

T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DİYABETİK NÖROPATİLİ SIÇANLARDA OKSİTOSİN, MESNA VE GLUTAMİN' İN, NÖROPATİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN ELEKTROFİZYOLOJİK (EMG) ve HİSTOLOJİK YÖNTEMLERLE ARAŞTIRILMASI

Dr. Oytun Erbaş

Tıpta Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Gönül Ö.PEKER

İZMİR-2012

Proje No:2010-Tıp-066

İÇİNDEKİLER

1 GİRİŞ ve AMAÇ 1

2 GENEL BİLGİLER 4

2.1 Diyabetes Mellitus'un Tarihçesi 4

2.2 Diyabetes Mellitus'un Tanımı, Sınıflaması ve Epidemiyolojisi 5

2.3 Diyabetes Mellitus'un Komplikasyonları 9

2.3.1 Diyabetes Mellitus'un Akut Komplikasyonları 10

2.3.1.1 Hipoglisemi 10

2.3.1.2 Nonketotik Hiperozmolar Koma 11

2.3.1.3 Diyabetik Keyoasidoz 11

2.3.2. Diyabetes Mellitus'un Kronik Komplikasyonları 11

2.3.2.1 Makrovasküler Komplikasyonlar 12

2.3.2.1.1 Ateroskleroz 12

2.3.2.2 Metabolik Sendrom 13

2.3.2.3 Mikrovasküler Komplikasyonlar Sendrom 14

2.3.2.3.1 Diyabetik Retinopati 14

2.3.2.3.2 Diyabetik Nefropati 15

2.3.2.3.3 Diyabetik Polinöropati 16

2.3.2.3.4 Diyabetik Nöropati 17

2.3.2.3.4.1 Tanım 17

2.3.2.3.4.2 Tarihçe 17

2.3.2.3.4.3 Prevalans 18

2.3.2.3.4.4 Risk Faktörleri 18

2.3.2.3.4.5 Tanı 19

2.3.2.3.4.6 Sinir Hasarı Tipleri 19

2.3.2.3.4.7 Sınıflama 21

2.3.2.3.4.8 Patogenez 24

2.3.2.3.4.9 Nöropati Elektrofizyolojisi 32

2.3.2.3.4.10 Tedavisi 33

2.4 Elektromiyografi (EMG) 37

2.4.1 Tanım 37

2.4.2 ENMG Tarihçe 37

2.4.3 Sinir iletisi incelemesi ve gerçleri 38

2.4.3.1 Elektrod cinsleri 38
2.4.3.1.1 Yüzeyel Elektrodlar 38
2.4.3.1.2 İğne Elektrodlar 39
2.4.4 Sinir ileti hızı ölçümü 40
2.4.5 Sinir iletisi incelemesi ve gereçleri 44
2.4.6 Sinir iletim çalışmasını etkileyen faktörler 47
2.4.6.1 Sıcaklık 47
2.4.6.2 Yaş 49
2.4.6.3 Uzunluk 49
2.4.7 Sinir iletim verilerinin yorumu 50
2.4.7.1 Aksonal Dejenerasyon 50
2.4.7.2 Segmental Demiyelinizasyon 51
2.5 Deneysel Diyabet Modelleri 55
2.5.1 Farmakolojik Modeller 55
2.5.2 Cerrahi Modeller 57
2.5.3 Genetik Modeller 57
2.6 Oksitosin 58
2.6.1 Genel Bilgiler 58
2.6.2 Oksitosin ve meme 59
2.6.3 Oksitosin ve genital sistem 60
2.6.4 Oksitosin ve over 60
2.6.5 Oksitosin ve testis 61
2.6.6 Oksitosin ve timus 61
2.6.7 Oksitosin ve seksüel aktivite 61
2.6.8 Oksitosin ve santral sinir sistemi 63
2.6.9 Oksitosin ve ön hipofiz bezi 64
2.6.10 Oksitosin ve pankreas 65
2.6.11 Oksitosin ve kardiyovasküler sistem 65
2.6.12 Oksitosin ve inflamasyon 66
2.6.13 Oksitosin ve kemik 67
2.6.14 Oksitosin ve kanser 67
2.7 MESNA (sodium 2-sulfanyllethanessulfonat) 67
2.8 Glutamin 68
2.9 Apoptozis 70

2.10 Siyatik Sinir Anatomisi 73
2.11 Siyatik Sinir Histolojisi 75
2.12 İmmunhistokimya 77
2.12.1 İmmunhistokimya teknikleri 77
2.12.2 Tarihçe ve gelişimi 77
2.12.3 İmmunhistokimyada kullanılan antikorlar 78
2.12.4 İmmunhistokimyasal işaretleme yöntemleri 78
2.12.5 İmmunhistokimya için gerekli koşullar 79
3 GEREÇ VE YÖNTEM 80
3.1 Gereç ve Yöntem 80
3.2 Deney Deseni 81
3.2.1 Gruplar 81
3.2.2 Diyabet oluşturulması 82
3.2.3 Diyabetik nöropati oluşturulması 82
3.2.3.1 Elektromiyografi kaydı 82
3.2.3.2 Motor güç ölçümü 82
3.2.4 İlaç uygulanması ve tedavinin değerlendirilmesi 86
3.2.5 Anestezi 87
3.2.6 Perfüzyon 87
3.2.7 Cerrahi diseksiyon 88
3.2.8 Histolojik Metod 89
3.2.8.1 Işık Mikroskobu Doku takibi ve bloklama 89
3.2.8.2 Hematoksilen Eosin Noyama tekniği 90
3.2.8.3 TUNEL immonhistokimya boyama protokolü 91
3.2.8.4 Bax immonhistokimya boyama protokolü 92
3.2.8.5 KASPAZ 3 immonhistokimya boyama protokolü 93
3.2.8.6 KASPAZ 8 immonhistokimya boyama protokolü 94
3.2.8.7 NGF immonhistokimya boyama protokolü 95
3.2.8.8 Histolojik değerlendirme 97
3.2.8.9 İstatiksel analiz 98

4 BULGULAR 99
4.1 Plazma Glukoz Değeri 99
4.2 Ağırlık 100
4.3 Kas Gücü 101
4.4 Elektrofizyolojik Değerlendirme (EMG) 102
4.5 Siyatik sinirin Hematoksilen & Eosin boyası ile değerlendirilmesi 107
4.6 Siyatik sinirin bax immunhistokimyası ile değerlendirilmesi 116
4.7 Siyatik sinirin bcl immunhistokimyası ile değerlendirilmesi 125
4.8 Siyatik sinirin Kaspaz 3 immunhistokimyası ile değerlendirilmesi 134
4.9 Siyatik sinirin Kaspaz 8 immunhistokimyası ile değerlendirilmesi 143
4.10 Siyatik sinirin NGF immunhistokimyası ile değerlendirilmesi 152
4.12 Siyatik sinirin TUNEL immunhistokimyası ile değerlendirilmesi 161
5 TARTIŞMA 170
6 SONUÇ 183
7 ÖZET 184
8 İNGİLİZCE ÖZET 186
9 KAYNAKLAR 189
9 ÖZGEÇMİŞ 214

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca benden desteklerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan başta danışmanım olan Prof. Dr. Gönül Peker'e ve anabilim dalımızın tüm değerli öğretim üyelerine; tez jürimde bulunan Prof.Dr. Dilek Taşkıran ve Prof. Dr. Serdar Demirgören'e; histoloji konusunda desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Altuğ Yavaşoğlu, Doç. Dr. Hüseyin Aktuğ, Uz. Dr.Fatih Oltulu'ya ; birlikte keyifli bir çalışma ortamı sağladığımız kürsü çalışanlarına, arkadaşlarıma; her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

İzmir, 2012 Oytun ERBAŞ

ŞEKİL ve RESİM LİSTESİ

Şekil 1-1 : Diyabetik nöropati fizyopatolojik mekanizmaları

Şekil 2-1: Frederick Banting and Charles Best (tıp öğrencisi)

Şekil 2-2: Diyabetin kronik komplikasyonları

Şekil 2-3 :Aterosklerozda etkilenen damarlar ve etkilenme sıklıkları

Şekil 2-4: Basit retinopati

Şekil 2-5: Proliferatif retinopati ve neovaskülarizasyon

Şekil 2-6: Diyabetik nefropatide görülen noduler glomerüloskleroz

Şekil 2-7: Sinir hasarı tipleri

Şekil 2-8: Diyabetik distal periferik duysal nöropati

Şekil 2-9: Poliol yolunda sorbitol oluşumu

Şekil 2-10: İşitsel evoked potansiyel kaydı

Şekil 2-11 : Çeşitli kayıt elektrodları

Şekil 2-12: İğne elektrod ile kaydedilen trifazik MÜAP

Şekil 2-13: İğne elektrodları

Şekil 2-14: Bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) bileşenleri

Şekil 2-15: Distal ve proksimal uyarılma ile elde edilen M yanıtları

Şekil 2-16 : Duysal sinir ileti hızı ölçümü

Şekil 2-17: Motor ve duysal sinir ileti hızı ölçüm tekniği

Şekil 2-18: EMG'de M yanıtı ve H refleksinin oluşum mekanizması

Şekil 2-19: EMG'de F dalgası oluşma mekanizması

Şekil 2-20: H-refleksi ve F-dalgası arasındaki farklılıklar.

Şekil 2-21: Streptozosin

Şekil 2-22: Orgazm sırasında erkekte oksitosin kan düzeyi artımı.

Şekil 2-23: Apoptozis ekstrensek yolu

Şekil 2-24: Apoptozis intrensek yolu

Şekil 2-26: Sıçan siyatik sinir anatomisi

Şekil 2-25: Siyatik sinir anatomisi

Şekil 2-27: Periferik sinir şematik görünümü

Şekil 2-28: Periferik sinir histolojisi

Şekil 3-1: Deney Çizelgesi

Şekil 3-5: EMG de M yanıtı ve distal latans süresi

Şekil 3-6: VGA kablo ucundan modifiye edilen çelik bipolar kayıt elektrodu, insulin iğnesinden yapılan katod elektrodu

Şekil 3-7: Eğimli tablada motor testler

Şekil 3-8: Siyatik sinir diseksiyonu

Resim 4.1: Normal sıçanda EMG kaydı

Resim 4.2: Diyabetik nöropatili sıçanda (22.güjn) EMG kaydında distal latans süresinde uzama ve BKAP amplitüdünde azalma

Resim 4.3: Diyabetik nöropatili izotonik NaCl tedavisi alan sıçanda EMG kaydında distal latans süresinde uzama ve BKAP amplitüdünde azalma

Resim 4.4: Diyabetik nöropatili glutamin-alanin 5 ml/Kg tedavisi alan sıçanda EMG kaydı

Resim 4.5: Diyabetik nöropatili glutamin-alanin 10 ml/Kg tedavisi alan sıçanda EMG kaydı

Resim 4.6: Diyabetik nöropatili MESNA 300 MG/KGmg/Kg tedavisi alan sıçanda EMG kaydı

Resim 4.7: Diyabetik nöropatili MESNA 600 MG/KGmg/Kg tedavisi alan sıçanda EMG kaydı

Resim 4.8: Diyabetik nöropatili oksitosin 40 Ü/Kg tedavisi alan sıçanda EMG kaydı

Resim 4.9: Diyabetik nöropatili oksitosin 80 Ü/Kg tedavisi alan sıçanda EMG kaydı
Resim 4.10: Normal gruba ait sıçan siyatik sinir histolojik kesitleri
Resim 4.11: Salin grubuna ait sıçan siyatik sinir histolojik kesitleri
Resim 4.12: Alanil-glutamin solüsyonu 5 ml/kg grubuna ait sıçan siyatik sinir histolojik kesitleri
Resim 4.13: Alanil-glutamin solüsyonu 10 ml/kg grubuna ait sıçan siyatik sinir histolojik kesitleri
Resim 4.14: MESNA 300 mg/kg grubuna ait sıçan siyatik sinir histolojik kesitleri
Resim 4.15: MESNA 600 mg/kg grubuna ait sıçan siyatik sinir histolojik kesitleri
Resim 4.16: Oksitosin 40 Ü/kg grubuna ait sıçan siyatik sinir histolojik kesitleri
Resim 4.17: Oksitosin 80 grubuna ait sıçan siyatik sinir histolojik kesitleri
Resim 4.18: Normal gruba ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Bax ekspresyonu
Resim 4.19: Salin grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Bax ekspresyonu
Resim 4.20: Alanil-glutamin solüsyonu 5 ml/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Bax ekspresyonu
Resim 4.21: Alanil-glutamin solüsyonu 10 ml/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Bax ekspresyonu
Resim 4.22: MESNA 300 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Bax ekspresyonu
Resim 4.23: MESNA 600 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Bax ekspresyonu
Resim 4.24: Oksitosin 40 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Bax ekspresyonu
Resim 4.25: Oksitosin 80 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Bax ekspresyonu

Resim 4.26: Normal gruba ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Bcl ekspresyonu
Resim 4.27: SALİN grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Bcl ekspresyonu
Resim 4.28: Alanil-glutamin solüsyonu 5 ml/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Bcl ekspresyonu
Resim 4.29: Alanil-glutamin solüsyonu 10 ml/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Bcl ekspresyonu
Resim 4.30: MESNA 300 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Bcl ekspresyonu
Resim 4.31: MESNA 600 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Bcl ekspresyonu
Resim 4.32: Oksitosin 40 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Bcl ekspresyonu
Resim 4.33: Oksitosin 80 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Bcl ekspresyonu
Resim 4.34: Normal gruba ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Kaspaz 3 ekspresyonu.
Resim 4.35: Salin grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Kaspaz 3 ekspresyonu.
Resim 4.36: Alanil-glutamin solüsyonu 5 ml/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Kaspaz 3 ekspresyonu.
Resim 4.37: Alanil-glutamin solüsyonu 10 ml/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Kaspaz 3 ekspresyonu.
Resim 4.38: MESNA 300 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Kaspaz 3 ekspresyonu.

Resim 4.39: MESNA 600 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Kaspaz 3 ekspresyonu
Resim 4.40: Oksitosin 40 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Kaspaz 3 ekspresyonu.
Resim 4.41: Oksitosin 80 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Kaspaz 3 ekspresyonu
Resim 4.42: Normal gruba ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Kaspaz 8 ekspresyonu.
Resim 4.43: Salin grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Kaspaz 8 ekspresyonu.
Resim 4.44: Alanil-glutamin solüsyonu 5 ml/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Kaspaz 8 ekspresyonu.
Resim 4.45: Alanil-glutamin solüsyonu 10 ml/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Kaspaz 8 ekspresyonu.
Resim 4.46: MESNA 300 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Kaspaz 8 ekspresyonu
Resim 4.47: MESNA 600 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Kaspaz 8 ekspresyonu.
Resim 4.48: Oksitosin 40 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Kaspaz 8 ekspresyonu.
Resim 4.49: Oksitosin 80 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Kaspaz 8 ekspresyonu.
Resim 4.50: Normal gruba ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde NGF ekspresyonu.
Resim 4.51: Salin grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde NGF ekspresyonu

Resim 4.52: Alanil-glutamin solüsyonu 5 ml/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde NGF ekspresyonu.
Resim 4.53: Alanil-glutamin solüsyonu 10 ml/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde NGF ekspresyonu.
Resim 4.54: MESNA 300 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde NGF ekspresyonu.
Resim 4.55: MESNA 600 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde NGF ekspresyonu
Resim 4.56: Oksitosin 40 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde NGF ekspresyonu.
Resim 4.57: Oksitosin 80 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde NGF ekspresyonu.
Resim 4.58: Normal gruba ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde TUNEL ekspresyonu
Resim 4.59: Salin grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde TUNEL ekspresyonu.
Resim 4.60: Alanil-glutamin solüsyonu 5 ml/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde TUNEL ekspresyonu.
Resim 4.61: Alanil-glutamin solüsyonu 10 ml/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde TUNEL ekspresyonu.
Resim 4.62: MESNA 300 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde TUNEL ekspresyonu.
Resim 4.63: MESNA 600 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde TUNEL ekspresyonu.

Resim 4.64: Oksitosin 40 Ü/kggrubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde TUNEL ekspresyonu.

Resim 4.65: Oksitosin 80 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde TUNEL ekspresyonu.

TABLO LİSTESİ

Tablo 2-1: Diyabette tanı kriterleri ve diyabetin sınıflaması

Tablo 2-2: DM Sınıflaması

Tablo 2-2: H refleksi ve F yanıtı arasındaki farklılıklar

Tablo 2-3: Periferik Nöropatinin İki Tipinin Patofizyolojisi

Tablo 2-4: Aksonal Dejenerasyon ve Segmental Demyelinizasyondaki Elektrofizyolojik Özellikler

Tablo 4.1: Plazma glukoz değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4.2: Ağırlıkların karşılaştırılması

Tablo 4.3: Eğimli tablada motor güç açısının karşılaştırılması

Tablo 4.4: EMG parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 4.5: Epinöral fibrozisin karşılaştırılması

Tablo 4.6: Bax ekspresyonunun karşılaştırılması

Tablo 4.7: BcL ekspresyonunun karşılaştırılması

Tablo 4.8: Kaspaz 3 ekspresyonunun karşılaştırılması

Tablo 4.9: Kaspaz 8 ekspresyonunun karşılaştırılması

Tablo 4.10**:** NGF ekspresyonunun karşılaştırılması

Tablo 4.11: TUNEL ekspresyonunun karşılaştırılması

KISALTMALAR

NGF: Sinir büyüme faktörü

DAG: Diaçilgliserol

ANP: Atriyal natriüretik peptid

ADH: Antidiüretik hormon

LH: Luteinizan hormon

FSH: Folikül stimülan hormon

TSH: Tiroid stimülan hormon

TRH: Tirotropin releasing hormon

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

CRH: Kortikotropin releasing hormon

PKC: Protein kinaz C

VIP: Vazoaktif intestinal peptid

DM: Diyabetes mellitus

GAD: Glutamik asit dekarboksilaz

HLA: Human lokosit antijen

DPN: Diyabetik polinöropati

PNP: Polinöropati

ACE: Anjiotensin konverting enzim

EMG: Elektromiyografi

BKAP: Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli

SNAP: Sensoriyal Sinir Aksiyon Potansiyeli

ENMG: Elektronöromyografi

MÜAP: Motor ünite aksiyon potansiyellerinin

IV: İntravenöz

IP: İntraperitoneal

ICV: Intraserobroventriküler

GİS: Gastrointestinal sistem

STZ: Streptozosin

msn: Milisaniye

MESNA: Sodium 2-sulfanylethanesulfonate

NO: Nitrik oksit

CCK: Kolesistokinin

1 GİRİŞ VE AMAÇ

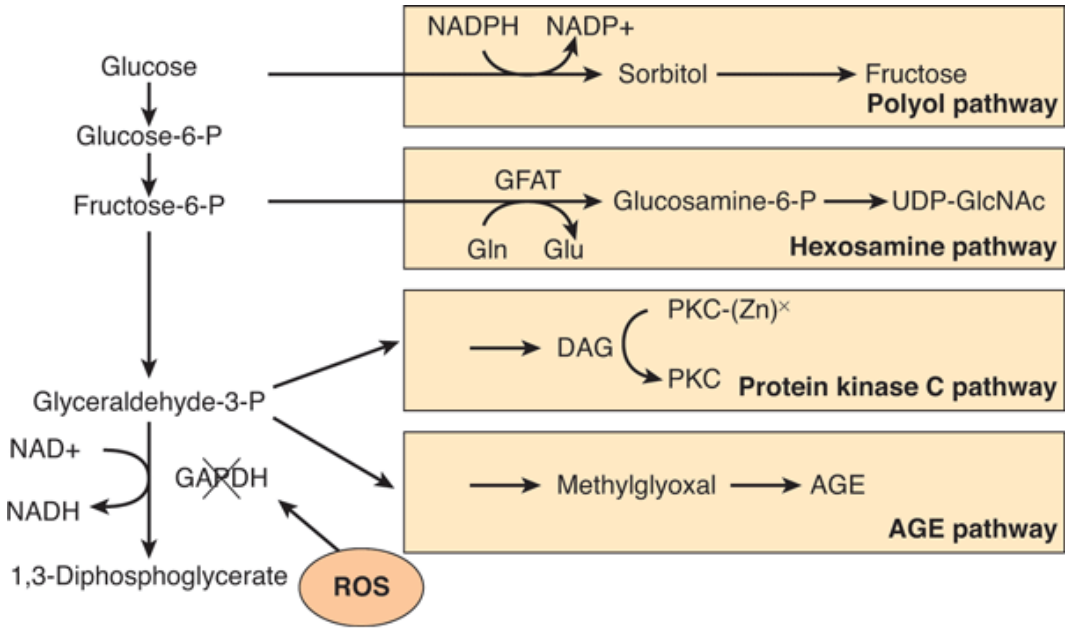
Diyabetes Mellitus (DM) toplumda en sık görülen kronik hastalıkların biridir. Son yapılan çalışmalarda Türkiye'de toplumun % 13'ü diyabet hastasıdır [1]. Diyabet hastalığının gelişiminde genetik ve çevresel faktörler beraber rol oynarlar.

DM'nin en sık görülen kronik komplikasyonu polinöropatidir. Klinik olarak bakıldığında diabetik hastaların %30-60'ı nöropatiden etkilenmektedir [2]. Elektrofizyolojik olarak ise hastaların %80-90'ında değişiklikler saptanmıştır [3]. Polinöropati, hastanın glisemik kontrolüyle yakından ilişkilidir. En sık görülen nöropati tipi distal duysal simetrik nöropatidir. Ayrıca diabette derin duyu ve otonom sinirler etkilenir ve buna bağlı diabetik ayak ülserleri oluşur [4].

Dünyada travmatik olmayan ekstremite amputasyonunun en sık nedeni diyabettir. Diyabetik ayak ülserlerinde en başta sorumlu tutulan mekanizma sinir hasarına bağlı sinir büyüme faktörü (NGF) gibi büyüme faktörlerinin dokulara ulaşmasında azalmadır [5].

DM polinöropatinin patojenezinde, kronik hipergliseminin neden olduğu oksidan stres en eski teorilerden biridir. Ayrıca hiperglisemi sonucu aktive olan poliyol yolunda üretilen sorbitolün nöronlardaki osmotik basıncı değiştirmesi, sinir hasarına katkıda bulunur.

Hipergliseminin diğer bir etkisi ise glikozun glikoliz yoluyla, gliserol ve diyaçilgliserol (DAG) dönüşümünde artmadır. DAG'ın protein kinaz C (PKC) yolağında yaptığı aktivasyon, Na+-K+ ATP-az pompasının yavaşlaması ve bunun sonucunda sinir ileti hızındaki yavaşlamadan sorumlu tutulmaktadır [6] [7]. (Şekil 1-1)



Şekil 1-1 : Diyabetik nöropatinin fizyopatolojik mekanizmaları

Klinik olarak daha çok alt ekstremitede duysal yakınmaların olduğu eldiven çorap tarzı nöropati saptanır ve bu elektrofizyolojik olarak da kendini gösterir. Subklinik olgularda yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda da sinir ileti patolojileri saptanabilmektedir.

Diyabetik polinöropati tanısında en duyarlı, nesnel, güvenilir ve non invazif tetkik sinir ileti çalışmalarıdır. Sinir ileti çalışmaları sadece hastalığın derecesini değil, aynı zamanda genel olarak klinik gidişteki değişimleri ve ilaç etkinliğini belirlemek için de kullanılır.

Diyabetik nöropatide insülin kullanımı ve disiplinli kan glukoz regülasyonu nöropati riskini azaltmaktadır. Ancak, nöropati gelişen hastalarda kullanılna nöropatiyi düzeltici (nöroprotektif) ilaçlar deneysel aşamadadır. Son yıllarda ghrelin, oksitosin, vazoaktif intestinal peptid (VIP) gibi nöropeptidlerin in-vivo ve in-vitro çalışmalarda nöroprotektif etkileri ortaya konulmaktadır [8] [9].

Oksitosin literatürde bahsedilen primer nöroprotektif ve anti-inflamatuvar etkileri olan; MESNA (sodium 2-sulfanylethanesulfonate), reduktan etkisi ile

oksidan stres bağımlı hücre hasarını azaltan; glutamin ise stres durumlarında (travma, cerrahi veya sepsis) ortaya çıkan kritik hasta nöropatisinin ve kemotöropatiye bağlı nöropatilerin önlenmesinde kullanılan ajanlardır.

Çalışmamızda bahsedilen ilaçların sözkonusu sito ve nöroprotektif etkinlikleri diyabetik nöropati modelinde de denenmiş ve ilaç etkileri elektrofizyolojik (EMG), histolojik ve motor güç testi kullanılarak ortaya konmuştur [10] [11] [12] [13].

Oksitosin, MESNA, glutamin denemeleri, her bir ajan için var olan literatüre uygun olmak üzere iki farklı dozda yapılmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Diyabetes Mellitusun Tarihçesi:

19. yy da de Calvi, Pavy, DM ile nöropati arasındaki ilişkiyi fark etmiştir. DM ilk tanımlandığında poliüri, ışırı susama, kas güçsüzlüğü ve erken ölüm şeklinde bilinmekteydi.

Diyabet terimi ilk kez Kapadokya'lı Areteus tarafından kullanılmıştır. Milattan sonra birinci yüzyılda Kapadokya'da yasayan Aretaus, bu hastalığın kollarda, bacaklarda erimeye yol açtığını belirterek, akıp boşalma anlamındaki "diyabet" kelimesini ilk olarak kullanmıştır [14].

Chen Chuan, hastalığa "hsiao kho ping" adını vermiş ve şekerli idrar ile ilişkilendirmiştir. Şarap, tuz ve cinsel ilişkiden sakınma tedavisi önermiştir [15, 16].

Hintli Susrata, nöropatinin bulgularını ilk defa tanımlamıştır. (el ve ayaklarda yanma, karıncalanma). Susrata iki hasta tipini fark etmiş ve "yaşayan şişmanlar ile kısa ömürlü zayıflar", olarak sınıflandırmıştır [17].

İbni Sina (Avicenna) ve El-Kanun gangreni ve seksüel disfonksiyonu tanımlamıştır [17].

Japon kitaplarında "water-drinking illness" (mizu nomi yami) şeklinde tanımlanan DM hastalığındaki otonom nöropati hakkında bilgiler bulunmaktadır [18-20].

17. yy'da Thomas Willis Dobson, 1775 DM'li hastalarda idrarı buharlaştırıp şeker kristalleri elde etmiştir. John Rollo (British Royal Artillery) ilk kez mellitus (şekerli) terimini kullanmıştır. Rollo yine ilk kez hastalara az karbonhidratlı diyet önermiştir (1798) [17].

Frederick William Pavy (Section of Medicine of the British Medical Association) nöropatinin modern ilkelelerini tanımlamıştır.

Davies Pryce (Nottingham Dispensary) diyabetik ayak ülseri ve nöritis arasındaki ilişkiyi mikroskobik ve makroskobik olarak göstermiştir. Banting 1921 de insulini tanımlamıştır [21]. (Şekil 2)

Wayne Rundles (Michigan Uni) 125 olguda nöropati ile glisemik kontrol arasındaki bağlatıyı keşfetmiştir. Garland proksimal kaslardaki güçsüzlük ve atrofiyi (diabetik amiyotrofi) tanımlamıştır. Stainess and Downie, 1960 larda sinir ileti hızı çalışmalarına başlamıştır [22-27].



Şekil 2-1: Frederick Banting and Charles Best (tıp öğrencisi) *(Joslin's Diabetes Mellitus, 14th ed., Lippincott Williams & Wilkins)*

2.2 Diyabetes Mellitus'un Tanımı, Sınıflaması ve Epidemiyolojisi

Diyabetes mellitus (DM), insülin eksikliği veya insülinin etkisiz kalması sonucu oluşan; birlikte karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması düzensizliğinin eşlik ettiği hiperglisemi ile seyreden kronik metabolik bir sendromdur [28]. Tanı Kriterleri Tablo 2-1' de verilmiştir.

Prevalans bölgeler arasında farklılık göstermektedir. İleri yaşta ve kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Hastalığın patogenezi klinik tiplere göre farklılık göstermektedir.

DM çok basit olarak insuline bağımlı (Tip I) ve insulinden bağımsız (Tip II) olarak ikiye ayrılabilir.

Tüm DM'li olguların %5-10'unda görülen Tip I DM, pankreasın beta hücrelerinin otoimmün hasarı sonucu gelişir. Bu durum genellikle hastanın hayatta kalması için insülin tedavisini gerektirir. İmmün hasarın göstergesi olarak adacık ve insülin otoantikorları ile glutamik asit dekarboksilaz (GAD) ve human lökosit antijen (HLA) otoantikorları saptanabilir [29, 30]. Diğer otoimmün hastalıklarla birlikte görülme oranı yüksektir.

Tip II DM'de insüline karsı periferik direnç, insülin sekresyonunda azalma ve aşırı hepatik glukoz üretimi mevcuttur. İnsülin direncinin nedeni periferdeki insülin fonksiyonun azalması ve hepatik glukoz üretiminin artmasıdır [31]. Diyabet teşhisi konulduğunda ve sonrasında hastalara glisemi kontrolü yapılması gerekse de hayatta kalmak için insulin tedavisine ihtiyaç duyulmayabilir. Tip I DM'ye göre daha fazla genetik yatkınlık vardır. Tip II DM gelisiminde vücut kitle indeksinin 25 ve üzeri olması, ailede DM öyküsü ve/veya gestasyonel DM öyküsünün bulunması risk faktörü olarak kabul edilir [32-35]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ=WHO) diyabet sınıflaması Tablo 2-2'de gösterilmiştir.

Batı toplumlarında prevalansı % 3-5 iken bu oran yaşla beraber artmaktadır. Genetik ve çevresel faktörlerden dolayı farklı toplumlarda prevalansı değişkenlik göstermektedir [36, 37].

Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi (TÜDEP) çalışmasında diyabet sıklığı 20-80 yaş grubunda %7.2 olarak belirlenmiştir. Yaşam süresi, 40-49 yaşları arasında diyabet ortaya çıkanlarda 7- 10 yıl, 60-69 yaşları arasında ortaya çıkanlarda ise 3-5 yıl kısalmaktadır [38].

Tablo 2-1: Diyabette tanı kriterleri ve diyabetin sınıflaması :
Normal kan şeker düzeyi 60-100 mg/dL'dir.
1. İki ayrı zamanda 8 saatlik açlık sonrası ölçülen AKŞ'nin 126 mg/dL ve üzerinde olması,
2. Semptomsuz olgularda iki ayrı zamanda rastlantısal olarak ölçülen kan şekerinin 200 mg/dL ve üzerinde bulunması,
3. Semptomlu olgularda rastlantısal olarak bir kez ölçülen kan şekerinin 200 mg/dL ve üzerinde bulunması,
4. OGTT sonuçlarına göre glukoz aldıktan sonraki 2. saat kan şeker değerinin 200 mg/dL ve üzerinde,
5. HbA1c değerinin % 6.5' ten büyük olması.
** Ayrıca açlık kan şekeri 100-126 mg/dL arasında ise, buna Bozulmuş Açlık Glukozu (BAG) (impaired Fasting Glucose = IFG) denilmektedir. OGTT endikasyonu oluşturur.

