı, toparlanma döngüsünde refraktörlüğü ve supernormaliteyi etkilemediği bildirilmiştir (9). Mogyoros ve arkadaşları çalışmalarında duysal ve motor aksonlar için HPV ile supernormalitede değişiklik gözlenmediğini, refraktörlükte ise az oranda artış görüldüğünü bildirmişlerdir (7). Biz çalışmamızda bu çalışmalardan farklı olarak sağlıklı olgularda toparlanma döngüsü karakteristiklerinde bazı farklılıklar bulduk. Sağlıklı olgularda toparlanma eğrisinde HPV'nin depolarizasyon benzeri bir etki yaptığı söylenebilir. HPV sonrasında sağlıklı olgularda, RRP'de uzama, 2.5 ms'deki refraktörlükte artış ve 5. ms'deki supernormalite yüzdesinde azalma izlendi. Refraktörlükte ve refraktör periyoddaki artış HPV'nin nodal Na^+ kanallarını etkilediğini düşündürmektedir. 5. ms'deki supernormalite yüzdesinde artış ile ilgili yorum yapmak kolay değildir. Nodal depolarizasyonun paranodal bölgeye yayılması nedeniyle gelişen supernormalitede gözlenen artışın pasif membran özelliklerine bağlı olarak artmış olabileceği kanısındayız.

DM olup PNP'si olmayan yani diyabetik olup yapısal değişikliklerin görülmediği hastalarda HPV ile uyarı-yanıt eğrisinde membran depolarizasyonu ile uyumlu olacak şekilde sola kayma izlendi. Reobazda ve güç-süre zaman sabitinde ise anlamlı değişiklik görülmedi. Eşik elektrotonusta depolarizan akımlarda TEd (10-20 ms) ve TED (peak) kısmında artış, yarı zamandaki akomodasyonda azalma gözlemlendi. Ayrıca hiperpolarizan akımlarda TEh (overshoot) kısmında da belirgin artış gözlemlendi. Toparlanma döngüsünde ise HPV ile kontrollerde olduğu gibi RRP'da belirgin uzama ve 2,5. ms'deki refraktörlükte artış izlendi. Yapısal değişikliğin olmadığı hastalarda subnormalite yüzdesinde de belirgin artış mevcuttu, supernormalitede ise fark izlenmedi. Bu bulgular sağlıklı olgular ile farklılık göstermektedir. Diyabetik olup yapısal değişikliğin görülmediği hastalarda toparlanma eğrisinde HPV'nin özellikle nodal, internodal K kanallarının etkisini belirginleştiren bir etki yaptığı söylenebilir.

Sağlıklı olgular ile yapısal değişikliğin gözlenmediği hastaların HPV sonrasında aksanal uyarılabilirlik göstergelerinden en büyük farklılık eşik elektrotonusta izlendi. HPV ile kontrollerde eşik elektrotonusta değişiklik izlenmezken yapısal değişikliğin görülmediği hastalarda belirgin değişiklikler gözlenmiştir. Bu içe çökme benzeri değişikliğin nedeni olarak HPV'ye bağlı alkalozun membranı daha depolarize bir duruma sürüklediğini düşünebiliriz. Ancak genellikle bu gözlenen akomodasyon bulgusu K kanallarının aktivitesindeki değişimlerle açıklanabilir ki depolarizasyon içe

çökme etkisini K kanallarının işlevindeki değişimlerle yapmaktadır. Burada kontrol edemediğimiz başka faktörlerin dikkate alınması gerekecektir. Hastalarımızın çoğu oral antidiyabetik kullanmaktaydılar ve ayrıca sulfonilüre grubu oral antidiyabetikler ATP'ye bağımlı K kanalları üzerinden etkilerini göstermektedirler. Hastalarımızın %25'i sulfonilüre grubu OAD kullanmaktaydı. Nodal ve internodal K kanallarının ATP ve oral antidiyabetiklere duyarlılığı ile ilgili literatürde bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ancak bu kanalların kedilerde hipokalemik alkalozdan etkilendiğini gösteren bir çalışma mevcuttur (147).

Çalışmamızda diyabetik PNP'si olan grupta (yapısal değişikliğin izlendiği hastalarda) HPV ile maksimal yanıtın %50'si için gerekli olan uyarı şiddetinde düşme saptandı ayrıca uyarı yanıt eğrisinde sola kayma izlendi. Bu bulgu membran depolarizasyonu benzeri bir etki ile uyumluydu. Yapısal bozukluğun olduğu grupta güç-süre zaman sabitinde HPV sonrasında değişiklik gözlenmedi, reobazda hafif bir düşme vardı ($p=0.05$). Yerdelen ve arkadaşları diyabetik polinöropatili hastaları sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıklarında HPV ile sağlıklı olgularda güç-süre zaman sabitinde artış ve reobazda azalma gözlerken hastalarda güç-süre zaman sabitinde ve reobazda değişiklik görülmediğini bildirmişlerdir (1). Biz bu çalışmada hem sağlıklı kontrollerde hem de yapısal değişikliğin gözlemlendiği hastalarda HPV ile reobazın düştüğünü, güç-süre zaman sabitinin ise değişmediğini gördük. Bu iki grupta aksanal uyarılabilirliğin bu göstergelerinde HPV'un benzer şekilde etki göstermesi Yerdelen ve arkadaşlarının çalışması ile de uyumluluk göstermedi. Bu bizim çalışmamızdaki olguların ağır bir HPV yapmayıp, sadece pH'nın alkaloz olacak kadar yükselmesi ile açıklanabilir. Ancak hem bu çalışmada hem de Yerdelen ve arkadaşlarının çalışmasında HPV sonrası HPV'ye bağlı yakınma skalasında gözlenen artış sağlıklı kontrollerde daha belirgindi.

Çalışmamızda PNP'li hastalarda eşik elektrotonusda hem depolarizan hem de hiperpolarizan akımlarda HPV ile belirgin değişiklik gözledik. Depolarizan akımlarda TEd (10-20 ms) intervalinde, TEd (peak) kısmında S2 akomodasyonda artış saptandı. Hiperpolarizan akımlarda ise TEh (slope 101-140 ms) eğiminde artış mevcuttu. Yapısal bozukluğun olmadığı hastalarda da eşik elektrotonusta HPV ile benzer değişiklikler görülmüştü. Bu nedenle normal kontrol olgularda HPV ile bir değişme olmamasına rağmen polinöropatisi olsun ya da olmasın diyabetik hastalarda HPV ile eşik elektrotonusta değişiklik olması internodal membradaki polarizasyonu etkileyen

faktörler lehine değerlendirilebilir. Depolarizasyona benzer bu etki daha önce literatürde bildirilmemiştir ve ilk olarak bizim çalışmamızda gösterilmektedir.

Bu çalışmada polinöropatisi olan grupta refraktörlükte, supernormalitede ve subnormalitede HPV öncesi ve sonrası farklılık görmedik. RRP'da ve refraktörlükte HPV ile değişiklik olmaması nedeni ile diyabetik polinöropatide HPV'den nodal persistan Na^+ kanallarının etkilenmediğini söyleyebiliriz. Dolayısıyla bu çalışmanın önemli sonuçlarından biri nodal persistan Na^+ kanallarının pH duyarlılığının değiştiği ve azaldığının gösterilmiş olmasıdır. Bu sonuç daha önceki Yerdelen ve arkadaşlarının yorumu lehinedir.

Sonuç olarak diyabete bağlı olarak polinöropatinin gelişmesi aksonu daha depolarize yapmaktadır. Diyabetik PNP'li olgularda toparlanma döngüsündeki değişiklikler ve eşik elektrotonustaki içe çökme aksonun daha depolarize bir durumda olduğunu göstermektedir. Sağlıklı olgularda HPV nodal persistan Na kanalları üzerinde etki gösterirken HPV'nin nodal ve internodal K kanalları üzerinde etkili olduğuna dair bulgu görülmedi. Ancak diyabetik olgularda pH değişikliğinden internodal K kanallarının etkilendiğini düşündüren bulgular elde edilirken, nodal persistan Na kanallarının duyarsızlığı da gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda klinik olarak iskemi benzeri HPV direncinin varlığını gösterdiğimiz bu çalışmada bunun elektrofizyolojik karşılığının olduğu kansındayız. Tüm bunların yanısıra kontrollerle PNP'si olan ve olmayan hastaların arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde DM tedavisi için kullanılan ilaçların göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz. Bundan sonraki çalışmaların, DM tedavisinde kullanılan ilaçların aksonal uyarılabilirlik üzerine özgün etkilerini dikkate alacak şekilde yapılmasının, diyabetin aksonun işlevi üzerine etkileri ile ilgili daha fazla bilgi edinmemizi sağlayacağı kansındayız.

6. ÖZET

DIABETİK POLİNÖROPATİDE HİPERVENTİLASYONUN “THRESHOLD ELEKTROTONUS” ÜZERİNE ETKİSİNİN EŞİK İZLEME YÖNTEMİ “THRESHOLD TRACKING” İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Diyabetin en yaygın görülen nörolojik komplikasyonu yaşam kalitesini olumsuz etkileyen distal simetrik polinöropatidir. Diyabetik polinöropatinin patogenezi multifaktöriyeldir. Hipergliseminin neden olduğu metabolik değişikliklerin ve demiyelinizasyon gibi yapısal değişikliklerin, nod ve internoddaki iyon kanallarındaki ve periferik sinir işlev bozukluğundaki rolleri çok iyi aydınlatılabilmiş değildir. Sinir ileti ve aksonal uyarılabilirlik çalışmaları, birçok hastalığın patofizyolojisini araştırmak için kullanılmakta olup diyabetik polinöropati de bunlardan birisidir. Çeşitli manevralarla periferik sinirdeki aksonal uyarılabilirlik göstergelerindeki değişiklikler incelenebilir ve hiperventilasyon ile ilişkili aksonal uyarılabilirlik bulgularının, diyabetik PNP’de periferik sinirde meydana gelen patolojik değişikliklerin mekanizmasının anlaşılmasına katkıda bulunması beklenir. Bu çalışmada, diyabetik PNP’li hastalarda klinik olarak gözlenen hiperventilasyon direncinin elektrofizyolojik karşılığını bulmayı ve diyabetik hastalarda nodal persistan Na kanallarının pH duyarlılığının normal olgulardan farklı olup olmadığını anlamayı amaçladık.

15 sağlıklı kontrol, 17 Tip 2 DM’li PNP’si olmayan ve 15 Tip 2 DM’li PNP’si olan olgu incelendi. Tüm olguların açlık kan şekerleri, HBA1C değerleri ölçüldü, sinir iletim çalışması yapıldı. Olguların hepsi 25 dakika hiperventilasyon yaptı, HPV öncesinde ve sonrasında HPV’a bağlı yakınma sorgulaması yapıldı. HPV öncesinde ve sonrasında, sol median sinirden kısa TROND protokolü uygulanarak motor aksonal uyarılabilirlik çalışması yapıldı. Tüm olgulardan HPV’den önce ve HPV’nin 15. dakikasında venöz kan alınarak kan gazı çalışıldı.

HPV öncesinde PNP’si olan ve olmayan diyabetik hastalar ile sağlıklı kontroller arasında aksonal güç-süre zaman sabitinde ve reobazda anlamlı fark gözlenmedi. Eşik elektrotonusta depolarizan akımlarda, toparlanma eğrisinde ise 5. ms’deki supernormalitede ve subnormalitede polinöropatili hastaların daha depolarize durumda olduklarını destekleyen farklılıklar saptandı.

HPV sonunda HPV'ye bağılı yakınma skalasındaki artış en belirgin olarak sağlıklı kontrollerde görüldü. Sağlıklı kontrollerin klinik olarak hiperventilasyondan etkilenmeleri hasta grubuna göre daha belirgindi. Hasta grupları arasında ise belirgin bir farklılık gözlenmedi.

HPV ile kontrol grubunda reobazda anlamlı düşme izlenirken SDTC'deki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi. Eşik elektrotonusda HPV ile değişiklik olmazken toparlanma döngüsünde RRP'da, 2,5. ms'deki refraktörlükte artış ve 5. ms'deki supernormalitede artış izlendi. HPV ile DM PNP (-) grupta uyarı-yanıt eğrisinde sola kayma görüldü. Reobaz ve SDTC anlamlı ölçüde değişmedi. Eşik elektoronusun depolarizan ve hiperpolarizan akımlarında farklılık gözlemlendi. RRP'da uzama, 2,5. ms'deki refraktörlük ve subnormalitede artış saptandı. PNP'li grupta ise HPV ile maksimum cevabın %50'si için gerekli olan uyarı şiddetinin azaldığı ve uyarı-yanıt eğrisinin sola kaydığı izlendi. Eşik elektrotonusta HPV sonrasında internodal K kanallarının etkilendiğini düşündüren değişiklikler izlendi. Toparlanma döngüsü, SDTC ve reobazda ($p=0.05$) HPV ile belirgin değişikliğin olmaması polinöropatisi olan hastalarda nodal persistan Na kanallarının pH'a duyarsızlığını işaret ediyordu.