OGTT:
En az 3 gün serbest karbonhidrat diyeti, sonra geceden itibaren aç olan hastaya 75 gr (çocukta 1. 7gr/kg) glukoz + 300 cc su ağızdan 5 dk. da içirilir.
2. saat kan şekeri <140 mg/dL ise normal 2. saat kan şekeri 140-200 md/dL bozulmuş OGTT 2. saat kan şekeri >200 mg/dL diyabet teşhisi konur.

Tablo 2-1: Diyabette tanı kriterleri ve diyabetin sınıflaması
I.Tip 1 diyabet (Genellikle mutlak insülin yokluğuna sebep olan β-hücre yıkımı vardır)
A. İmmun aracılıklı
B. İdiyopatik
II.Tip 2 diyabet (İnsülin direnci zemininde ilerleyici insülin sekresyon defekti ile karakterizedir)
III.Diğer spesifik diyabet tipleri
A. β-hücre fonksiyonlarının genetik defekti (monogenik diyabet formları)
HNF-1α (MODY3), Glukokinaz (MODY2), HNF-4α (MODY1), IPF-1, Maturity onset diabetes of the young (MODY4),
HNF-1β (MODY5), NeuroD1 (MODY6), Mitokondriyal DNA, vd.
B. İnsülin etkisindeki genetik defektler
Tip A insülin direnci, Leprechaunism, Rabson-Mendenhall send.,
Lipoatrofik diyabet vd.
C. Pankreasın ekzokrin doku hastalıkları
Pankreatit, Travma/Pankreatektomi, Neoplazi, Kistik fibroz, Hemokromatoz,
Fibrokalkulöz pankreatopati, vd
D. Endokrinopatiler
Akromegali, Cushing send., Glukagonoma, Feokromositoma, Hipertroidi,
Aldosteronoma, Somatostatinoma vd.
E. İlaç veya kimyasal ajanlar
Vacor, Pentamidin, Nikotinik asit, Glukokortikoidler, Tiroid hormonu,

Diazoksid,
Tiyazidler, β-adrenerjik agonistler, Dilantin, α-İnterferon, Atipik antipsikotikler,
Antiviral ilaçlar vd.
F. İnfeksiyonlar
Konjenital rubella, Sitomegalovirüs vd.
G. İmmun aracılıklı nadir diyabet formları
Stiff-man send., Anti-insülin reseptör antikorları vd.
H. Diyabetle ilişkili genetik sendromlar (monogenik diyabet formları)
Down send., Klinefelter send., Turner send., Wolfram (DİDMOAD) send.,
Friedreich tipi ataksi, Huntington koresi, Laurence-Moon-Biedl sendromu, Miyotonik distrofi, Porfiria, Prader-Willi sendromu, Alström sendromu vd.
IV.Gestasyonel diabetes mellitus (Gebelik sırasında ortaya çıkan ve genellikle doğumla birlikte düzelen diyabet)

2.3 DM'nin Komplikasyonları:

Hastalığın seyri sırasında gerek hastalığın temel özelliklerinden olan hiperglisemi ve birtakım kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan toksik maddelere, gerekse tedavinin yan etkilerine bağlı olarak akut ve kronik komplikasyonlar gelişmektedir [36].

Akut Komplikasyonlar:

Ketotik hiperglisemik koma

Non-ketotik hiperglisemik koma

Hipoglisemi

Kronik Komplikasyonlar:

Makrovasküler komplikasyonlar

a. Koroner arter hastalığı

b. İnme

c. Ekstremite kaybına varan doku harabiyeti

Mikrovasküler komplikasyonlar

a. Retinopati

b. Nefropati

c. Nöropati

2.3.1 DM'nin Akut Komplikasyonları

2.3.1.1 Hipoglisemi

Plazma glukozunun 50 mg/dL (2.8 mmol/L)'nin altına inmesi durumudur. Açlık hipoglisemisi diyabet tedavisinin en sık görülen komplikasyonudur.

Sıklıkla nöroglikopenik tipte olan semptomlar ve klinik bulgular başağrısı, bulanık görme, parestezi, güçsüzlük, yorgunluk, konfüzyon, koordinasyon ve mental bozukluklar, davranış değişiklikleri, geçici hemiparezi, konvulsiyon ve koma şeklinde olabilir.

Taşikardi, sistolik kan basıncının yükselmesi, taşikardi, terleme, anksiyete, huzursuzluk, titreme, solukluk ve açlık hissi gibi sempatikoadrenerjik bulgular görülebilir [34, 39].

2.3.1.2 Non ketotik Hiperosmolar Koma (NKHK)

Daha çok yaşlı Tip II DM olgularında görülür. Poliüri, ortostatik hipotansiyon, mental durum degisikligi, konvülsiyon ve koma ile karekterizedir.

Genellikle sepsis, pnömoni veya baska enfeksiyonlar tarafından tetiklenir. Hiperglisemi osmotik diürezi indükler. Yetersiz sıvı alımı da intravasküler volüm azalmasını daha da arttırır.

Laboratuvar incelemelerinde en belirgin bulgu hiperglisemi (glukoz > 1000 mg/dL) prerenal azotemi ve hiperozmolalitedir (> 350 mosmol /L). Asidoz ve ketoneminin olmadığı olgularda tedavide rehidratasyon ve insülin infüzyonu yeterli olmaktadır [35].

2.3.1.3 Diyabetik Ketoasidoz

Tip 1 DM tanısını koyduran baslangıç olay diyabetik ketoasidoz olabilir. Bu olgularda bulantı, kusma, karın ağrısı ve Kussmaul solunumu, hiperglisemi, metabolik ketoasidoz, tasikardi ve hipotansiyon klasik bulgulardır.

Bulgular insülin eksikliği ile beraber glukagon, katekolamin ve kortizol fazlalığı sonucu gelisir. İnsülin, glukagon oranının artması ve glukoneogenez, glikojenolizisi ve keton cisimlerinin olusumunu artırarak asidoza neden olur.

Tedavisinde insülin infüzyonu ve sıvı replasmanı yapıldıktan sonra olayı tetikleyen faktörler araştırılmalıdır [39].

2.3.2 DM'nin Kronik Komplikasyonları

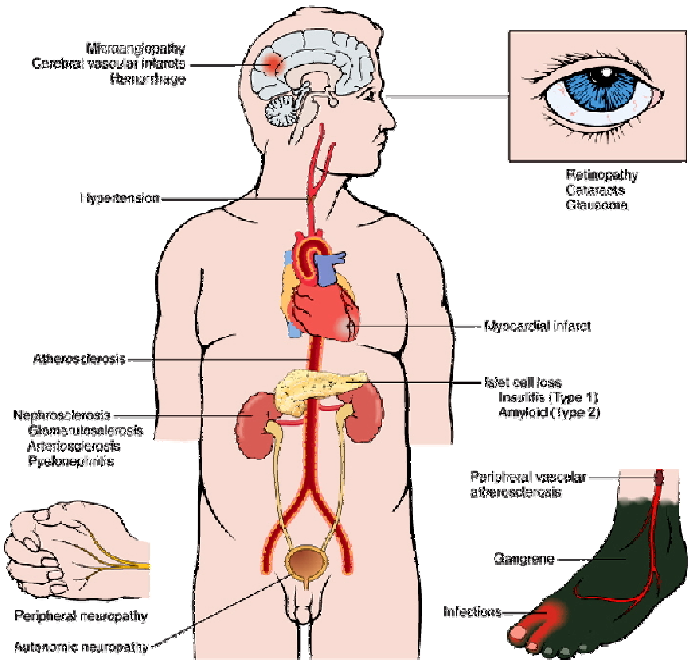
Diyabetin uzun süreçte gelişebilecek komplikasyonları tüm sistemlerde görülebilir. DM ile ilgili morbidite ve mortaliteden sıklıkla kronik komplikasyonlar sorumludur. Bu komplikasyonlar görme kaybı, renal yetmezlik, ayak ülserleri,

gastrointestinal, genitoüriner, kardiyovasküler sistem semptomlarına ve seksual disfonksiyona yol açar [40]. (Şekil 2-2)

Hiperinsülinemi, hiperglisemi, ketonemi ve hiperlipidemi gibi metabolik değişikliklerin şiddeti ve süresi kronik komplikasyonların gelisiminde rol oynar.

Tip II DM'de uzun süren asemptomatik hiperglisemi dönemi olabileceğinden tanı sırasında da komplikasyonlar görülebilir. Açlık plazma glukozu ve HbA1c düzeyleri normale yakın tutulabilen hastalarda komplikasyonların gelişme hızı düşüktür.

Kronik komplikasyonlardan olan diyabetik nöropati periferik sinir sistemini etkileyen ve en çok harabiyete yol açan komplikasyondur [41].



Şekil 2-2: Diyabetin kronik komplikasyonları *(Robbins Basic Pathology, 9th Edition)*

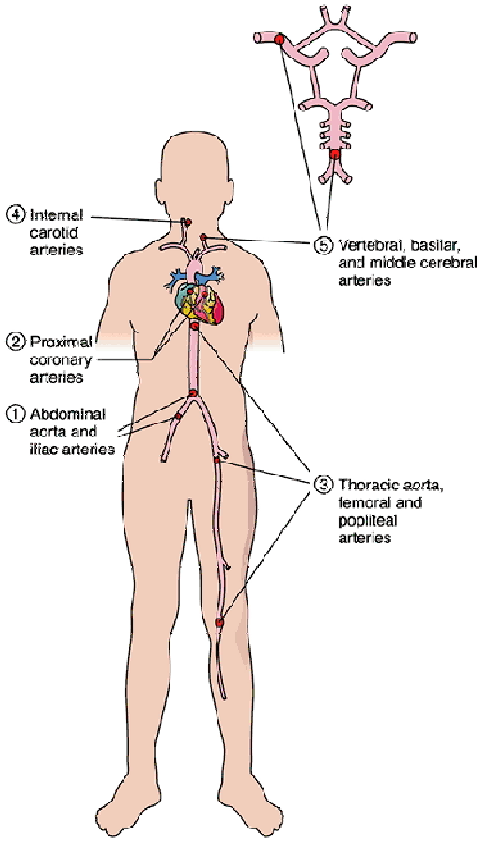
2.3.2.1 Makrovasküler Komplikasyonlar

2.3.2.1.1 Ateroskleroz

Diyabet olgularında ateroskleroz; koroner arter hastalığı, periferik damar hastalığı ve serebral infarkt olarak kendini gösterir (Şekil 2-3).

Tip II DM'de yükselmiş insülin düzeyi ve artmış proinsülin sekresyonu aterojenik etki yapmaktadır. İleri yaşlarda görülen periferik ateroskleroz ekstremite damarlarında daha belirgindir.

Periferik arter hastalığına bağlı olarak hastalar yürüdükleri zaman uyluk ve ayak kaslarında ağrıdan yakınırlar. (Kladikatio intermittant) İskemik ayakta deri atrofik, parlak, kıllar azalmış ve soğuktur [42].



Şekil 2-3 :Aterosklerozda etkilenen damarlar ve etkilenme sıklıkları *(Rubin Pathology, Lippincott Williams)*

2.3.2.2 Metabolik sendrom (Sendrom X)

İnsülin rezistansı, buna bağlı gelisen hiperinsülinemi, bozulmus glukoz toleransı, dislipidemi hipertansiyon ve gövdede obeziteyi içerir. Metabolik sendrom koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık için risk olusturur. Tedavisinde diyet ve egzersiz ilk planda tutulmalıdır [35].

Metabolik Sendrom Kriterleri:

1-Göbek Çevresinin erkekte 102, kadında 88 cm den fazla olması

2-Trigliserid > 150 mg/dL

3-HDL erkekte < 40 mg/dL, kadın < 50 mg/dL

4-Serum glikoz > 110 mg/dL

5-Kan basıncı >130-85 mm-Hg,

2.3.2.3 Mikrovasküler Komplikasyonlar

2.3.2.3.1 Diyabetik Retinopati

Katarakt, glokom, kraniyal sinir paralizisi ve retinopati gelişebilir. En sık görülen ve diyabetik hastaların yasam kalitesini düşüren komplikasyon diyabetik retinopatidir. Sıkı glisemik kontrol retinopati gelişimini geciktirir veya ilerlemesini yavaşlatır [43].

Diabetik Retinopati Tipleri

a. Background (basit, nonproliferatif) retinopati (%90- 95) (Şekil 2-4)

Venöz dilatasyon, mikroanevrizma

Eksuda, kanama

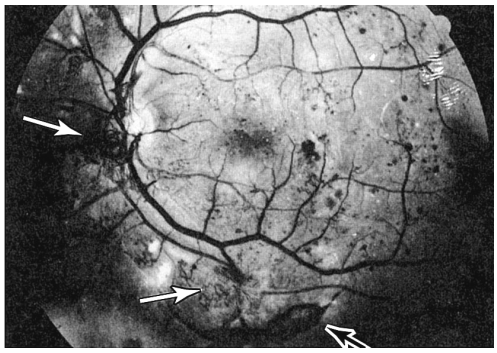


Şekil 2-4: Basit retinopati

b. Proliferatif retinopati (%5-10) (Şekil 2-5)

Neovaskülarizasyon

Vitreus içine kanama sonucu retina ayrılması ve körlük gelişebilir



Şekil 2-5: Proliferatif retinopati ve neovaskülarizasyon

Tedavi:

Proliferative retinopati genellikle laser fotokoagulasyonla tedavi edilebilir.

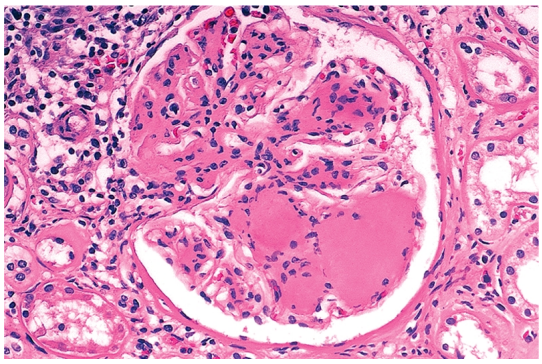
Vitreus içine VEGF inhibitörü (bevacizumab) yarar sağlar.

2.3.2.3.2 Diyabetik Nefropati

Tip I DM'de daha sık görülür. Diger mikrovasküler komplikasyonlar gibi nefropati de kronik hiperglisemi ile ilişkilidir. İlk bulgusu mikroalbüminüri olan nefropati gelişiminde ailevi yatkınlık önemlidir. Mikroalbüminüri, albumin atılımının 24 saatlik idrarda 30-300 mg/gün olmasıdır [44].

Nefropatide ortaya çıkan en belirgin özellik glomerülosklerozdur (Şekil 2-6). Glomerulosklerozun anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri ile yavaşlatıldığı gösterilmiştir. Bu nedenle mikroalbuminüri varlığında normotansif oldukları devrede ACE inhibitörleri başlanmalıdır [44].

DM'li hastalarda diğer renal komplikasyonlar, hiporeninemik hipoaldesteronizm, kronik üriner sistem enfeksiyonları ve renal papiller nekrozdur [44].



Şekil 2-6: Diyabetik nefropatide görülen noduler glomerüloskleroz

2.3.2.3.3 Diyabetik polinöropati

Diyabetik polinöropati (PNP), klinik olarak belirgin olabileceği gibi subklinik olarak da seyredebilen, periferik nöropatiye neden olabilecek diğer faktörlerin olmadığı, sadece DM zemininde gelişen bir hastalık olarak tanımlanabilir. Tip I ve Tip II DM'nin en sık görülen komplikasyonlarındandır.

Nöropati Tip I DM'de geç dönemde ortaya çıkarken, Tip II'de erken dönemde de görülebilir. Diyabet, kraniyal sinirler dahil olmak üzere periferik sinir sisteminin farklı komponentlerini etkiler.

Sinir lifi tiplerinin tümünü etkilemesine karşın daha çok kalın miyelinli lifleri tutmaya eğilimlidir. Hastalığın herhangi bir döneminde ince miyelinli ve miyelinsiz lifler de etkilenebilir [45, 46].

2.3.2.3.4 Diyabetik Nöropati

2.3.2.3.4.1 Tanım

Diyabetik nöropati, klinik olarak aşikar olabildiği gibi subklinik olarak da seyredebilen, periferik nöropatiye neden olabilecek diğer faktörlerin olmadığı sadece DM zemininde gelişen bir hastalık olarak tanımlanır.

2.3.2.3.4.2 Tarihçe

19. yy'dan beri diyabetin sinir sistemi ile bağlantısı bilinmektedir. Marchal DeCalvi 1864'te periferik nöropatinin diyabet sonucu olabileceğini belirtmiştir [47].

Jendrassik nöropati değerlendirmesinde derin tendon refleks cevabının yararından sözetmiş ve bu cevabın artırılması için kendi adıyla anılan manevrayı yayımlamıştır [47].

Bouchard diyabetik hastaların bazılarında patellar tendon refleksinin kaybolduğunu bildirmiş ve bu bulgunun nöropatik hasara bağlı olduğunu belirtmiştir [47]. 1885'de Pavy, diyabetik hastalarda geceleri çıkan ağrıdan bahsetmiş, ağrı ve hiperestezi bulgularının patellar tendon refleksi kaybıyla birlikte olabileceğini ileri sürmüştür [48].

Buzzard (1890) diyabetik nöropatide elektrofizyolojik tekniklerin kullanımını tanımlamıştır. 19. yy ikinci yarısında diyabetlilerde otonom sinir sistemi tutulumu bildirilmiştir. Pavy vazomotor sistemin etkilenmesini empotans ve diyabetin birlikteliğini rapor etmiştir [48].

Rundles (1945) diyabetik otonomik nöropati bulgularını tanımlamış, düzenlenmesindeki anormallikleri, pupiler fonksiyon anormalliklerini, postural hipotansiyonu, vazomotor kontrol bozukluklarını, intestinal ve mesane fonksiyon bozukluklarını ve erkeklerde empotansı bildirmiştir [48].

2.3.2.3.4.3 Prevalans

Diyabetik nöropati prevalansı çeşitli çalışmalarda farklı oranlarda (%5-60) bildirilmiştir. Pirart, 4400 diyabetik hastanın sonuçlarını sunmuştur; diyabet saptandığı zamanki nöropati prevalansı %7,5 iken, diyabet tanısı konulduktan 25 yıl sonraki prevalans %50'dir [49].

Elektromiyografi (EMG) eklendiğinde DM'de PNP oranı %60'ın üzerine çıkmaktadır. Bu oranlar subklinik polinöropatiler de eklendiğinde %90'lara çıkmaktadır [50].

Türkiye'de yapılan bir çalışmada, diyabetik çocuklarda subklinik veya klinik nöropatili olgularda sinir fonksiyonundaki değişikliklerin glisemik kontrolle ilişkili olduğu bildirilmiştir [51].

2.3.2.3.4.4 Risk Faktörleri

Nöropatinin patogenezinde hiperglisemi, diyabetin süresi, ileri yaş, hipertansiyon, hipoinsülinemi ve hiperinsülinemi vardır.

Bunların dışında bazı bağımsız risk faktörleri de etyolojide yer alabilir; sigara ve alkol kullanımı, uzun boylu olmak, albüminüri, vücut kitle indeksi, trigliserit, kolesterol ve genetik faktörlerden söz edilir. Erkeklerde, kadınlara oranla diyabete bağlı nöropati daha sıktır [50].

Diyabetik PNP'de yaş yüksek, diyabet süresi daha uzun, vücut kitle indeksi daha az, açlık kan şekeri daha yüksek bulunmuştur.

Boy uzunluğu, maksimal vücut kitle indeksi, etanol kullanımı, sigara içme, sistolik ve diyastolik kan basıncı, estradiol, kolesterol düzeyleri nöropatili olan ve olmayan olgularda farklı bulunmamıştır [52]. Bu çalışmada açlık kan şekeri nöropatiyi belirleyen en önemli faktör olarak saptanmıştır.

Amerikan Diyabet Kontrol ve Komplikasyonları Çalışması'nda, ileri komplikasyonları olan bireyler dışlandığında nöropati saptanabilmesinin, diyabetin süresi, yaş, erkek cinsiyet ve boy uzunluğu ile bağlantılı olduğu bulunmuştur [53].

2.3.2.3.4.5 Tanı:

Elektrofizyoloji: Motor sinir iletimi, duysal sinir iletimi, iğne EMG'si, geç yanıtlar, spinal uyarılmış potansiyeller incelemelerini içerir.

Kantitatif Duyu Testleri: Bunlar dokunma basıncı, vibrasyon, soğuk-sıcak duyusu, ısı ağrısı, soğuk ağrısı ve mekanik ağrıyı saptama eşikleridir.

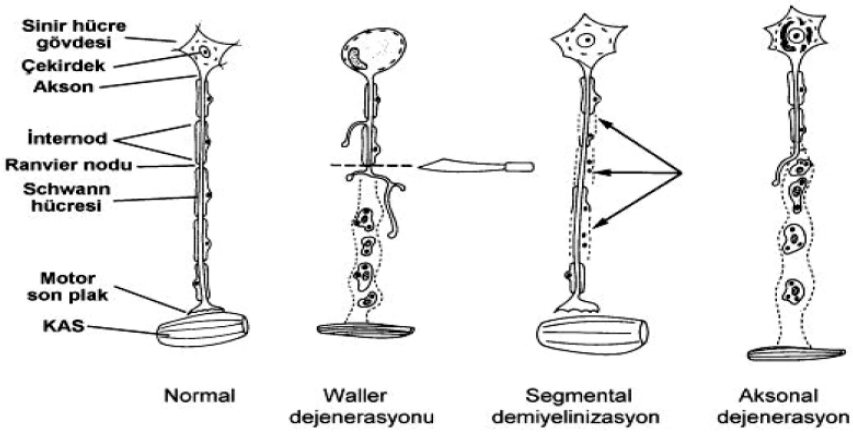
Otonomik Fonksiyon Testleri: Bunlar vasomotor kontrol, baroreseptör refleksler, pupil, mesane ve barsak innervasyonu ile ilgili testlerdir.

2.3.2.3.4.6 Sinir Hasarı Tipleri:

Wallerian dejenerasyonu

Periferik sinir aksonunun travma, infarktüs, uzamış veya şiddetli baskı gibi bir nedenle bütünlüğünün bozulmasına Wallerian dejenerasyonu denir.

Aksonun kesintiye uğradığı yerin distalinde akson ve çevresindeki miyelin kılıf dejenere olur ve makrofajlarca fagosite edilir. Dejenerasyonunun gelişimi dört ile onbir gün arasında değişir. (Şekil 2-7)



Şekil 2-7: Sinir hasarı tipleri

Aksonal dejenerasyon

Periferik sinir hücre gövdesinin veya aksonunun metabolik veya toksik nedenlere bağlı olarak hasar görmesidir. Aksonun bütünlüğü bozulmadan neden ortadan kaldırılırsa akson haftalar aylar içinde fonksiyonuna kavuşabilir. Aksonun bütünlüğü bozulduysa yavaş seyreden bir rejenerasyon süreci başlar.

Aksonal dejenerasyonda sinir ileti incelemelerinde sinir uyarılabiliyorsa ileti hızı normal veya normale yakın değerlerdedir. Aksonal dejenerasyonun olduğu motor sinirde Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli (BKAP) amplitüdü, sensoriyal sinirde ise Sensoriyal Sinir Aksiyon Potansiyeli (SNAP) amplitüdü azalmıştır.

Şiddetli aksonal dejenerasyonda motor veya sensoriyal sinir uyarımıyla hedeften potansiyel kaydedilmez. İğne elektrod ile EMG incelemesinde, aksonal dejenerasyonu takiben on gün sonra denervasyonun neden olduğu spontan potansiyeller (fibrilasyon, pozitif keskin dalga, kompleks ardışık boşalım) kaydedilir.

Parsiyel dejenerasyonun olduğu durumlarda (bir kısım aksonun fonksiyonel kaldığı durumlarda kas içinde kollateral gelişmesi yoluyla denerve kas liflerinin sağlam aksonlarca reinnervasyonu sonucu) bir iki ay sonrasında nörojenik motor ünite potansiyelleri (polifazik, geniş süreli, normal veya büyük amplitüdlü) kaydedilir. Daha ilerleyen dönemde ise bu potansiyeller daha büyük amplitüd kazanırlar [54].

Segmental demiyelinizasyon

Periferik miyelinli sinir liflerinde akson sağlamken etrafındaki Schwann hücresinde ve/veya miyelin kılıfta hasar olmasına segmental demiyelinizasyon denir. Demiyelinizasyon, tüm sinir boyunca veya belirli bir sinir segmentinde olabilir. Miyelin yenilenebilir olması nedeniyle demiyelinizasyon geri dönüşü olan bir süreçtir [54].

Demiyelinizasyonu takiben 15 gün ile 6 ay arasında remiyelinizasyon tamamlanır. Ancak remiyelinize olan segmentlerde miyelin, öncekine göre daha ince ve internodal aralıklar daha kısadır. Demiyelinize segmentte ileti hızı yavaşlamıştır.

Sensoriyal sinir ileti incelemesinde genellikle SNAP kaydedilemez. Motor ileti incelemesinde ise sıklıkla normal ya da normale yakın amplitüdde BKAP elde edilir.

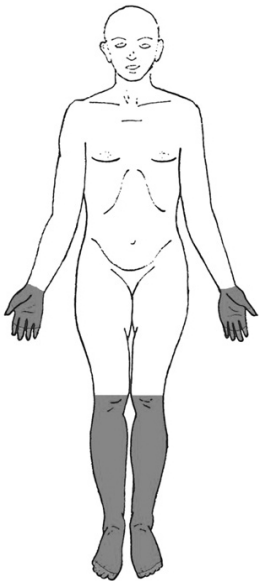
Demiyelinize segmentte sinir ileti hızı yavaşlamıştır. Demiyelinizasyon, sınırlı bir bölümdeyse distal uyarıldığında motor ya da duysal yanıtlar normal düzeydedir. Bu bölgenin proksimali uyarıldığında demiyelinizasyonun ağırlığına göre yanıt azalmıştır veya hiç kaydedilemez. Buna "ileti bloğu" adı verilir [54].

2.3.2.3.4.7 Diyabetik Nöropati Sınıflama:

2.3.2.3.4.7.1 Distal simetrik polinöropati:

Diyabetik PNP'ler içinde en sık rastlanan tutulum şeklidir. (Şekil 2-8) Tip II diyabette daha sık ortaya çıkar. Yavaş ilerleyen ve uzun süre asemptomatik kalan nöropati tipidir [55].

Hastalarda karşılaşılan belirtiler bacaklarda, distallerde belirgin karıncalanma, soğukluk hissi, ağrı ve parestezilerdir. Bunlar geceleri daha fazla hissedilir. Muayenede eldiven çorap tarzı duyu kusuru saptanır [55].



Şekil 2-8: Diyabetik distal periferik duysal nöropati *(Joslin's Diabetes Mellitus, 14th ed., Lippincott Williams & Wilkins)*

2.3.2.3.4.7.2 Otonom Nöropati:

Diyabetik otonom nöropati sıklıkla distal simetrik polinöropatiye eşlik eder. Küçük myelinli ve myelinsiz sinir liflerinin diyabetteki hasarı ile ilgilidir.

Klinikte ortostatik hipotansiyon, nöropatik ödem, kardiyak ritm bozukluğu, anhidroz-kuru ayak, nokturnal terleme, seksüel disfonksiyon ve nörojenik mesane ile semptom verir [55].

2.3.2.3.4.7.3 Akut ağrılı diyabetik polinöropati:

Nadir görülen bir polinöropati formudur. El ve ayaklarda çok şiddetli yanıcı-yakıcı ağrılı bir tablodur.

2.3.2.3.4.7.4 İnsülin nöropatisi:

İnsülin tedavisine geçildikten sonra insülinin metabolik yolları üzerine etkisi ile ortaya çıkan ve 3-4 hafta içinde kaybolan bir polinöropatidir.

2.3.2.3.4.7.5 Kaşektik polinöropati:

Akut ağrılı polinöropatinin bir formudur. Diyabetin kontrolünün güç olduğu kadın hastalarda ortaya çıkar. Hasta hızla kilo kaybeder ki, buna ağrılı polinöropatinin özellikleri eşlik eder.

2.3.2.3.4.7.6 Diyabetik amiyotrofi (Proksimal diyabetik polinöropati):

Pelvifemoral kaslarda güçsüzlük ve atrofi oluşur.

2.3.2.3.4.7.7 Trunkal radikülopati:

En önde gelen belirti ağrıdır. Bu tablo genç diyabetik hastalarda sıklıkla gözlenir.

2.3.2.3.4.7.8 Kranial nöropatiler:

Diyabet seyrinde sıklıkla 3. sinir felci gözlenir. Göz kapağı buna bağlı düşer.

2.3.2.3.4.8 Diyabetik Nöropati Patogenez:

Diyabetik distal polinöropatinin fizyopatolojik temeli bilinmemektedir. Bu bozukluğun patogenezinde, kronik hipergliseminin metabolik etkileri ile periferik sinirlerin iskemisinin etkilerini ilişkilendiren iki önde gelen teori vardır [56].

Nörotrofik faktörlerde değişiklik ve immünolojik mekanizmalarında patojenik bir rolü olabilir. Muhtemelen birbiriyle etkileşim halindeki birden çok faktör patogenezde rol almaktadır.

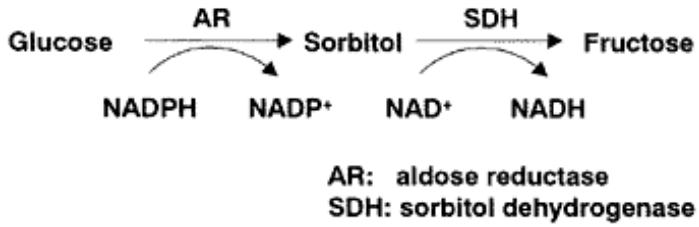
2.3.2.3.4.8.1 METABOLİK HİPOTEZ

Metabolik hipoteze göre hiperglisemi, sorbitol ve fruktozun dokudaki düzeylerinin artması sinirde, miyoinozitol-inozitol ve taurin'in azalması, Na+/K+ ATP-az aktivitesi azalması, proteinlerin non-enzimatik glikozilasyonu, yağ asidi metabolizmasında değişiklikler ve aksonal akımda bozukluklar gibi bir çok metabolik düzensizliğe neden olur [57]. Bu faktörlerin bazıları veya tümü sinir liflerindeki fonksiyonel ve yapısal değişikliklerden sorumlu olabilir [58].

Polyol Yolu Bozuklukları

Polyol yolu bu metabolik değişikliklerin çoğunda rol oynayabilir. Hiperglisemik ortam polyol yolunu aktive ederek aldoz redüktaz ve sorbitol dehidrogenaz enzimleri tarafından katalize edilen bir reaksiyonla glikozun polyol şekerleri olan sorbitol ve fruktoza dönüşmesine neden olur. (Şekil 2-9)

Sorbitolün birikmesi hücre içinde miyoinozitol ve taurin düzeylerinin azalmasına neden olur bu da Na+ / K+ ATP-az azalmasına yol açarak yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri oluşturur [57].



Şekil 2-9: Poliol yolunda sorbitol oluşumu

Bozulmuş Na+/K+ ATP-az aktivitesi sonucu intraaksonal Na+ artışı ve muhtemel nodal şişme ile diğer yapısal değişikliklere yol açar.

Polyol yolunun aktivasyonu hem aldoz reduktaz hem de glutatyon redüktazın kofaktörü olan NADPH'nin eksilmesiyle, dolayısıyla da redükte glutatyonda azalma, okside glutatyonda artışla oksidatif strese katkıda bulunur [57].

Diyabetin, alloksan ve streptozotosin (STZ) modellerinde sorbitol ve fruktozun endonöral konsantrasyonları artmıştır. Somatik ve otonom sinirlerde aldoz redüktazın inhibibe edilmesi endonöral sorbitolü azaltır ve Na+/K+ ATP-az aktivitesi ile miyoinozitol ve taurin düzeylerini düzeltir [59] [60]. Diyabetik sıçan modellerinde aldoz redüktaz inhibitörleri ile yapılan tedavi sinir ileti hızlarında iyileşmeye neden olur.

Bu metabolik bozukluklar insandaki diyabetik nöropatide tıpatıp aynı olmayabilir. Sinir biyopsi materyellerinde sorbitol düzeyleri yüksek (miyelinli lif kaybı ile ilişkili gibi görünen) bulunurken aynı zamanda miyoinozitol düzeylerinde düşme henüz gösterilememiştir [61] [62].

Miyoinozitol

Diyabetin STZ modelinde periferik sinir içindeki miyoinozitol ve inozitol seviyeleri düşüktür. Diyabetin bu deneysel modelinde diyete miyoinozitol eklenmesi sinir ileti hızındaki yavaşlamayı ve intrasellüler Na+/K+ ATP-az azalmasını tersine çevirir [63]. Bununla beraber bu, insan diyabetinde gösterilememiştir. Daha öncede belirtildiği gibi insan diyabetik sinirlerinde endonöral miyoinozitol azalması açık değildir [64].

Taurin

Hücre içi ortamı devam ettirebilmek için gerekli osmoregülasyon diyabetik nöropatide, aynı zamanda endonöral metabolik değişikliklere neden olabilir.

Glikozun kısa devre ile polyol yoluna kaymasına bağlı intraselüler osmolaritenin artması ve bunun sonucunda sorbitolün birikmesi, osmotik dengeyi sağlamak üzere endonöral ozmolit olan taurin ve miyoinozotolün kompansatuvar olarak azalmasına neden olur [58].

Anormal lipid metabolizması

Diyabet aynı zamanda esansiyel yağ asitleri ve prostaglandin metabolizmasında da değişikliklere yol açar. Hiperglisemi, diyetle alınan linoleik asidi alfa-linolenik asite çeviren alfa-6-desaturaz enziminin inhibisyonuna neden olur. Alfa-linolenik asit, prostasiklin (PGI2) dahil bir çok vazoaktif prostoglandinlerin yapıtaşı olan araşidonik asidin prekürsorüdür. Ayrıca alfa-linolenik asit metabolitleri sinir membran yapısında, sinir kan akımında ve sinir iletisinde rol oynarlar [65].

Streptozotosin ile oluşturulan diyabetik farelerde diyetlerine eklenen çuha çiçeği yağı ile sinir ileti hızlarındaki defisitlerin düzeltilebildiğini gösteren bir çok çalışma vardır [66] [67]. Bu etki, flurbiprofen ile oluşan siklooksijenaz inhibisyonu ile azalmaktadır [68].

Oksidatif stres

Diyabetik nöropatinin etiyolojisinde oksidadif stres de sorumlu tutulmaktadır. Diyabette serbest oksijen radikallerinin arttığını gösteren kanıtlar vardır. Oksidatif stresin göstergeleri olan malondialdehit, konjuge dienler ve lipid hidroperoksitleri deneysel diyabetik nöropatide artmıştır.

Ayrıca diyabet, antioksidan sistemleri de bozmaktadır. Redükte glutatyon, superoksit dismutaz, katalaz, askorbik asit ve alfa-tokoferol gibi serbest oksijen radikallerini yok eden ajanların azaldığını gösteren yayınlar vardır [69].

Deneysel diyabetik periferik nöropatide, probukol [70], E vitamini [70] glutatyon [71], karvedilol [70], butil hidroksitoluen [72], geçiş metalleri şelatörleri ve alfa-lipoik asit [73] gibi antioksidan ajanlar sinir fonksiyonunda iyileşmeye neden olmaktadır.

Hiperglisemiye bağlı aşırı mitokondrial yüklenme ve sonuçta oluşan serbest oksijen radikalleri mitokondri iç zar geçirgenliğini artırarak sitokrom-c'nin serbestleşmesine ve kaspaz aktivasyonu yoluyla duysal sinirlerde ve Schwann hücresinde apoptozisin tetiklenmesine neden olabilmektedir [74] [75] [76] [77].

Ayrıca diyabetik hastalarda apoptozisin ekstrensek yolundan sorumlu Fas ekspresyonunun arttığı bilinmektedir [78].

İleri glikozilasyon son ürünleri (AGE)

Glikoz, fruktoz ve galaktoz gibi indirgeyici şekerler proteinlerin serbest amino grupları ile reaksiyona girerek erken reversibl Schiff bazları ve Amadori ürünleri oluştururlar. Bunlar da daha sonra yeniden kimyasal bir düzenleme ile ileri glikozilasyon son ürünlerini oluştururlar. Uzamış hiperglisemi varlığında proteinlerin enzimatik olmayan yolla glikozilasyonu sonucu ekstrasellüler matriks bileşenlerinde yapısal değişiklikler olur [79] [80].

Bu yapısal değişiklikler nöral ve vasküler fonksiyon bozukluklarına yol açar. İleri glikozile son ürünler aynı zamanda nitrik asidi baskılar ve dolayısıyla endotel aracılığıyla meydana gelen vazodilatasyon da zayıflar [81]. Aminoguanidin ileri glikozile son ürünlerin oluşumunu inhibe ederek sinir ve damarların fonksiyonlarında iyileşme meydana getirir [82].

Protein kinaz C aktivitasyonu

Hiperglisemi, diyaçilgliserol sentezini artırarak proteini kinaz C aktivasyonuna yol açar. Protein kinaz C aynı zamanda oksidatif stres ve ileri glikozilasyon son ürünleri ile de aktive olabilir. Protein kinaz C aktivasyonu vasküler pemeabiliteyi artırır, NO sentezini bozar, kan akımında değişikliklere neden olur.

Poli (ADP-Riboz) Polimeraz

Poli (ADP-Riboz) polimerazın (PARP), hiperglisseminin başlattığı hasarın (PKC izoformlarının aktivasyonu, heksozamin yolu ve AGE formasyonu) iletildiği yollarda kritik bir rol oynadığına dair kanıtlar vardır.

PARP aktivasyonunun ana nedeni, oksidatif strese bağlı olarak DNA sarmalindeki kırılmalardır [83] [84]. Streptozotosin modeli diyabetik farelerde, 3-aminobenzamid gibi PARP inhibitörleri, sinir kas akımı ve sinir iletilerindeki bozuklukları tersine çevirmektedir [85].

Nörotrofik Faktörler

Nörotropinler nöronların büyümesini, devamlılığım, canlı kalmalarım ve değişik spesifik populasyonlara farklılaşmasını sağlayan proteinlerdir. Diyabetik polinöropatinin patogenezinde nörotropik desteğin bozulmasının sorumlu olduğunu gösteren çalışmalar vardır.

Sinir için tipik bir büyüme faktörü olan, sinir büyüme faktörü (NGF=nerve growth factor), sempatik ve ince duysal sinir liflerinin canlı kalması ve devamlılığı için gerekli olduğundan özellikle iyi incelenmiştir. NGF aynı zamanda dorsal kök ganglionu sensoryel nöronları ve sempatik sinirlerdeki kalsiyum gen-ilişkili peptid ve P maddesi gibi nöropeptidlerin ekspresyonunu düzenler.

Hedef dokudan nöron hücresine doğru olan retrograd aksonal akım diyabette bozulmuştur [86]. Deneysel diyabetik nöropatide submandibular bezlerde, sempatik ganglionlarda ve derideki NGF ekspresyonunun azaldığını gösteren bulgular vardır.

Streptozotosin ile diyabetik yapılmış farelere uygulandığında, NGF, termal ağrılı uyaranlara cevabın korunmasına (kuyruk oynatma eşiği) ve servikal dorsal kök ganglionlarından [87] ölçülen, kalsitonin gen-ilişkili peptid ve P maddesi gibi nöropeptidlerin düzeyinde görülen azalmayı engellemiştir.

Diyabetik otonomik nöropati modelinde, NGF uygulamasını takiben sempatik ganglionlardaki distrofik değişiklikler, farklı dozlama etkisi olabileceğini göstermektedir [88].

Nörotropin-3 (NT-3), sensoryel nöronların farklılaşmasını ve canlı kalmalarını destekler. NT-3 diyabetik farelerin bacak kaslarında haberci RNA'ın (mRNA) azalmış olduğu gösterilmiştir [89].

Ayrıca son yıllarda diyabetik nöropati tedavisinde nörotrofik etkilerinden dolayı glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) anologları (exendin-4) ve ghrelin gibi peptidlerin hayvan modellerinde başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir [90] [8].

VASKÜLER FAKTÖRLER

Hiperglisemiye bağlı metabolik değişiklikler, sinir liflerindeki iskemik patolojik değişikliklerden sorumlu olan dokularda ve mikrovasküler sistemlerde değişiklikler meydana getirir. Diyabetik nöropatinin hayvan modelleri nöropatiye endonöral kan akımında azalma, endonöral vasküler dirençte artma ve endonöral oksijen basmanda düşmenin eşlik ettiğini göstermiştir [91]. Bu deneysel diyabetik nöropati modellerinde görülen biyokimyasal, elektrofizyolojik değişiklikler ile sinir ileti hızlarındaki yavaşlama vazodilatatör tedavi [92] ve oksijen desteği [93] ile düzeltebilmektedir.

Mikroanjiyopati

İlk araştırmalar vaza nervorumun tıkayıcı aterosklerotik hastalığının meydana getirdiği nöropatik değişikliklere ve aterosklerotik gangren nedeniyle kesilen ekstremitelerdeki çalışmalara atfen periferik sinirlerdeki makrovasküler bulgulara dikkat çekmişlerdir. Fagerberg intranöral damarlarda hiyalinizasyon ve periyodik asit-Schiff boyasıyla pozitif boyanan stenoz materyelini tanımlamıştır [94].

Diğer yazarlar ise diyabetik nöropatide diğer edinsel nöropatilere göre daha sık rastlandığı bilinen perivasküler aralığın kalınlaşması ile birlikte kapillerlerin endotel bazal membranındaki mikrovasküler değişikliklerin rolü olabileceğini söylemişlerdir. [95]

Dyck ve çalışma arkadaşları kapiler duvarlarının kalınlaştığını gözlemlemiş ve yaşça uyumlu kontrollerle karşılaştırıldığında diyabetik nöropatik hastalarda daha belirgin olan periferik sinirleri besleyen arteriyol ve küçük arterlerde trombosit tıkaçlarının ve kapilerlerin tıkandığını göstermişlerdir [96].

Diyabetik nöropatinin ağırlığı ile periferik sinirdeki ultrastrüktürel mikrovasküler hastalık arasında korelasyon olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır [97].

Sinir Lifi Kaybının Dağılımı

Dyck, diyabetik olan ve olmayan hasta populasyonlarında periferik sinirin [98] sinir lifi hasarının proksimalden distale olan dağılımını postmortem incelemek üzere, kontrol denekler ve diyabetli hastaların beşinci lumbal kökleri, lumbal ve sakral pleksustaki segmental sinirleri ve siyatik, tibiyal-peroneal sinirlerin distal ve proksimal parçaları ile sural sinirlerini çıkarmıştır. Miyelinli liflerin sayısı sinirin her düzeyinde sayılmıştır. Diyabetik nöropatili hastalarda proksimal segmentlerden başlayıp distale doğru gittikçe kötüleşen multi-fokal sinir lifi kaybı olduğu bulunmuştur. Dorsal kökler ventral köklerden daha fazla etkilenmiştir.

Bu bulguların, korelasyonu sonucu bu tür harabiyet sürecinin sinirin proksimalinde başladığı ve siniri multifokal olarak etkilediği yönündedir. Sinir lif dejenerasyonunun distalde daha kötüleşmesi sinir boyunca yerleşmiş birden çok rastgele lezyonun kümülatif etkisi ile açıklanmıştır [98].

Daha önce bahsedilen nekrotizan vaskülit ve deneysel mikrosfer embolizasyon çalışmaları [99] ile bu bulguların güçlü benzerliği iskeminin diyabetik nöropatide önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.

Lewelyn ve çalışma arkadaşları tip 1 diyabetli, herediter sensorimotor nöropatili ve kontrollerin sural sinir biyopsilerindeki lif kaybı paternini karşılaştırmışlardır. Herediter nöropatili hastalardan alınan biyopsilerde de yama tarzında, uniform olmayan lif kaybı olduğunu görmüşlerdir. Her ne kadar multifokal lif kaybı Dyck tarafından bildirilenlerden daha az yaygın olsa da, bu bozukluğun vasküler temelli olma olasılığı yoktur [100].

Aksonal ve demiyelinizan özellikler

Bir zamanlar diyabetik nöropatide primer bozukluğun aksonal dejenerasyon mu yoksa segmental demiyelinizasyon mu olduğuna dair oldukça fazla tartışma olmuştur. Bazı araştırmacılar [101] motor ve sensoryel nöronların primer dejenerasyonunun, sekonder olarak periferik sinir ve sinir kökü akson dejenerasyonuna neden olduğunu ve medulla spinaliste arka kordonların merkezden perifere doğru dejenere olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu görüşe göre sinir hücre gövdesinde fonksiyon bozulmasının ilk belirtilerinin periferde görülmesinin nedeni "geriye doğru ölüm"ün (retrograd hasar) distalde başlayıp proksimale doğru yayılması nedeniyledir [102].

Chopra ve arkadaşları primer bozukluğun, Schwann hücre fonksiyonundaki metabolik bozukluğun neden olduğu segmental demiyelinizasyon olduğunu savunmuşlardır [103].

Thomas ve Lascelles [104] "teased-fiber" preperatlarında esas patolojik sürecin segmental demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon olduğunu vurgulamışlar fakat aynı zamanda ağır olgularda aksonal dejenerasyon bulmuşlardır.

Said ve ark. hem primer hem sekonder demiyelizasyon bulmuşlar, Bahse ve ark. kalın ve ince miyelinli liflerle miyelinsiz liflerde lif kaybını göstererek aksonal dejenerasyon ve Schwann hücre hasarın birbirinden bağımsız geliştiği sonucuna varmışlardır.

Vital ve ark [105] sinir biyopsi örneklerinde hem aksonal dejenerasyon hem demiyelinizasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Dyck ve ark. miyelinli liflerin sayısındaki azalmanın diyabetik periferik sinirde karakteristik bir bulgu olduğunu, ancak primer demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon sürecinin bir parçası değil, aksonal dejenerasyona sekonder bir cevap olduğunu teyit etmişlerdir [106].

2.3.2.3.4.9 Diyabetik Nöropatide Elektrofizyoloji:

Diyabetik hastaların elektrofizyolojik incelemeleri çoğu zaman nonspesifik aksonal dejenerasyon beraberinde segmenter demiyelinizasyon bulguları içerir [107].

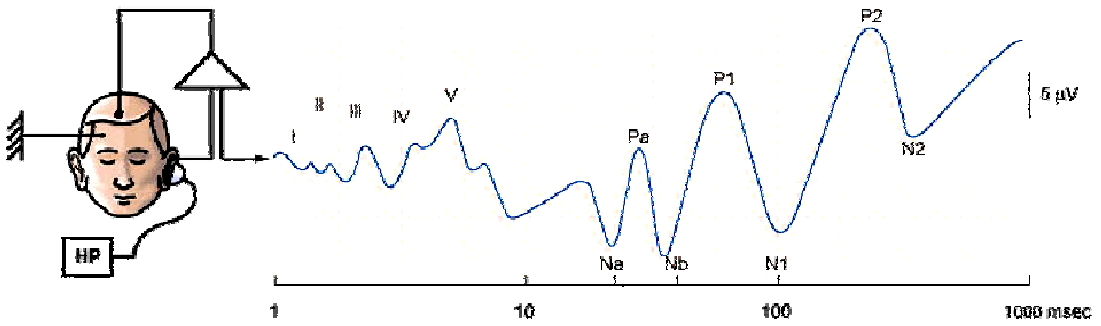
a-Motor sinir iletimi: Motor sinir iletim hızlarında normale oranla %10-30 azalma saptanır. Distal motor sinirin maksimal uyarımı ile beliren M-yanıtı genliğinde küçülme meydana gelir. Hastalarda bu normalin %50-80'ine kadar düşebilir. Sinir ileti hızı diyabetik hastaların % 76-80'inde azalmıştır [3].

b-Duysal sinir iletimi: Duysal sinirlerde aksonal dejenerasyon ve geniş çaplı sinir lif kaybına bağlı olarak, aksiyon potansiyellerinin amplütüdü giderek ufalır ve standart kayıtlama yöntemleriyle elde edilemez hale gelir.

c. İğne EMG'si: İntrensek ayak kaslarında, spontan difazik ve pozitif denervasyon aktivitsi ile motor ünitlerde sayısal azalma ve yer yer geniş süreli polifazik motor ünit değişmelerine rastlanır. Bu bulgu parsiyel denervasyon ve kollateral reinnervesyon için oldukça tipiktir.

d. Duysal Uyarılmış potansiyeller: Spinal uyarılmış potansiyel çalışması da yapılmış ve diyabetiklerde N9 ile N13 komponentleri arasındaki zamanın uzadığı saptanmıştır.

e. İşitsel Uyarılmış potansiyeller : Tip I ve II diyabetik hastalarda, I . Dalga latansı, I-III ve III-V arası latans uzamaktadır.[17] (Şekil 2-10)



Şekil 2-10: İşitsel evoked potansiyel kaydı

2.3.2.3.4.10 Diyabetik Nöropati Tedavisi:

Hipergliseminin tedavisi

Ağrılı veya ağrısız olsun diyabetik nöropatiye yaklaşım hipergliseminin tedavisi ile başlar. Her ne kadar kontrolü kötü diyabet ile periferik nöropati arasında kesin bir ilişki çok net değil ise de çok merkezli, randomize ve kontrollü çalışmalara dayanarak diyabetik nöropatisi olsun veya olmasın kan glikoz düzeyinin mutlak kontrolünü destekleyen kesin kanıtlar vardır [108].

Bu sonuçlar, streptozotosin veya alloksan ile oluşturulan deneysel diyabet modelleri tarafından da desteklenmektedir; burada sinir ileti hızlarında azalma akut olarak ortaya çıkar ve en azından erken dönemde insülin tedavisi ile düzeltilebilir [109].

American Neurological Association Commitee on Health Care tarafından nöropati gelişimi ve ağırlığı ile glisemik kontrol arasındaki ilişki ile ilgili 1986 yılına

kadar olan literatürün gözden geçirilmesi sonucunda, kan şeker düzeyinin sıkı kontrol edilmesinin diyabetik periferik nöropatiyi engellediği veya düzelttiği kavramına desteğin kesin olmadığı da tarihsel ilginç bir saptamadır [110].

Birçok kontrol grubu olmayan retrospektif çalışmada diyabet kontrolü kötü hastalarda diyabet kontrolü daha iyi olan hastalara göre nöropati dahil tüm diyabet komplikasyonlarının daha erken ve daha ağır ortaya çıktığı gösterilmiştir [111].

Yeni tanı konmuş diyabetlilerde, insülin [112] veya oral hipoglisemik ajanlarla [113] tedaviden sonra kan şekeri ve glikolize hemoglobin düzeylerindeki iyileşme motor ileti hızlarında iyileşmeye neden olurken duysal iletilere etkisi olmamıştır.

Pankreas Nakli

İnsanlarda ve diyabetli hayvan modellerinde pankreas nakli öglisemik durumu sağlar ve eksojen insülin gereksinimini ortadan kaldırır. Streptozotosin ile oluşturulan diyabetik nöropatide pankreas transplântasyonu sinir ileti bozukluklarını ve otonom defektleri geri döndürür [114].

Fizyopatolojik Bozuklukların Tedavisi

Diyabetik periferik nöropatinin patogenezi ile ilgili bulgulara dayanarak, değişik kimyasal gruplardan bir kısım farklı ajanlar klinik denemelerde kullanılmıştır. Bunların bazıları klinik deneylerde umut verici görünse de hiçbiri klinik kullanım için onaylanmamıştır.

ALDOZ REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ

Diyabetik nöropatinin muhtemel fizyopatolojik temeline yönelik olarak aldoz redüktaz inhibitörleri ile spesifik tedavi yıllardır araştırılmaktadır. İnsanlarda ilk kullanılan aldoz redüktaz inhibitörü Alrestatinle kuşkulu sonuçlar alınmış ve yüksek

oranda yan etkiler meydana gelmiştir. Daha uzun etkili olan aldoz redüktaz inhibitörü sorbinil ile çalışmalar yapılmıştır [115].

Bazı çalışmalar elektrofizyolojik ve klinik parametrelerde iyileşme olduğunu gösterirken [116] diğerleri negatif sonuç vermiştir [117]. Sorbinil döküntü, ateş, lenfadenopati gibi yüksek oranda hipersensitivite reaksiyonları ve hastaların %10'unda karaciğer enzimlerinde bozulma meydana getirmektedir.

Zenerestat ve tolrestat gibi aldoz redüktaz inhibitörlerinin de yan etkileri vardır. Preklinik çalışmalarda aldoz redüktaz inhibitörleri ile alınan iyimser sonuçlar geniş insan toplulukları çalışmalarında tekrarlanamamıştır. Bu grup maddelerle klinik araştırmalar halen devam etmektedir.

MİYOİNOZİTOL

Miyoinozitol hücre membranı ve diğer hücresel yapıları oluşturan fosfolipidlerin önemli bir bileşenidir. Diyabetik hayvanların periferik sinirlerinde azalmış olan miyoinozitol konsantrasyonu, aldoz redüktaz inhibitörleri ve miyoinozitol takviyesi ile normale döner [118].

Deneysel ve insan diyabetik sinirlerinde aldoz redüktaz inhibitörleri ile tedaviden sonra görülen fonksiyon iyileşmesi kısmen de olsa miyoinozitol konsantrasyonundaki artışa bağlanmıştır.

Bununla beraber, diyabetik nöropatili hastalarda düşük miyoinozitol düzeyi olduğunu bildiren eski çalışmalara rağmen [119] daha yakın zamandaki biyokimyasal ve patolojik çalışmalar, nöropatili veya nöropatisiz diyabetik hastalarda miyoinozitol düzeyinin azalmadığını göstermiştir [62].

Kontrollü klinik çalışmalar miyoinozitol verilmesinin diyabetik periferik nöropati bulgularınına yararı görünmemektedir. [118].

ÇUHA ÇİÇEĞİ YAĞI

Linolenik asitin alfa-linolenik aside dönüşüm defekti, özellikle tip 1 diyabette yapılan insan çalışmalarında da gösterilmiştir.

Kısa süreli, plasebo kontrollü küçük çalışmalara dayanarak y-linolenik asitle 6 ile 12 aylık tedavilerin diyabetik periferik nöropatinin klinik ve elektrofizyolojik bulgularını ya düzelttiği ya da progresyonunu geciktirdiğini gösteren ipuçları vardır.

LİPOİK ASİT

Bir antioksidan olan lipoik asitin (thioctic asit) etkileri, çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma ile araştırılmıştır. Üç haftalık çalışmada semptomatik periferik nöropatisi olan tip 2 diyabetli 328 hasta 3 ayrı doz (1200, 600, 300 mg) IV alfa-lipoik asit infüzyonu veya plasebo ile tedavi edilmiştir, lipoik asitin 2 yüksek dozu ile tedavi edilen hastalarda semptomatik iyileşme görülmüştür [120]

NÖROTROFİNLER

İnsanlarda en yaygın olarak kullanılan nörotrofin (sinir büyüme faktörü) NGF'dir (Nerve growth factor). Diyabetik nöropatisi olan 250 hastada rekombinan insan NGF'ü ile yapılan faz 2 çalışmada 6 ay boyunca 0.1 veya 0.3 mg/ kg NGF haftada 3 kez subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmış ve belirti ve bulgularda iyileşme görülmüştür [121].

PROTEİN KİNAZ C , İNHİBİSYONU

Spesifik protein kinaz C, inhibitörü roboxistaurin ile yapılan faz 2 çalışmalarda periferik nöropati belirti ve bulgularında iyileşme tespit edilmiştir.

2.4 Elektromiyografi (EMG)

2.4.1 Tanım

Kas biyoelektrik aktivitesinin incelenmesine elektromiyografi (EMG), periferik sinir potansiyellerinin incelenmesine ise nörografi denilir. Bu iki işlem biribirinin parçası oldukları için elektronöromyografi (ENMG) denilmiştir [122, 123]

2.4.2 ENMG Tarihçe:

İlk kez 20. yüzyıl başlarında Piper insan kaslarından galvanometre aracılığıyla elektriksel aktivite kaydetmiştir. 1928 yılında Proebster periferik sinir parazilerinde EMG tekniğini uygulamıştır. 1929 yılında Adrian ve Bronk bugün hala kullanılan konsantrik iğne elektrodunu kesfetmişlerdir.

1920'li yıllarda katod ışınlı ossiloskopun geliştirilerek deneysel nörofizyolojide kullanıma girmesi ile birlikte konsantrik iğne elektrodlar kullanılarak periferik sinir ve kas hastalıklarında ilk patolojik EMG verileri yorumlanmaya başlanmıştır. Böylece 1938'den itibaren tarihsel değer taşıyan önemli ENMG verileri literatürde yer almıştır [122, 123].

İkinci Dünya Savaşının sebep olduğu sinir kesisi vakalarının yoğunluğu ve bu hastalarda ENMG'nin tanı ve prognozdaki değerinin giderek anlaşılır olması ve savaş sonrası elektronik endüstrisinin gelişimi gibi nedenlerle, ticari yapımlı ENMG cihazları yapılmıştır.

1948 yılında Hodes'un insan motor sinir ileti hızını ölçecek yöntemi geliştirmesi ve yöntemin travmatik sinir lezyonlarında yararını göstermesi; 1956 yılında Dawson'un periferik duysal sinir aksiyon potansiyellerini kolayca elde edebilen bir yöntem geliştirmesi klinik ENMG'nin değerini artırmıştır [122, 123].

İnsanda sinir iletimi ölçme yöntemlerinin periferik sinir hastalıklarında değerini ortaya koymada Lambert, Gilliatt ve diger araştırıcıların katkıları ile ENMG, 1960'lı yıllarda Avrupa ve Amerika'da pek çok büyük merkezde standart kullanıma girmiştir.

2.4.3 Sinir İletisinin İncelenmesi ve Gereçleri:

Motor ve duyu sinirleri iletim çalışmalarında kulanılan başlıca gereçler; elektrodlar, amplifikatör, stimülatör ve kayıt cihazıdır.

2.4.3.1 Elektrod Türleri:

Elektrodlar genel olarak iki gruba ayrılır. Yüzeyel elektrodlar birçok motor ünitenin birbirine eklenmiş aktivitesini kayıtlar. İğne elektrodlarla ise orta derecede kas kasılması sırasında tek tek motor ünite potansiyelleri (MÜP) kayıtlanabilir.

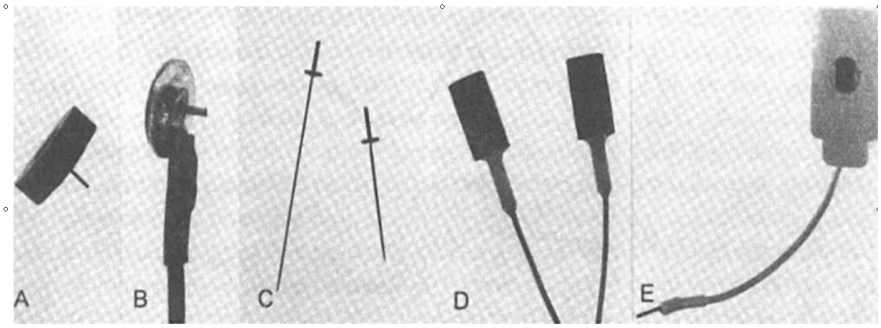
2.4.3.1.1 Yüzeyel Elektrodlar:

Kineziolojik çalışmalarda istemli kas kasılması, kas ve sinir bileşik aksiyon potansiyelinin kayıtlanmalarında kullanılabilir. Yüzeyel elektrodlar, sıfır numara zımpara ile hafifçe inceltilmiş ve alkol ile temizlenmiş cilde iletken bir krem aracılığıyla uygulanır. Elektrodlar cilde tutturulur [122].

Çoğunlukla gümüş olan yüzeyel elektrodlar iletken jel ile temizlenmiş cilde birlikte küçük bir pil oluştururlar (600 mV dan az). Elektrodun teması ne kadar iyi ise bu pilin voltajı o kadar düşüktür. Elektrod ucundaki yapay voltaj sabit olup, devinin olmadıkça artefakt oluşturmaz. Fakat devinim, metal-elektrolit yüzeyinde değişiklik oluşturacağından, önemli derecede artefaktlara neden olur. Bu bakımdan kayıt sırasında ekstremite hareketi kısıtlanmalı ve elektrodun cilt ile teması sıkı şekilde sağlanmalıdır [122].

Bir çift yüzeyel elektrodlardan biri katod (-), diğeri anod (+) olarak kullanılır. Çoğunlukla katod aktif alektrod olarak alınır ve elektrod çifti amplifikatör girişine bu şekilde bağlandığında (katod aktif) potansiyelin izoelektrik çizgi üstündeki defleksiyonları negatif, altında kalan defleksiyonları ise pozitif değerde olur. Bu alışılmış ve bilinen yöntemdir.