Sonuç olarak sağlıklı kontroller ile yapısal değişikliğin görülmediği hastaların aksonal uyarılabilirlik göstergelerinin benzer olduğu, yapısal değişikliğin gözlemlendiği hastaların aksonlarının ise daha depolarize olduğu görüldü. Diyabetiklerde pH değişikliğinden internodal K kanallarının etkilendiğini düşündüren bulgular elde edilirken, nodal persistan Na kanallarının duyarsızlığı da gösterilmiştir. Diyabetik hastalarda klinik olarak iskemi benzeri HPV direncinin varlığını gösterdiğimiz bu çalışmada bunun elektrofizyolojik karşılığının olduğu kanısındayız. Tüm bunların yanı sıra kontrollerle PNP'si olan ve olmayan hastaların arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde DM tedavisi için kullanılan ilaçların göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Aksonal uyarılabilirlik, diyabetik polinöropati, hiperventilasyon.

7. ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECT OF HYPERVENTILATION IN DIABETIC POLYNEUROPATHY ON “THRESHOLD ELECTROTONUS” BY THRESHOLD TRACKING METHOD

The most common neurological complication of diabetes is distal symmetric polyneuropathy, which significantly impairs the health-related quality of life. The pathogenesis of diabetic polyneuropathy (PNP) involves multiple factors. The role of hyperglycemia-induced metabolic changes and structural changes such as demyelination in the peripheral nerve dysfunction as well as nodal and internodal ion channels is yet to be well established. Nerve conduction and axonal excitability studies are commonly employed to investigate the pathophysiology of many diseases, including diabetic polyneuropathy. The changes in the markers for axonal excitability of peripheral nerves can be examined through various maneuvers, and the axonal excitability findings associated with hyperventilation are expected to shed light on the mechanism of pathological changes occurring in the peripheral nerves in diabetic PNP. In this study, we aimed to determine the electrophysiological correlates of clinically observed resistance to hyperventilation in patients with diabetic PNP, and to identify any possible differences between diabetic patients and healthy controls in terms of pH sensitivity of nodal persistent Na channels.

Our study included a sample of 47 subjects, consisting of 15 healthy controls and 32 patients with Type II Diabetes Mellitus [15 with PNP (PNP+) and 17 without PNP (PNP-)]. Fasting plasma glucose and HBA1C levels were measured, and nerve conduction studies were performed in all research participants. All participants were administered hyperventilation test for 25 minutes, and inquired about hyperventilation-related complaints before and after HPV testing. Using short TROND protocol in the left median nerve, motor axonal excitability studies were conducted before and after HPV. In all cases, venous blood samples were taken prior to HPV and at 15 minutes of HPV to study blood gases.

We found no significant difference between the healthy controls and the diabetic patients with and without PNP in terms of axonal strength-duration time constant (SDTC) and rheobase. On the other hand, there were significant differences in the threshold electrotonus to depolarizing currents and recovery cycle of excitability,

especially in the early period of supernormality and subnormality at 5 ms, which suggested greater depolarization in patients with polyneuropathy.

At the end of HPV testing, the most prominent increase in the hyperventilation complaints scale was observed in healthy controls. The clinical response of healthy controls to hyperventilation was significantly stronger than that of the patient group. There were no significant differences between the patient groups.

The control group had a significant decline in the rheobase during hyperventilation, and the increase observed in SDTC was not considered statistically significant. There were no significant changes in the threshold electrotonus during HPV, and in the recovery cycle, the changes included prolonged refractoriness at 2.5 ms, longer relative refractory period (RRP), and increased supernormality at 5 ms. From HPV data, we plotted a leftward shift in the stimulus-response curve of the DM group without PNP. No significant changes occurred in rheobase and SDTC. In threshold electrotonus, there were differences in depolarizing and hyperpolarizing currents. The RRP was longer, with increased refractoriness and subnormality at 2.5 ms. In the group with PNP stimulus for 50% of maximum decreased, plotting a leftward shift in the stimulus-response curve during HPV. After HPV, we observed changes in threshold electrotonus, suggesting that internodal K channels were affected. The lack of significant changes in the recovery cycle, SDTC and rheobase ($p=0.05$) during HPV testing indicated that nodal persistent Na channels were insensitive to pH in patients with diabetic polyneuropathy.

In conclusion, we found that healthy controls and patients with no structural changes had similar axonal excitability markers, while patients with observed structural changes had significantly greater axonal depolarization. Along with the findings suggesting that internodal K channels were affected by changes in pH in diabetic patients, the insensitivity of nodal persistent Na channels was also demonstrated. Based on our study findings showing that diabetic patients had resistance to hyperventilation clinically similar to ischemia, we consider that this resistance has electrophysiological correlates. However, the drugs used for the treatment of diabetes mellitus should be taken into account while interpreting these results showing differences between healthy controls and diabetic patients with and without PNP.

Key words: Axonal excitability, diabetic polyneuropathy, hyperventilation.

8. KAYNAKLAR

1. Yerdelen D, Uysal H, Koç F, Sarıca Y. The effect of hyperventilation on strength-duration properties in diabetic polyneuropathy. *Clinical Neurophysiology* 2007; 118: 105-10.
2. Ertekin C. Aksonal Uyarılabilirlik ve Klinik Uygulamadaki Yeri, Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik, Türkiye 2006; 88-92.
3. Ertekin C. Diyabetik Nöropatiler, Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik, Türkiye 2006; 212-28.
4. Yerdelen D, Koç F, Uysal H, Sarıca Y. Strength-duration properties in diabetic polyneuropathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007; 78: 56-9.
5. Misawa S, Kuwabara S, Ogawara K, Kitano Y, Hattori T. Strength– duration properties and glycemic control in human diabetic motor nerves. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 254–8.
6. Krishnan AV, Kiernan MC. Altered nerve excitability properties in established diabetic neuropathy. *Brain* 2005; 128: 1178–87.
7. Mogyoros I, Kiernan MC, Burke D, Bostock H. Excitability changes in human sensory and motor axons during hyperventilation and ischaemia. *Brain* 1997; 120 (Pt 2): 317–25.
8. Strupp M, Bostock H, Weigl P, Piwernetz K, Renner R, Grafe P. Is resistance to ischaemia of motor axons in diabetic subjects due to membrane depolarization? *J Neurol Sci* 1990; 99 (2-3): 271-80.
9. Mogyoros I, Bostock H, Burke D. Mechanisms of Paresthesias Arising From Healthy Axons. *Muscle and Nerve* 2000; 23: 310-20.
10. Terzi M, Cengiz N, Onar M.K. Diyabetik Nöropati. *O.M.Ü. Tıp Dergisi* 2004; 21 (1): 39-49.
11. Zochodne DW. Diabetic polyneuropathy: an update, *Current Opinion in Neurology* 2008; 21: 527-33.
12. Younger DS, Bronfin L. Overview of Diabetic Neuropathy. *Seminars in Neurology* 1996; 16: 107-13.
13. Said G. Diabetic Neuropathy: on update. *J Neurology* 1996; 243: 431-40.
14. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; 33 (10): 2285-93.
15. Smith AG, Singleton JR. Diabetic Neuropathy. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2012; 18 (1): 60-84.
16. Quasthoff S. The role of axonal ion conductances in diabetic neuropathy: a review. *Muscle and Nerve* 1998; 21: 1246-55.
17. Ramsey SD, Newton K, Blough D. Incidence, outcomes, and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22 (3): 382-7.
18. Macgilchrist C, Paul L, Ellis BM. Lower-limb risk factors for falls in people with diabetes mellitus. *Diabet Med* 2010; 27 (2): 162-8.
19. DeMott TK, Richardson JK, Thies SB, Ashton-Miller JA. Falls and gait characteristics among older persons with peripheral neuropathy. *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86 (2): 125-32.
20. Ziegler D, Dannehl K, Muhlen H. Prevalence of cardiovascular autonomic dysfunction assessed by spectral analysis, vector analysis, and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses at various stages of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1992; 9 (9): 806-14.

21. Sharma KR, Cross J, Farronay O. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol* 2002; 59 (5): 758-65.
22. Stewart J. Diabetic truncal neuropathy: topography of the sensory deficit. *Ann Neurol* 1989; 25 (3): 233-8.
23. Watanabe K, Hagura R, Akanuma Y. Characteristics of cranial nerve palsies in diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1990; 10 (1): 19-27.
24. Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997; 46: 54-8.
25. Zambelis T, Tsiygoulis G, Karandreas N. Carpal tunnel syndrome: associations between risk factors and laterality. *Euro Neurology* 2010; 63 (1): 43-7.
26. Nessar A. Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 67: 3-21. doi: 10.1016/j.diabres.2004.09.004.
27. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
28. Feldman EL, Russell JW, Sullivan KA, Golovoy D. New insights into the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 553-63.
29. Verrotti A, Giuva T, Morgese G, Chiarelli F. New trends in the etiopathogenesis of diabetic peripheral neuropathy. *J Child Neurol* 2001; 16: 389-94.
30. Sugimoto K, Murakawa Y, Sima AAF. Diabetic neuropathy-a continuing enigma. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 408-33.
31. Simmons Z, Feldman EL. Update on diabetic neuropathy. *Current Opinion in Neurology* 2002; 15: 595-603.
32. Sheetz MJ, King GL. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA* 2002; 288: 2579-88.
33. Van Dam PS. Oxidative stress and diabetic neuropathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 176-84.
34. Cameron NE. Role of endoplasmic reticulum stress in diabetic neuropathy. *Diabetes* 2013; 62: 696-7.
35. Ramasamy R, Goldberg IJ. Aldose reductase and cardiovascular diseases, creating human-like diabetic complications in an experimental model. *Circ Res* 2010; 106: 1449-58.
36. Obrosova IG. Increased sorbitol pathway activity generates oxidative stress in tissue sites for diabetic complications. *Antioxid. Redox Signal* 2005; 7: 1543-52.
37. Oates PJ. Aldose reductase, still a compelling target for diabetic neuropathy. *Curr Drug Targets* 2008; 9: 14-36.
38. Oates PJ. Polyol pathway and diabetic peripheral neuropathy. *Int Rev Neurobiol* 2002; 50: 325-92.
39. Das Evcimen N, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacol Res* 2007; 55: 498.
40. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Garret LA, Creager MA. Inhibition of protein kinase C_β prevents impaired endothelium dependent vasodilation caused by hyperglycemia in humans. *Circ Res* 2002; 90: 107-11.
41. Cameron NE, Cotter MA, Dines KC., Maxfield EK, Carey F, Mirrlees D. Aldose reductase inhibition, nerve perfusion, oxygenation and function in streptozotocin-diabetic rats: dose-response considerations and independence from myo-inositol mechanism. *Diabetologia* 1994; 37: 651-63.
42. Cameron NE, Cotter MA, Basso M, Hohman TC. Comparison of the effects of inhibitors of aldose reductase and sorbitol dehydrogenase on neurovascular function, nerve

- conduction and tissue polyol pathway metabolites in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1997; 40: 271–81.
43. Obrosova, IG, Fathallah L, Lang HJ, Greene DA. Evaluation of a sorbitol dehydrogenase inhibitor on diabetic peripheral nerve metabolism: a prevention study. *Diabetologia* 1999; 42: 1187–94.
 44. Van Dam PS. Pathogenesis of diabetic neuropathy: Focus on neurovascular mechanisms. *European Journal of Pharmacology* 2013; 719: 180–6.
 45. Wolff SP. Diabetes mellitus and free radicals. Free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. *Br Med Bull* 1993; 49: 642–52.
 46. Parmaksız İ. Diyabet Komplikasyonlarında İleri Glikasyon Son Ürünleri. *Marmara Medical Journal* 2011; 24: 141–8.
 47. Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999; 48: 1–9.
 48. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia* 2001; 44: 129–46. doi:10.1007/s001250051591.
 49. Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Recognition and uptake of human diabetic peripheral nerve myelin by macrophages. *Diabetes* 1985; 34: 553–7. doi:10.2337/diabetes.34.6.553.
 50. Karasu C. Glycoidative stress and cardiovascular complications in experimentally-induced diabetes: effects of antioxidant treatment. *Open Cardiovasc Med J* 2010; 4: 240–56.
 51. Cameron NE, Cotter MA. Neurovascular deficits in diabetic rats: potential contribution of autooxidation and free radicals examined using transition metal chelating agents. *J Clin Invest* 1995; 96: 1159–63.
 52. Nakamura J, Hamada Y, Chaya S, Naruse K, Kato K, Yasuda Y, et al. Transition metals and polyol pathway in the development of diabetic neuropathy in rats. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18: 395–402.
 53. Blakely R, Harding JJ. Glycation (non-enzymic glycosylation) inactivates glutathione reductase. *Biochem J* 1992; 288: 303–7.
 54. Kawamura N, Ookawara T, Suzuki K, Konishi K, Mino M, Taniguchi N. Increased glycated Cu, Zn-superoxide dismutase levels in erythrocytes of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1352–4.
 55. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 2012; 11: 521–34.
 56. Clemens A, Siegel E, Gallwitz B. Global risk management in type 2 diabetes: blood glucose, blood pressure, and lipids—update on the background of the current guidelines. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 493–503.
 57. Wiggin TD, Sullivan KA, Pop-Busui R, Amato A, Sima AA, Feldman EL. Elevated triglycerides correlate with progression of diabetic neuropathy. *Diabetes* 2009; 58: 1634–40.
 58. Padilla A, Descorbeth M, Almeyda AL, Payne K, De Leon M. Hyperglycemia magnifies Schwann cell dysfunction and cell death triggered by PA-induced lipotoxicity. *Brain Res* 2011; 1370: 64–79.
 59. McCall KD, Holliday D, Dickerson E. Phenylmethimazole blocks palmitate-mediated induction of inflammatory cytokine pathways in 3T3L1 adipocytes and RAW 264.7 macrophages. *J Endocrinol* 2010; 207: 343–53.
 60. Vincent AM, Callaghan BC, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 573–83.
 61. Nangle MR, Cotter MA, Cameron NE. Effects of the peroxynitrite decomposition catalyst, FeTMPyP, on function of corpus cavernosum from diabetic mice. *Eur J Pharmacol* 2004; 502: 143–8.