Periferik sinir stimulasyonunda çoğunlukla kullanılan elektrodlar ise plastik bir taşıyıcının ucuna yerleştirilmiş ve serum fizyolojik ile ıslatılmış silindirik keçelerdir. Bunlardan distal yerleşimli olanı aktif (katod), proksimal yerleşimli olanı ise referans (anod) elektrodur. (Şekil 2-11)

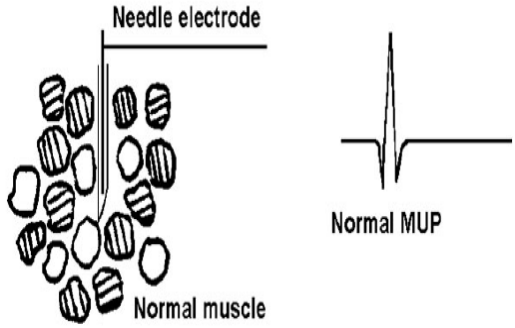


Şekil 2-11 : Çeşitli kayıt elektrodları: **(A)** Dantec disk elektrodu, **(B)** TECA (Pleasantville, NY) yüzeyel elektrodu, **(C)** Duyu ve karma BSAP için Dantec sinire yakın monopolar iğnesi, **(D)** Dantec yüzeyel elektrodu, **(E)** Dantec tek kullanımlık yapışkanlı yüzeyel elektrodu. *(Shin J.Oh, Principles of Clinical Electromyography Case Studies, Williams & Wilkins)*

2.4.3.1.2 İğne elektrodlar:

Bir çok çeşitleri varsa da (bipolar konsantrik, tek lif iğne, multielektrodlar, esnek tel ve cam mikroelektrodlar gibi) Adrian ve Bronk'un tanımladığı konsantrik iğne elektrodu pratikte en çok kullanılır. Konsantrik elektrodlar temelde çelik enjeksiyon iğneleri gibidir. İğnenin ortasındaki kanülün içinde 0.1 mm çapında platin, gümüş veya krom-nikel bir tel yerleştirilmiş ve bu tel çevresinden izole edilmiştir. İğnenin ucu oval olarak açıktır.150-600 μm olan bu oval uç 50 kW empedansa sahiptir. Bu elektrodlar (içteki tel aktif elektrod, dıştaki kanül referans

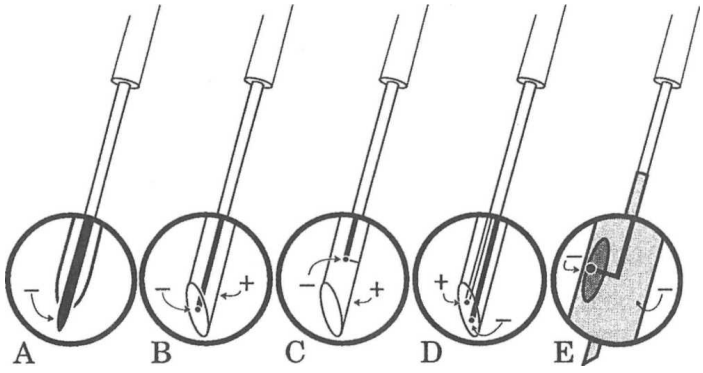
alektrodu) içteki tel ile etrafındaki kanül arasındaki potansiyel farkını saptar. Bu elektrodlar, özellikle motor ünite aksiyon potansiyellerinin (MÜAP) kayıtlanmasında, diğer bütün elektrodlara oranla daha güvenilir sonuçlar verir (Şekil 2-13)



Şekil 2-12: İğne elektrod ile kaydedilen trifazik MÜAP (*Shin J. Oh, Principles of Clinical Electromyography Case Studies, Williams & Wilkins.)*

Konsantrik iğne elektrodlar, motor iletim hızı saptanmasında, kas motor yanıtlarının kayıtlanmasında kullanılır.

Teflon kaplı monopolar iğne elektrodlar Avrupada ve ülkemizde daha çok duyu potansiyellerinin kaydı için kullanılır. Monopolar iğne elektrodların sadece uç kısmı açıkta kalacak şekilde üstü teflonla kaplıdır. Aktif elektrod, olabildiği kadar sinire yakın yerleştirilir ve referans elektrod aktif elektrodun 3 cm lateraline batırılır. (Şekil 2-13)



Şekil 2-13: İğne elektrodları: **(A)** monopolar iğne elektrodu, **(B)** konsantrik iğne elektrodu, **(C)** tek lif iğne elektrodu, **(D)** bipolar iğne elektrodu, **(E)** makro iğnesi. – katod; + anod. (*Shin J .Oh, Principles of Clinical Electromyography Case Studies, Williams & Wilkins.)*

2.4.4 Sinir İleti Hızı Ölçümü:

Sinir iletim çalışması sinirlerin fizyolojik ve patofizyolojik durumunun gösterilmesi ve nöropatinin belirlenmesi için ana yöntemdir.

ENMG laboratuvarında genel olarak sinir ileti incelemeleri, iğne EMG ve repetetif stimulasyon çalışmaları yapılabilir. Bunlara ek olarak kantitatif EMG, tek lif EMG'si, makro EMG gibi yöntemler kullanılmaktadır. Sinir ileti incelemeleri motor, duysal ve miks sinirlerde yapılabilmektedir [122, 123].

Motor sinir ileti incelemesinde amaç, incelenecek motor veya miks (duysal-motor) sinirin en hızlı ileten motor liflerinin ileti hızını ölçmek ve hedef kasa giden motor liflerin ne kadarının fonksiyon gördüğünü belirlemektir.

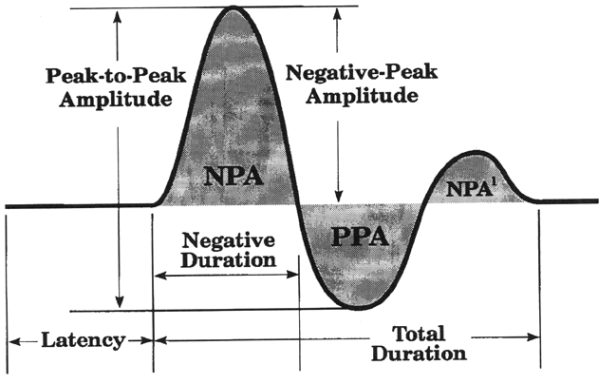
Bu amaçla, kas üzerine kayıt elektrodu yerleştirilip kası innerve eden motor sinir yeterli şiddette elektrikle uyarıldığında kastan bir aksiyon potansiyeli kaydedilir. Buna M yanıtı veya birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) adı verilir. Burada önemli olan supramaksimal yanıt (maksimal stimulasyon değerinin %30-50 kat fazlası) oluşacak şekilde stimulus verilmesidir [122, 123].

BKAP'ın çesitli elektrofizyolojik özellikleri (latans, amplitüd, süre) ölçülür. Elektrik uyarım verildiği andan potansiyelin başlangıcına kadar geçen süre distal latans (milisaniye cinsinden) adını alır (Şekil 2-14).

Distal latans, söz konusu sinir içindeki en hızlı ileten sinir liflerinin iletisini gösterir ve bu latans içinde sinirin iletim süresi, nöromüsküler ileti zamanı ve kas membranında elektrik ileti zamanı yer alır.

Motor sinir ileti hızı ölçümü için, kayıt koşullarını değiştirmeksizin aynı sinirin daha proksimal bir noktasından sinir tekrar elektrikle uyarı verilip yine kastan BKAP elde edilir.

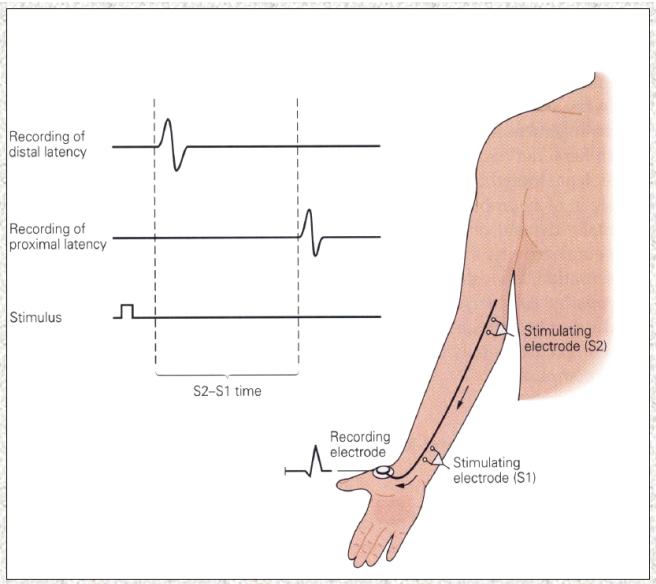
Yüzeyel kayıt veya subkutan iğne elektrodları ile kasın göbeğinden kaydedilen BKAP, kası oluşturan tüm kas liflerinin ürettiği kas aksiyon potansiyeli toplamıdır. BKAP süresi ise büyük çaplı motor sinir liflerinin iletim hızlarının sürat farklarıyla ilişkidir.



Şekil 2-14: Bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) bileşenleri (*Shin J.Oh, Principles of Clinical Electromyography Case Studies, Williams & Wilkins.)*

Proksimal uyarımla kayıtlanan BKAP latansından distal latans çıkarıldığında proksimal ve distal uyarım noktaları arasındaki mesafede ilgili motor sinirin iletim süresi hesaplanmış olur. Distal ve proksimal uyarım ile elde edilen latansların farkına iletim zamanı denilmektedir. İleti zamanı için yanıtların başlangıçları değil de piklerinin farkı da kullanılabilmektedir.

Proksimal ve distal uyarının yapıldığı yerler arasındaki mesafenin milimetre cinsinden değeri distal ile proksimal latans farkına (ileti zamanı) bölündüğünde ilgili sinirin en hızlı ileten motor liflerinin ileti hızı metre/saniye cinsinden bulunmuş olur (Şekil 2-15).

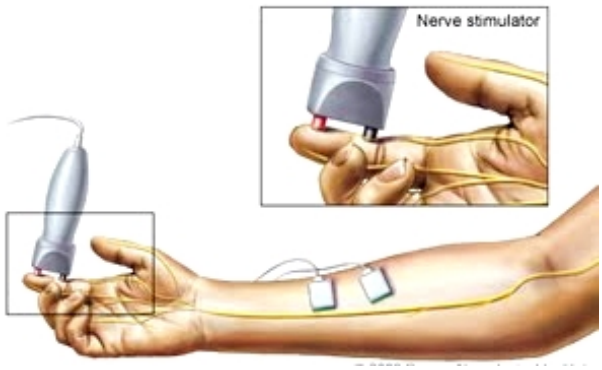


Şekil 2-15: Distal ve proksimal uyarılma ile elde edilen M yanıtları

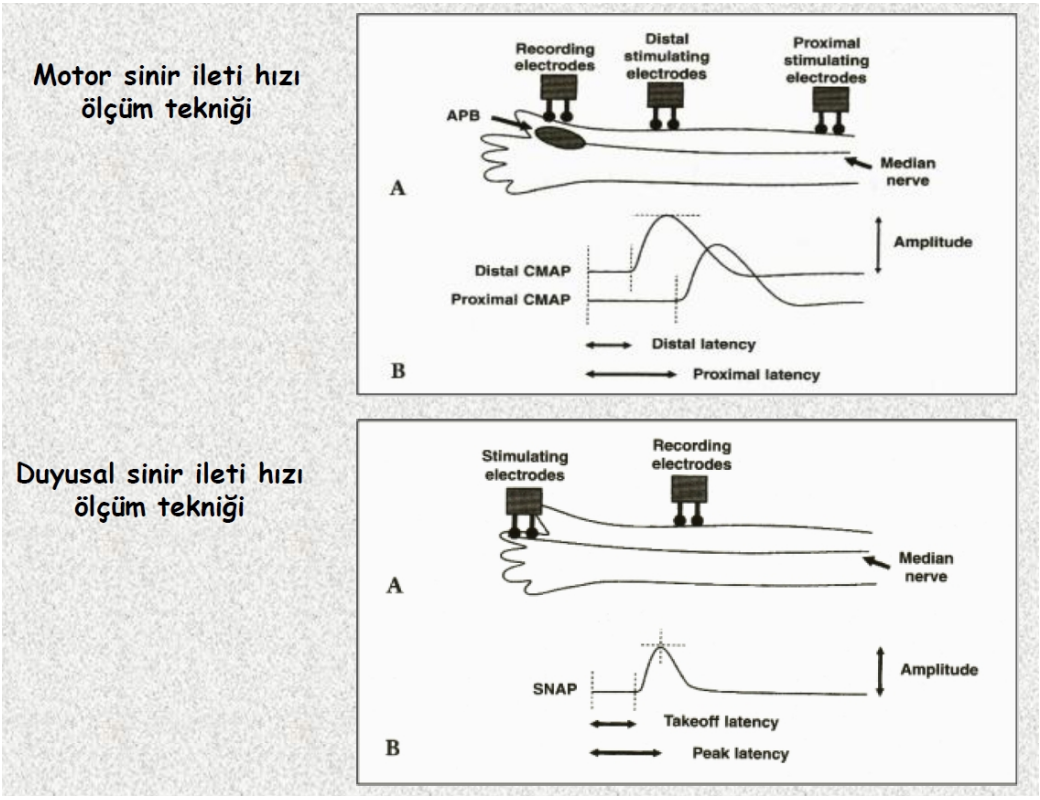
Bileşik sinir aksiyon potansiyeli (BSAP) veya duysal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP), duysal sinir liflerinden kalın, miyelinli ve hızlı iletenlerin aksiyon potansiyellerinin toplamını yansıtır. Ortodromik (distalden duysal reseptörlerden uyarıp proksimalden kaydetmek) veya antidromik (proksimalden uyarıp duysal reseptörlerden kaydetmek) olarak kayıtlama yapılabilir.

BSAP'ın parametreleri amplitüd, süre, ileti hızı ve distal latanstır [124]. İleti hızı, motor sinirlerin ileti hızından farklı olarak, doğrudan doğruya uyarım noktasıyla kayıt yeri (katod) arasındaki mesafeye dayanarak ölçülür (mesafe [milimetre]/ latans [milisaniye] = ileti hızı [metre/saniye]).

Bundan dolayı, motor sinir ileti hızı ölçümü için sinir trasesi üzerinde en az iki farklı uyarım yeri gerekliyken, duysal sinir ileti hızı ölçümü tek bir yerden uyarımla yapılabilir. (Şekil 2-16)



Şekil 2-16 : Duysal sinir ileti hızı ölçümü



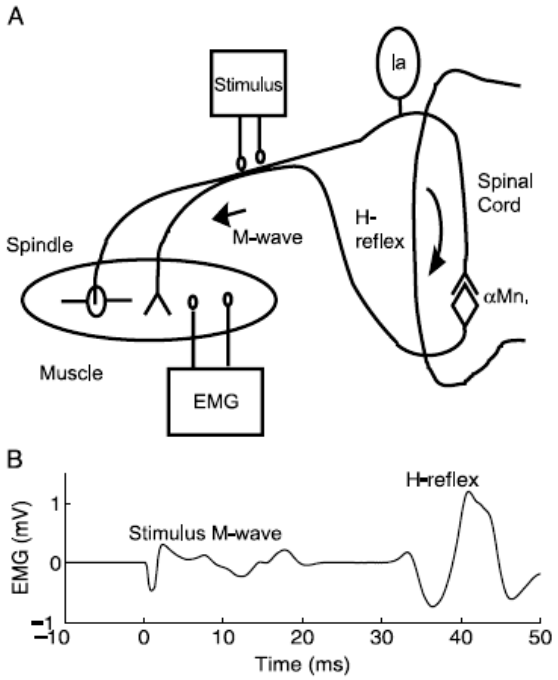
Şekil 2-17: Motor ve duysal sinir ileti hızı ölçüm tekniği

2.4.5 EMG' de görülen geç yanıtlar (H refleksi ve F yanıtı)

H refleksi ve F dalgası, EMG'de görülen iki geç yanıttır. Gastroknemius-soleus kasından kaydedilen H refleksi, aşil refleksinin elektrofizyolojik karşılığıdır. (Şekil 2-18) H refleksi motor sinir ileti çalışmalarındaki BKAP (M yanıtı) latansından daha uzun latanslı geç bir yanıttır ve uyarılma eşiği düşüktür (submaksimal).

Klinik olarak H refleksinin latansı, amplitüd ve süresinden daha çok yararlıdır [125]. (Şekil 2-18)

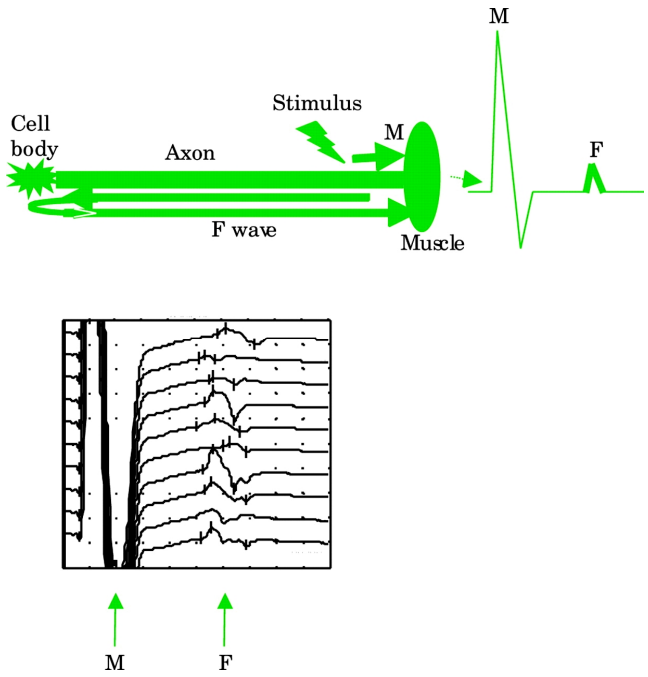
H refleksi supramaksimal uyarımda kaybolur. Amplitüdü M yanıtı ile aynı veya daha küçüktür.



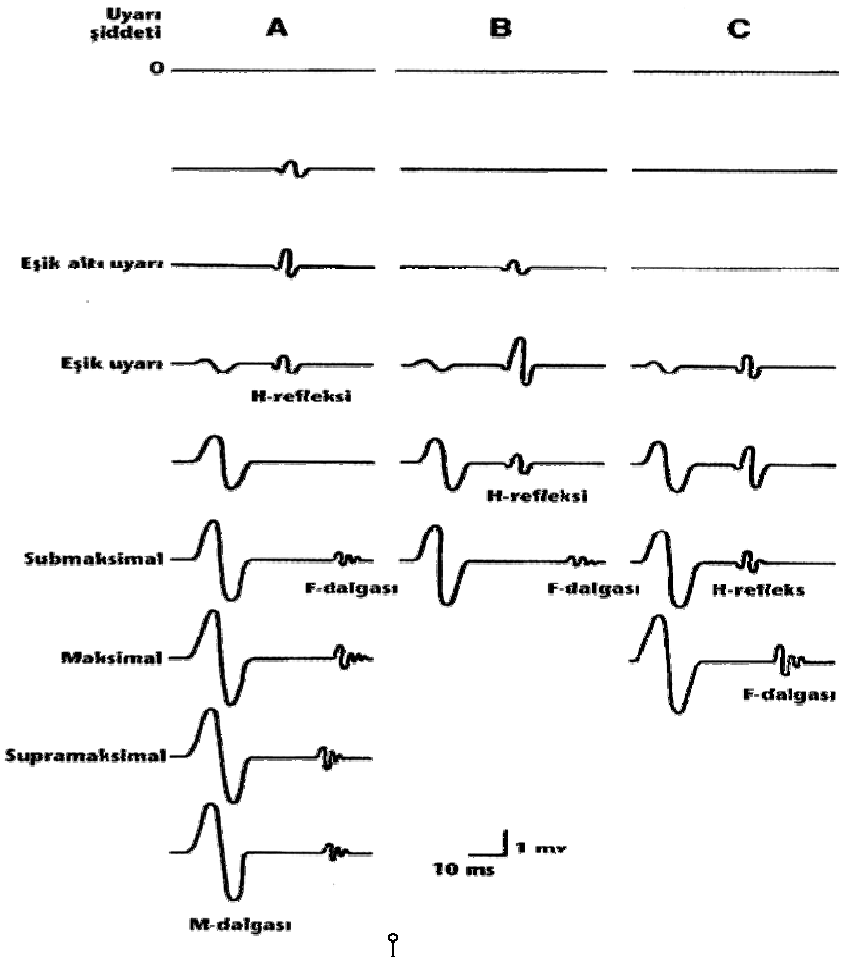
Şekil 2-18: EMG'de M yanıtı ve H refleksinin oluşum mekanizması

Diğer geç yanıt olan F dalgası motor sinir ileti çalışmalarında supramaksimal uyarımla elde edilir. Başlangıçta H refleksinin değişik bir biçimi olduğu düşünülen F dalgasına, şimdi esas olarak motor liflerin anti-dromik uyarılmasının neden olduğu düşünülmektedir. (Şekil 2-19)

Normal bir kişide F dalgası motor sinir iletim çalışmalarında her zaman sinirlerin distal bölümlerinin uyarılmasıyla elde edilir. Son zamanlardaki çalışmalarda, periferik nöropatili bazı hastalarda diğer sinir çalışmalarının hepsinin normal olmasına karşın, F dalga latansının tek anormallik olabildiği gösterilmiştir [125].



Şekil 2-19: EMG'de F dalgası oluşma mekanizması



ŞEKİL 2-20: H-refleksi ve F-dalgası arasındaki farklılıklar. **A.** Eşik altı uyarı ile ortaya çıkan herhangi bir geç yanıt H-Refleksidir. Eşik altı uyaranla en yüksek amplitüdün elde edilmesine dikkat edilir. **B.** Eşik altı uyarımda M-dalgasından daha büyük olan herhangi bir geç yanıt H-refleksidir. **C.** Bir uyarı verildiğinde M-dalgası amplitüdünden daha yüksek olan herhangi bir yanıt H-refleksidir. Herhangi bir supramaksimal geç yanıt F-Dalgasıdır. (*Shin J. Oh, Principles of Clinical Electromyography Case Studies, Williams & Wilkins.) (PCECS)*

Ölçü	H-Refleksi	F-Dalgası
Yanıtın doğası	Monosinaptik refleks; örneğin gastroknemius-soleus kasındaki H-Refleksi, Aşil refleksinin elektrofizyolojik karşılığıdır	Refleks değildir; antidromik motor nöron deşarjıdır
Afferent refleks yolu	Ia duyusal lifler	Alfa motor lifler
Efferent refleks yolu	Alfa motor lifler	Alfa motor lifler
M yanıtına göreceli olarak, yanıtı uyarmak için en iyi uyaran	Eşik altı; supramaksimal uyarımla kaybolma	Supramaksimal; eşik altı uyarımda bulunmama
Yanıtın ortaya çıkması ve ısrarlılığı	SSU'da (0.5 Hz) oldukça durağan	Değişken
Latans	Oldukça durağan ve F-dalga latansından daha kısa olabilir	Değişken
En yüksek amplitüd	Maksimum M-dalgasının %81'i kadar olabilir; F-dalgasından çok daha büyüktür	Genellikle küçük olup maksimum M-dalgasının %5'inden daha küçüktür.
Fasilitasyonsuz incelenebilen kaslar	Yetişkinlerde gastroknemius-soleus kası; 1 yaşına kadar olan bebeklerde intrensek el ve ayak kasları	Hemen bütün distal kaslar

Tablo 2-2: H refleksi ve F yanıtı arasındaki farklılıklar *(PCECS)*

2.4.6 Sinir İletim çalışmasını etkileyen faktörler

2.4.6.1 Sıcaklık

Sıcaklık, sinir iletim çalışmasını etkileyen bir çok fizyolojik etken arasında en önemli olanıdır. Bu gerçek ilk olarak 1867 de Von Helmholz tarafından fark edilmiş ve 1948'de Tasaki ve Fujita, kurbağa sinirinde iletim zamanının 20° ve 5° C arasında sıcaklıkla ilişkili olarak hemen hemen çizgisel bir değişimi olduğunu göstermişlerdir.

İnsan sinirinde bu ilişki 1956'da ilk kez Henricken tarafından sistematik olarak çalışılmış, 29°C ile 38°C arasında motor sinir iletim hızında her bir derecede

2.4 m/s artış olduğunu bildirmiştir. O zamandan beri birçok çalışma sinir iletim hızının fizyolojik sınırlar içinde sıcaklıkla doğrusal artışını göstermiştir [125].

Motor sinir iletiminde artış hızı 1.1 den 2.4 m/s'ye kadar değişim gösterir. Duyu sinir iletiminde ise bu değişkenlik 0.76 ila 2.3 m/s arasındadır. Bir çok düzeltme formülü arasında en sık kullanılanı, sinir iletim hızı ile sıcaklık arasında semilogaritmik ilişkiyi temel alan Dejesus formülüdür. Bu formül, yalnızca yüzeyel sıcaklığın izlenmesini gerekli kılarak, hem motor, hem de duyusal liflerde, değişken ekstre-mite ısılarının neden olduğu tanı hatalarını ortadan kaldıran basit bir yöntem sunar. Burada esas, deri sıcaklığını ölçmek ve eğer deri sıcaklığı arzu edilen düzeyin altındaysa sinir iletim hızını standart sıcaklığa uydurmaktır. Aksi takdirde, muayene edilen alan yüzeyini, bir termistör yardımıyla standart sıcaklığa kadar ısıtmak gerekir.

Distal motor latans benzer olarak sıcaklık değişikliklerinden etkilenir: 25 °C ile 35 °C arasında, sıcaklığın her bir derece düşüşünde distal motor latans 0.2 ms artar. BKAP ve BSAP amplitüdleri sıcaklık azalmasıyla doğrusal artış gösterir. Ancak sıcaklığa bağlı amplitüd değişikliğini düzelten güvenilir bir formül yoktur [125].

2.4.6.2 Yaş

Yaş, sinir iletimi çalışmasında önemli bir değişkendir. Yaşamın ilk 4 yılında sinir iletimindeki değişiklikler çok önemli olup, sonraki yıllarda izlenen değişiklikler daha az dikkat çekicidir.

Normal yenidoğanlarda motor, duyusal ve karma sinirlerdeki sinir iletimi normal erişkin değerlerinin %50'si kadardır. Bir yaşında erişkin değerlerinin %75'ine, dört yaşında ise %100'üne ulaşır. Motor, duyusal ve karma sinir iletim hızları logaritmik olarak artarlar. Bebeklik ve erken çocukluk döneminde sinir iletim

hızındaki artış büyük olasılıkla iki etkene bağlıdır: Doğumla 8 yaş arasında kaim lif sayısındaki artış ve 5 yaşına kadar sinir liflerinin miyelinizasyonunun tamamlanması. Dolayısıyla yeni doğanlardan ve bebeklerden elde edilen sinir iletim hızlarını aynı yaş grubundaki normal değerlerle karşılaştırmak zorunludur.

Yetişkinlerde motor, duyusal ve karma sinir iletimlerinin sinir iletim hızları 20'li yaşlarda azalmaya başlar. Keza BKAP ve BSAP amplitüdleri yaşlanmadan etkilenerek tedrici bir gerileme gösterir. Bununla birlikte bu azalma 60 yaşına kadar düzeltmeye gereksinim göstermeyecek kadar küçüktür. Fakat 60 yaşından sonra yaşa bağlı azalma belirginleşir. [125].

Altmış yaş üzeri hastalarda sonuç yorumlanırken ise, motor sinir iletim hızı için her onyıl başına 1 m, yüzeyel elektrodlarla ölçülen duyusal iletim hızı için her onyıl başına 2 m lik bir düzeltmeye izin verilir. BKAP ve BSAP amplitüdleri normal olgularda çok değişken olduğu için, gündelik uygulamalarda yaşlı olgularda BKAP ve BSAP amplitüd değişiklikleri önemli görülmemektedir [125].

2.4.6.3 Uzunluk

Sinirin proksimal bölümlerinde sinir iletim hızı distale göre daha yüksektir. Bu nedenle de uzun sinir segmentlerinde ki hızlar daha yüksek bulunur. Yine bu nedenle uzun segmentlerde tuzaklanma nedeniyle olan lokal ileti yavaşlamalarını saptamak olanaksız olabilir.

Bunun karşıtı olarak ta 80 mm den kısa segmentlerde de göreceli olarak ölçüm hataları yapmak mümkündür. Lokal ileti hızı yavaşlamalarını göstermek için optimal segment uzunluğunun 100-120 mm olduğu belirtilmektedir. Bu nedenle optimal uzunluk olan 80 mm'den daha kısa segmentlerde sinir ileti hızı yerine M yanıtı oluşuncaya kadar geçen latans süresinin değerlendirilmesi daha uygundur [125].

2.4.7 Sinir İletim verilerinin yorumu

Aksonal Dejenerasyon ve Segmental Demyelinizasyondaki Elektrofizyolojik Özellikler

Periferik sinirlerin akson ve myelin olmak üzere iki önemli bileşeni mevcut olup, periferik nöropati baskın olan patolojik tutuluma göre sınıflandırılır [125].

2.4.7.1 Aksonal Dejenerasyon:

Sinir iletim anormalliklerinin ayırt edici özellikleri; sinir iletimi hızlarının normal veya normale yakın olması ve BKAP ve BSAP süre ve biçimleri normal iken motor sinir iletiminde BKAP, duyusal ve karma sinir iletiminde BSAP amplitüdlerinin küçülmesidir.

Motor iletimde aşağıdaki bulgular aksonal dejenerasyon için tipiktir:

1. Aksonal dejenerasyonun ağırlığıyla orantılı olarak BKAP amplitüdünün belirgin azalması
2. BKAP şekil ve süresinin normal oluşu;
3. Terminal latansın normal ortalamanın %50'sinden daha fazla olmamak üzere minimal uzaması ;
4. Sinir iletimi hızının normal veya normale yakın olması

Sinir iletimi hızı ya normal, ya da ılımlı bir yavaşlama göstermekle birlikte, bu yavaşlama normal ortalamanın %40'ından fazla olmaz. Bu yavaşlama aksonal dejenerasyondan ötürü büyük çaplı liflerin belirgin kaybına bağlıdır. Median sinirde motor sinir iletimi genellikle 40 m/s nin, peroneal sinirde 35 m/s'nin üstündedir.

Duyusal iletimde aşağıdaki bulgular aksonal dejenerasyon için tipiktir.

1. BSAP amplitüdünün belirgin azalması. Amplitüd çok küçüldüğünden yüzeyel elektrodlarla, ortalayıcı kullanmaksızın BSAP kaydedilemez. Sinire yakın iğne

elektrodla, aksonal dejenerasyonun ağırlığıyla orantılı olarak amplitüdün belirgin azaldığı görülür.

2. BSAP biçim ve süresinin normal olması
3. Normal veya normale yakın sinir iletim hızı. Sinir iletim hızının yavaşlaması normal ortalamanın %40'ından daha azdır. Negatif tepe latansı yöntemiyle duyusal iletim hızı median sinirde genellikle 35 m/s ve peroneal sinirde 30 m/s'nin üstünde bulunur.
4. Ağır aksonal dejenerasyonu bulunan olgularda sinir uyarılamadığı için, sinire yakın iğne yöntemiyle bile BSAP elde edilemez

2.4.7.2 Segmental Demiyelinizasyon

Segmental demyelinizasyondaki sinir iletim anormalliklerinin ayırt edici özellikleri şunlardır:

1. Genellikle motor sinir iletiminde görülen iletim bloğu;
2. Genellikle motor sinir iletiminde BKAP, sinire yakın iğne yöntemiyle yapılan duyu iletiminde BSAP'da görülen anormal temporal dispersiyon;
3. Sinir iletim hızında belirgin yavaşlama.

Motor sinir iletiminde aşağıdaki bulgular segmental demyelinizasyon için tipiktir:

1. BKAP amplitüdü normal veya küçülmüştür. Amplitüdün normal olmasına karşın sinir iletim hızının belirgin yavaşlaması segmental demyelinasyonun göstergesidir. Amplitüdün küçülmesi BKAP temporal dispersiyonu ve iletim bloğunun derecesiyle orantılıdır.
2. Anormal temporal dispersiyon veya "dispersiyon fenomeni" (multipl fazları ve uzamış süresiyle anormal BKAP). Buna ya normal BKAP, ya da distal BKAP ile

karşılaştırma yapılarak karar verilir. Anormal temporal dispersiyon veya dispersiyon fenomeni segmental demyelinizasyon için tipiktir.

3. Terminal latansda belirgin gecikme: Terminal latans normal ortalamanın %50'sinden fazla gecikir. Sinir iletim hızının yavaşlaması segmental demyelinizasyonun derecesine bağlıdır. Normal ortalamanın %40'ından fazla yavaşlama segmental demyelinizasyona işaret eder. Median sinirde 35 m/s, peroneal sinirde ise 30 m/s nin altına düşen motor iletim hızı segmental demyelinizasyona işaret eder.
4. İletim bloğu: Normal deneklerde proksimal uyarı noktalarından elde edilen amplitüd bir miktar daha küçüktür. Süre normalken proksimal uyarıyla elde edilen BKAP amplitüd ve alanı, distale kıyasla %50'den fazla küçülmüşse iletim bloğunun varlığında söz edilir.

Duyusal sinir iletiminde aşağıdaki bulgular segmental demiyelinizasyona işaret eder:

1. BSAP amplitüdü normal veya küçülmüştür. Amplitüdün normal olmasına karşın sinir iletim hızının belirgin yavaşlaması segmental demyelinizasyona işaret eder. Amplitüd küçülmesi temporal dispersiyon ve iletim bloğuyla orantılıdır. Ağır segmental demiyelinizasyon durumlarında yüzeyel elektrodla BSAP kaydedilemez.
2. Dispersiyon fenomeni veya anormal temporal dispersiyon: Alışılagelmiş uygulamalarda duyusal sinir iletimi sadece bir segmentte çalışıldığı için, dispersiyon fenomeni genellikle gözlenir. Yüzeyel elektrodla bu fenomen çok ender durumlarda izlenebilirken, en iyi netice sinire yakın iğne elektroduyla ortalayıcı kullanarak elde edilir. Duyusal BSAP, ana bileşenden sonra çok sayıdaki daha küçük potansiyel bileşenlerle belirgin olarak yarılıp uzarsa, buna dispersiyon fenomeni denir. Bu bulgu segmental demiyelinizasyona işaret eder.

3. Sinir iletim hızının belirgin yavaşlaması. Duyusal sinir iletim hızının yavaşlaması segmental demiyelinizasyonun şiddetine bağlıdır. Sinir iletim hızının normal ortalamanın %40'ından fazla yavaşlaması segmental demiyelinizasyona işaret eder. Duyusal sinir iletim hızının median sinirde 30 m/s'den, sural sinirde ise 25 m/s'den yavaş olması segmental demiyelinizasyona işaret eder. Şiddetli segmental demyelinizasyon durumunda yüzeyel elektrodlarla nadiren 20 m/s'nin altında bir sinir iletimi hızı elde edilebileceğinden, duyusal BSAP, amplitüdünün küçülmesi nedeniyle elde edilemez [125].
4. İletim bloğu. Alışılagelmiş sinir iletim çalışmalarında duyusal sinir iletimi yalnız bir segmentte çalışıldığı için iletim bloğu gösterilemez. Bu, yalnız duyusal lifler ortodromik olarak uyarılıp iletim bloğunun distal ve proksimaline kayıt elektrodu yerleştirilerek gösterilebilir. Bu amaçla kullanılabilecek en iyi inceleme sinire yakın iğne yerleştirme yöntemidir. Günlük uygulamada bu tekniğin zorluğundan ötürü, duyusal sinir iletiminde iletim bloğunu göstermek hemen hemen olanaksızdır.

Tip	Aksonal Nöropati	Demyelinizan Nöropati
Primer lezyon	Akson	Myelin
Patolojik süreç	Aksonal dejenerasyon	Demyelinizasyon
Sinir lifi ayrıştırma	Myelin ovoidler	Segmental demyelinizasyon
Rejenerasyon mekanizması	Aksonal filizlenme	Remyelinizasyon
Rejenerasyon hızı	Yavaş	Hızlı
Sinir iletim hızı	30 m/s civarında ılımlı yavaşlama	30 m/s altında belirgin yavaşlama
BKAP	Amplitüd küçülmesi	Dispersiyon; iletim bloğu
İğne EMG de fibrillasyon ve pozitif keskin dalgalar	(+ + + +)	(-) veya (±)
İğne EMG'de fasikülasyon	Yok	Kronik tipinde görülür
Nöropatiler[a]	Arsenik	Guillain-Barré Sendromu
	Alkolik	CIDP
	Nutrisyonel	Hipertrofik
	Vaskülit	Metakromatik
	Dev aksonal	Tomakülöz
	Talyum	Lepra
	B_{12} vitamini	Hipotiroidi
	Altın	Difteri

Tablo 2-3: Periferik Nöropatinin İki Tipinin Patofizyolojisi *(PCECS)*

Açıklama: CIDP, kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati. Diyabetik ve üremik nöropatiler daha çok aksonal dejenerasyon ve demyelinizasyon karışımıdırlar

Ölçütler	Aksonal Dejenerasyon	Segmental Demyelinizasyon
Motor sinir iletimi (yüzeyel elektrodla)		
Amplitüd	↓↓	N veya ↓; iletim bloğu
Süre	N	Dispersiyon fenomeni
Biçim	N	N veya mültifazik
Distal latans	N veya ↑ (<%150)	↑↑ (>%150)[a]
İletim hızı	N veya ↓ (>%60)	↓↓ (<%60)
Duyusal sinir iletimi (Yüzeyel elektrodla)		
Amplitüd	↓↓ veya genellikle yok	N, ↓, veya yok
Süre	N	Dispersiyon fenomeni (ender)
İletim hızı	N veya (%>60)	(<%60)
Duyusal sinir iletimi (sinire yakın iğne yöntemiyle)		
Amplitüd	↓↓	N veya ↓; iletim bloğu
Süre	N	Belirgin dispersiyon fenomeni
Biçim	N	Çok bileşenli mültifazik
İletim hızı	N veya ↓ (> % 60)	↓↓ (<%60)
F-Dalgası	↑ (< %150) veya yok	↑ (>%150) veya yok
H-Refleksi	↑ (< %150) veya yok	↑ (>%150) veya yok

[a] Normal ortalamanın yüzdesi.
↑, artmış; ↓, azalmış; N, normal.

Tablo 2-4: Aksonal Dejenerasyon ve Segmental Demyelinizasyondaki Elektrofizyolojik Özellikler *(PCECS)*

2.5 Deneysel Diyabet Modelleri

2.5.1 Farmakolojik Modeller

Streptozosin (STZ) ve alloksan deneysel diyabet oluşturmak için en sık kullanılan ajanlardır. Bu ajanların intraperitoneal, subkutan, intravenöz, parenteral verilmesiyle diyabet oluşturulabilir. Bu ajanlar pankreasta Langerhans adacıklarındaki beta hücresini tahrip ederek, hipoinsülinemik ve hiperglisemik duruma neden olurlar.

Alloksan ve reduksiyon ürünü olan dialurik asid, superoksid radikaline hidrojenperoksite dönüşür. Bu serbest radikaller pakreas beta adacığında masif kalsiyum artışına neden olarak, adacıkta toksisite oluştururlar [126].

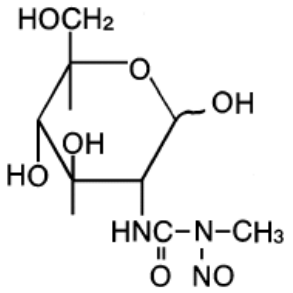
Alloksanın diyabetik dozu oldukça dardır. Hafif yüksek dozda bile mortalite oluşturabilir. Bu mortalitenin sebebi alloksanın böbrek tübül epitelinde toksisite ve buna bağlı böbrek yetmezliği oluşturmasıdır [127].

Alloksanın sıçanlarda intravenöz (i.v.) dozu 65 mg/kg'dır. İntraperitoneal (i.p.) veya subkutan etkin doz daha yüksek tutulmalıdır [128].

İntraperitoneal doz 150 mg/kg altında tutulduğunda diyabet oluşturulamayabilir. [129]. Alloksan fare dozu intravenöz (i.v.) 100-200 mg/kg kadardır [130].

STZ nitrozüre grubu taşıyan alkilleyici bir kemotöropatiktir. 1950 yılında Streptomyces achromogenes mantarından izole edilmiştir.

Yapısı glukoza çok benzer. (Şekil 2-21) Bu nedenle GLUT-2 aracılıklı olarak pankreas beta adasına alınır. Deoksiribonukleik asid (DNA)'da alkillenme oluşturarak hücre ölümüne yol açar [131].



Şekil 2-21: Streptozosin

Sıçanlarda diyabet oluşturmak için en çok kullanılan doz i.p. olarak 60-80 mg/kg'dır [132]. Ancak daha yüksek dozlar da kullanılabilir.

Fare dozu 150 mg/kg'dır. Dişi fareler STZ'ye daha az duyarlıdırlar. Sıçanlarda 40 mg/kg altındaki dozlar diyabet oluşturmak için yetersiz kalmaktadır. STZ pH 4.5, 0.1 mollük sitrat tampon içinde çözülerek uygulanır [129].

STZ verildikten 2 gün sonra kuyruk veninden ölçülen kan glukoz seviyesi 200-300 mg/dL' den büyükse bu sıçanlar diyabetik kabul edilir. Tip 2 diyabet modeli oluşturmak için ise intraperitoneal veya intravenöz olarak STZ neonatal 1. günde verilir. 8-10 haftalık olduklarında bu sıçanlarda orta dereceli kan glukoz yüksekliği ve oral glukoz tolerans testinde yetmezlik bulguları oluşur [133].

Erişkin sıçanlara düşük dozda STZ multipl dozda (40 mg/kg, 5 gün) verilirse inflamasyonla giden otoimmun Tip I diyabet modeli oluşturulabilir [134].

Tek doz 60-100 mg/kg STZ verilen diyabet modeli otoimmun profil oluşturmaz. Bu model insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) modelidir. [135]. STZ sadece adacık hasarı yapmaz. Bunun yanında böbrek hasarı ve endotel hasarı da oluşturur [136].

STZ alkilleyici olduğundan DNA hasarı yapar. Bu nedenle uzun dönem yaşayan hayvanlarda onkojenik induksiyon yaparak karaciğer ve böbrek tümörleri gelişimine neden olabilir [137].

STZ uzun dönem yaşatılan sıçanlrarda fonksiyonel insulinoma gelişimine ve kan glukozunda düzelmeye neden olabilir [138].

STZ veya alloksan ile oluşturulan beta adacık hasarı sonucu ortaya çıkan depolanmış insulin, akut dönemde hipoglisemi ve mortaliteye neden olur. Bu nedenle ilk 12-24 saatte %5 glukoz solüsyonu verilmelidir.

Aç hayvanlar da alloksan etkisine daha duyarlıdırlar [129]. Hayvanın tok olması alloksan etkisini kısmi olarak azaltır [128]. Genel olarak deneysel protokollerde 8-12 saat açlıktan sonra alloksan veya STZ uygulanması yapılır. Bu protokollerle sıçan, fare, maymunda diyabet induksiyonu yapılabilir. Tavşan ve domuzlar STZ ye daha dirençlidirler [134].

Ferrik nitrilotriasetat (FNA) nadir olarak diyabet induksiyonunda kullanılır. Tavşanlar ve sıçanlar FNA verilmesinden 60 gün sonra diyabetik semptomlar gösterirler. Bu esasen hemakromatozis sekonder oluşan bir diyabet modelidir [139].

2.5.2 Cerrahi Modeller

Diyabet oluşturmada diğer bir yöntem pankreasın total rezeksiyonudur. Cerrahi operasyon gerektirmesi ve malabsorbsiyon oluşması tekniğin zor kısımlarıdır.

2.5.3 Genetik Modeller

Spontan diyabetik sıçanlar:

Goto-Kakizaki sıçanları diyabetik olmayan Wistar sıçanları içinden seçilip üretilen hiperglisemik sıçanlardır. Tip 2 DM modeli olarak kullanılırlar. [140]

Spontan tek gen mutasyonu ile oluşmuş ve otozomal resesif kalıtılan Tip 2 diyabetik sıçanlarda vardır. Bunlara örnek ob/ob ve db/db fareler ile fa/fa sıçanlar verilebilir [141].

Ob/Ob farede ise kromozom 6'da kodlanan leptinin bir mutasyonu sonucu anormal bir leptin üretimi söz konusudur; bu durum hiperfaji, azalmış enerji tüketimi ve obezite ile sonuçlanır [141].

Db/Db farelerde 4. kromozomdaki hipotalamik leptin reseptör geninde mutasyon vardır ve reseptör leptine cevap veremez.

NOD ve BB farelerde adacık otoimmunitesi vardır. 12-13. haftalarda hiperglisemi gösterirler ve Tip I model için kullanılırlar. Spontan otoimmun diyabet modeli olan BB sıçan ilk kez 1974'te, Kanada-Ottawa'da Biobreeding Laboratuarları'nda tanımlanmıştır ve ismini buradan alır [142].

2.6 Oksitosin

2.6.1 Genel Bilgiler

Oksitosin arka hipofizden salınan 9 aminoasitten oluşan peptid hormondur. Sistein- Tirozin- izolösin- glutamin- asparajin- sistein- prolin- lösin- glisin amino asit dizilimine sahiptir. 1 internasyonal ünite (IÜ) oksitosin 2 mikrogram saf peptide eşdeğerdir. Oksitosinin atom ağırlığı 1007 daltondur. 1 mol oksitosin 1007.19 gramdır. Buradan hesap edilirse yaklaşık olarak 1 IÜ oksitosin, 2 nmol eşdeğeridir.

1906 yılında Sir Hanry Dale tarafından bulunmuştur. Dale arka hipofiz ekstraktının gebe kedilerde uterus kontraksiyonu sağladığını göstermiştir. Yunanca'da "hızlı doğum" anlamına gelen oksitosin adını vermiştir.

Oksitosin sekansı çıkarılan ve sentezi yapılan ilk peptid hormondur. 1953 yılında Vincent du Vigneaud tarafında ilk sentez edilmiş ve bu buluş 1955 yılında Nobel ödülü almıştır [143].

Oksitosin esas olarak hipotalamus supraoptik ve paraventriküler çekirdeklerinde, magnosellüer nörosekretuar hücrelerde yapılıp, arka hipofize, nörofizin aracılıklı aksonal transport ile taşınır. Ayrıca bu bölgeden çıkan aksonlar nukleus akkumbense projekte olurlar [144].

Oksitosinerjik nöronlar beyin ve beyin sapında geniş projeksiyona sahiptirler [145]. Oksitosinin, beyin omurilik sıvısında (BOS) ölçümlerinden diyürnal ritmi olduğu bilinmektedir. Plazmada diürnal ritmi mevcut değildir [146]. BOS içinde bulunan oksitosin limbik sistem, beyin ve medulla spinalis kaynaklıdır. Oksitosin reseptörü hücre membranında bulunur ve Gq üzerinden etkilidir.

2.6.2 Oksitosin ve meme

Yenidoğan döneminde bebeğin anneyi emmesi oksitosin salımı için en kuvvetli uyarıcıdır. [147] Arka hipofizden salınan oksitosin, meme duktusunda bulunan kontraktil özeliği olan miyoepitel hücreleri uyararak sütün memeden dışarı çıkmasını sağlar. Laktasyon sırasında pulsatil karakterli salımı mevcuttur [148]. Laktasyon döneminde meme ve uterus kasılma etkileri eşzamanlı oluşur [149].

Oksitosin reseptörü Gq proteine bağlıdır. Bu yolla fosfalipaz C aracılıklı, IP3 artmına sebep olur. Bu yolla endoplazmik retikulumdan salınan kalsiyumu arttırır ve düz kas hücresinde kontraksiyona sebep olur [150].

Alkol alımı gebe olmayan kadınlarda meme stimulasyonu ile oluşan oksitosin salımını baskılar. Etanol alımı bu nedenle uterin kontraksiyonları önler [151].

Oksitosin reseptörü ve reseptörün m-RNA'sı meme kanseri dokusunda bulunur. Oksitosin meme kanserinde büyümeyi durdurmaktadır [152] .

Ancak meme kanserinde büyümeyi artırdığını bildiren çalışmalar da vardır. [153]

Oksitosinin meme kanserindeki etkisi dolaylı yolla olabilir. Miyoepitel hücre kasılması ile duktus içi serbest redikallerin dışarı atılmasını kolaylaştırabilir.

2.6.3 Oksitosin ve genital sistem

Gebeliğin sonuna doğru uterusta oksitosin reseptörü artar. Oksitosin ile hipotalamo-hipofizer (HPA) stres aksı arasında yakın bağlantı bulunmaktadır. Kortikotropin releasing hormon (CRH) ve oksitosin, miyometrial kontraksiyonu artırırlar. Bunda PGF2-alfa sorumlu tutulmaktadır [154].

Gebe olmayan kadınların uterusunda da oksitosin reseptörü vardır. Ancak oluşan kontraksiyon gebeliğe göre çok azdır [155].

Ovülasyon sırasında endometrium glandüler epitelinde oksitosin reseptör m-RNA'sı artar. Ayrıca geç lüteal fazda ve menstrüel dönemde endometriumda oksitosin reseptör dansitesi artar [156]. Oksitosin bu nedenle menstrüel siklusun düzenlenmesinden sorumludur. İnfertil kadınlarda endometriyal oksitosin bağlanma bölgelerinin sayısı azalmış olarak bulunmuş, klomifen ile ovulasyon induksiyonu sağlanınınca bu normale gelmiştir [157]. Östrojen, miyometriumda bulunan oksitosin reseptör sayısında artma oluşturur [158].

Erkek genital sistemde ejekülasyonda görev alan oksitosin, prostatik üretra, mesane boynunda ve duktus ejekülatoriyusta etkilidir. Oksitosin erkek genital sistemdeki etkisini vazopressin (V1a) reseptörü üzerinden yapar [159, 160].

2.6.4 Oksitosin ve over

Over granüloza hücresinde human koryonik gonadotropin (h-CG) ile stimule olan oksitosin sekresyonu mevcuttur. [161]. Bunun yanında oksitosin granuloza hücresinde FSH bağımlı östrojen sekresyonunu baskılar.

Over ekstrahipotalamik oksitosin sekresyonu yapan bölgelerden biridir [162]. Oksitosin hücre içi kalsiyumu artırarak h-CG bağımlı progesteron salgısını stimüle eder [163].

Korpus luteumda da oksitosin bulunmaktadır. Oksitosin burada progesteron sekresyonunu inhibe etmektedir [164]. Ayrıca oksitosin korpus luteumda aynı PGF2-alfa gibi luteolize sebep olur [165].

2.6.5 Oksitosin ve testis

Testis özütünde oksitosin belirlenmiştir [166]. Steroyid sentezinde düzenleyici olarak görev yapar ayrıca sperm matürasyonunu durdurur [167].

2.6.6 Oksitosin ve timus

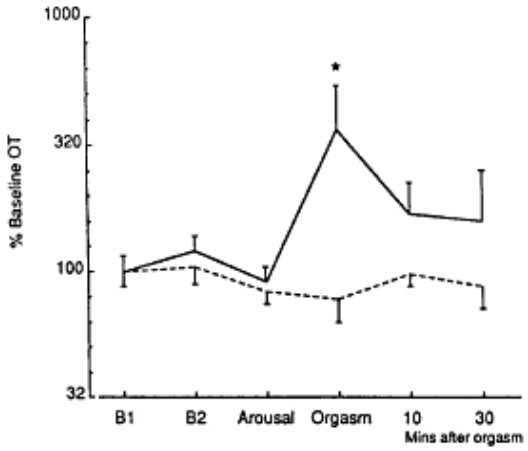
Timusun esas görevi otoantijenleri tanıtan T hücre klonlarını apoptozise uğratıp, immun tolerans sağlamaktır. Oksitosin lokal olarak timusta sentez edilir [168]. Oksitosin timus epitelyum hücresi ile T lenfosit arasındaki ilişkiyi düzenler. T lenfositlerinin pozitif seçimi ve aktivasyonunda görevlidir [169].

Postpartum dönemde salınan oksitosin Th2 yanıtını (humoral immunite) ve IL-10 sentezini (anti-inflamatuvar) stimüle ederken, Th1 yanıtını süprese eder [170].

2.6.7 Oksitosin ve seksüel aktivite

Seksüel aktivite sırasında dolaşımdaki oksitosin seviyesi değişir. Orgazm anında tepe yapar. (Şekil 2-22) Oksitosin genital bölgedeki pelvik düz kasların kasılmasını uyarır.

Oksitosin beyinde orgazmın uyandırdığı hissin oluşmasında etkilidir [171-173]. Ayrıca pelvik bölgeden gelen duyunun modülasyonunu sağlar.



Şekil 2-22: Orgazm sırasında erkekte oksitosin kan düzeyi artımı. Düz çizgi: Serum fizyolojik grubu, Kesikli çizgi: Nalokson (opiyat reseptör blokörü) grubu [174]

İntraserebroventriküler (ICV) verilen oksitosin dişi sıçanlarda lordoz davranışı uyarır ve bu davranışın süresini uzatır. Oksitosin antagonistleri bu davranışı bloke eder [175].

Vincent ve Etgen dişi sıçanlarda oksitosinin indüklediği norepinefrin salımını göstermişlerdir. Bu nörepinefrin salımı ventromedial hipotalamusu ve lordoz davranışını uyarır [176].

Erkek tavşan ve sıçanlarda oksitosin, ereksiyonun güçlü bir aktivatörüdür [177].

Melis ve arkadaşları paraventriküler nükleusta (PVN) oksitosin enjeksiyonu yaptıklarında penil ereksiyon ve esneme hareketi gözlemlemişlerdir. Paraventriküler nukleus beyinde oksitosinerjik nöronların çıkış kaynağıdır [178].

Pedersen ve Prange overektomize sıçanlarda lateral ventrilüle oksitosin enjeksiyonunun maternal davranışı indüklediğini göstermiştir [179].

2.6.8 Oksitosin ve santral sinir sistemi

Oksitosin reseptörü beyinde çok yaygın olarak bulunmaktadır. Bazal gangliyonlar, limbik sistem (santral amiygdaloyid nukleus, ventral subikulum, talamus, hipotalamus (ventromediyal nükleus), beyin sapı, omurilik oksitosin reseptörünün bulunduğu yerler arasındadır [180].

Oksitosin hayvanlarda lokomotor aktiviteyi azaltır. Yüksek doz oksitosin sedatif etkiler oluşturur. Oksitosinin davranış etkileri 1 saatte maksimuma ulaşır, 24 saat içinde kaybolur [181].

Sağlıklı erişkinlere oksitosin verilmesi sinirlilik ve anksiyetede azalma oluşturmaktadır. Buna ek olarak, öğrenmede azalma da meydana gelir [182].

Diğer taraftan erkek sıçanlarda intraperitoneal olarak uygulanan oksitosin sosyal bellekte iyileşmeye neden olur [183].

Vietnam gazilerine intranazal uygulanan oksitosin posttravmatik stres bozukluğu belirtilerinde azalma oluşturmuştur [184].

Oksitosin bellek testlerindeki performansta düşme oluşturmaktadır. Bu doğum sırasında oluşan ağrının unutulmasına sebep oluyor olabilir. Oral kontraseptif kullanımı sonucu artan oksitosin sonucu oluşan bellek değişiklikleri bu mekanizma ile spekülasyona açıktır [185].

OKB (Obsesif Kompulsif Bozukluk) hastalarının bir kısmında hipotalamo-nörohipofizer disfonksiyon bulunduğu bilinmektedir [186].

OKB tedavisinde kullanılan klomipramin, BOS (Beyin omurilik sıvısı) oksitosin düzeyini arttırmaktadır. Oksitosin artması ile hastalıktaki iyileşme koreledir [187].

Bu bulgulara rağmen intranazal uygulanan oksitosin OKB semptomlarında iyileşme oluşturmamaktadır [188].

Oksitosinin analjezik etkisi bildirilmekle beraber tüm çalışmalarda bu etki gösterilmemiştir [189-191].

Vaginal dilatasyon kan oksitosin seviyesinde artmaya neden olur ve ağrı eşik değerini yükseltir [191].

Köpeklerde omurilik basısı ile oluşturulan boyun ağrısında BOS sıvısında oksitosin miktarı artar. Köpeklerde lateral ventriküle oksitosin enjeksiyonu analjezik etkilere sebep olur. [192] [193]

Santral uygulanan anti-diüretik hormon'un (ADH) anti-piretik etkisi iyi bilinmektedir. Oksitosinde yüksek dozda ICV uygulandığında zayıf anti-piretik etki gösterir [194].

Oksitosinin periferik veya santral yolla uygulanması yeme davranışını azaltır. Yiyecekler, kolesistokinin (CCK) veya anoreksiya indükleyen ajanlar oksitosin salımını arttırarak iştahı keserler [195]. Sıçanlarda santral uygulanan oksitosin "grooming" (yalanma, süslenme) davranışında artma oluşturur. Sıçanlarda grooming stresörler karşı verilen bir yanıttır. Grooming anksiyeteyi azaltır, çiftler arasındaki bağlanmayı kolaylaştırır [196].

Oksitosinin nöroprotektif etkileri son yıllarda gösterilmeye başlanmıştır. Nöral hücre kültüründe 6-OHDA (Hidroksidopamin) ile induklenmiş hasardan koruyucu olduğu gösterilmiştir [197]. Ayrıca Leuner ve arkadaşları periferal oksitosin uygulanmasının soğuk suda zorlu yüzme stresi oluşturulan sıçanlarda hipokampal hücre proliferasyonunu ve nörojenezi uyardığını göstermiştir [198].

2.6.9 Oksitosin ve ön hipofiz bezi

Oksitosin erkeklerde doz bağımlı olarak ACTH salımını azaltır [199]. Oksitosin; hipoglisemi, CRH, ADH gibi ACTH salımını uyaran faktörlerin etkisini bloke eder [200].

Oksitosinin, gonadotropin salımı üzerine modüle edici etkileri vardır. Preovulatuar dönemde kadınlara oksitosin uygulanması LH pikinde artma oluşturur.

Bu bulgular oksitosinin fizyolojik ovulasyonda ve seksüel davranışta etkisini göstermektedir [201, 202]. Bu dönemin dışında oksitosin uygulanmasının LH üzerine bilinen etkisi bulunmamaktadır [203, 204]. Oksitosin erkeklerde FSH salımını artırmaktadır [205].

Oksitosin, kadınlarda TRH ile indüklenen prolaktin salımını atırır. Erkeklerde böyle bir etki mevcut değildir [200].

2.6.10 Oksitosin ve pankreas

Oksitosinin glisemik kontrolde rolü vardır. Oksitosin pankreasta imsulin ve glukagon sekresyonunu artırır [206]. Glikojenolitik etkiye sahiptir. Oksitosin hipoglisemide artar [207]. Obezlerde insüline sekonder oksitosin artışı azalmıştır. İntraserebroventriküler (ICV) verilen oksitosin vagal kolinerjik aktivasyon ile insülin salımını artırır [208].

2.6.11 Oksitosin ve kardivasküler sistem

Oksitosin ve reseptörü kalpte de bulunmaktadır. Oksitosin kapte direkt veya atrial natriüretik peptid (ANP), nitrik oksit (NO) stimulasyonu ile kardiyoprotektif etkiler (apoptozis önleyici) oluşturur [209, 210]. Oksitosin kardiyak kök hücrelerin de diferansiyasyonu uyarır [211, 212].

ANP üzerinden natriürez sağlar [213]. Sistemik kan basıncını düşürür. Oksitosin kalpte ayrıca negatif inotrop ve kronotropik etkiler gösterir [214]. Parasempatik sistem üzerine nöromodülatör etkilidir.

Hipertansif sıçan soylarında doğumdan itibaren oksitosin verilmesi hipertansiyon gelişmesini önler [215].

Miyokard infarktüsü (MI) hayvan modellerinde, oksitosinin infarkt sahasını küçülttüğü ve kardiyak fonksiyonları iyileştirdiği gösterilmiştir [216-218].

Oksitosinin kullandığı IP3 (Inozitol trifosfat) ve IP3K (Inozitol trifosfat kinaz) sistemi miyokard hasarına karşı koruyucu etki gösterir [219].

Tavşan miyokard iskemi-reperfüzyon modelinde oksitosin tedavisi ERK1/2, AKT ve e-NOS sistemini aktive eder [220].

2.6.12 Oksitosin ve inflamasyon

Oksitosinin anti-inflamatuvar etkisinin olduğu uzun yıllardır bilinmektedir [221]. Oksitosinin anti-inflamatuvar etkisi sıçan ve kobayda oluşturulan deneysel ülser ve kolit modellerinde de gösterilmiştir. Sepsis sonucu oluşan multipl organ yetmezliğine karşı korucu olduğu bilinmektedir [222, 223].

Oksitosin, yanık sonucunda nötrofillerde malonedialdehit ve miyelo-peroksidaz artışını önler. Böylelikle mide mukozasındaki hasarı azaltır [224].