62. Obrosova IG, Drel VR, Oltman CL, Mashtalir N, Tibrewala J, Groves JT, Yorek MA. Role of nitrosative stress in early neuropathy and vascular dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. *Am J Physiol* 2007; 293: 1645–55.
63. Obrosova IG, Julius UA. Role for poly (ADP-ribose) polymerase activation in diabetic nephropathy, neuropathy and retinopathy. *Curr Vasc Pharmacol* 2005; 3: 83–267.
64. Ilnytska O, Lyzogubov VV, Stevens MJ, Drel VR, Mashtalir N, Pacher P, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition alleviates experimental diabetic sensory neuropathy. *Diabetes* 2006; 55: 1686–94.
65. Gibson TM, Cotter MA, Cameron NE. Effects of poly (ADP-ribose) polymerase inhibition on dysfunction of non-adrenergic non-cholinergic neurotransmission in gastric fundus in diabetic rats. *Nitric Oxide* 2006; 15: 344–50.
66. Nangle MR, Cotter MA, Cameron NE. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibition reverses nitric neurovascular dysfunctions in penile erectile tissue from streptozotocin-diabetic mice. *J Sex Med* 2010; 7: 3396–403.
67. Obrosova IG, Li F, Abatan OI, Forsell MA, Komjat K, Pacher P, Szabo C, Stevens MJ. Role of poly(ADP-ribose) polymerase activation in diabetic neuropathy. *Diabetes* 2004; 53: 711–20.
68. Lupachyk S, Shevalye H, Maksimchyk Y, Drel VR, Obrosova IG. PARP inhibition alleviates diabetes-induced systemic oxidative stress and neural tissue 4-hydroxynonenal adduct accumulation: correlation with peripheral nerve function. *FreeRad Biol Med* 2011; 50: 1400–9.
69. Ha HC, Hester LD, Snyder SH. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 dependence of stress-induced transcription factors and associated gene expression in glia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 3270–5.
70. Kellogg AP, Cheng HT, Pop-Busui R. Cyclooxygenase-2 pathway as a potential therapeutic target in diabetic peripheral neuropathy. *Curr Drug Targets* 2008; 9: 68–76.
71. Cameron NE, Eaton SE, Cotter MA, Tesfaye S. Vascular factors and metabolic interactions in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2001; 44: 1973–88.
72. Forrest K, Maser R, Pambianco G, Becker D, Orchard T. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes* 1997; 46: 665–70.
73. Reja A, Tesfaye S, Harris ND, Ward JD. Is ACE inhibition with lisinopril helpful in diabetic neuropathy? *Diabetic Med* 1995; 12: 307–9.
74. Malik R, Williamson S, Abbott CA. Effect of the angiotensin converting enzyme inhibitor trandolopril on human diabetic neuropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1998; 352: 1978–81.
75. Tesfaye S, Steven L, Stephenson J. The prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: The EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 1996; 39: 1377–84.
76. Maser R, Steenkiste A, Dorman J. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy. Report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetic Complications Study. *Diabetes* 1989; 38: 1456–61.
77. Gaede P, Vedel P, Parving H, Pederson O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617–622.
78. Ibrahim S, Harris ND, Radatz M. A new minimally invasive technique to show nerve ischaemia in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1999; 42: 737–42.
79. Tesfaye S, Harris ND, Wilson RM, Ward JD. Exercise induced conduction velocity increment: a marker of impaired peripheral nerve blood flow in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1992; 35: 155–9.
80. Malik R, Mason EA, Sharma AK. Hypoxic neuropathy: relevance to human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1990; 33: 311–8.

81. Masson EA, Church S, Woodcock A, Hanley S, Boulton AJM. Is resistance to ischaemic conduction failure induced by hypoxia? *Diabetologia* 1988; 31: 762-5.
82. Fagerberg S. Diabetic neuropathy: a clinical and histological study on the significance of vascular affections. *Acta Med Scand* 1959; 164: 5-81.
83. Powell H, Rosoff J, Myers R. Microangiopathy in human diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol (Berl)* 1985; 68: 295-305.
84. Giannini C, Dyck PJ. Basement membrane thickening and pericyte degeneration precede development of diabetic polyneuropathy and are associated with its severity. *Ann Neurol* 1995; 37: 498-504.
85. Britland ST, Young RJ, Sharma AK, Clarke BF. Relationship of endoneurial capillary abnormalities to type and severity of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1990; 39: 909-13.
86. Timperley W, Ward JD, Preston F, Duckworth T, O'Malley B. Clinical and histological studies in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1976; 12: 237-43.
87. Timperley W, Boulton AJM, Davies-Jones GAB, Jarratt JA, Ward JD. Small vessel disease in progressive diabetic neuropathy associated with good metabolic control. *J Clin Pathol* 1985; 38: 1030-8.
88. O'Malley B, Timperley W, Ward J, Porter N, Preston F. Platelet abnormalities in diabetic neuropathy. *Lancet* 1975; ii: 1274-6.
89. Simpson LO. Altered blood rheology in the pathogenesis of diabetic and other neuropathies. *Muscle Nerve* 1988; 11: 725-44.
90. Ford I, Malik R, Newrick PG, Preston F, Ward JD, Greaves M. Relationship between haemstatic factors and capillary morphology in human diabetic neuropathy. *Thromb Haemost* 1992; 68: 628-33.
91. Malik R. The pathology of human diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46 (Supp 2): 50-3.
92. Beggs J, Johnson P, Olafsen A, Watkins C, Cleary C. Transperineurial arterioles in human sural nerve. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991; 50: 704-18.
93. Beggs J, Johnson P, Olafsen A, Watkins C, Cleary C. Innervation of the vasa nervorum: changes in human diabetics. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992; 51: 612-29.
94. Brewster WJ, Fernyhough P, Diemel LT. Diabetic neuropathy, nerve growth factor and other neurotrophic factors. *Trends Neurosci* 1994; 17: 321-5.
95. Zochodne DW. Neurotrophins and other Growth factors in Diabetic Neuropathy. *Seminars in Neurology* 1996; 16: 153-9.
96. Huang TJ, Sayers NM, Fernyhough P. Diabetes-induced alterations in calcium homeostasis in sensory neurones of streptozotocin-diabetic rats are restricted to lumbar ganglia and are prevented by neurotrophin-3. *Diabetologia* 2002; 45: 560-70.
97. Kim HC, Cho YJ, Ahn CW. Nerve growth factor and expression of its receptors in patients with diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2009; 26: 1228-34.
98. Hellweg R, Raivich G, Hartung HD, Hock C, Kreutzberg GW. Axonal transport of endogenous nerve growth factor (NGF) and NGF receptor in experimental diabetic neuropathy. *Exp Neurol* 1994; 130: 24-30.
99. Anand P, Terenghi G, Warner G, Kopelman P, Williams-Chestnut RE, Sinicropi DV. The role of endogenous nerve growth factor in human diabetic neuropathy. *Nat Med* 1996; 2: 703-7.
100. Apfel SC, Kessler JA, Adornato BT, Litchy WJ, Sanders C, Rask CA. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. NGF Study Group. *Neurology* 1998; 51: 695-702.
101. McArthur JC, Yiannoutsos C, Simpson DM, Adornato BT, Singer EJ, Hollander H et al. A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection. AIDS Clinical Trials Group Team 291. *Neurology* 2000; 54: 1080-8.

102. Apfel SC, Schwartz S, Adornato BT, Freeman R, Biton V, Rendell M, et al. Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: a randomized controlled trial. rhNGF Clinical Investigator Group. J Am Med Assoc 2000; 284: 2215–21.
103. Rodriguez-Pena A, Botana M, Gonzalez M, Requejo F. Expression of neurotrophins and their receptors in sciatic nerve of experimentally diabetic rats. Neurosci Lett 1995; 200: 37–40.
104. Hellweg R, Hartung HD. Endogenous levels of nerve growth factor (NGF) are altered in experimental diabetes mellitus: a possible role for NGF in the pathogenesis of diabetic neuropathy. J Neurosci Res 1990; 26: 258–67.
105. Terenghi G, Mann D, Kopelman PG, Anand P. trkA and trkC expression is increased in human diabetic skin. Neurosci Lett 1997; 228: 33–6.
106. Kelkar P, Masood M, Parry GJ. Distinctive pathologic findings in proximal diabetic neuropathy (diabetic amyotrophy). Neurology 2000; 55: 83–8.
107. Thot C, Brussee V, Cheng C, Zochodne DW. Diabetes mellitus and the sensory neuron. Neuropathol Exp Neurol 2004; 63: 561.
108. Malik RA, Tesfaye S, Thompson SD. Endoneurial localization of microvascular damage in human diabetic neuropathy. Diabetologia 1993; 36: 454–9.
109. Allan H Ropper, Robert H Brown. Diabetic Neuropathy, Adam's and Victor's Principles Of Neurology, USA 2006; 1134–6.
110. Börekçi Ş, Umut S. Arter Kan Gazı Analizi, Alma Tekniği ve Yorumlaması. Türk Toraks Dergisi 2011; 12 (1): 5-9.
111. Bakoğlu E, Kebapçıoğlu AS, Ak A, Girişken AS, Zararsız İ. Acil Serviste Periferik Venöz Kan Gazının Arter Kan Gazı Yerine Kullanılabilirliğinin Araştırılması. Eur J Basic Med Sci 2013; 3 (2): 29-33.
112. Arterial Blood Gas Analysis.
http://www.teachingmedicine.com/pdf_files/ABG_Analysis.pdf
113. Kurtipek Ö. Asit-Baz Dengesi ve Kan Gazlarının Değerlendirilmesi.
<http://www.med.gazi.edu.tr/posts/download?id=20757>
114. Sparing R, Dafotakis M, Buelte D, Meister IG, Noth J. Excitability of human motor and visual cortex before, during and after hyperventilation. J Appl Physiol 2007; 102: 406-11.
115. Uysal H. Aksonal Uyarılabilirlik ve Aksonal Uyarılabilirlik Çalışmalarının Klinik Uygulamadaki Yeri, Edit. Uysal H, Aksonal Uyarılabilirlik, Korkut Yaltkaya VII. Klinik Nörofizyoloji Sempozyum Kitabı, Türkiye 2012: 44-59.
116. Burke D, Kiernen MC, Bostock H. Excitability of Human Axons. Clinical Neurophysiology 2001; 112: 1575-85.
117. Baker M, Bostock H. Low-threshold, persistent sodium current in rat large dorsal root ganglion neurons in culture. J Neurophysiol 1997; 77: 1503-13.
118. Baker M, Bostock H. Inactivation of macroscopic late Na⁺ current and characteristics of unitary late Na⁺ currents in sensory neurons. J Neurophysiol 1998; 80: 2538-49.
119. Kiernan MC, Baker MD, Bostock H. Tetrodotoxin-sensitive and -resistant late Na⁺ currents in adult rat small sensory neurones in culture. J Physiol (Lond) 2001; 531: 82P.
120. Bostock H, Rothwell JC. Latent addition in motor and sensory fibres of human peripheral nerve. J Physiol (Lond) 1997; 498: 277-94.
121. Schwarz, JR, Reid G, Bostock H. Action potentials and membrane currents in the human node of Ranvier. Pflugers Arch 1995; 430: 283–92.
122. Krishnan AV, Lin CS, Park SB, Kiernan MC. Axonal ion channels from bench to bedside: A translational neuroscience perspective. Progress in Neurobiology 2009; 89: 288-313.

123. Kiernan MC, Burke D, Andersen KV, Bostock H. Multiple measures of axonal excitability: a new approach in clinical testing. *Muscle Nerve* 2000; 23: 399–409.
124. Krishnan AV, Lin CS, Kiernan MC. Nerve excitability properties in lower limb motor axons: evidence for a length-dependent gradient. *Muscle Nerve* 2004; 29: 645–55.
125. Bostock H. The strength–duration relationship for excitation of myelinated nerve: computed dependence on membrane parameters. *J. Physiol.* 1983; 341: 59–74.
126. Mogyoros I, Kiernan MC, Burke D. Strength–duration properties of human peripheral nerve. *Brain* 1996; 119: 439–47.
127. Bostock H, Cikurel K, Burke D. Threshold tracking techniques in the study of human peripheral nerve. *Muscle Nerve* 1998; 21: 137–58.
128. Bostock H, Baker M. Evidence for two types of potassium channel in human motor axons in vivo. *Brain Res* 1988; 462: 354–8.
129. Brismar T. Abnormal Na-currents in diabetic rat nerve nodal membrane. *Diabetes Med.* 1993; 10: 110-12.
130. Grene DA, Lattimer SA. Impaired energy utilization and Na–K-ATPase in diabetic peripheral nerve. *Am J Physiol* 1984; 246: 311-8.
131. Grunberger G, Qiang X, Li Z, Mathews ST, Sbrissa D, Shisheva A, Sima AA. Molecular basis for the insulinomimetic effects of C-peptide. *Diabetologia* 2001; 44: 1247–57.
132. Zhu X, Eichberg J. A myo-inositol pool utilized for phosphatidylinositol synthesis is depleted in sciatic nerve from rats with streptozotocin-induced diabetes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9818–22.
133. Waxman SG. Sodium channel blockers and axonal protection in neuroinflammatory disease. *Brain* 2005; 128: 5-6.
134. Kitano Y, Kuwabara S, Misawa S, Ogawara K, Kanai K, Kikkawa Y, et al. The acute effects of glycemic control on axonal excitability in human diabetics. *Ann Neurol* 2004; 56: 462-7.
135. Krishnan AV, Lin CS, Kiernan MC. Activity-dependent excitability changes suggest Na⁺/K⁺ pump dysfunction in diabetic neuropathy. *Brain* 2008; 131: 1209-16.
136. Misawa S, Kuwabara S, Kanai K, Tamura N, Hiraga A, Nakata Met al. Axonal potassium conductance and glycemic control in human diabetic nerves. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 1181-7.
137. Yerdelen D. Diyabetik Polinöropatide Periferik Sinir Aksonal Eksitabilite İncelemeleri, Edit. Uysal H, Aksonal Uyarılabilirlik, Korkut Yaltkaya VII. Klinik Nörofizyoloji Sempozyum Kitabı, Türkiye 2012: 69-74.
138. Sung JY, Park SB, Liu YT, Kwai N, Arnold R, Krishnan AV, Lin CS. Progressive axonal dysfunction precedes development of neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes* 2012; 61 (6): 1592-8.
139. Arnold R, Kwai N, Lin CS, Poynten AM, Kiernan MC, Krishnan AV. Axonal dysfunction prior to neuropathy onset in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; 29 (1): 53-9.
140. Macefield G, Burke D. Paraesthesiae and tetany induced by voluntary hyperventilation. Increased excitability of human cutaneous and motor axons. *Brain* 1991; 114: 527–40.
141. Steuer J, Pei P, Vetter W. The effect of short-term hyperventilation on the concentration of ionized serum calcium. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 887–9.
142. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester diabetic neuropathy study. *Neurology* 1993; 43: 817-24.
143. Arnold R, Kwai NCG, Krishnan AV. Mechanism of axonal dysfunction in diabetic and uraemic neuropathies. *Clinical Neurophysiology* 2013; 124: 2079-90.

144. Baker MD, Bostock H. The pH dependence of late sodium current in large sensory neurons. *Neuroscience* 1999; 92: 1119-30.
145. Misawa S, Kuwabara S, Ogawara K, Kitano Y, Yagui K, Nakata M, et al. Hyperglycemia alters refractory periods in human diabetic neuropathy. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2525-9.
146. Kwai NCG, Arnold R, Wickremaarachchi C, Lin CS, Poynten AM, Kiernan MC, Krishnan AV. Effects of axonal Ion Channel Dysfunction on Quality of Life in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 1272-7.
147. Wei EP, Kontos HA. Blockade of ATP-Sensitive Potassium Channels in Cerebral Arterioles Inhibits Vasoconstriction From Hypocapnic Alkalosis in Cats. *Stroke* 1999; 30: 851-4.

9. EKLER

Ek – 1. Olgu Değerlendirme Formu.

OLGU DEĞERLENDİRME FORMU

Adı-Soyadı:

Tarih:

Dosya no:

Yaş:

Cinsiyet

E

K

Telefon:

GRUP

- DM
POLİNÖROPATİ (+)
POLİNOROPATİ (-)
- KONTROL

Tanı tarihi:

Hastalık süresi:

Kullandığı ilaçlar:

AKŞ:

HbA1C:

Duysal yakınmalar:

Yanma ()

batma ()

karıncalanma ()

uyuşukluk ()

hissizlik ()

İğnelenme ()

ağrı ()

Nörolojik muayene bulguları:

Elektrofizyolojik değerlendirme:

Sağ sural duysal

ileti hızı : amplitüd:

Sol sural duysal

ileti hızı : amplitüd:

Median duysal

ileti hızı : amplitüd:

Ulnar duysal

ileti hızı : amplitüd:

Sağ tibial motor

İleti hızı: distal latans : amplitüd:

Sol tibial motor

İleti hızı: distal latans : amplitüd:

Median motor

İleti hızı: distal latans : amplitüd:

Ulnar motor

İleti hızı: distal latans : amplitüd:

Tibial F yanıtı latansı :

Median F yanıtı latansı :

Ulnar F yanıtı latansı :

Hiperventilasyon öncesi:

pH:

pO₂:pCO₂:

Hiperventilasyon skoru

0:yakınma yok

1:çok hafif duysal semptomlar

2:hafif duysal semptomlar

3:orta düzeyde duysal semptomlar ve fasikülasyon

4:belirgin duysal bulgular ve fasikülasyon

5:dayanılamayan duysal yakınmalar, fasikülasyon ve
karpopedal spazm**Hiperventilasyon sonrası:**

pH:

pO₂:pCO₂:

Hiperventilasyon skoru

0:yakınma yok

1:çok hafif duysal semptomlar

2:hafif duysal semptomlar

3:orta düzeyde duysal semptomlar ve fasikülasyon

4:belirgin duysal bulgular ve fasikülasyon

5:dayanılamayan duysal yakınmalar, fasikülasyon ve
karpopedal spazm

Ek – 2. Olgu Dataları 1.

KONTROLLER																	
değerler	olgu1	olgu2	olgu3	olgu4	olgu5	olgu6	olgu7	olgu8	olgu9	olgu10	olgu11	olgu12	olgu13	olgu14	olgu15	Ort	sd
isim																	
sağ sural duysal ileti hızı	57,1	68,3	63,2	57,1	60	56,1	56,4	62,5	58,3	49	45,7	55,8	63,6	48,9	57,8	57,32	6,03
sağ sural duyu latansı	2,45	2,05	1,9	2,8	2	2,85	1,95	2,4	2,4	2,45	3,5	2,15	2,2	2,25	2,25	2,37	0,42
sağ sural DSAP amplitüdü	21	19,4	19,7	22,9	14,4	17,1	12,2	15,3	19,1	11,5	9,3	14,3	11,2	32,2	23	17,51	5,94
sol sural duysal ileti hızı	58,3	65,1	50	55,6	46,7	68,2	65	65,1	51,9	59,6	52,8	48,4	75	52,4	62,2	58,42	8,22
sol sural duyu latansı	2,4	2,15	2,4	2,7	3	2,2	2	2,15	2,7	2,35	2,65	3,1	1,6	2,1	2,25	2,38	0,39
sol sural DSAP amplitüdü	16,7	22,5	17,5	16,1	24,6	32,5	18,2	11	19,2	46,9	10,7	17,3	14	29,5	28,5	21,68	9,54
sol median duysal ileti hızı	59,3	58,8	56,6	50,8	62,7	56,1	62,5	65,1	57,4	46,7	59,6	65,9	54,9	52,8	59,1	57,89	5,23
sol median duyu latansı	2,7	2,55	2,65	3,15	2,55	2,85	2,4	2,15	2,35	3	2,35	2,05	2,55	2,65	2,2	2,54	0,31
sol median DSAP amplitüdü	28,5	22	15,3	15,3	24	20,8	21,7	29,8	16,4	16,3	27,5	29,4	31,4	42	54,6	26,33	10,75
sol ulnar duysal ileti hızı	55,3	56,5	51,1	48	64,3	50	66,7	63,8	51,1	52,2	60	55	68,6	55,8	59,5	57,19	6,40
sol ulnar duyu latansı	2,35	2,3	2,35	2,5	2,1	2,5	2,1	2,35	2,35	2,3	2	2	1,75	2,15	1,85	2,20	0,23
sol ulnar DSAP amplitüdü	21	16,1	16,8	15,9	19,3	19,6	15,3	20,6	16,6	22,1	15,6	32,6	35,6	53	53,7	24,92	13,00
sağ tibial motor ileti hızı	41,9	50,6	40,2	42,4	44	50,6	42,2	50,8	47,1	40,7	49,7	45,8	52,9	46,3	51,3	46,43	4,34
sağ tibial motor distal latansı	3,6	3,65	5,8	5,75	3,6	4,3	4,9	3,7	4,95	4,05	3,9	4,4	3,85	5	2,8	4,28	0,85
sağ tibial BKAP amplitüdü	8,3	4,1	8,6	4	11	8,7	6,5	6,9	4,4	7,8	13,7	5,6	10,9	8,8	13,3	8,17	3,08
sol tibial motor ileti hızı	43,8	53,6	45,7	42,1	47,3	52,1	47,1	58,2	45,3	45,2	49,7	46,1	49	49,3	53,2	48,51	4,30
sol tibial motor distal latansı	4,48	3,55	5,5	4,5	3,55	4,6	4,2	3	4,15	4,07	4,2	4,2	4,4	3,75	2,75	4,06	0,67
sol tibial BKAP amplitüdü	4,2	6,5	4,1	5,8	14,6	10	8,4	14,6	4,2	11,4	10,9	6,1	9,8	12,6	17,3	9,37	4,22
sol median motor ileti hızı	55,2	60,5	54,3	62,3	64	53,9	58	67,8	62	57,5	52,4	60	55,3	62,7	65,7	59,44	4,66
sol median motor distal latansı	2,85	3,35	3,85	3,6	3	3,2	2,75	2,9	3,25	3,6	2,6	2,75	3,35	2,9	2,7	3,11	0,38
sol median BKAP amplitüdü	12,3	8,7	8,4	9,8	8,6	9,9	6,4	5,4	8,6	10,3	10,5	7,2	10,9	9,7	13,8	9,37	2,16
sol ulnar motor ileti hızı	61	62,3	56,5	53,3	47,8	59,8	67,5	66,7	64,7	61,2	65,8	56,4	59,5	64,6	71,4	61,23	6,05
sol ulnar motor distal latansı	2,65	2,2	2,75	3,15	2,15	3	2,5	1,95	2,5	2,2	2,25	2,45	2,1	2,05	2,1	2,40	0,36
sol ulnar BKAP amplitüdü	13,9	8,4	11,9	10,3	9,7	8,5	9,3	8,8	11,5	11,3	8,4	8,3	12,6	11,3	13,4	10,51	1,91
tibial F yanıtı latansı	54,7	42,7	51,8	43,5	43,4	55,15	48,09	38,85	49,85	45,5	49,8	48,6	42,75	43,05	43,2	46,73	4,84
median F yanıtı latansı	25,3	25,45	29,7	29,55	27,6	29,6	26,6	25,3	26,1	26,2	26,7	25,6	25,45	26,2	22,2	26,50	1,98
ulnar F yanıtı latansı	27,95	25,25	27,45	29,75	28,35	26,15	25,05	25,95	26,1	26,8	25,4	25	25,05	21,3	23,55	25,94	2,03
cinsiyet e:1,k:2	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	1,53	0,52
yaş	54	46	70	49	42	58	60	47	61	59	58	55	53	42	33	52,47	9,38
açlık kan şekeri	90	86	96	107	87	102	85	98	94	97	85	97	105	80	86	93,00	8,14
HBA1C	5,4	5,6	4,6	5,04	5,1	5,12	5,3	5,08	5,9	5,5	5,6	5,9	6,2	5,3	5,2	5,39	0,41
hastalık süresi																	
ilaç (0:yok,1:O, 2:i, 3:O+I)																	

Ek – 2 (Devam). Olgu Dataları 2.