Karaciğerde oluşturulan iskemi-reperfüzyon hasarı öncesi oksitosin verilmesi transaminazların ve sistemik dolaşımdaki TNF-alfa'nın yükselmesini önler [225].

Hamsterlerde stres induksiyonu sonucu oluşan kortizol yükselmesini baskılar ve yara iyileşmesini hızlandırır [226]. Oksitosin monosit-makrofaj infiltrasyonunu baskılar [227]. Miyokard infarktüsünde, infarkt sahasında IL-6 artışını önler [228].

Bakteri lipopolisakkaritleri ile induklenen inflamatuvar sitokin (ACTH, kortisol, TNF-alfa, IL-1, IL-4, IL-6, MCP-1, VEGF) artışını inhibe eder [229].

Oksitosinin 100 ve 1000 µgr/kg dozlarında oldukça güçlü anti-inflamatuvar özellikte olduğu gösterilmiştir [230]. Yine benzer etki ile oksitosinin damar duvarındaki aterosklerotik plaklardaki inflamatuvar süreçleri azalttığı ve plak stabilizasyonuna neden olduğu bilinmektedir [231].

2.6.13 Oksitosin ve kemik

Oksitosin ayrıca trofik bir hormon gibi çalışmaktadır. Kemikte osteoblastik aktivasyon yaparken, osteoklastları inhibe ederek kemik kitlesinde artış yapar. Bu nedenle özellikle gebelik ve laktasyon döneminde kemik kitlesindeki restorasyondan sorumludur. [232]

2.6.14 Oksitosin ve kanser

İn-vitro çalışmalarda endometrium, meme, kemik, gliya kökenli neoplastik hücrlerin çoğalmasını inhibe eder. Ancak in-vivo endotel ve trofoblastik dokularda çoğalmayı stimüle etmektedir [233-237].

2.7 MESNA (sodium 2-sulfanylethanesulfonate)

Mesna diğer tiyol grubu içeren bileşikler (N-asetilsistein (NAC) ve *S*-karboksimetilsistein) gibi mukolitik olarak geliştirilmiştir. Mesna içinde yer alan serbest sülfhidril grupları mukus içeriğinde bulunan disülfit bağlarını indirgeyerek, mukus viskozitesini azatmakta ve atılmasını kolaylaştırmaktadır [238].

Mesna, klinikte rutin olarak siklofosfamid veya ifosfamidin sebep olduğu üriner sistem toksisitesinden korunmak için kullanılır [239] [240, 241]. Siklofosfomidin neden olduğu toksisite siklofosfamidin metabolizması sonucu oluşan akrolein adındaki serbest radikale bağlıdır [242].

Mesna sülfhidril (tiyol) grubu içeren küçük bir moleküldür ve serbest oksijen radikallerinin yok edilmesinde güçlü etkiye sahiptir. Küçük bir molekül olduğundan geniş dağılım hacmine uğrar [243].

Ayrıca mesnanın literatürde farklı kullanım alanları mevcuttur. Bleomisin ile induklenmiş akciğer fibrozundan korunmada etkili bulunmuştur [244]. İskemik renal

ve intestinal hasar modelinde renal tübül epitelindeki koruyucu etkileri bulunmaktadır [245]. Sisplatin ile oluşturulan böbrek hasarını önlemede 300, 600, 1200 mg/kg dozlarında uygulanmıştır [246].

2.8 Glutamin

Glutamin, esas olarak esansiyel olmayan amino asit grubundadır. Ancak, deneysel çalışmalar, katabolik durumlarda esansiyel hale geçtiğini göstermişlerdir. Vücutta en çok bulunan amino asittir. İskelet kası serbest amino asit havuzunun % 60'ını, plazmadaki serbest amino asit havuzunun ise % 20'ini oluşturur. Diğer amino asitlerin aksine sadece glutaminin iki nitrojen atomu vardır ve nitrojen mekiği olarak bilinir. Vücudun en çok hangi bölgesinde gereksinim varsa o bölgeye nitrojen taşır. Glutamin, vücutta hızlı çoğalan hücrelerin önemli bir metabolik substratıdır [247].

Glutamin, sistemik dolaşıma büyük oranda iskelet kasından sentez edilip salınır. İntrasellüler glutamat organlar arası nitrojen ve karbon taşıyıcısı olarak rol alır. Önemli bir enerji kaynağıdır ve protein sentezi ve hücresel koruyucu sistemler için gereklidir. Major antioksidan GSH (redükte glutatyon) sentezi için prekürsördür.

Glutamin, enterositler, kolonositler ve immün sistem hücreleri tarafından ana yakıt ve substrat kaynağı olarak kullanılmaktadır Sepsis, travma, cerrahi girişimler ve benzeri katabolik stres faktörlerinin etkisi ile iskelet kaslarından fazla miktarda glutamin salınmakta, bunun sonucu olarak kas kitlesi ve kan glutamin düzeyinde düşme ortaya çıkmaktadır [248, 249].

Deneysel bağırsak hasarı, atrofi ve katabolik stres modellerinde glutamin ile zenginleştirilmiş parenteral ve enteral immün sistem hücrelerinin sayılarını ve/veya fonksiyonlarını artırmakta, gastrointestinal sistemde (GİS) mukozal büyüme ve onarımı hızlandırmakta, GİS kaynaklı sepsisi azaltmakta ve nitrojen dengesini düzenlemektedir.

Glutamin, intestinal mukoza üzerinde trofik etkisi ve permeabiliteyi azaltıcı etkisiyle, bağırsak metabolizması ve fonksiyonunun devamı için vazgeçilmezdir [248, 249].

Glutaminin yara iyileşmesinde dolaylı bir rolü vardır. Fibroblastlar, epitelyal hücreler, enterositler, lenfositler ve makrofajlar gibi hızla çoğalan hücrelerin enerji kaynağıdır.

Katabolik durumlar ve elektif cerrahi gibi durumlarda; eksikliğinin kaçınılmaz oluşu ve yerine koyma ile nitrojen dengesinin ve immünosüpresyonun iyileştirilmesi mümkündür.

GİS'den emilen aminoasitlerin bir kısmı karaciğere giderken bir kısmı hücre içi aminoasit havuzunda toplanıp protein ve diğer nitrojenli maddelerin sentezinde kullanılır. Glutamin ise enterositlerde metabolize olur ve bunlar için gerekli enerjinin büyük kısmını sağlar. Protein sentezini regüle eder ve tüm hücrelerin nükleik asit biyosentezinin en önemli öncü maddesidir. İskelet kasları glutaminin en önemli sentez ve depolama yeridir. Buradaki konsantrasyonu dolaşan kandakinin 30 katıdır.

Ayrıca paklitaksel gibi kemotöropatiklerin tetiklediği periferik nöropati tedavisinde ve uzun süre yoğun bakımda kalan hastalarda gelişen kritik hasta nöropatisinde, kaslarda glutamin miktarında azalma olduğu bilinmekte ve korunmada glutamin kullanılmaktadır [250, 251].

1.2 gr/kg dozunda alanin-glutamin solüsyonunun sıçanlarda sepsisle induklenen kritik hasta nöropatisinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir [252].

2.9 Apoptozis

Yunanca'dan gelen bir kelime olan 'apoptozis', "çiçek veya ağaç yaprağının yere düşmesi" anlamına gelmektedir. İlk olarak 19. yüzyılda söz edilmiş olmakla birlikte, kapsamlı tanımını Kerr ve arkadasları yapmıslar, apoptozisi "mitozun tersi ama tamamlayıcısı" olarak açıklamışlardır [253]. Birçok hastalığın patogenezinde uygunsuz apoptozis sonrası hücre sayısında anormal azalma veya daha sık olarak apoptozisdeki kusur sonrası hücrelerin aşırı birikimi yattığı için, bu hastalıkların tedavisinde apoptozisi hedefleyen ajanların kullanılabileceği düşünülmektedir. [254]

Apoptozise giden hücrenin sitoplazma ve çekirdeğinde başlangıçta yoğunlasma ve çözünme olmakta, bunu sitoplazmik membranda "balonlaşma" ve apoptotik "bleb" olusumu takip etmektedir. Sonunda hücre tamamen parçalanarak, "apoptozom" adı verilen küçük parçacıklara bölünmektedir. Apoptozomların içinde organel parçaları ve parçalanmıs çekirdek taneleri bulunmaktadır. Apoptozise uğrayan hücre, makrofajları uyarmak suretiyle apoptozomların fagosite edilmesini sağlamakta ve süreç tamamlanmaktadır [255].

Apoptozis, nekrozdan farklı bir hücre ölümü yoludur; nekroze olan hücrede membran bütünlüğünün kaybolmasını izleyerek, hücre içeriğinin bozulması ve eksudatif inflamasyon gelişmesi söz konusudur. Apoptozis ve nekroz, aynı uyaranla aktive olabilmektedir; hücre içi ATP miktarı yeterliyse apoptozis, yetersizse nekroz geliştiği gösterilmiştir [256, 257].

Kaspaz, "cysteinyl aspartate specific protease"ın kısaltılmış adıdır; apotozis sürecinde yer alır ve apoptozisin kimyasal belirteçlerinden biridir. Kaspazlar, proenzim halinde bulunurlar, apoptozis uyarısı geldiginde çözünerek aktif enzime dönüşürler. Günümüzde 14 kaspaz ailesi bulunmustur.

Kaspazlar; prodomain, büyük alt parça ve küçük alt parça olmak üzere üç kısımdan olusmaktadır. Prodomain; "ölüm parçaları" (DD), "ölüm efektör parçaları" (DED) ve "kaspaz yeniden olusum parçası"ndan (CARD) meydana gelmektedir.

Temel olarak üç gruba ayrılırlar : [258]

1- Grup 1: İnflamatuvar kaspazlar (uzun prodomain tasırlar): Kaspaz-1, 4, 5, 11, 12, 13, 14 bu gruptadır.

2- Grup 2: Baslangıç kaspazlar (uzun prodomain tasırlar): Kaspaz-2, 8, 9, 10 bu gruptadır.

3- Grup 3: Efektör kaspazlar (kısa prodomain tasırlar): Kaspaz-3, 6, 7 bu gruptadır.

Kaspazların bağlanabileceği 250 kadar substrat vardır; bu substratlar, kaspazların aspartik asit çözünme noktalarına bağlanarak, etkilerini göstermelerini sağlarlar [256]. Hücre apoptozisinde, kaspaza bağımlı olmayan yollar da bulunmakla beraber, karakteristik olarak apoptozis, kaspaz aktivasyonu ve bunun sonucunda oluşan hücre içi özgün proteinler yoluyla meydana gelmektedir [259].

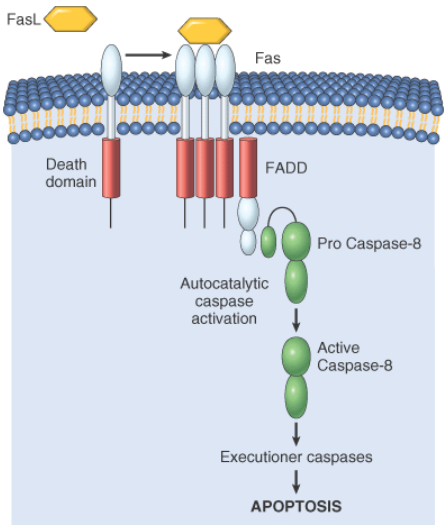
Apoptozis, başlangıç, ölüm ve yıkım safhalarına ayrılır. Baslangıç kaspazları, başlangıç kompleksleri adı verilen ve içinde çok sayıda başlangıç kaspaz zimojeni bulunan yapılarda etkinleşmektedir; bunlar da effektör kaspazları uyararak apoptozisi yürütmektedir. Apoptozis başlıca iki yoldan yürümektedir:

1- Ekstrensek yolak:

Ölüm reseptörleri aracılı apoptozis adı da verilmektedir. Özellikle immün sistemin iç dengesini korumada önemli roller üstlenmektedir [260]. Ölüm reseptörleri, DD ve DED'in bağlanması ile etkinlesirler.

Ölüm reseptörlerinden ayrılan Fas (CD95), "ölüm indükleme sinyal kompleksi"ni (DISC) olusturarak, prokaspaz-8'i etkinleştirir. DD ve DED parçaları olan proteinler prokaspaz-8'e bağlanarak, otokatalitik bir reaksiyon oluştururlar ve

prokaspaz-8 konsantrasyonu artar [261, 262]. Bu artış sonucu, bir efektör kaspaz olan kaspaz-3 etkinleşir. Başka formdaki ölüm reseptörleri, tümör nekroz faktör ilişkili apoptozis sağlayan ligand (TRAIL) ile uyarılarak benzer reaksiyonları geçirirler.

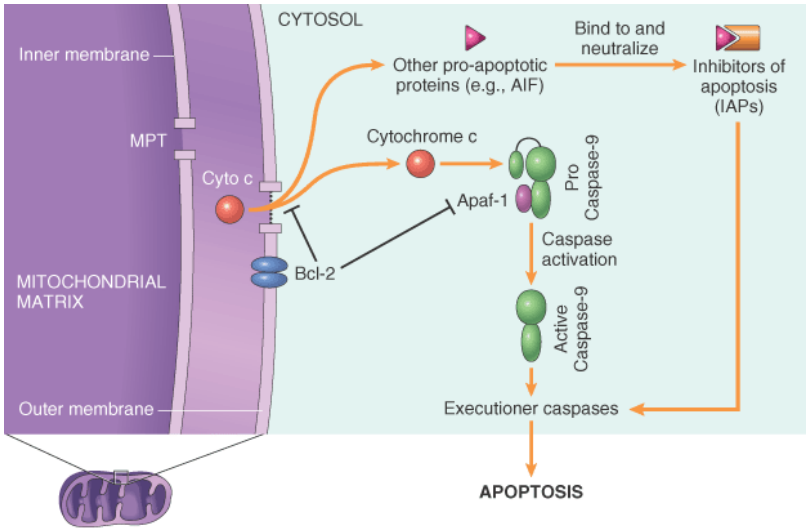


Şekil 2-23: Apoptozis ekstrensek yolu (*(Robbins Basic Pathology, 9th Edition)*

2- İntrensek yolak:

"Mitokondri aracılı yolak" adı da verilir. Hücre dışı sinyallerle veya DNA hasarı ile etkinleşen yolaktır. Mitokondriden salınan apoptotik proteaz aktive eden faktör-1 (Apaf-1) ve sitokrom c tarafından uyarılır. Sitokrom c, Apaf-1 ile birleserek, kaspaz-9'u, o da kaspaz-3'ü etkinleştirerek apoptozisi sağlar (Şekil 2-24). Başlangıç kaspazları, proapoptotik sinyaller (örneğin inflamatuvar sitokinler, DNA hasarı) tarafından aktive edildikten sonra, efektör kaspazları (kaspaz-3-6-7) uyarırlar. Efektör kaspazlar ise nükleer proteinleri uyararak apoptozisi sağlarlar [263].

Endonükleazlarca (kaspaz) çift iplikli DNA 180-200 bazlık parçalara ayrılır. Bu eşit uzunluktaki DNA segmentleri jel elektroforezindeki klasik merdiven oluşumunu sağlar. Bu DNA kırıklarının in situ olarak tanınmasını sağlayan TUNEL (terminal deoksinükleotidil transferaz) enzimidir.



Şekil 2-24: Apoptozis intrensek yolu *(Robbins Basic Pathology, 9th Edition)*

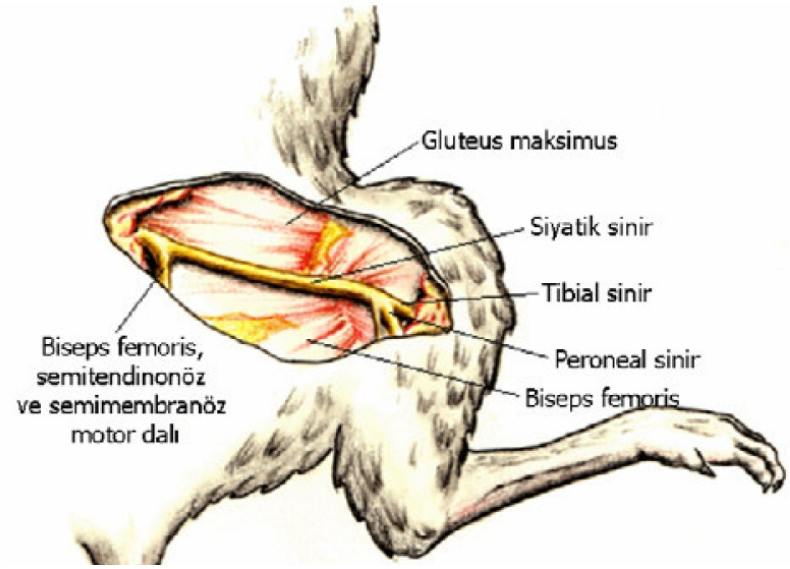
2.10 Siyatik Sinir Anatomisi

Siyatik sinir L4, L5, L6 ve S1'den gelen spinal sinirlerin olusturdugu lumbo-sakral trunkustan çıkar; sıçanlardaki en kalın periferik sinirdir. Değişkenlik göstermekle birlikte sıklıkla L5, L6 ve S1'den kaynaklanan liflerin birleşmesinden oluşmaktadır. Pelvis içerisinde siyatik sinir adını alıp, iskiyumun dorsal kenarı ile kuyruk sokumu arasındaki derin olukta ilerler ve siyatik çentikten çıktıktan sonra piriform kasın ventralinde seyreder.

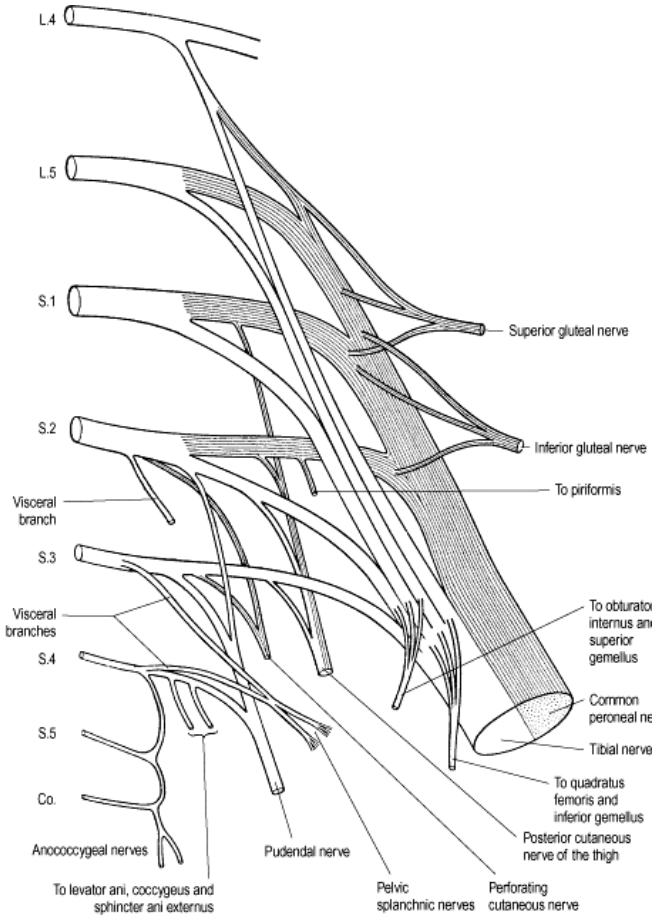
Sırt derisinin yarıya yakın kısmını ve arka bacak kaslarının çoğunu inerve eden siyatik sinirin ana gövdesi piriformis kas seviyesinin 1-2 mm aşağısında kuvadratus femoris kasının üzerinden ilerleyerek abduktor femoris fasyasının üzerinde oblik olarak bacağa doğru iner. Piriformis seviyesinde siyatigin ana gövdesiyle birlikte çıkan ince bir dalcık ventrale doğru kuvadratus femoris altından geçer ve biseps femoris, semitendinöz ve semimembranöz kaslarının motor inervasyonunu sağlar.

Siyatik sinir, diz eklemi seviyesinin yaklaşık yarım santimetre üzerinde ventrale doğru seyreden kalın tibiyal sinir ve dorsale doğru seyreden ince peroneal (fibülar) sinir dallarına ayrılır. Peroneal sinir daha aşağıya doğru gastroknemiusun lateral karnını ve derin parmak fleksörlerini çaprazlayıp önce daha ince olan peroneus longus dalını verir ve daha sonra yüzeyel ve derin peroneal sinirlere ayrılarak sonlanır. Yüzeyel dal peroneus longus ve brevis kaslarını ve parmak ekstansörlerini inerve edip, ayak sırtı ve parmaklarının bir bölümünün duyusunu sağlar [264].

Derin dal ise tibiyalis anterior ve uzun parmak ekstansörlerini inerve ederek ikinci parmak arası bölgeye ulaşır. Ventrale doğru uzanan tibial sinir ise, ilk dalı olan sural siniri, ayrım noktasının 1-2 mm proksimalinde popliteaya girmeden hemen önce gastroknemiyüsun iki bası arasında verir ve plantaris, soleus, gastroknemiyuslar, fleksör hallusis longus, fleksör digitorum longus ve tibialis posteriyorları inerve eder. Bu dallardan hemen sonra ayak bileginin üzerinde lateral ve medial plantar sinirlere ayrılarak sonlanır [264].



Şekil 2-25: Sıçan siyatik sinir anatomisi. *(Sarıgüney Y, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi)*



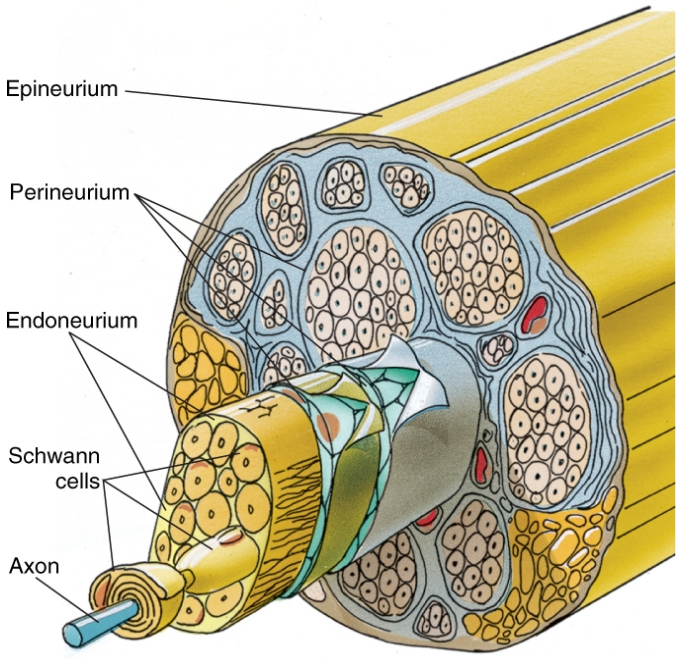
Şekil 2-26: Siyatik sinir anatomisi *(Gray's Anatomy, 40th edition)*

2.11 Periferik Sinir Histolojisi

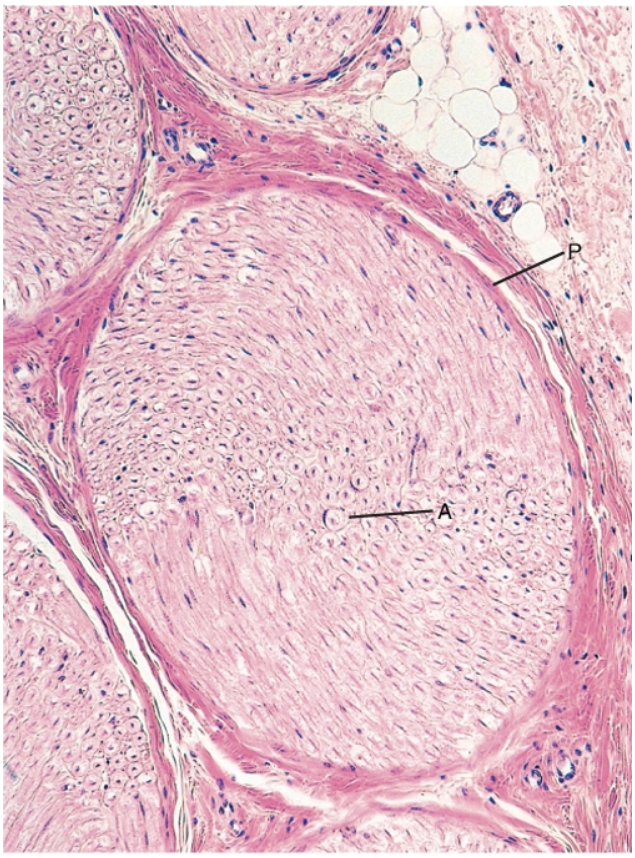
Sinir kesit alanının % 20–80 kadarını bağ dokusu oluşturmaktadır ve bu oran sinire ve yer aldığı bölgeye göre değismektedir. Periferik sinirler 3 ayrı destek bağ doku tabakası ile çevrelenmişlerdir. Sinirler, dıştan sinir lifi demetlerinin arasını da dolduran fibröz bağ dokusundan olusmus 'epinöriyum' denilen fibröz bir kılıfla sarılmıştır. Epinöriyum, kollajen tip I ve III, fibroblastlar ve değişen oranlarda yağ dokusundan meydana gelmiştir. Görevi, fasikülleri ekstremite hareketleri sırasındaki travmalardan korumaktır. Bu nedenle özellikle eklem bölgelerinde daha kalın bir yapıya sahiptir. Epinöriyumun kalınlığı sinirin tipi, seviyesi ve bireylere göre farklılık göstermektedir [265, 266].

Toplam sinir kesit alanının %35-75'i arasında değişen bu kalınlık distale gittikçe azalmaktadır. Fonksiyonel olarak iki tabakadan olusan epinöriyumun dışta yer alan tabakası "eksternal (epifasiküler) epinöriyum" fasiküller üzerinden kolaylıkla ayrılabilen ve paranöriyum olarak da bilinen bağ dokusu yapısında bir kılıftır. "İnternal (interfasiküler) epinöriyum" ise derin tabakasıdır ve bu tabaka fasiküllerin etrafını tek tek sararak fasikülleri gevsekçe bir arada tutar. Her bir demet de epitel benzeri yassı hücrelerden olusan perinöriyum ile çevrilidir.

Perinöriyum dallarındaki bu hücreler kenar kısımlarından sıkı birleşmelerle birleşir ve perinöriyumdan makromoleküllerin geçisini engelleyen bir bariyer oluşturur. Perinöral kılıf içinde Schwann hücreleriyle sarılı aksonlar ve onları çevreleyen mezoderm kaynaklı ince bağ dokusu endonöriyum vardır. Endonöriyum, mukopolisakkarit temel madde içerisinde yer alan kollajen ve retiküler lifler, fibroblastlar, makrofajlar, mast hücreleri ve kapiller sistemden olusan bir bağ dokudur. Buna karşın elastin içermemektedir [265, 266].



Şekil 2-27: Periferik sinir şematik görünümü *(Basic Histology, 12th Edition)*



Şekil 2-28: Periferik sinir histolojisi (Hematoksilen & Eozin boyama), A: Akson, P: Perinöriyum *(Basic Histology, 12th Edition)*

2.12 İmmunhistokimya

2.12.1 İMMÜNOHİSTOKİMYA TEKNİKLERİ:

İşaretlenmiş antikorlar kullanılarak hücre ve doku antijenlerinin bulundukları yerde gösterilmesini sağlayan bir yöntemdir.

2.12.2 Tarihçe ve gelişimi:

İmmünohistokimya ilk kez 1941 yılında H. Coons ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. Bu araştırıcılar bir antikoru flüoresan bir boya ile işaretleyerek doku kesitlerinde antijenleri göstermek için kullandılar.

Bu ilk çalışmaları takiben, daha çok sayıda antijene karşı ve daha iyi kalitede antikor üretildikçe teknik de aşırı derecede genişleyip gelişti. Antijen antikor reaksiyonu kesinlikle özgün bir reaksiyon olduğu için doku antijenlerinin şüphe götürmez bir şekilde tanınması mümkün oldu. 1966'da Nakane ilk kez peroksidaz enzimini kullandı. Daha sonra 1978'de Mason ve Sammons alkalen fosfatazı, 1979'da Suffin glukoz oksidazı kullandı.

2.12.3 İmmünohistokimyada kullanılan antikorlar:

Antijenin antikor tarafından tanınmasını sağlayan özgün diziye antijenik belirleyici bölge veya epitop denir. Antikorların özgün oluşu dokulardaki belli epitopları ortaya çıkarmak için analitik bir araç olarak kullanılmalarını mümkün kılar. Böylece histolojik kesitlerde antikorların belli antijenik epitopları spesifik olarak saptayan ajanlar olarak kullanılması immünohistokimyanın alanına girer.

İmmünohistokimyada kullanılan imünoglobulin genellikle IgG' dir. Bir Fc bölümü ve iki Fab bölümü vardır. Fab bölgesi antijen bağlayıcı bölgedir ve imün cevabın özgüllüğünü sağlar. İmmünohistokimyada 2 tip antikor kullanılır: Poliklonal ve monoklonal antikorlar.

2.12.4 İmmünohistokimyasal işaretleme yöntemleri:

İmmünohistokimya yöntemi, gerek ışık, gerekse elektron mikroskobide; tek aşamalı (direkt) veya iki aşamalı (indirekt) olmak üzere iki şekilde uygulanabilir.

Direkt yöntem: Gösterilmek istenen antijene özgü antikor floresan boya, enzim v.b işaretler ile işaretlenir ve işaretli antikorun dokudaki antijenle reaksiyona girmesi sağlanır. Bu yöntemede primer antikor işaretlendiği için antikorun reaksiyon gücünde bir azalma olur ve dolayısıyla hassasiyeti düşük bir yöntemdir. Yerini indirekt yönteme bırakmıştır.

İndirekt yöntem: Primer antikor işaretlenmez, primer antikorun elde edildiği türün gama globülünine karşı oluşturulmuş sekonder bir antikor işaretlenir. Böylece; 1. aşamada, işaretsiz primer antikor antijene bağlanır, 2. aşamada ise işaretli sekonder antikor primer antikorun Fc bölgesi ile reaksiyona girer ve antijen iki aşamada indirekt olarak işaretlenmiş olur. Direkt yönteme göre çok daha hassastır ve daha güçlü bir işaretleme elde edilir.

2.12.5 İmmünohistotokimya için gerekli koşullar:

1- Antijenin iyi korunması: Başarılı bir immünohistokimya, doku antijenlerinin çözünmez hale getirilmesi ve bu sırada antijenik bölgelerin tersiyer yapılarında önemli bir değişiklik oluşturmadan, antikorun kendilerini tanıması için uygun durumda korunmasını gerektirir.