DM-N																			
değerler	olgu16	olgu17	olgu18	olgu19	olgu20	olgu21	olgu22	olgu23	olgu24	olgu25	olgu26	olgu27	olgu28	olgu29	olgu30	olgu31	olgu32	ort	std
isim																			
sağ sural duysal ileti hızı	54,5	66,7	52,6	52,3	55,3	55	50,8	62	51,9	51	63,4	46,9	61,1	51	55,4	43,6	58	54,79	6,11
sağ sural duyu latansı	2,2	1,8	2,85	2,6	2,35	2,65	2,95	2,34	2,7	2,55	2,05	3,2	1,8	2,3	2,4	2,8	2,2	2,46	0,39
sağ sural DSAP amplitudu	10,9	18,3	23	31	13	23	11	21,5	12,2	17,5	20	9,2	15,2	14	9	13,7	13,4	16,23	6,08
sol sural duysal ileti hızı	43,5	56,5	47,5	51,7	49	52	43,5	65,1	53,8	63,4	55,4	50,9	64,5	47,1	57,1	40,7	57,1	52,87	7,48
sol sural duyu latansı	3,45	2,3	3,05	2,9	2,45	2,5	3,45	2,15	2,6	2,05	2,3	2,75	1,55	2,55	2,45	2,95	2,1	2,56	0,50
sol sural DSAP amplitudu	9,2	23,2	19,3	36,2	5,4	22,5	7,4	18,8	13	25,6	8,2	28,7	5,8	11,2	10	10,5	11,1	15,65	9,20
sol median duysal ileti hızı	52,8	66,7	56	54,5	62,5	37	48,3	65,3	50,8	54,2	45,2	45,2	63,6	53,8	53,6	66,7	52,6	54,64	8,56
sol median duyu latansı	2,65	2,1	2,5	2,75	2,4	4,05	2,9	2,45	2,95	2,4	3,1	3,1	2,2	2,6	2,8	2,1	2,85	2,70	0,48
sol median DSAP amplitudu	15,5	21,5	19	41,1	19	6,4	16,2	24,8	15,8	28,5	21	23	33,9	24	28,4	43,8	20,8	23,69	9,66
sol ulnar duysal ileti hızı	41,5	60	57,9	56,4	53,3	57,1	49	54,5	52,2	47,6	50	52,4	68,6	60,5	51	66,7	63,2	55,41	6,95
sol ulnar duyu latansı	2,65	2	1,9	2,3	2,25	2,45	2,45	2,2	2,3	2,1	2,2	2,1	1,75	2,15	2,55	1,95	1,9	2,19	0,24
sol ulnar DSAP amplitudu	15,4	21,5	18	33,8	19,5	19	15,7	29,1	16,3	28,8	25,3	34	24,6	26,2	22,7	39,7	15,2	23,81	7,25
sağ tibial motor ileti hızı	40,4	48,3	45,5	48,5	43,3	42,9	44,8	50,8	40	50,4	56,3	46,1	55,4	56	50,7	45,8	36,7	47,17	5,18
sağ tibial motor distal latansı	5,3	3,65	5,75	4,25	4,25	4,7	5,1	3,5	5,05	4,15	4,75	3,75	2,2	2,1	3,2	3,7	5,75	4,19	1,04
sağ tibial BKAP amplitudu	4	5,2	11,6	10,8	9,5	4,5	9,3	8,1	6,4	7,7	3,2	7,6	5	4,6	10	12,2	6,1	7,40	2,88
sol tibial motor ileti hızı	43,7	47,7	49,1	50,3	45,3	45,5	45,6	48,5	41,6	48,3	48,5	41,6	62,6	52,1	47,5	49,6	36,2	47,28	4,90
sol tibial motor distal latansı	4,15	3,2	5,2	3,95	4,8	5	4,15	3,35	4,65	4,15	4,15	3,6	3	3,15	3,35	3,4	4,6	3,99	0,70
sol tibial BKAP amplitudu	8,2	12,7	15,5	11,3	7,2	5,6	11,5	15,2	4,6	5,9	5,2	8,7	5,8	4,1	12,6	14,3	7,7	9,18	3,99
sol median motor ileti hızı	56	55,4	59,7	62,2	55,2	52,1	50,5	62,7	52,1	55,9	51,9	54,5	64,5	61,8	61,1	65,6	63,8	57,94	4,91
sol median motor distal latansı	3,25	2,7	3,15	3,25	2,95	3,95	3	2,75	2,95	3,35	3	3,35	2,7	3,15	2,95	2,5	3,25	3,07	0,34
sol median BKAP amplitudu	8	11,3	10	9,3	4,5	10,2	9	12,3	9,6	10,3	8	9,7	6,3	13	11,7	10,9	6,1	9,42	2,18
sol ulnar motor ileti hızı	51,2	59,2	65,6	59,2	57,8	57,1	50,5	62,2	53,9	63,5	55,3	52,9	71,4	66,7	64	65,6	54,5	59,45	6,12
sol ulnar motor distal latansı	2,4	2,15	2,6	2,7	3,1	2,55	2,8	2,1	2,9	2,25	2,05	2,25	1,95	2,2	2,5	1,9	3	2,44	0,35
sol ulnar BKAP amplitudu	9,9	10,1	8,6	9,6	5,2	12,1	8,2	14,6	11	8,5	7,3	8,2	7,1	10,7	11	12,3	7,9	9,55	2,32
tibial F yanıtı latansı	50,35	45,1	48,25	48,3	45,45	51,95	49,2	43,4	50,8	37,35	43,9	51,4	41,4	45,85	52,45	40,3	60,7	47,42	4,50
median F yanıtı latansı	26,65	26,55	25,35	25,8	26,45	30,15	25,9	26,1	27,75	25,25	25,75	25,8	25,05	25,9	21,3	24,55	26,3	25,92	1,78
ulnar F yanıtı latansı	25,05	25,05	25,1	26,35	28,6	29,1	31,05	24,35	26,75	25,05	25,15	28,05	21,25	23,65	25,15	22	25,5	25,72	2,55
cinsiyet e:1,k:2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	1,47	0,51
yaş	76	56	55	62	52	43	55	57	58	58	78	46	43	53	58	42	54	55,65	10,31
açlık kan şekeri	95	103	94	100	88	136	142	96	82	114	105	249	125	106	128	99	119	116,53	39,32
HbA1C	7,2	5,5	5,7	5,7	5,6	5,7	6,08	5,8	5,4	7,2	6,4	7	6,08	6,09	6,06	5,2	5,7	6,02	0,62
hastalık süresi (yıl)	20	10	2	2	5	3	15	6	2	20	15	16	13	10	9	5	1	9,06	6,32
ilaç (0:yok,1:O, 2:i, 3:O+l)	1	1	1	1	3	1	3	1	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1,29	0,70

Ek – 2 (Devam). Olgu Dataları 3.

DM-PNP																				
değerler	olgu33	olgu34	olgu35	olgu36	olgu37	olgu38	olgu39	olgu40	olgu41	olgu42	olgu43	olgu44	olgu45	olgu46	olgu47					
isim																ort	sd	t test1	t test2	
sağ sural duysal ileti hızı																		0,24		
sağ sural duyu latansı																		0,57		
sağ sural DSAP amplitudu																		0,55		
sol sural duysal ileti hızı									53,6							53,60		0,05		
sol sural duyu latansı									2,8							2,80		0,27		
sol sural DSAP amplitudu									8,8							8,80		0,08		
sol median duysal ileti hızı	42,3	46,4	37,3	40,8	57,1	34,5	44,8	52,5	51,7	37,3			48,3	37,1	49,1	44,55	7,02	0,19	0,00	
sol median duyu latansı	3,55	3,45	3,75	3,55	2,45	4,35	3,35	3,05	2,9	3,75			2,9	3,5	2,85	3,34	0,50	0,27	0,00	
sol median DSAP amplitudu	5,3	7,3	3,8	10,5	2,9	6,1	5,8	8,9	13,8	10,8			8,8	7,3	13,3	8,05	3,39	0,47	0,00	
sol ulnar duysal ileti hızı	43,6	48	43,1	42,1		49		52,1	46,2	42,9			50	40,8	47,8	45,96	3,68	0,46	0,00	
sol ulnar duyu latansı	2,75	2,5	2,55	2,85		2,45		2,4	2,6	2,8			2,2	2,45	2,3	2,53	0,21	0,92	0,00	
sol ulnar DSAP amplitudu	6,3	7,5	3,7	5,9		4,8		6	15,4	4,3			9,7	7,1	20,3	8,27	5,13	0,77	0,00	
sağ tibial motor ileti hızı		34	33,3	34,8	40	39	36,7	37,4	40,6	49,4	28,1		37,8	42,6	41,3	38,08	5,18	0,68	0,00	
sağ tibial motor distal latansı		7,1	7,05	6,1	5,4	2,5	4,55	6,4	5,45	6,6	7,6		4,05	6,05	4,55	5,65	1,43	0,78	0,01	
sağ tibial BKAP amplitudu		0,5	0,4	2,4	3,3	5,8	2,7	1,4	2,4	0,7	0,4		2,8	2,2	3	2,15	1,52	0,47	0,00	
sol tibial motor ileti hızı		33,5	34,1	34,7		38,8	36,2	40,2	39,8	32,2	13,3		40	40	39,2	35,17	7,48	0,48	0,00	
sol tibial motor distal latansı		6,05	7,25	4,6		6	4,35	5,8	5,5	4,9	12		5,3	5,55	5,7	6,08	2,01	0,78	0,01	
sol tibial BKAP amplitudu		1,7	1,1	4,2		3,8	3,3	1,4	3,1	0,4	0,2		1,8	3,2	0,6	2,07	1,40	0,90	0,00	
sol median motor ileti hızı	50,6	48,2	43	50	51,2	51	47,8	50	51,7	50,6	50	36,4	50,6	52,6	51,7	49,03	4,17	0,39	0,00	
sol median motor distal latansı	4,15	4	4,6	3,85	3,6	4,4	3,15	3,75	2,9	4,9	3,8	4,7	3,4	4,1	3,25	3,90	0,59	0,76	0,00	
sol median BKAP amplitudu	4,7	6,8	5,7	5,2	6,3	6,4	8,6	7,3	13,8	7,6	8,3	3,5	7,5	5,2	12,3	7,28	2,73	0,94	0,03	
sol ulnar motor ileti hızı	53	50,9	44,8	54,3	52,2	55,3	45,4	52,5	46,2	63,2	51,5	52,5	50,6	53,7	51,1	51,81	4,46	0,41	0,00	
sol ulnar motor distal latansı	3,6	2,85	3,1	2,85	3,25	2,65	3,4	3,3	2,6	3,2	3,05	2,9	2	2,4	2,85	2,93	0,41	0,79	0,00	
sol ulnar BKAP amplitudu	5,6	6,9	7,5	6	1,4	8,9	6,2	6,6	15,4	7,9	2,9	5,4	6,1	7,8	7,8	6,83	3,06	0,21	0,00	
tibial F yanıtı latansı		60,6	70,1	63,9		58,4	59,6	62,8	56,8	60,45			59,5	48,85	56,5	59,77	5,24	0,71	0,00	
median F yanıtı latansı	29,75	30,85	32,95	29,6	29	28,4	27,8	30,7	26,3	29,25	25,1	31,25	27,25	26,4	28	28,84	2,12	0,38	0,00	
ulnar F yanıtı latansı	30	29	34,2	30,6	32,55	33,4	33,5	32,3	28,3	31	30,05	30,55	27,75	26,15	29,75	30,61	2,29	0,78	0,00	
cinsiyet e:1,k:2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	1,40	0,51	0,73	0,48	
yaş	62	65	61	68	59	53	60	62	68	53	57	52	67	67	58	60,80	5,52	0,36	0,01	
açlık kan şekeri	287	120	112	86	119	145	210	381	108	198	94	105	242	195	222	174,93	83,98	0,02	0,00	
HbA1C	9,7	7,4	5,8	8,4	8,3	7,4	8,2	10,02	6	8	8,8	6,6	11,4	7,3	11,2	8,30	1,70	0,00	0,00	p değeri
hastalık süresi (yıl)	30	10	25	10	20	11	40	25	1	25	26	4	15	20	10	18,13	10,63			0,008747
ilaç (0:yok,1:O, 2:i, 3:O+I)	3	1	2	3	3	1	2	3	1	2	2	1	3	3	2	2,13	0,83			0,004642

Ek – 2 (Devam). Olgu Dataları 4.

KONTROLLER PREHPV																	
Değerler	olgu1	olgu2	olgu3	olgu4	olgu5	olgu6	olgu7	olgu8	olgu9	olgu10	olgu11	olgu12	olgu13	olgu14	olgu15		
File:	C:\Qtrac\Da	C:\Qtrac\Da	C:\Qtrac\Da	C:\Qtrac\Da	C:\Qtrac\Da	C:\Qtrac\Da	C:\Qtrac\Da	C:\Qtrac\Da	C:\Qtrac\Da	C:\Qtrac\Da	C:\Qtrac\Da	C:\Qtrac\Da	C:\Qtrac\Da	C:\Qtrac\Da	C:\Qtrac\Da	Ort	SD
Name:																	
Protocol:	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF		
Date:	03.03.2012	03.03.2012	02.03.2012	29.02.2012	01.03.2012	29.02.2012	26.08.2013	28.02.2012	25.12.2013	11.12.2013	14.11.2013	19.11.2013	20.11.2013	06.11.2013	20.05.2013		
Stimulus (mA) for 50% max response	3,278	4,037	3,624	11,129	4,452	4,386	4,457	3,107	3,795	6,397	2,883	4,913	6,474	2,533	3,939	4,627	2,123
Strength-durationtime constant (ms)	0,355	0,404	0,453	0,406	0,548	0,432	0,471	0,476	0,432	0,595	0,383	0,445	0,346	0,591	0,273	0,441	0,089
Rheobase (mA)	2,256	2,848	2,293	7,713	2,486	2,676	2,941	1,919	2,596	3,868	1,947	3,227	4,566	1,395	3,161	3,059	1,510
Stimulus-response\slope	2,325	4,962	6,413	4,025	2,498	2,688	6,316	4,236	5,211	3,694	3,978	3,909	5,35	2,999	10,201	4,587	2,011
Peak response(mV)	3,029	3,525	5,433	2,73	4,755	5,1	4,733	3,674	4,634	4,703	4,637	4,967	2,026	3,994	5,661	4,240	1,045
Temperature (C)	31,1	31,1	34,3	32,7	32	33,1	32	34,2	31	30	32	32	31	32	30	31,900	1,290
RRP (ms)	3,522	2,667	2,54	3,128	3,542			2,524		3,158	3,241	3,353	3,252	3,016	2,716	3,055	0,363
TEh(90-100ms)	-114,727	-96,333	-120,679	-102,806	-127,509	-95,512	-103,331	-100,983	-177,83	-132,806	-95,204	-127,491	-136,742	-86,257	-129,864	-116,538	23,445
TEd(10-20ms)	65,637	64,759	65,232	65,815	67,869	69,104	68,43	66,974	77,007	73,666	63,173	73,38	73,017	57,809	71,859	68,249	4,924
Superexcitability (%)	-22,115	-24,055	-24,903	-22,286	-17,242	-22,725	-22,727	-20,773	-32,476	-21,604	-17,505	-32,783	-25,292	-19,101	-28,868	-23,630	4,712
Subexcitability (%)	12,806	4,871	12,671	16,127	17,768	8,328	14,834	19,336	13,976	19,3	10,421	14,23	18,128	12,848	9,621	13,684	4,171
Latency (ms)	6,234	6,215	6,993	6,398	6,454	5,75	5,494	5,311	7,159	7,152	5,381	5,969	7,243	5,187	5,69	6,175	0,714
TEd(40-60ms)	50,161	56,402	50,272	45,142	51,354	54,335	52,782	47,617	58,221	52,932	48,608	62,297	59,282	46,751	55,77	52,795	4,934
TEd(90-100ms)	38,759	50,397	43,958	39,103	43,823	48,921	50,272	44,475	57,95	48,699	42,986	50,221	47,3	42,366	48,522	46,517	5,011
TEh(10-20ms)	-72,934	-64,907	-68,918	-74,884	-75,725	-70,131	-79,154	-75,878	-95,771	-91,81	-70,693	-76,539	-74,759	-71,284	-75,007	-75,893	8,116
TEd(undershoot)	-20,96	-9,582	-11,413	-20,866	-18,226	-13,529	-14	-18,567	-19,869	-25,156	-15,698	-24,057	-25,036	-13,635	-19,085	-17,979	4,884
TEh(overshoot)	15,802	8,893	12,033	17,98	15,994	12,13	11,068	14,218	16,357	24,247	10,754	13,305	3,36	10,398	16,262	13,520	4,740
TEd(peak)	65,466	64,948	65,378	64,159	67,116	68,526	66,713	66,201	75,381	72,381	62,404	75,927	74,368	56,974	71,471	67,828	5,243
S2 accommodation	26,707	14,551	21,419	25,055	23,292	19,605	16,441	21,726	17,43	23,682	19,418	25,706	27,068	14,608	22,949	21,310	4,174
Accommodation half-time (ms)	45,556	44,193	42,789	38,333	40,345	39,6	32,945	35,915	30,023	36,762	40,319	48,048	47,126	39,064	41,556	40,172	5,030
Refractoriness at 2.5ms (%)	50,191	5,167	1,053	29,63	44,981	-1,024	-5,045	0,657	-5,621	31,981	24,362	19,568	31,644	18,906	8,044	16,966	18,149
TEh(20-40ms)	-89,17	-75,832	-86,223	-90,93	-97,519	-85,539	-99,069	-90,747	-127,436	-114,063	-83,626	-93,466	-94,251	-82,549	-96,112	-93,769	12,836
TEh(slope 101-140ms)	1,897	1,468	1,998	1,909	2,42	1,546	1,783	1,795	3,488	2,688	1,548	1,961	1,697	1,368	2,307	1,992	0,551
Superexcitability at 7 ms (%)	-22,695	-22,587	-23,709	-22,53	-18,214	-19,374	-17,923	-15,115	-27,413	-21,208	-17,262	-33,523	-26,751	-17,848	-27,954	-22,274	4,990
Superexcitability at 5 ms (%)	-20,956	-26,131	-25,491	-21,798	-15,297	-24,103	-23,324	-21,901	-34,502	-22,396	-17,991	-31,303	-22,374	-20,727	-29,813	-23,874	5,005
Skala	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,000	0,000
pH	7,405	7,414	7,413	7,372	7,362	7,367	7,355	7,355	7,387	7,374	7,404	7,349	7,339	7,371	7,347	7,374	0,025
PCO2 (mmHg)	30,8	34,8	37,6	42,5	45,2	39,1	45,3	47,7	45,5	41,8	42,5	44,7	44,8	41,6	46,6	42,033	4,690
pO2 (mmHg)	45,8	38,7	58,4	39,7	24,4	57,7	43,4	20,9	32,7	32,4	27	33,5	21,7	20,3	14,8	34,093	13,266
anlık kan şekeri	80	149	121	104	93	119	113	106	114	98		127	108		104	110,462	16,978

Ek – 2 (Devam). Olgu Dataları 5.

KONTROLLER POSTHPV																		
Değerler	olgu1	olgu2	olgu3	olgu4	olgu5	olgu6	olgu7	olgu8	olgu9	olgu10	olgu11	olgu12	olgu13	olgu14	olgu15			
File:	C:\QtracDa	C:\QtracDa	C:\QtracDa	C:\QtracDa	C:\QtracDa	C:\QtracDa	C:\QtracDa	C:\QtracDa	C:\QtracDa	C:\QtracDa	C:\QtracDa	C:\QtracDa	C:\QtracDa	C:\QtracDa	C:\QtracDa	DM2B30521A.QZD		
Name:																		
Protocol:	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF			
Date:	03.03.2012	03.03.2012	02.03.2012	29.02.2012	01.03.2012	29.02.2012	26.08.2013	28.02.2012	25.12.2013	11.12.2013	14.11.2013	19.11.2013	20.11.2013	06.11.2013	21.05.2013	Ort	SD	t test
Stimulus (mA) for 50% max response	2,683	3,409	2,568	8,692	4,067	6,84	3,488	2,799	3,2	5,701	2,363	5,961	2,311	1,872	3,666	3,975	1,954	0,10
Strength-duration/time constant (ms)	0,402	0,452	0,433	0,567	0,497	0,469	0,447	0,48	0,435	0,501	0,42	0,44	0,51	0,702	0,334	0,473	0,083	0,11
Rheobase (mA)	1,785	2,227	1,652	5,369	2,375	4,404	2,3	1,717	2,093	3,521	1,545	3,999	1,553	1,068	2,639	2,550	1,228	0,05
Stimulus-response/slope	2,831	4,549	5,746	4,545	2,354	6,108	6,379	4,25	4,511	2,996	3,222	4,492	5,029	4,49	8,77	4,685	1,626	0,37
Peak response(mV)	3,193	3,433	4,976	2,711	4,529	4,216	4,613	3,734	4,603	4,904	4,599	4,267	2,07	5,387	2,007	3,949	1,054	0,15
Temperature (C)	31	31,5	34,3	31	31,3	32,8	32	33	32	30	32	32	32	32	32	31,927	0,985	0,45
RRP (ms)	3,922	3,385	2,668	3,271	3,903	2,758	2,584	2,695		3,563	3,366	3,026	3,433	4,002	2,552	3,223	0,516	0,01
TEh(90-100ms)	-106,711	-102,985	-103,563	-96,341	-124,426	-93,688	-102,296	-96,984	-184,259	-124,26	-91,45	-133,225	-127,414	-87,668	-140,977	-114,416	25,441	0,14
TEd(10-20ms)	62,95	64,602	64,877	70,155	67,814	66,854	69,017	68,749	74,117	75,137	61,952	74,203	72,767	66,649	72,702	68,836	4,259	0,23
Superexcitability (%)	-26,945	-25,08	-29,994	-20,283	-16,839	-22,827	-22,066	-11,692	-33,819	-20,928	-18,145	-28,925	-20,21	-21,802	-26,714	-23,085	5,643	0,29
Subexcitability (%)	13,22	36,806	16,177	10,527	12,41	14,279	13,132	22,376	14,179	23,847	12,934	16,935	14,107	11,889	13,181	16,400	6,743	0,13
Latency (ms)	6,735	6,107	6,69	6,506	6,541	5,633	5,436	5,334	6,954	7,103	5,342	5,552	6,621	6,104	5,342	6,133	0,643	0,33
TEd(40-60ms)	49,625	54,622	53,612	51,136	52,436	50,699	48,432	48,215	53,583	53,7	47,643	60,735	65,783	55,386	51,462	53,138	4,839	0,38
TEd(90-100ms)	40,529	51,436	47,908	45,328	46,06	47,181	45,617	46,643	58,145	46,391	41,499	53,112	58,588	45,798	46,575	48,054	5,207	0,08
TEh(10-20ms)	-81,866	-62,241	-71,002	-71,273	-78,348	-65,994	-80,229	-75,766	-99,324	-86,616	-70,92	-79,444	-89,675	-71,343	-82,253	-77,753	9,602	0,10
TEd(undershoot)	-21,381	-18,034	-17,455	-19,441	-18,252	-16,721	-14,864	-16,474	-18,303	-18,185	-16,987	-16,769	-16,473	-18,159	-19,505	-17,800	1,567	0,44
TEh(overshoot)	16,515	5,674	10,929	19,406	17,777	13,746	13,066	16,286	13,438	29,537	10,794	12,931	11,093	15,714	9,982	14,459	5,426	0,16
TEd(peak)	64,031	65,074	67,049	69,255	67,423	66,114	66,895	66,842	72,382	72,898	61,342	75,271	76,498	66,593	71,107	68,585	4,246	0,18
S2 accommodation	23,503	13,638	19,141	23,927	21,363	18,933	21,278	20,199	14,236	26,507	19,843	22,159	17,91	20,794	24,531	20,531	3,537	0,22
Accommodation half-time (ms)	44,98	44,295	42,674	38,48	41,309	36,853	33,943	34,818	27,62	38,378	41,723	43,362	45,291	47,723	37,304	39,917	5,297	0,38
Refractoriness at 2.5ms (%)	89,194	30,934	6,893	30,507	59,467	9,008	2,363	6,645	-9,926	48,133	29,218	22,071	57,059	77,668	1,75	30,732	29,807	0,00
TEh(20-40ms)	-92,897	-72,264	-84,24	-86,137	-97	-82,155	-93,386	-89,442	-135,262	-110,304	-82,09	-100,793	-98,276	-83,713	-104,194	-94,144	15,084	0,38
TEh(slope 101-140ms)	1,894	0,901	1,598	1,787	2,251	1,58	1,805	1,831	3,579	2,819	1,411	2,167	1,434	1,523	2,615	1,946	0,663	0,23
Superexcitability at 7 ms (%)	-28,519	-26,327	-29,368	-20,215	-17,496	-19,994	-17,913	-8,842	-27,581	-21,037	-18,655	-29,075	-19,057	-23,242	-23,363	-22,046	5,595	0,42
Superexcitability at 5 ms (%)	-20,277	-22,587	-28,899	-20,42	-15,525	-23,588	-22,919	-9,989	-35,687	-20,71	-17,125	-28,626	-10,077	-16,005	-27,784	-21,348	7,095	0,02
Skala	4	1	3	4	3	3	0	4	1	0	0	3	1	2	1	2,000	1,512	0,00
pH	7,498	7,448	7,526	7,516	7,492	7,551	7,477	7,508	7,496	7,436	7,545	7,437	7,459	7,585	7,457	7,495	0,044	0,00
PCO2 (mmHg)	22	37,2	28,6	30	32,6	23,4	33,5	26,8	29,2	35,3	23,1	36,3	34,2	21,2	30,4	29,580	5,340	0,00
pO2 (mmHg)	23,6	24,9	24,5	30	24,9	50,7	29,8	30,3	43,6	27,4	29,6	26,8	9,6	15,6	35,5	28,433	9,896	0,06
anlık kan şekeri	79	149	99	111	134	107	109	109	118	104		129	110		92	111,538	18,132	0,40

Ek – 2 (Devam). Olgu Dataları 6.