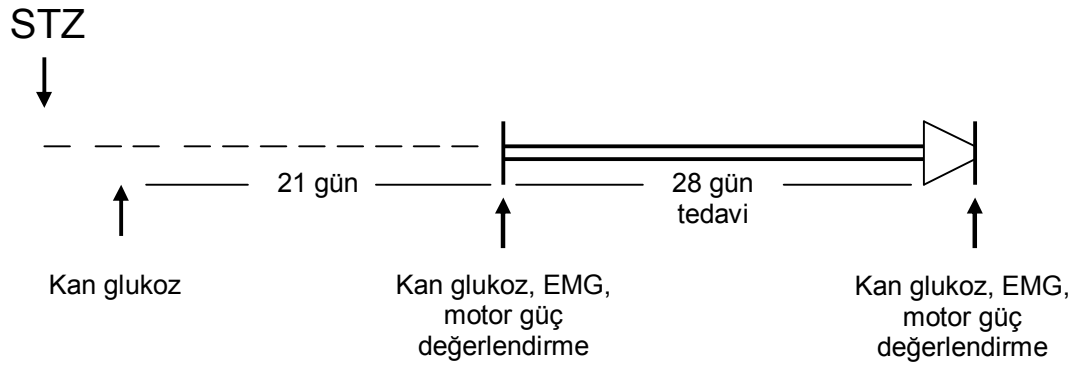
2- Özgül boyanma: Pozitif görünen bir sonuç gerçekten pozitif boyanma olabilir ancak özgün olmayan reaksiyon riski de mevcuttur. Bu risk sonuçlar doğru olarak kabul edilmeden önce mutlaka yok edilmelidir.

3- İyi nitelikli antikor

4- Kolay görülebilen bir işaretleyici: Bu amaçla floresan boyalar, enzimler, altın tanecikleri ve biyotin kullanılır [267].

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda streptozosin (STZ) ile diyabet oluşturulan sıçanlarda, 21 gün beklenerek diyabetik nöropati gelişmesi sağlandı. Diyabetik nöropati, EMG değerlendirilmesindeki BKAP amplitüdü, distal latans ve eğimli tabladaki tırmanabilme açısı ile kanıtlandıktan sonra sıçanlara oksitosin, MESNA ve glutamin intraperitoneal (i.p.) yol ile uygulandı. 28 günlük ilaç uygulamasından sonra EMG, motor testler ve kan glukoz ölçümü yapılan sıçanlar, formaldehit ile perfüze edilip, siyatik sinirleri diseke edildi. Sonrasında siyatik sinirler histolojik olarak epinöral fibrozis, aksonal dejenerasyon ve Schwann apoptozisi açısından değerlendirildi.



Şekil 3-1: Deney Çizelgesi

3.1 Gereç ve Yöntem

Çalışmalarda Ege Üniversitesi Hayvan Barınağından sağlanmış 6-8 haftalık 200-250 gr ağırlığında erkek Sprague Dawley sıçanlar kullanılmıştır. Sıçanlar bakım birimimiz koşullarında 12 saat aydınlık-karanlık döngüsünde ve serbest su ve yem erişimi (ad libitum) ile barındırılmışlardır. Çalışmalar için Ege Üniversitesi Yerel Hayvan Etik Kurulun'un izni alınmış (2010-080), ve tüm deneyler / işlemler, bu kurallar çerçevesinde yürütülmüştür.

3.2 Deney Deseni

3.2.1 Gruplar

Diyabetik sıçanlarda erken ve uzun dönem mortalite % 25-30 oranında gözlenmiştir. Bu mortalite oranı göz önüne alınarak, 80 sıçana STZ verilerek diyabet oluşturulmuştur.

42 adet diyabetik nöropatili sıçan 7 gruba (n=6) ayrılmıştır. 6 sıçan normal (naif) kontrol olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Diyabetik nöropatili 7 grup (n=6) sıçana aşağıda belirtilen dozlarda 28 gün ilaç uygulaması paranteral (i.p.) yolla yapılmıştır.

1.Grup : Normal Sıçanlar (Naif)

2. Grup : 1 mL/kg izotonik NaCl (salin) verilen plasebo grubu

3. Grup : 1 gr/kg (5 mL/kg) alanil-glutamin (Dipeptiven 100 ml Flakon, Fresenius-Kabi, Avusturya)

4. Grup : 2 gr/kg (10 mL/kg) alanil-glutamin (Dipeptiven 100 ml Flakon, Fresenius-Kabi, Avusturya)

5. Grup : 300 mg/kg MESNA (Üromitexan ampul, 400 mg/4 ml, Baxter Oncology GmbH, Halle-Almanya)

6. Grup : 600 mg/kg MESNA (Üromitexan ampul, 400 mg/4 ml, Baxter Oncology GmbH, Halle-Almanya)

7. Grup : 40 Ü/kg oksitosin (Pituisan 50 ml flakon, Ege Vet, Alfasan International B.V. Holland)

8. Grup : 80 Ü/kg oksitosin (Pituisan 50 ml flakon, Ege Vet, Alfasan International B.V. Holland)

3.2.2 Diyabet oluşturulması

80 adet Sprague-Dawley sıçana diyabet oluşturmak için, 60 mg/kg dozunda STZ (Sigma-Aldrich), 0.1 mmol Na-sitrat tampon içinde (pH 4.5) çözülerek intraperitoneal (i.p.) yolla uygulanmıştır. Diyabet gelişimini kontrol etmek için STZ uygulamasında 48 saat sonra kuyruktan "stick" aracılıklı (Plusmed®) kan glukozu ölçülmüştür. 260 mg/dl (14.4 mmol/L) ve üzerinde kan glukozuna sahip olan sıçanlar diyabet olarak kabul edilip çalışmaya dahil edilmiştir. Sıçanların ağırlıkları ve kan glukozları kaydedilmiştir.

3.2.3 Diyabetik nöropati oluşturulması ve nöropatinin değerlendirilmesi

Diyabetik sıçanlar üçerli gruplar halinde kafeslere konup nöropati oluşması için 21 gün beklenmiştir. 22. günde sıçanlara anestezi altında EMG yapılarak distal latans ve BKAP amplitüdleri değerlendirilmiştir. Ayrıca STZ verilmeden önce ve verildikten sonra 22. günde eğimli tabla ile motor güç ölçümü yapılmıştır.

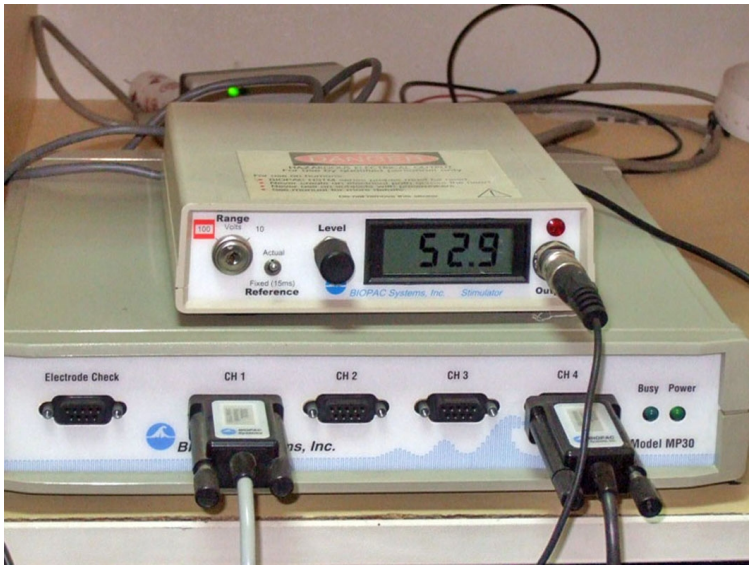
22.günde distal latans ve BKAP amplitüdleri değerlendirilen diyabetik sıçanların, normal sıçanlar ile karşılaştırıldığında % 30-40'lık BKAP amplitüd azalması veya latans uzaması gösterenleri diyabetik nöropati kabul edilip; çalışmaya alınmıştır.

3.2.3.1 EMG

EMG kaydı için Biopac MP-30 sistemi kullanılmıştır. EMG 0.5-5000 Hz aralığında, 40 kHz/sn örnekleme hızı ile, her sıçan için proksimal ve distalden 3'er kez 1 Hz sıklığında 0.05 msn süreli ve supramaksimal kas yanıtı oluşacak şekilde stimulus verilerek, 20 msn süreli kayıtlar alınmıştır. (Şekil 3-2)

Alınan EMG kayıtları Biopac Student Lab Pro version 3.6.7 software (BIOPAC Systems, Inc.) programında distal latans, BKAP süresi ve amplitüdü yönünden yorumlanmıştır.

EMG kaydı sırasında sıçanların rektal prob (CMA/150, Temparature Controller, USA) ile vücut sıcaklıkları izlenmiştir. Kayıtlar, vücut sıcaklığını 36-37 °C arasında sabit tutmak için ısıtıcılı minder üzerinde alınmıştır. (Şekil 3-4)



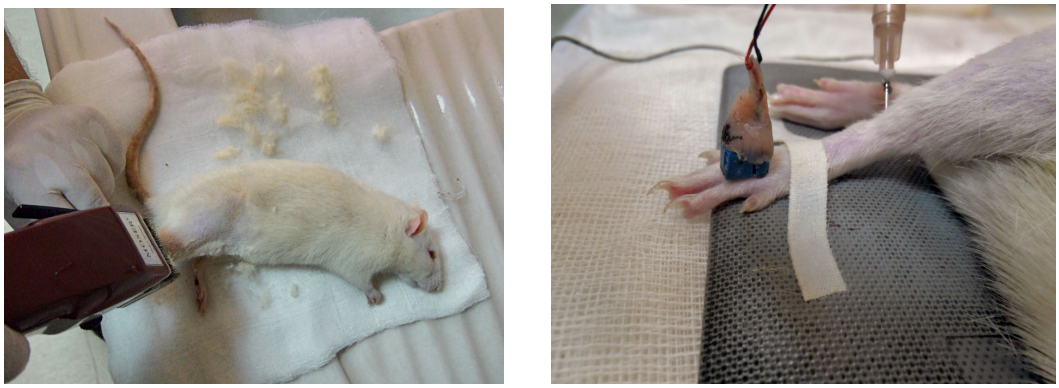
Şekil 3-2: MP30 biyopotansiyel kayıt amplifikatörü ve stimilatörü

EMG'de uyarıcı elektrodunu doğru yerleştirmek için öncelikle sıçanların sağ bacakları traş edilmiştir (Şekil 3-3).

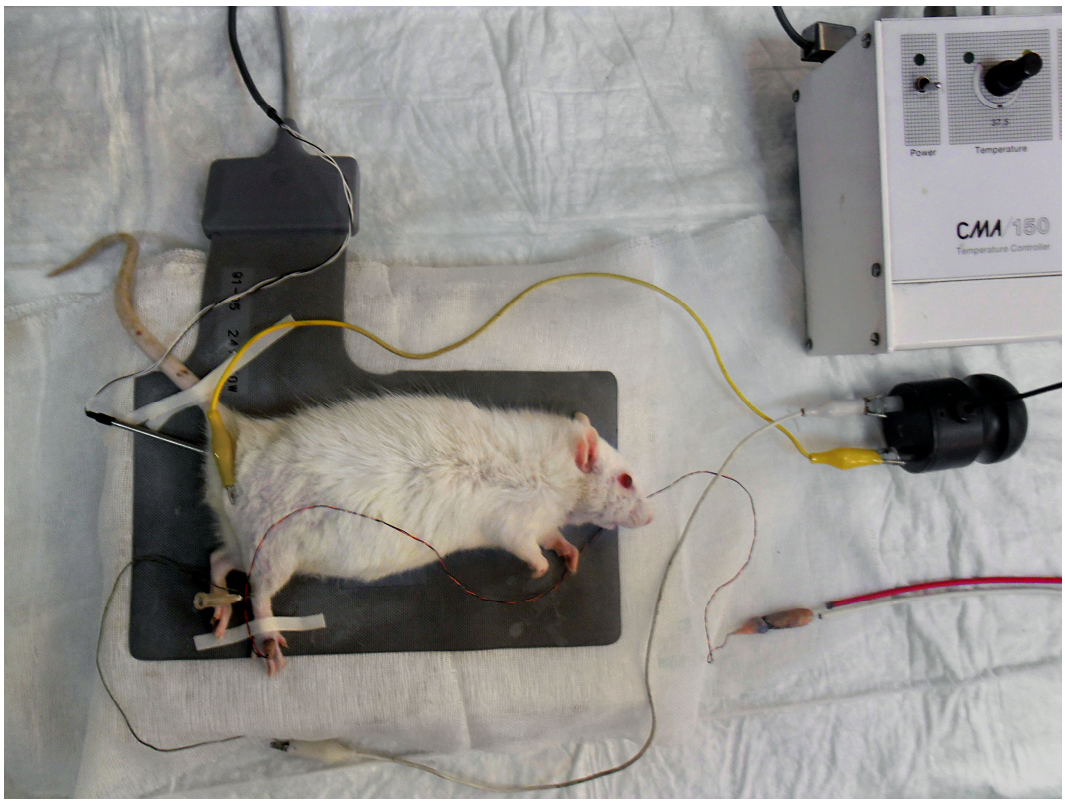
EMG için uyarıcı ve kayıt elektrodları yapılmıştır. Uyaran elektrodu katod olarak belirlenmiş ve kısa insulin iğnesi kullanılmıştır. Anod elektrodu yüzeyel elektrod olarak yanı ekstremite proksimaline yerleştirilmiştir. (Şekil 3-3)

İnsülin iğnesinden yapılan ve sübkütan uyarım oluşturan katod elektrodu ile siyatik sinire Achille tendonu ile kalkaneus kemiğinin birleşme yerinden 0.05 ms süreli ve supramaksimal M yanıtı (BKAP) oluşturacak şiddette uyarı verilmiştir. Uyarı vermek için Biopac MP-30 stimülatörü kullanılmıştır (Şekil 3-2).

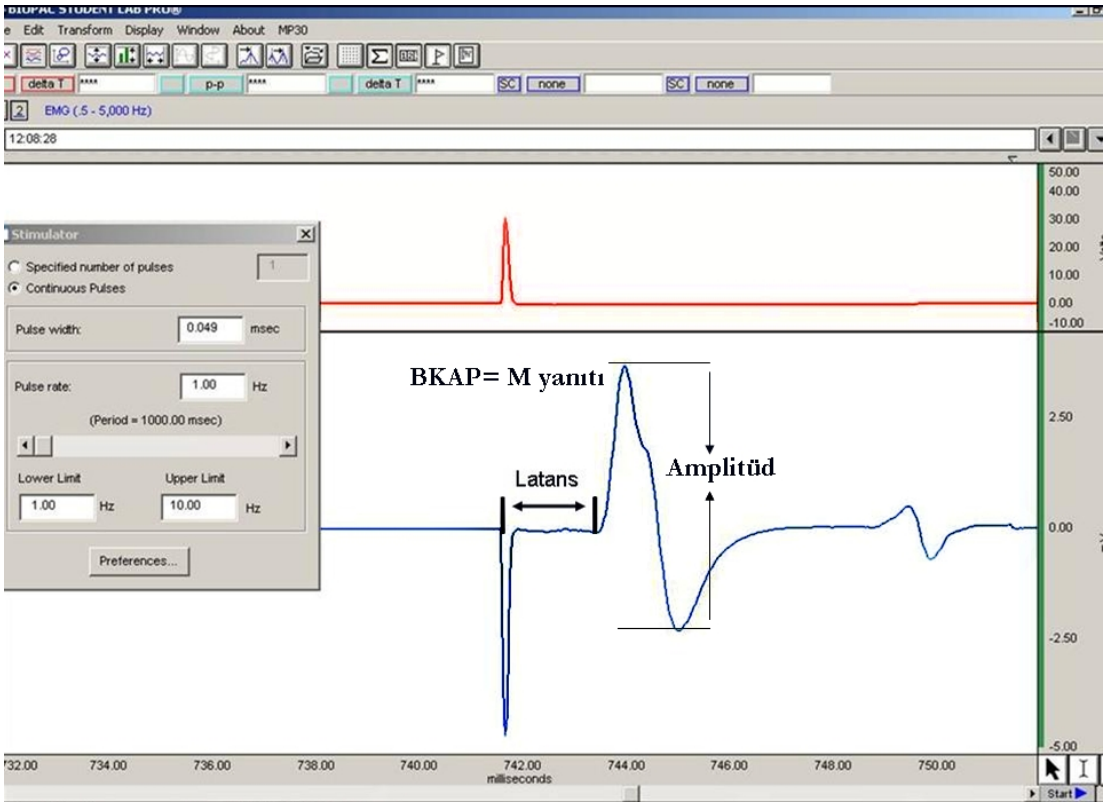
EMG kayıt elektrodu çelik telden yapılıp 2-3. interosseous kas içine yerleştirilmiş ve monopolar kayıt yapılarak M yanıtı (BKAP) elde edilmiştir [268]. (Şekil 3-3, 3-5 ve 3-6)



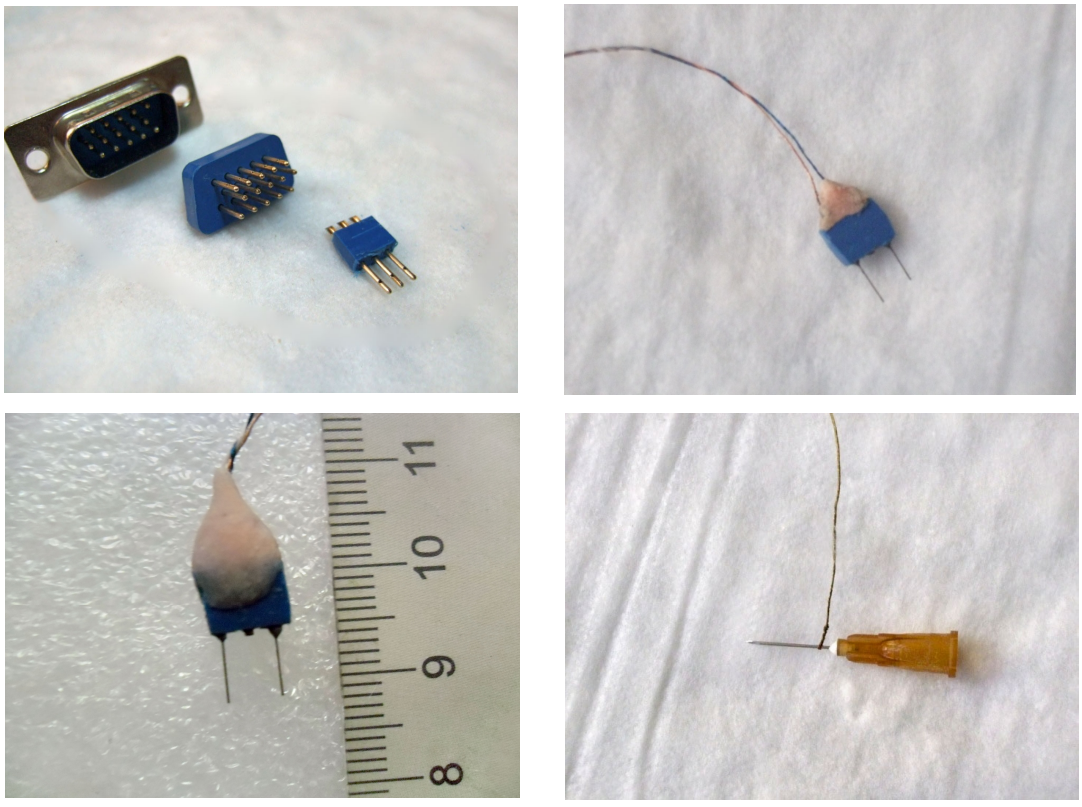
Şekil 3-3: Sağ bacağın traş edilmesi ve Achille seviyesindeki katod uyarı elektrodu ve ayakta 2-3. interosseous kastaki kayıt elektrodu.



Şekil 3-4:Stimulasyon ve kayıt elektrodları



Şekil 3-5: EMG de M yanıtı ve distal latans süresi



Şekil 3-6: VGA kablo ucundan modifiye edilen çelik bipolar kayıt elektrodu, insulin iğnesinden yapılan katod elektrodu

22. günde EMG kaydı alınan sıçanlarda distal latans ve BKAP amplitüdleri hesaplanmıştır (Şekil 3-5).

Distal latans ve BKAP amplitüdleri normal sıçanlar ile karşılaştırıldığında % 30-40'lık amplitüd azalması veya latans uzaması gösteren sıçanlar 22. günde nöropati kabul edilip çalışmaya alınmıştır.

3.2.3.2 Motor güç ölçümü

Motor güç test için eğimli tabla kullanılmıştır [269]. Eğimli tabla tahtadan yapılmış, menteşeli bir sistemdir. Her sıçan tabla yatay konumda iken tablaya konulmaktadır.

Daha sonra tabla yavaşça yukarı doğru kaldırılarak yer çizgisi ile olan açısı artırılmaktadır. Tabla üzerinde 2 mm derinliğinde oluklar bulunmaktadır. Sıçanın, tabla üzerinde kaymadan durabildiği maksimum tutunabilme açısı 3'er kez test edilip ortalaması kaydededilmiştir.(Şekil 3-7)

3.2.4 İlaç uygulanması ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi

Diyabetik nöropatili 7 grup sıçana (n=6) yukarıda belirtilen dozlarda ilaçlar 28 gün boyunca intraperitoneal yoldan uygulanmıştır. 30. günde EMG ve motor testler tekrarlanmıştır. Ardından perfüze edilen sıçanların siyatik sinirleri diseke edilip, histolojik ve immünhistokimyasal yöntemlerle incelenmiştir.



Şekil 3-7: Eğimli tablada motor testler

3.2.5 Anestezi

EMG ve perfüzyon sırasında anestezik olarak ketamin (40 mg/kg, Alfamine®, Ege Vet, Alfasan International B.V. Holland) ve xylazine (4 mg/kg, Alfazyne®, Ege Vet, Alfasan International B.V. Holland) kombinasyonu intraperitoneal yolla kullanılmıştır.

3.2.6 Perfüzyon

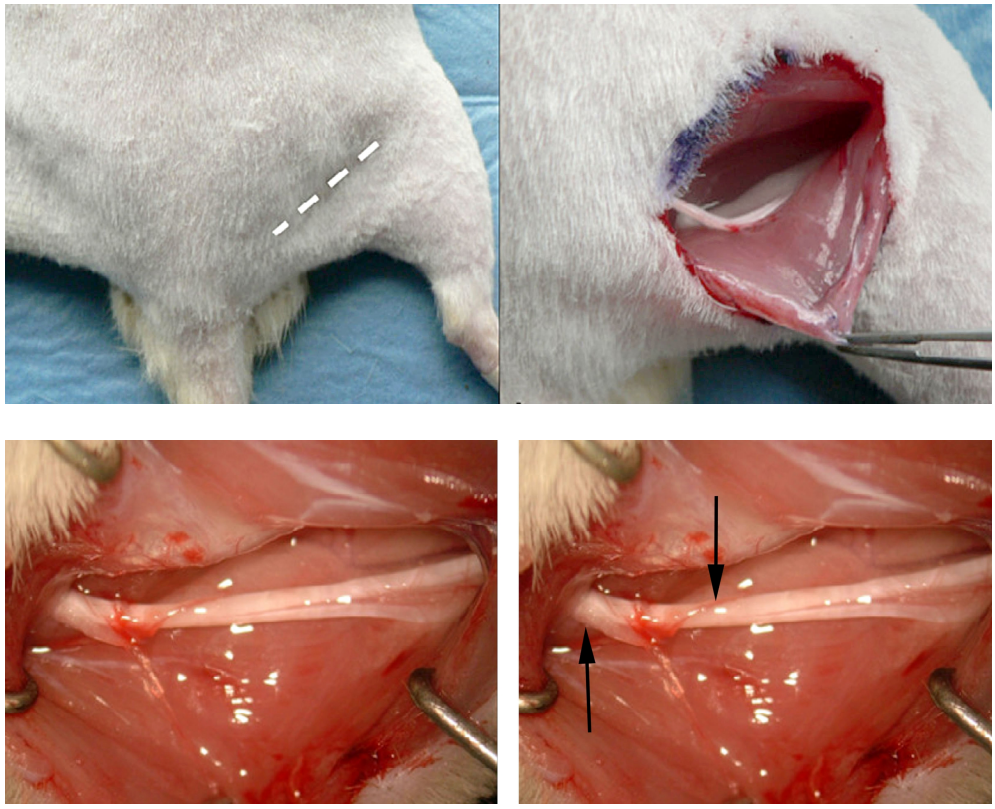
Sıçanlar 80 mg/kg dozunda ketamin ile uyutulduktan sonra toraks açılmış, sol ventriküle insülin enjektörü ile 0,1 ml heparin uygulanmış ve aort kanüle edilmiştir. Sağ atriyum kesisinden sonra başlangıçta 200 ml 37 $^{\circ}$C serum fizyolojik ile sistemdeki kan boşaltılmıştır. Bunun hemen ardından 100 ml % 10 formaldehit solüsyonu 8-12 dakika boyunca (10 mL/dk) sisteme pompalanarak fiksasyon işlemi gerçekleştirilmiştir.

3.2.7 Cerrahi Diseksiyon

Formaldehit ile fiske edilen sıçanlar diseksiyon masasında yüz aşağı pozisyonda dört ekstremiteden sabitlendi. Gluteal ve uyluk bölgeleri traş edildikten sonra, yüz aşağı pozisyonda ayakları tespit edildi.

Cilt kenarları ekarte edilerek biseps femoris kasına ulaşıldı. Biseps femoris kası, femur ve diz eklemi posteriyor sınırı boyunca künt diseksiyonla açıldı ve kenarları ekarte edilerek siyatik sinir ortaya çıkarıldı. Daha sonra sinir ince uçlu bir diseksiyon makası yardımıyla, siyatik çentikten popliteal alandaki dallanma bölgesine kadar çevre dokulardan ayrıştırıldı (Şekil 3-8).

Bifurkasyonunun 2 cm proksimalinden başlanıp bifürkasyona kadar olan akson kısımları kesilerek % 10 formaldehit solüsyonu içine alındı.



Şekil 3-8: Siyatik sinir diseksiyonu

3.2.8 Histolojik Metod

3.2.8.1 Işık Mikroskobu Doku Takibi ve Bloklama

Doku takbi ve fiksasyon

- Parçalar %4 lük paraformaldehitte 24 saat süreyle bekletilerek fiske edildi.
- 24 saat PBS tamponunda bekletilerek yıkandı.
- 2 saat % 80 Etanolde ,
- 3 saat % 95 Etanol I'de,
- 15 saat % 95 Etanol II'de,
- 2 saat % 100 Etanol I'de,
- 2 saat % 100 Etanol II'de
- 2 saat % 100 Etanol III' de bekletilerek dehidretasyon işlemi gerçekleştildi.
- Alkolden çıkarılan parçalar oda sıcaklığımda kurutuldu.
- Ksilol ile şeffaflandırma aşamasına geçildi.
- Şeffaflandırma aşaması sonrasında 58°C etüvde erimiş parafin içerisine alınan parçalar 1 gece bekletilerek, ertesi gün etüvden çıkarılıp erimiş mavi parafine gömülerek bloklandı.

Kesit Alma

- Işık mikroskopik kesitler için Leica RM 2145 model mikrotom kullanılarak, 3µ luk kesitler 37 ˚C su banyosunda açılması sağlanarak rodajlı ve polilizinli lamlara alındı. Tüm kesitler 1 gece 37°C'lik etüvde tutularak lama yapışmaları sağlandı.
- Ksilolle parafinden uzaklaştırma işlemi gerçekleştirildi.

3.2.8.2 Hematoksilen Eosin Boyama Tekniği:

- Ksilol 10 dakika
- Ksilol 10 dakika
- Ksilol 10 dakika
- Kuruduktan sonra alkole geçirildi.
- % 100 Alkol ve 2. % 100 Alkolde 2 şer dakika tutuldu.
- % 95 Alkol ve %80 alkolde 2 şer dakika tutuldu.
- Distile suda 5 dakika yıkandı.
- Hematoksilende 2,5 dakika tutuldu.
- Akar suda 5 dakika tutuldu.
- Asit alkole doku pembe renk alana kadar batırıp çıkarıldı.
- Akar suda yıkandı.
- Amonyaklı suda doku mor renk alana kadar batırıp çıkarıldı.
- Akar suda yıkandı.
- Distile suda 5 dakika yıkandı.
- Eozinde 2,5 dakika tutuldu.
- % 95 Alkol , %100 Alkol ve 2. %100 Alkolde 2 şer dakika bekletildi.
- Dışarıda kurutuldu.
- Ksilolle işlem gördü.
- Boyalı preparatlar entellan damlatılarak kapatıldı.

3.2.8.3 Tunel İmmünohistokimya Boyama Protokolü:

- Preparatlar 1 gün önceden ksilene koyulup deparafinize edildi.
- Sırasıyla %100-95-80 alkolden 2'şer dakika geçirildi.
- PBS ile yıkandı. (pH 7.4) 2x2 dakika
- Dokuların etrafı pap-pen ile çizildi.
- Poteinaz-K eklendi. (3.9µl proteinaz-K +35µl distile su) 15 dakika
- Ependorfa hazırlandı.
- (Bu aşamada lamların üzeri lamelle kaplanır)
- PBS ile yıkandı. 2x5 dakika
- H2O2 ile yıkandı.(63ml PBS+7ml H2O2) 5 dakika
- PBS ile yıkandı. 3x1 dakika
- Equilibration tampon eklendi. 5 dakika
- Uygun bir şekilde Equilibration tampon lamlardan uzaklaştırıldı.
- TdT enzimi eklendi. (77µl Reaction buffer+33µl TdT enzyme) 60 dakika
- (Bu aşamada lamların üzeri lamelle kaplanıp, nemli bir ortama yerleştirilirdi ve 37ºC'de etüve koyuldu.)
- Stop/Wash tampon ile yıkandı. (2ml stop/wash tampon+68 ml distile su) 10 dk
- PBS ile yıkandı. 4x2 dakika
- Anti-Digoxigenin-Peroxidase eklendi. 30 dakika
- (Bu aşamada lamların üzeri lamelle ile kaplanıp, oda sıcaklığında uygun nemli ortama yerleştirilirdi.)
- PBS ile yıkandı. 4x2 dakika
- DAB eklendi. (735µlDAB Dilution buffer+15µl DAB substrate) 2 dakika
- Distile su ile yıkandı. 3x 1dakika
- %0.5 Methyl green eklendi. 10 dakika

- Distile su ile yıkandı. 3x1 dakika
- %100 N-Butanol ile yıkandı. 3x1 dakika
- Sırasıyla %80-95-100 alkole alındı. 2'şer dakika
- Ksilen eklendi. 2 dakika
- Preparatlar kapatıldı.