DM-N PREHPV																			
Değerler	olgu16	olgu17	olgu18	olgu19	olgu20	olgu21	olgu22	olgu23	olgu24	olgu25	olgu26	olgu27	olgu28	olgu29	olgu30	olgu31	olgu32		
File:	ata\DM2B4	ata\DM2B3	ata\DM2B3	ata\DM2B3	ata\DM2B3	ata\DM2B3	ata\HPVB3	ata\DM2B3	ata\HPVB2	ata\DM2B3	ata\DM2B3	ata\DM2B3	ata\DM2B3	ata\DM2B3	ata\DM2B3	ata\HPVB3	ata\DM2B2	116A.QZD	
Name:																			
Protocol:	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	Ort	sd
Date:	04.01.2014	17.12.2013	21.08.2013	20.08.2013	16.08.2013	19.07.2013	25.01.2013	26.04.2013	29.02.2012	20.08.2013	21.02.2013	14.03.2013	06.05.2013	22.05.2013	05.06.2013	18.07.2013	16.11.2012		
Stimulus (mA) for 50% max response	3,25	4,033	3,692	11,71	3,087	5,64	3,142	4,119	5,116	5,092	2,24	4,145	7,093	5,973	4,361	14,768	3,709	5,363	3,240
Strength-duration time constant (ms)	0,403	0,329	0,432	0,342	0,435	0,297	0,5	0,588	0,521	0,463	0,466	0,594	0,505	0,572	0,495	0,475	0,447	0,463	0,086
Rheobase (mA)	2,222	2,725	2,467	8,413	2,094	4,021	1,997	2,454	3,177	3,366	1,553	2,539	4,633	3,762	2,846	9,716	2,435	3,554	2,227
Stimulus-response/slope	4,656	5,471	4,781	3,43	6,118	4,908	4,448	4,744	4,313	3,871	6,893	4,044	7,078	5,168	6,743	6,824	5,863	5,256	1,147
Peak response (mV)	5,246	4,143	4,492	4,264	3,654	2,744	2,933	5,274	5,246	4,943	1,452	2,804	4,885	5,95	3,093	2,388	1,268	3,811	1,405
Temperature (C)	32	31	33	30	32	32	31	30	31,9	30	33	30	31	32	31	32	32	31,406	1,000
RRP (ms)	3,228	2,684	2,531	2,871	2,674	3,052	5,089	3,09	2,628	2,914	3,972	3,128	3,162		2,617	2,873	2,711	3,077	0,641
TEh(90-100ms)	-105,696	-116,118	-119,609	-133,758	-109,002	-91,064	-79,583	-108,131	-115,22	-152,358	-93,914	-92,203	-116,476	-146,399	-148,023	-133,871	-120,547	-116,587	21,145
TEd(10-20ms)	64,004	68,964	67,681	72,105	61,341	66,796	50,77	64,519	69,978	71,202	59,99	68,078	70,816	76,558	73,327	75,065	64,452	67,391	6,288
Superexcitability (%)	-22,163	-25,91	-21,719	-26,32	-19,93	-19,653	-6,478	-18,32	-21,832	-34,331	-8,925	-23,95	-18,851	-29,578	-24,298	-23,228	-22,626	-21,654	6,603
Subexcitability (%)	7,842	8,695	9,839	7,521	11,291	12,229	13,813	13,452	11,298	22,193	13,168	14,963	6,29	9,613	12,466	17,196	17,597	12,322	4,097
Latency (ms)	6,24	5,565	6,07	5,922	6,678	7,531	6,411	5,984	7,124	7,358	6,38	6,493	5,211	5,999	5,877	5,209	6,422	6,263	0,661
TEd(40-60ms)	52,968	50,211	51,927	55,88	47,73	48,057	39,965	48,536	56,795	45,3	40,974	49,461	52,235	57,709	53,108	52,61	44,297	49,868	5,136
TEd(90-100ms)	42,747	44,088	48,938	49,254	41,025	42,092	34,724	43,404	51,064	45,008	38,313	41,943	46,496	53,905	47,854	48,561	40,191	44,683	4,915
TEh(10-20ms)	-60,212	-60,949	-79,942	-82,744	-72,726	-65,335	-62,743	-70,237	-76,07	-85,979	-75,411	-72,866	-76,184	-96,888	-82,184	-81,817	-75,504	-75,164	9,607
TEd(undershoot)	-16,579	-19,606	-16,255	-17,674	-16,369	-20,377	-14,516	-15,034	-14,499	-28,403	-15,485	-21,999	-20,59	-18,684	-16,066	-18,026	-19,281	-18,203	3,461
TEh(overshoot)	13,071	13,675	13,51	14,11	10,202	14,239	12,457	11,952	9,973	26,789	17,694	17,358	14,944	12,287	11,473	14,48	13,286	14,206	3,850
TEd(peak)	63,686	68,497	66,166	71,878	61,566	65,822	50,24	63,882	69,203	70,145	57,885	67,028	69,517	74,183	71,539	73,383	63,5	66,360	6,029
S2 accommodation	20,939	24,409	17,229	22,625	20,541	23,73	15,517	20,478	18,139	25,137	19,571	25,085	23,021	20,278	23,685	24,822	23,309	21,677	2,899
Accommodation half-time (ms)	48,703	40,833	35,68	40,921	41,503	36,965	41,394	38,756	39,977	33,44	31,426	41,129	38,833	32,904	36,042	36,268	35,933	38,277	4,154
Refractoriness at 2.5ms (%)	28,944	6,099	0,817	15,682	4,583	24,722	81,219	22,846	3,605	20,828	22,664	27,675	23,602	-15,549	3,465	15,417	7,33	17,291	20,338
TEh(20-40ms)	-80,542	-88,325	-97,157	-104,764	-88,281	-78,086	-71,99	-85,326	-91,13	-111,986	-85,19	-88,848	-94,34	-126,916	-104,966	-99,581	-89,104	-93,325	13,398
TEh(slope 101-140ms)	1,673	2,111	2,13	2,352	1,689	1,601	1,209	1,751	1,912	3,018	1,605	1,652	2,128	2,745	2,583	2,278	2,226	2,039	0,470
Superexcitability at 7 ms (%)	-23,063	-22,496	-18,261	-25,985	-17,415	-17,808	-6,689	-16,629	-15,26	-33,606	-8,437	-23,421	-18,059	-24,169	-21,857	-19,183	-18,245	-19,446	6,278
Superexcitability at 5 ms (%)	-20,363	-28,668	-22,807	-26,991	-21,128	-21,149	0,477	-19,598	-24,056	-35,781	-9,903	-25,01	-20,435	-29,966	-25,566	-24,611	-24,809	-22,374	8,006
Skala	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,000	0,000
pH	7,414	7,358	7,38	7,377	7,37	7,364	7,37	7,39	7,429	7,331	7,365	7,398	7,357	7,405	7,375	7,349	7,403	7,379	0,025
PCO2 (mmHg)	35,1	49,3	40,5	44	42	44,5	46,2	39	31,4	51,8	41	38	43,3	39,7	45,6	45,1	40,3	42,165	4,984
pO2 (mmHg)	47,6	30,4	30	37,9	38,6	29,3	34,1	38,8	41,2	21	34,8	29,4	26,4	42,5	18,4	27,5	17,7	32,094	8,506
anlık kan şekeri		110	152	113		136	142	96	82		117	197	140	116	100	126	111	124,143	28,506

Ek – 2 (Devam). Olgu Dataları 7.

DM-N POSTHPV																			
Değerler	olgu16	olgu17	olgu18	olgu19	olgu20	olgu21	olgu22	olgu23	olgu24	olgu25	olgu26	olgu27	olgu28	olgu29	olgu30	olgu31	olgu32		
File:	ata\DM2B4	ata\DMB3	ata\DM2B3	ata\DM2B3	ata\DM2B3	ata\DM2B3	ata\HPVB3	ata\DM2B3	ata\HPVB2	ata\DM2B3	ata\DM2B3	ata\GAB30	ata\DM2B3	ata\DM2B3	ata\DM2B3	ata\HPVB3	ata\DM2B2	1116B.QZD	
Name:																			
Protocol:	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF		
Date:	04.01.2014	17.12.2013	21.08.2013	20.08.2013	16.08.2013	19.07.2013	25.01.2013	26.04.2013	29.02.2012	20.08.2013	21.02.2013	14.03.2013	06.05.2013	22.05.2013	05.06.2013	18.07.2013	16.11.2012	Ort	sd
Stimulus (mA) for 50% max response	2,544	3,079	3,263	9,402	2,952	4,911	3,002	3,573	3,946	3,938	2,758	3,983	5,666	6,512	3,546	2,612	4,435	4,125	1,741
Strength-duration/time constant (ms)	0,446	0,337	0,468	0,447	0,467	0,389	0,441	0,618	0,567	0,509	0,522	0,693	0,498	0,501	0,613	0,469	0,327	0,489	0,096
Rheobase (mA)	1,659	2,205	2,153	6,131	1,909	3,318	2,061	2,064	2,36	2,476	1,939	2,283	3,791	4,178	2,137	1,729	2,947	2,667	1,141
Stimulus-response/slope	4,838	4,298	4,493	3,305	4,555	4,964	4,072	3,879	4,555	4,678	4,319	3,871	5,553	5,089	6,736	7,697	3,009	4,701	1,147
Peak response(mV)	5,396	4,022	4,963	4,099	3,73	2,97	2,756	5,671	5,337	4,836	1,412	2,87	5,022	6,012	3,16	2,33	2,631	3,954	1,352
Temperature (C)	32	32	32	31	32	32	31	29	30,7	30	33	30	30	30	31	32	32	31,159	1,080
RRP (ms)	3,155	2,884	2,54	3,117	2,7	3,192	6,111	3,69	2,869	3,018	3,264	3,579	3,609		2,885	3,184	2,964	3,298	0,815
TEh(90-100ms)	-118,335	-119,129	-121,775	-132,646	-103,622	-99,315	-90,62	-104,611	-105,157	-163,791	-98,29	-89,812	-107,628	-135,724	-146,652	-131,777	-122,327	-117,130	20,307
TEd(10-20ms)	63,37	67,398	69,238	73,196	65,053	68,359	54,742	65,511	71,229	71,807	62,213	70,888	70,861	76,567	75,471	74,67	66,264	68,637	5,511
Supereccitability (%)	-22,743	-25,349	-15,547	-28,129	-18,439	-18,159	-6,149	-18,39	-23,041	-32,232	-10,38	-23,154	-18,682	-28,369	-24,32	-21,831	-23,638	-21,091	6,473
Subexcitability (%)	8,143	19,41	12,327	5,435	13,6	22,118	12,79	19,064	11,402	21,158	17,426	14,115	6,783	9,57	13,179	24,71	20,393	14,801	5,699
Latency (ms)	5,888	5,406	5,824	5,973	6,393	7,594	6,574	6,459	7,416	6,922	6,194	6,867	5,261	6,096	5,915	5,189	7,107	6,299	0,716
TEd(40-60ms)	50,781	46,967	51,394	55,029	47,829	45,241	36,049	47,502	58,313	50,63	42	53,463	53,087	56,4	54,033	52,24	48,631	49,976	5,502
TEd(90-100ms)	43,374	41	48,139	48,588	42,889	39,605	34,125	42,28	52,881	48,409	43,545	43,831	47,661	53,623	49,191	48,277	46,77	45,540	4,910
TEh(10-20ms)	-72,73	-74,903	-80,502	-79,167	-68,059	-67,588	-53,157	-70,283	-71,775	-89,909	-76,449	-73,519	-75,573	-89,637	-87,467	-81,445	-63,004	-75,010	9,512
TEd(undershoot)	-13,095	-21,263	-13,872	-20,567	-14,981	-23,503	-27,885	-16,432	-15,169	-30,221	-19,229	-21,421	-17,782	-19,133	-16,726	-19,131	-18,736	-19,362	4,622
TEh(overshoot)	20,601	15,986	13,273	16,083	10,554	17,525	8,829	20,571	13,2	27,627	15,907	21,055	18,585	13,921	14,181	16,604	20,81	16,783	4,534
TEd(peak)	63,539	66,303	67,36	73,253	64,254	66,677	53,813	64,558	70,633	71,475	60,574	69,918	69,821	74,76	73,377	73,249	64,599	67,539	5,425
S2 accommodation	20,165	25,303	19,22	24,665	21,365	27,072	19,688	22,278	17,752	23,066	17,029	26,087	22,16	21,137	24,185	24,973	17,829	21,998	3,093
Accommodation half-time (ms)	43,223	37,673	35,171	40,246	38,1	36,381	34,283	38,732	40,199	35,611	25,491	42,615	38,864	34,413	34,604	35,095	33,093	36,694	4,141
Refractoriness at 2.5ms (%)	21,712	15,038	0,959	28,139	4,92	59,934	101,713	58,862	13,469	24,148	22,213	52,884	46,707	-11,63	15,199	31,913	20,334	29,795	27,226
TEh(20-40ms)	-88,879	-93,748	-98,8	-101,586	-81,459	-82,08	-60,601	-82,494	-86,478	-115,912	-88,642	-88,455	-91,227	-108,285	-111,043	-104,474	-75,691	-91,756	13,946
TEh(slope 101-140ms)	1,897	2,23	2,113	2,235	1,607	1,841	0,895	2,198	1,694	3,375	1,564	1,478	1,922	2,497	2,646	2,434	2,657	2,075	0,571
Supereccitability at 7 ms (%)	-22,763	-21,429	-10,388	-28,344	-16,494	-15,329	-5,529	-18,484	-20,599	-32,164	-4,544	-24,275	-19,374	-22,293	-22,498	-20,901	-19,618	-19,119	7,170
Supereccitability at 5 ms (%)	-22,701	-27,176	-15,869	-27,698	-19,307	-20,434	24,187	-18,202	-25,462	-32,369	-12,503	-20,912	-17,297	-29,597	-26,002	-23,692	-25,796	-20,049	12,535
Skala	0	0	0	0	0	0	1	1	3	0	0	1	1	1	2	0	0	0,588	0,870
pH	7,481	7,509	7,491	7,46	7,513	7,525	7,456	7,601	7,491	7,52	7,466	7,478	7,481	7,474	7,555	7,476	7,551	7,502	0,039
PCO2 (mmHg)	27,6	28,7	29,4	34,4	25,7	25,9	34,7	20,3	35,2	30,4	27,9	31,2	29	32,8	25,1	30,3	22,6	28,894	4,173
pO2 (mmHg)	37	40,6	25,6	23,9	31,6	24,6	20,8	37,7	21,9	17,7	42,5	22,8	17,6	35,6	27	29,3	31,2	28,671	7,844
anlık kan şekeri		114	142	102			144	125	119	98	119	120	198	132	132	99	135	104	125,533
																		25,022	0,56

Ek – 2 (Devam). Olgu Dataları 8.

PNP PREHPV																	
Değerler	olgu33	olgu34	olgu35	olgu36	olgu37	olgu38	olgu39	olgu40	olgu41	olgu42	olgu43	olgu44	olgu45	olgu46	olgu47		
File:	ata\DM2B40	ata\DM2B30	ata\DM2B40	ata\DM2B30	ata\DM2B30	ata\DM2B21	ata\HPVB21	ata\DM2B30	ata\HPVB21	ata\HPVB30	ata\DM2B30	ata\HPVB21	ata\DM2B40	ata\DM2B40	ata\DM2B40	317B.QZD	
Name:																	
Protocol:	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF		
Date:	30.01.2014	12.11.2013	06.01.2014	26.07.2013	19.08.2013	28.11.2012	07.12.2012	30.05.2013	02.11.2012	04.01.2013	25.07.2013	17.10.2012	06.03.2014	21.03.2014	17.03.2014	ort	sd
Stimulus (mA) for	12,167	5,73	6,055	7,117	4,836	2,756	9,381	6,354	6,207	5,489	6,956	6,78	2,596	5,487	6,486	6,293	2,321
Strength-duration	0,671	0,397	0,374	0,481	0,489	0,466	0,372	0,366	0,302	0,565	0,599	0,417	0,821	0,733	0,358	0,494	0,153
Rheobase (mA)	6,928	3,794	4,385	4,828	3,106	1,738	6,738	4,305	4,425	3,478	3,962	4,655	1,404	2,941	4,511	4,080	1,509
Stimulus-respons	3,658	7,684	3,137	4,004	4,151	3,729	8,463	5,562	5,944	3,47	4,156	3,669	6,337	4,688	6,103	4,984	1,624
Peak response(n	4,793	3,319	3,592	4,472	4,261	4,891	4,112	1,146	4,127	2,785	2,261	1,969	4,339	2,781	4,24	3,539	1,122
Temperature (C)	32	32	31	31	32	34	31	32	30	31	31	33	33	32	32	31,800	1,014
RRP (ms)	2,916	4,742	3,464	2,838	3,514	2,843	3,244	5,016	3,801	3,195	3,639	3,024	3,16	3,291		3,478	0,662
TEh(90-100ms)	-110,342	-88,449	-153,792	-124,716	-79,264	-108,474	-139,883	-69,014	-85,728	-95,236	-137,937	-109,089	-111,502	-122,669	-133,368	-111,298	24,481
TEd(10-20ms)	60,753	49,911	72,665	67,974	56,946	61,771	63,312	46,82	49,949	62,977	68,094	64,046	69,912	67,517	68,926	62,105	7,943
Superexcitability (	-19,052	-11,953	-17,275	-21,915	-11,026	-21,304	-14,418	-2,962	-22,526	-15,408	-28,346	-18,73	-18,794	-20,654	-28,584	-18,196	6,579
Subexcitability (%)	8,056	1,867	12,759	18,753	8,044	11,928	5,967	7,597	8,549	15,753	13,731	12,704	9,251	5,915	7,118	9,866	4,354
Latency (ms)	8,419	7,398	7,632	7,695	6,353	6,85	7,532	6,873	6,378	8,194	6,593	8,265	6,669	7,413	6,404	7,245	0,713
TEd(40-60ms)	44,622	45,616	56,696	50,981	41,594	45,598	49,296	35,02	38,074	50,435	50,191	41,763	53,657	55,285	58,148	47,798	6,836
TEd(90-100ms)	38,588	39,535	50,561	44,543	36,234	39,797	42,797	28,213	28,157	44,676	42,54	48,21	48,406	48,775	54,624	42,377	7,597
TEh(10-20ms)	-73,643	-67,76	-106,213	-78,903	-68,16	-69,042	-72,201	-52,316	-50,307	-70,124	-79,897	-47,442	-74,605	-81,057	-91,351	-72,201	15,241
TEd(undershoot)	-16,976	-13,116	-17,763	-25	-15,296	-16,806	-14,976	-14,609	-23,492	-13,357	-24,451	-22,842	-17,129	-16,604	-12,01	-17,628	4,281
TEh(overshoot)	13,305	10,965	22,97	18,815	14,308	9,079	4,562	6,202		15,181	23,929	25,351	11,814	16,126	13,704	14,737	6,313
TEd(peak)	59,864	49,788	70,66	67,337	55,744	61,267	62,602	45,945	49,287	63,776	67,499	62,123	68,65	66,805	69,236	61,372	7,855
S2 accommodatic	21,276	10,253	20,098	22,795	19,51	21,469	19,804	17,732	21,13	19,099	24,959	13,913	20,245	18,029	14,611	18,995	3,719
Accommodation h	40,219	56,614	35,584	39,408	36,737	39,879	39,691	44,472	48,287	41,206	42,169	29,252	37,515	41,87	39,083	40,799	6,083
Refractoriness at	12,06	54,617	27,261	12,462	30,715	11,4	21,827	41,144		25,026	61,577	17,053	24,529	28,795	-10,863	25,543	18,383
TEh(20-40ms)	-89,878	-77,243	-131,116	-98,969	-77,606	-83,496	-95,323	-60,303	-60,578	-87,373	-100,165	-76,802	-90,269	-98,799	-108,701	-89,108	18,137
TEh(slope 101-14	1,761	1,341	3,389	2,459	1,187	1,709	1,741	0,862	1,212	1,671	2,524	2,741	1,827	2,254	2,454	1,942	0,684
Superexcitability a	-20,471	-13,056	-17,061	-17,733	-10,517	-18,75	-14,879	-3,238	-22,026	-15,31	-29,813	-18,055	-18,525	-20,813	-24,851	-17,673	6,166
Superexcitability a	-16,213	-2,995	-17,702	-23,208	-12,044	-22,851	-13,495	0,029	-11,033	-15,602	-24,188	-20,08	-19,332	-20,338	-28,765	-16,521	7,779
Skala	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0,267	0,594
pH	7,345	7,363	7,387	7,411	7,339	7,419	7,373	7,392	7,349	7,332	7,394	7,383	7,41	7,401	7,416	7,381	0,029
PCO2 (mmHg)	45,9	40,6	46,6	45,3	47,2	34,6	45	44,8	29,9	52,1	52,3	47,2	39,6	38,2	37,1	43,093	6,300
pO2 (mmHg)	35,8	44,5	33,4	24,1	32,1	48,8	36,4	38,2	28,7	26	15,4	57,6	23	32,6	44	34,707	10,917
anlık kan şekeri		108	135	283	133	138	177	245		417	127	137	274	106	115	184,231	93,611

Ek – 2 (Devam). Olgu Dataları 9.

PNP POSTHPV																		
Değerler	olgu33	olgu34	olgu35	olgu36	olgu37	olgu38	olgu39	olgu40	olgu41	olgu42	olgu43	olgu44	olgu45	olgu46	olgu47			
File:	ata\DM2B40	ata\DM2B3	ata\DM2B40	ata\DM2B30	ata\GAB30	ata\DM2B2	ata\HPVB2	ata\DM2B30	ata\HPVB2	ata\HPVB30	ata\DM2B30	ata\HPVB2	ata\DM2B40	ata\DM2B40	ata\DM2B40317C.QZD			
Name:																		
Protocol:	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF	TRONDNF			
Date:	30.01.2014	12.11.2013	06.01.2014	26.07.2013	19.08.2013	28.11.2012	07.12.2012	30.05.2013	02.11.2012	04.01.2013	25.07.2013	17.10.2012	06.03.2014	21.03.2014	17.03.2014	ort	sd	t test
Stimulus (mA) for	12,344	5,84	4,644	8,406	4,475	2,455	9,014	6,133	5,676	4,465	6,482	5,398	2,806	4,519	5,641	5,887	2,497	0,04
Strength-duration	0,546	0,486	0,617	0,415	0,546	0,514	0,426	0,349	0,405	0,538	0,688	0,462	0,656	0,534	0,407	0,506	0,098	0,69
Rheobase (mA)	7,344	3,391	2,548	5,839	2,688	1,526	5,918	4,506	3,877	2,753	3,667	3,55	1,617	2,777	3,568	3,705	1,620	0,05
Stimulus-response	3,362	5,998	3,382	3,319	4,086	3,931	8,212	4,982	5,855	3,81	4,488	2,581	5,206	4,75	5,471	4,629	1,413	0,04
Peak response(m	5,103	3,261	3,017	4,024	4,422	5,016	4,089	2,937	3,957	3,028	2,284	2,035	4,368	2,763	4,518	3,655	0,963	0,41
Temperature (C)	32	32	31	31	31	34,1	31	32	31	33	32	34	34	32	33	32,207	1,158	0,05
RRP (ms)	3,327	4,903	4,014	2,776	3,689	2,9	3,215	4,756	3,749	3,006	3,769	3,115	3,054	3,184		3,533	0,659	0,37
TEh(90-100ms)	-109,481	-94,037	-167,013	-133,047	-79,78	-104,507	-167,827	-69,547	-95,736	-98,08	-126,93	-112,313	-107,477	-129,841	-131,942	-115,171	28,131	0,12
TEd(10-20ms)	60,204	52,453	73,502	75,134	58,276	64,874	59,16	47,921	51,545	67,272	70,853	66,204	67,828	67,065	75,36	63,843	8,651	0,04
Superexcitability (%)	-16,593	-10,064	-10,747	-23,026	-9,036	-24,461	-20,372	-3,655	-16,42	-15,936	-22,841	-16,724	-20,079	-19,705	-29,774	-17,296	6,796	0,33
Subexcitability (%)	11,593	3,708	11,203	22,807	9,558	14,452	0,019	8,751	17,911	12,23	18,252	16,503	7,702	6,105	13,835	11,642	5,985	0,10
Latency (ms)	8,124	7,486	7,603	7,535	6,635	6,896	7,656	6,825	6,59	8,13	6,731	7,799	6,558	7,266	6,152	7,199	0,615	0,40
TEd(40-60ms)	44,532	45,365	56,568	47,186	43,202	47,566	47,314	35,286	41,97	50,274	50,908	39,586	53,46	52,972	61,401	47,839	6,724	0,94
TEd(90-100ms)	39,46	39,173	51,214	44,774	38,229	42,42	37,738	28,999	31,61	44,442	44,706	36,108	46,945	46,397	53,544	41,717	6,763	0,51
TEh(10-20ms)	-65,66	-72,469	-101,042	-75,687	-69,59	-70,347	-80,743	-53,948	-60,241	-75,585	-82,544	-57,457	-81,95	-82,772	-80,195	-74,015	11,962	0,29
TEd(undershoot)	-16,572	-10,891	-22,49	-29,181	-15,685	-16,676	-16,844	-15,424	-18,463	-14,708	-23,556	-23,27	-16,184	-14,59	-13,12	-17,844	4,788	0,74
TEh(overshoot)	12,239	12,272	26,52	14,963	14,537	12,744	7,539	13,741	12,799	13,373	29,158	31,069	13,822	16,492	12,836	16,274	6,868	0,06
TEd(peak)	59,821	52,306	71,929	72,857	56,783	64,185	57,653	47,897	52,78	65,89	70,095	63,57	66,612	65,969	74,002	62,823	8,036	0,05
S2 accommodatic	20,361	13,134	20,715	28,083	18,554	21,765	19,915	18,898	21,17	21,448	25,39	27,462	19,666	19,571	20,458	21,106	3,683	0,05
Accommodation f	38,145	50,743	36,111	30,458	34,067	38,695	47,598	38,835	48,514	37,81	38,65	30,986	40,083	41,786	39,667	39,477	5,859	0,23
Refractoriness at	36,402	63,631	48,011	11,967	34,335	15,925	17,671	50,805	52,384	12,026	66,679	24,508	21,118	25,885	-11,417	31,329	21,725	0,13
TEh(20-40ms)	-84,172	-78,873	-136,8	-85,218	-81,476	-84,221	-114,118	-60,301	-73,361	-89,252	-106,022	-82,903	-96,767	-102,204	-106,518	-92,147	18,753	0,14
TEh(slope 101-14	1,782	1,668	3,521	2,593	1,176	1,658	1,89	0,953	1,488	1,616	2,444	2,738	1,931	2,409	3,127	2,066	0,720	0,03
Superexcitability a	-16,476	-11,048	-11,188	-19,082	-8,678	-21,42	-21,126	-4,336	-17,699	-15	-24,131	-13,874	-19,581	-19,302	-27,141	-16,672	6,085	0,28
Superexcitability a	-16,828	-1,333	-9,865	-22,982	-9,752	-25,523	-18,863	-1,609	-13,863	-16,886	-18,621	-16,541	-21,077	-20,512	-30,684	-16,329	8,106	0,83
Skala	0	2	0	0	0	1	0	0	0	2	0	2	2	0	2	0,733	0,961	0,03
pH	7,462	7,504	7,486	7,502	7,443	7,572	7,494	7,552	7,428	7,471	7,5	7,51	7,496	7,435	7,548	7,494	0,042	0,00
PCO2 (mmHg)	34	27,5	34,8	30	33,3	21	20,3	29,8	31,9	32,3	35,2	25	29,4	34,7	24,9	29,607	4,916	0,00
pO2 (mmHg)	33,8	30,7	18,6	29,6	36,8	53,2	42,5	17,4	19,8	27,3	12	49,5	26,9	32,6	37,3	31,200	11,675	0,13
anlık kan şekeri		88	120	281	128		156	237	84	381	109	119	262	109	108	167,846	92,287	0,00