Metil green hazırlanması:

- 1.36 gr sodyum asetat 10 ml distile suda çözüldü.
- 750 mikrolitre sodyum asetat, 750 mikrolitrede metil gren alınır karıştırılıp lamlara eklendi.

3.2.8.4 Bax İmmünohistokimya Boyama Protokolü:

- Kesitler, bir gece 60ºC etüvde ve soğuduktan sonra 2x30 dk ksilende tutuldu.
- Sırasıyla; %95, %80, %70 ve %60 lik etil alkolde 2 şer dk bekletildi.
- Kesitler distile su ile 10 dk yıkandı ve çevreleri sınırlayıcı kalem ile çizildi.
- PBS (Phosphote Buffered Saline) solüsyonu ile 3x5 dk yıkandı.
- Kullanılacak antikor için önerilen antijen "retrival" yöntemi uygulandı.
- PBS solüsyonu ile 3x5 dk yıkandı.
- 5 dakika endojen peroksit (% 3 H_2O_2) blokajı yapıldı.
- PBS ile 3x5 dk yıkandıktan sonra kesitler üzerine blok solüsyonu (non-immun serum) damlatılarak 1 saat beklendi.
- Blok solüsyonu yıkamadan uzaklaştırıldı ve uygun şekilde dilüsyonu yapılmış 50 µl primer antikor Bax damlatıldı, kapalı nemli kutuda bir gece 4 ˚C de bekletildi.
- PBS ile 3x5 dk yıkandı.
- Primer antikor ile uyumlu biyotinlenmiş sekonder antikor monoklonal antikor damlatıldı, kapalı nemli kutuda 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi.

- PBS ile 3x5 dk yıkandı. Hazırlanan streptavidinle işaretli sekonder antikor damlatıldı, kapalı nemli kutuda 30 dk oda sıcaklığında bekletildi.
- PBS solüsyonu ile 3x5 dk yıkandı. DAB solüsyonu damlatıldı, 10-15 dk kapalı nemli kutuda bekletildi tekrar PBS solüsyonu ile 3x5 dk ve distile su ile yıkandı.
- Mayer'in hematoksileni ile çekirdek boyanması kontrol edilerek 15 dk boyama yapıldı.
- Distile su ile yıkandı.
- Sırasıyla %80, %95 ve %100 lük etil alkolde 1 er dakika bekletildi.
- Kesitler kuruduktan sonra 2 kez 5 er dakika ksilende şeffaflaştırıldı.
- Kapama mediyumlu lamel ile kesitler kapatıldı.

3.2.8.5 Kaspaz 3 İmmünohistokimya Boyama Protokolü:

- Kesitler, bir gece 60ºC etüvde ve soğuduktan sonra 2x30 dk ksilende tutuldu.
- Sırasıyla; %95, %80, %70 ve %60 lik etil alkolde 2 şer dk bekletildi.
- Kesitler distile su ile 10 dk yıkanır ve çevreleri sınırlayıcı kalem ile çizildi.
- PBS solüsyonu ile 3x5 dk yıkandı.
- Kullanılacak antikor için önerilen antijen "retrieval" yöntemi uygulandı.
- PBS solüsyonu ile 3x5 dk yıkandı.
- 5 dakika endojen peroksit (% 3 H_2O_2) blokajı yapıldı.
- PBS ile 3x5 dk yıkandıktan sonra kesitler üzerine blok solüsyonu (non-immun serum) damlatılarak 1 saat beklendi.
- Blok solüsyonu yıkamadan uzaklaştırıldı ve uygun şekilde dilüsyonu yapılmış 50 µl primer antikor Kaspaz 3 damlatıldı, kapalı nemli kutuda bir gece 4 ˚C de bekletildi.
- PBS solüsyonu ile 3x5 dk yıkandı.

- Primer antikor ile uyumlu biyotinlenmiş sekonder antikor monoklonal antikor damlatıldı, kapalı nemli kutuda 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi.
- PBS ile 3x5 dk yıkandı. Hazırlanan streptavidinle işaretli sekonder antikor damlatıldı, kapalı nemli kutuda 30 dk oda sıcaklığında bekletildi.
- PBS ile 3x5 dk yıkandı. DAB solüsyonu damlatıldı, 10-15 dk kapalı nemli kutuda bekletildi tekrar PBS ile 3x5 dk ve distile su ile yıkandı.
- Mayer'in hematoksileni ile çekirdek boyanması kontrol edilerek 15 dk boyama yapıldı.
- Distile su ile yıkandı.
- Sırasıyla %80, %95 ve %100 lük etil alkolde 1 er dakika bekletildi.
- Kesitler kuruduktan sonra 2 kez 5 er dakika ksilende şeffaflaştırıldı.
- Kapama mediumuyla lamel ile kesitler kapatıldı.

3.2.8.6 Kaspaz 8 İmmünohistokimya Boyama Protokolü:

- Kesitler, bir gece 60ºC etüvde ve soğuduktan sonra 2x30 dk ksilende tutuldu.
- Sırasıyla; %95, %80, %70 ve %60 lik etil alkolde 2 şer dk bekletildi.
- Kesitler distile su ile 10 dk yıkanır ve çevreleri sınırlayıcı kalem ile çizildi.
- PBS solüsyonu ile 3x5 dk yıkandı.
- Kullanılacak antikor için önerilen antijen "retrieval" yöntemi uygulandı.
- PBS solüsyonu ile 3x5 dk yıkandı.
- 5 dakika endojen peroksit (% 3 H_2O_2) blokajı yapıldı.
- PBS ile 3x5 dk yıkandıktan sonra kesitler üzerine blok solüsyonu (non-immun serum) damlatılarak 1 saat beklendi.
- Blok solüsyonu yıkamadan uzaklaştırıldı ve uygun şekilde dilüsyonu yapılmış 50 µl primer antikor Kaspaz 8 damlatıldı, kapalı nemli kutuda bir gece 4 ˚C de

bekletildi.

- PBS solüsyonu ile 3x5 dk yıkandı.
- Primer antikor ile uyumlu biyotinlenmiş sekonder antikor monoklonal antikor damlatıldı, kapalı nemli kutuda 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi.
- PBS ile 3x5 dk yıkandı. Hazırlanan streptavidinle işaretli sekonder antikor damlatıldı, kapalı nemli kutuda 30 dk oda sıcaklığında bekletildi.
- PBS ile 3x5 dk yıkandı. DAB solüsyonu damlatıldı, 10-15 dk kapalı nemli kutuda bekletildi tekrar PBS ile 3x5 dk ve distile su ile yıkandı.
- Mayer'in hematoksileni ile çekirdek boyanması kontrol edilerek 15 dk boyama yapıldı.
- Distile su ile yıkandı.
- Sırasıyla %80, %95 ve %100 lük etil alkolde 1 er dakika bekletildi.
- Kesitler kuruduktan sonra 2 kez 5 er dakika ksilende şeffaflaştırıldı.
- Kapama mediumuyla lamel ile kesitler kapatıldı.

3.2.8.7 Nerve Growth Factor (NGF) İmmünohistokimya Boyama Protokolü:

- Kesitler, bir gece 60ºC etüvde ve soğuduktan sonra 2x30 dk ksilende tutuldu.
- Sırasıyla; %95, %80, %70 ve %60 lik etil alkolde 2 şer dk bekletildi.
- Kesitler distile su ile 10 dk yıkanır ve çevreleri sınırlayıcı kalem ile çizildi.
- PBS solüsyonu ile 3x5 dk yıkandı.
- Kullanılacak antikor için önerilen antijen "retrieval" yöntemi uygulandı.
- PBS solüsyonu ile 3x5 dk yıkandı.
- 5 dakika endojen peroksit (% 3 H_2O_2) blokajı yapıldı.
- PBS ile 3x5 dk yıkandıktan sonra kesitler üzerine blok solüsyonu (non-immun serum) damlatılarak 1 saat beklendi.

- Blok solüsyonu yıkamadan uzaklaştırıldı ve uygun şekilde dilüsyonu yapılmış 50 µl primer antikor NGF damlatıldı, kapalı nemli kutuda bir gece 4 ˚C de bekletildi.
- PBS solüsyonu ile 3x5 dk yıkandı.
- Primer antikor ile uyumlu biyotinlenmiş sekonder antikor monoklonal antikor damlatıldı, kapalı nemli kutuda 30 dakika oda sıcaklığında bekletildi.
- PBS ile 3x5 dk yıkandı. Hazırlanan streptavidinle işaretli sekonder antikor damlatıldı, kapalı nemli kutuda 30 dk oda sıcaklığında bekletildi.
- PBS ile 3x5 dk yıkandı. DAB solüsyonu damlatıldı, 10-15 dk kapalı nemli kutuda bekletildi tekrar PBS ile 3x5 dk ve distile su ile yıkandı.
- Mayer'in hematoksileni ile çekirdek boyanması kontrol edilerek 15 dk boyama yapıldı.
- Distile su ile yıkandı.
- Sırasıyla %80, %95 ve %100 lük etil alkolde 1 er dakika bekletildi.
- Kesitler kuruduktan sonra 2 kez 5 er dakika ksilende şeffaflaştırıldı.
- Kapama mediumuyla lamel ile kesitler kapatıldı.

3.2.8.8 Histolojik değerlendirme:

3.2.8.8.1 Morfometrik değerlendirme:

Epinöral fibrozisin değerlendirilmesi için birbiri ile ardışık olmayan rastgele seçilmiş ortalama on iki histolojik kesitten çekilen (x10) büyütmede elde edilmiş mikro-fotoğraflarda birbiri ile örtüşmeyen siyatik siniri çevreleyen 10 adet epinöral alan değerlendirildi ve ölçümleri yapıldı.

Epinöral fibrozis kalınlığı ölçümlerinde kullanılan binoküler ışık mikroskobuna (Olympus BX- 51) entegre renkli dijital kamera (Olympus C-5050) görüntü analizi için kullanıldı. Renkli dijital kamera ile entegre bilgisayara yüklü Image- Pro Express 1.4.5 (Media Cybernetics, Inc. USA) programı kullanılarak ölçümler yapıldı ve epinöral fibrozisin kalınlıkları hesaplandı.

3.2.8.8.2 İmmünohistokimyasal değerlendirme:

İmmmunhistokimyasal değerlendirme birbiri ile ardışık olmayan rastgele seçilmiş ortalama on iki histolojik kesitten çekilen (x100) büyütmede elde edilmiş mikro-fotoğraflarda birbiri ile örtüşmeyen en az 10 alan değerlendirildi ve Schwann hücrelerindeki ekspresyon açısından Image- Pro Express 1.4.5 (Media Cybernetics, Inc. USA) programı kullanılarak, pozitif ve negatif hücreler kaydedildi ve yüzde (%) olarak ekspresyon değeri hesaplandı.

Apoptotik indeks değerlendirilmesinde, binoküler ışık mikroskobuna (Olympus BX- 51) entegre renkli dijital kamera (Olympus C-5050) görüntü analizi için kullanıldı. Bax, bcl, Kaspaz 3, Kaspaz 8, NGF, TUNEL immunohistokimyasal boyamaları için bu işlemler ayrı ayrı yapıldı.

3.2.9 İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel açıdan verilerin değerlendirilmesinde *SPSS for Windows 15.0* istatistik paket programı kullanıldı. Grupların değişkenlerinin parametrik özelliklerinin karşılaştırmasında tek yönlü ANOVA, grupların nonparametrik özelliklerinin karşılaştırmasında ise Mann Whitney U testi uygulandı. Varyans homojenliğinin reddedilemediği değişkenlerde Post Hoc testi olarak Tukey yöntemi

kullanıldı. Varyans homojenliği olmayan değişkenlerde Post Hoc testi olarak Dunnett T3 yöntemi kullanıldı.

Parametrik, non-parametrik ayrımında normal metrik dağılıma uyumun belirlenmesinde Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Tüm sonuçların değerlendirilmesinde ise $P < 0.05$ değeri istatiksel anlamlı kabul edildi.

4 BULGULAR

4.1 Plazma Glukoz Değeri

	Plazma Glukoz Değeri (mg/dL)
Normal Grup (Naif)	104,5 ± 6,60
STZ verildikten 48 saat sonra	520,95 ± 11,50
STZ verildikten 21 gün sonra	520,62 ± 10,73
Kontrol Grubu (1 mL/kg salin) (plasebo)	546,66 ± 19,77
1 gr/kg (5 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	539,83 ± 26,95
2 gr/kg (10 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	532,83 ± 29,81
300 mg/kg MESNA	552,83 ± 17,69
600 mg/kg MESNA	526,83 ± 21,87
40 Ü/kg oksitosin	515 ± 17,02
80 Ü/kg oksitosin	550,66 ± 22,81

Tablo 4.1: Plazma glukoz değerlerinin karşılaştırılması

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5 (p=1,0) ve 10 mL/kg (p=1,0) alanil-glutamin solüsyonu, 300 (p=1,0) ve 600 (p=0,99) mg/kg MESNA, 40 (p=0,96) ve 80 (p=1,0) Ü/kg oksitosin tedavisi verilen sıçanlar arasında plazma glukoz ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

STZ verildikten 48 saat sonraki plazma glukozu, diyabetik nöropati gelişen 21. gündeki değer ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. (p=0,92)

4.2 Ağırlık

	Ağırlık (gram)
Normal Grup (Deney sonu) (Naif)	234,16 ± 5,23
STZ verilmeden önce	194,88 ± 2,82
STZ verildikten 21 gün sonra	162,83 ± 2,67
Kontrol Grubu (1 mL/kg salin) (plasebo)	131,66 ± 7,92
1 gr/kg (5 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	185,83 ± 4,90
2 gr/kg (10 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	192,5 ± 3,59
300 mg/kg MESNA	161,66 ± 2,10
600 mg/kg MESNA	175 ± 6,58
40 Ü/kg oksitosin	161,66 ± 5,57
80 Ü/kg oksitosin	181,66 ± 6,54

Tablo 4.2: Ağırlıkların karşılaştırılması

STZ sonrası 21. günde diyabetik nöropati gelişen sıçanların beden ağırlıkları başlangıç değerine göre anlamlı (p=0,000) azaldı.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5 (p=0,000) ve 10 mL/kg (p=0,000) alanil-glutamin solüsyonu, 300 (p=0,01) ve 600 (p=0,000) mg/kg MESNA, 40 (p=0,01) ve 80 (p=0,000) Ü/kg oksitosin tedavisi verilen sıçanların beden ağırlıkları anlamlı arttı.

4.3 Kas Gücü

	Eğimli Tablada Tutunma Açısı (Derece)
Normal Grup (Naif)	69,66 ± 0,61
STZ verilmeden önce	69,32 ± 0,21
STZ verildikten 21 gün sonra	62,04 ± 0,34
Kontrol Grubu (1 mL/kg salin) (plasebo)	59,33 ± 0,84
1 gr/kg (5 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	64 ± 1,15
2 gr/kg (10 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	68,33 ± 0,61
300 mg/kg MESNA	61 ± 1,52
600 mg/kg MESNA	61,66 ± 0,95
40 Ü/kg oksitosin	62,5 ± 0,8
80 Ü/kg oksitosin	65,5 ± 0,71

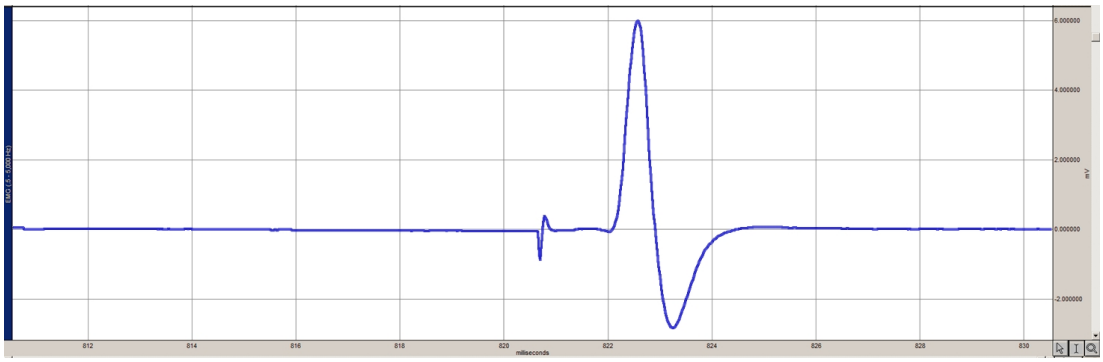
Tablo 4.3: Eğimli tablada motor güç tutunma açısının karşılaştırılması

STZ sonrası 21.günde diyabetik nöropati gelişen sıçanların eğimli tablada ölçülen kas güçleri, başlangıç değerine göre anlamlı (p=0,000) azaldı.

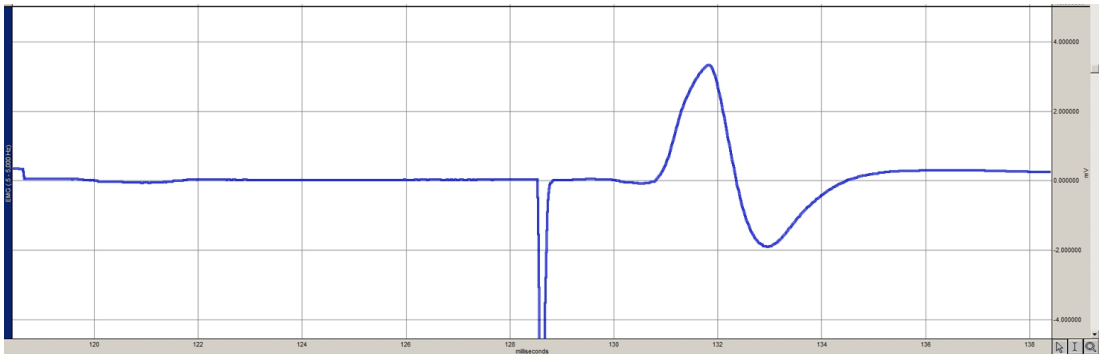
Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5 (p=0,025), 10 mL/kg (p=0,000) alanil-glutamin solüsyonu ve 80 (p=0,000) Ü/kg oksitosin tedavisi verilen sıçanların kas gücü anlamlı arttı.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, 300 (p=0,914) ve 600 (p=0,663) mg/kg MESNA, 40 (p=0,289) oksitosin tedavisi verilen sıçanlar arasında kas gücü arasında anlamlı fark yoktu.

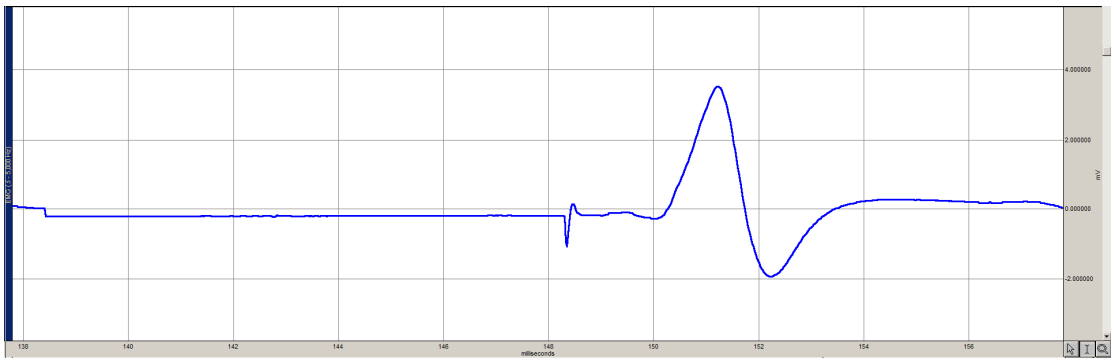
4.4 Elektrofizyolojik Değerlendirme (EMG)



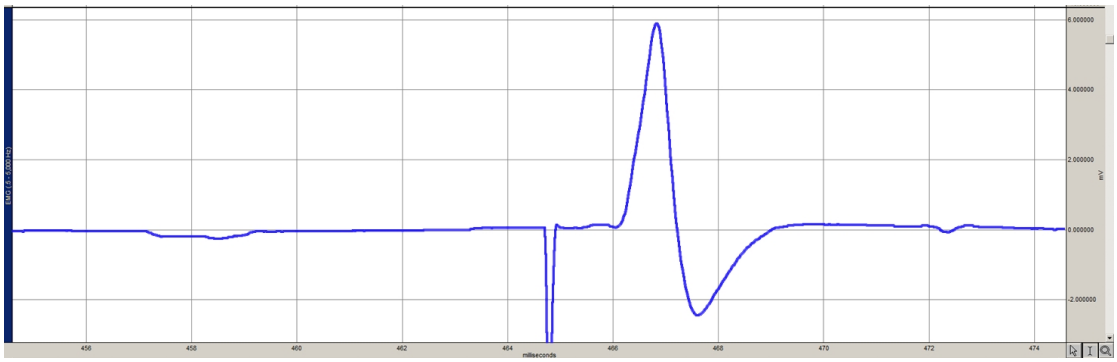
Resim 4.1: Normal sıçanda EMG kaydı



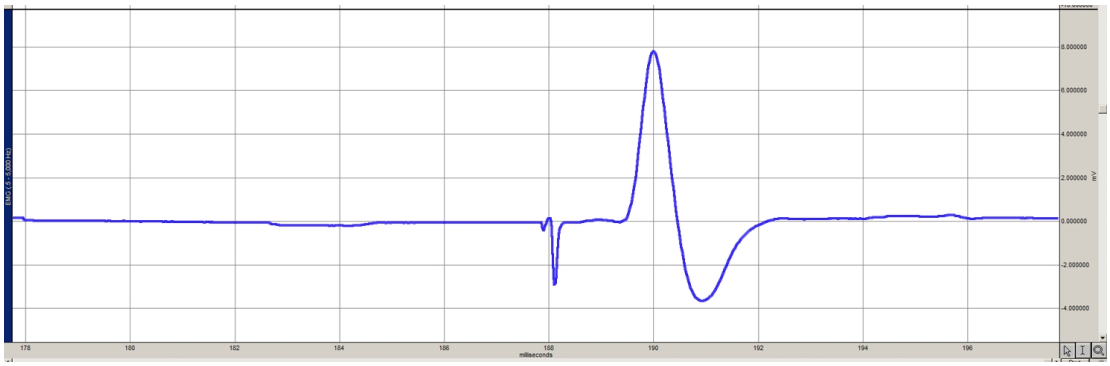
Resim 4.2: Diyabetik nöropatili sıçanda (22.gün) EMG kaydında distal latans süresinde uzama ve BKAP amplitüdünde azalma



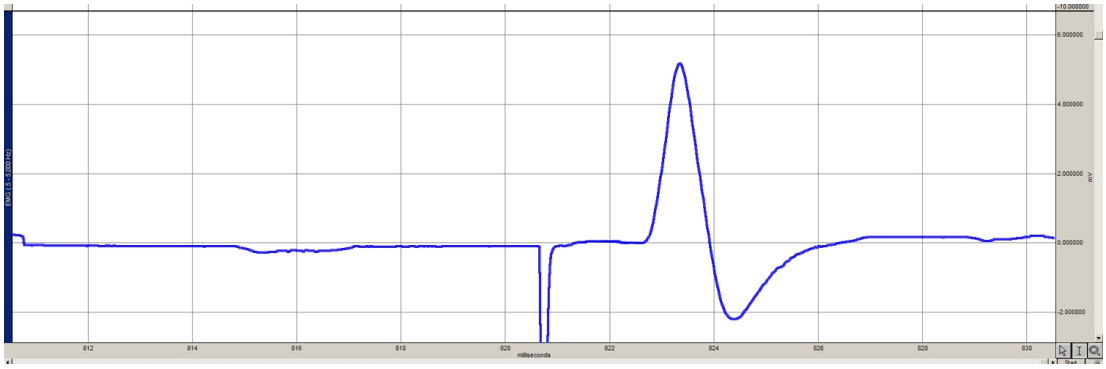
Resim 4.3: Diyabetik nöropatili izotonik NaCl tedavisi alan sıçanda EMG kaydında distal latans süresinde uzama ve BKAP amplitüdünde azalma



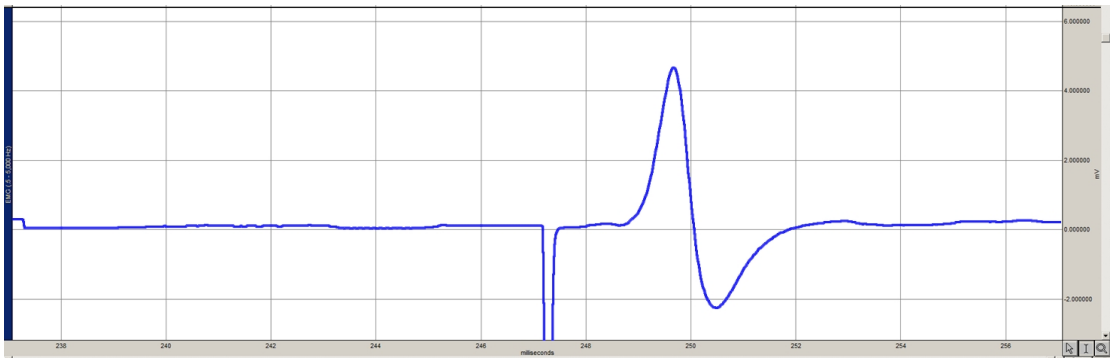
Resim 4.4: Diyabetik nöropatili glutamin-alanin 5 mL/kg tedavisi alan sıçanda EMG kaydı



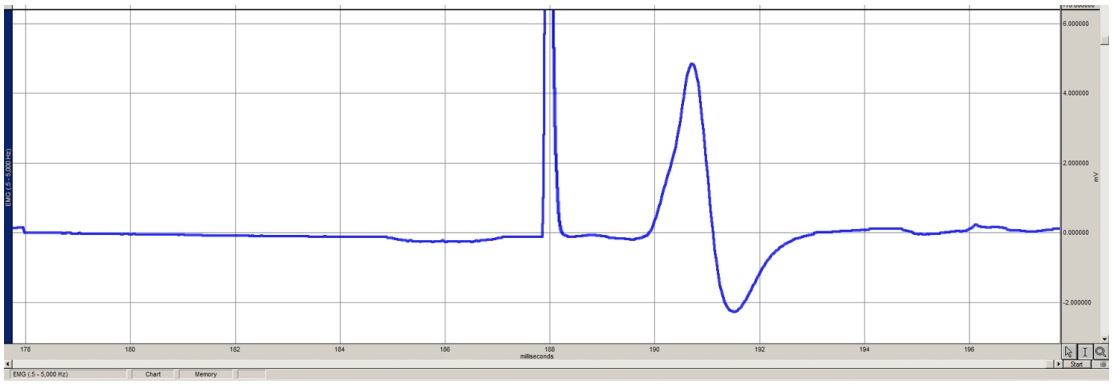
Resim 4.5: Diyabetik nöropatili glutamin-alanin 10 mL/kg tedavisi alan sıçanda EMG kaydı



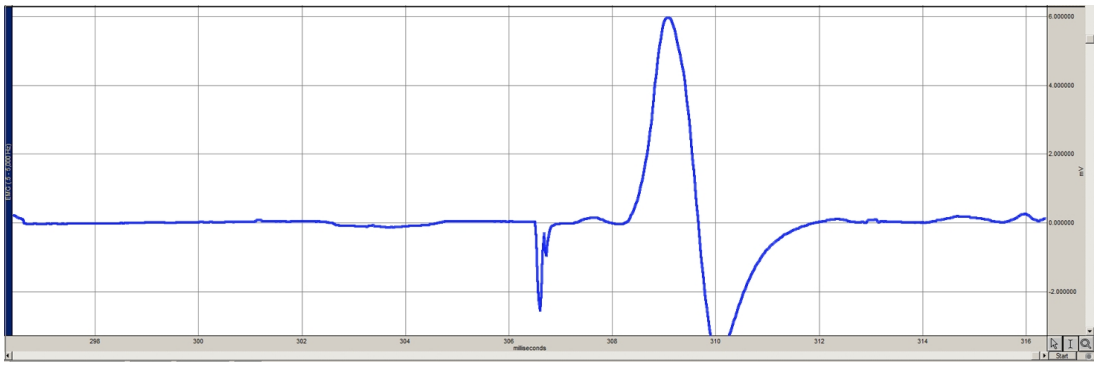
Resim 4.6: Diyabetik nöropatili MESNA 300 mg/kg tedavisi alan sıçanda EMG kaydı



Resim 4.7: Diyabetik nöropatili MESNA 600 mg/kg tedavisi alan sıçanda EMG kaydı



Resim 4.8: Diyabetik nöropatili oksitosin 40 Ü/kg tedavisi alan sıçanda EMG kaydı



Resim 4.9: Diyabetik nöropatili oksitosin 80 Ü/kg tedavisi alan sıçanda EMG kaydı

	BKAP amplitüd (mV)	Distal Latans (ms)	BKAP Süresi (ms)
Normal Grup (Naif)	12,63 ± 0,68	1,38 ± 0,02	2,33 ± 0,04
STZ verildikten 21 gün sonra	6,10 ± 0,18	1,93 ± 0,03	3,61 ± 0,08
Kontrol Grubu (1 mL/kg salin) (plasebo)	5,93 ± 0,53	2,05 ± 0,19	4,05 ± 0,11
1 gr/kg (5 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	8,49 ± 1,40	1,55 ± 0,08	3,21 ± 0,07
2 gr/kg (10 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	10,98 ± 0,72	1,45 ± 0,06	2,65 ± 0,08
300 mg/kg MESNA	7,49 ± 0,49	2,02 ± 0,07	3,44 ± 0,26
600 mg/kg MESNA	8,28 ± 0,71	1,91 ± 0,09	3,25 ± 0,20
40 Ü/kg oksitosin	8,36 ± 0,38	1,61 ± 0,11	3,47 ± 0,30
80 Ü/kg oksitosin	11,01 ± 1,13	1,44 ± 0,09	2,95 ± 0,18

Tablo 4.4: EMG parametrelerinin karşılaştırılması

Normal sıçanlarla karşılaştırıldığında, STZ sonrası 21.günde diyabetik nöropati gelişen sıçanların EMG' de BKAP amplitüdlerinde anlamlı azalma (p=0,000), distal latans süresinde anlamlı uzama (p=0,000), BKAP süresinde anlamlı uzama (p=0,000) izlendi. Bu bulgular periferik nöropati ile uyumlu idi.

Kontrol grubu sıçanlarla karşılaştırıldığında, 10 mL/kg alanil-glutamin solüsyonu (p=0,002) ve 80 Ü/kg oksitosin (p=0,002) verilen sıçanların BKAP amplitünde anlamlı artma izlendi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5 mL/kg alanil-glutamin solüsyonu (p=0,380), 300 (p=0,880) ve 600 (p=0,487) mg/kg MESNA, 40 (p=0,448) Ü/kg oksitosin verilen sıçanların BKAP amplitünde anlamlı fark izlenmedi.

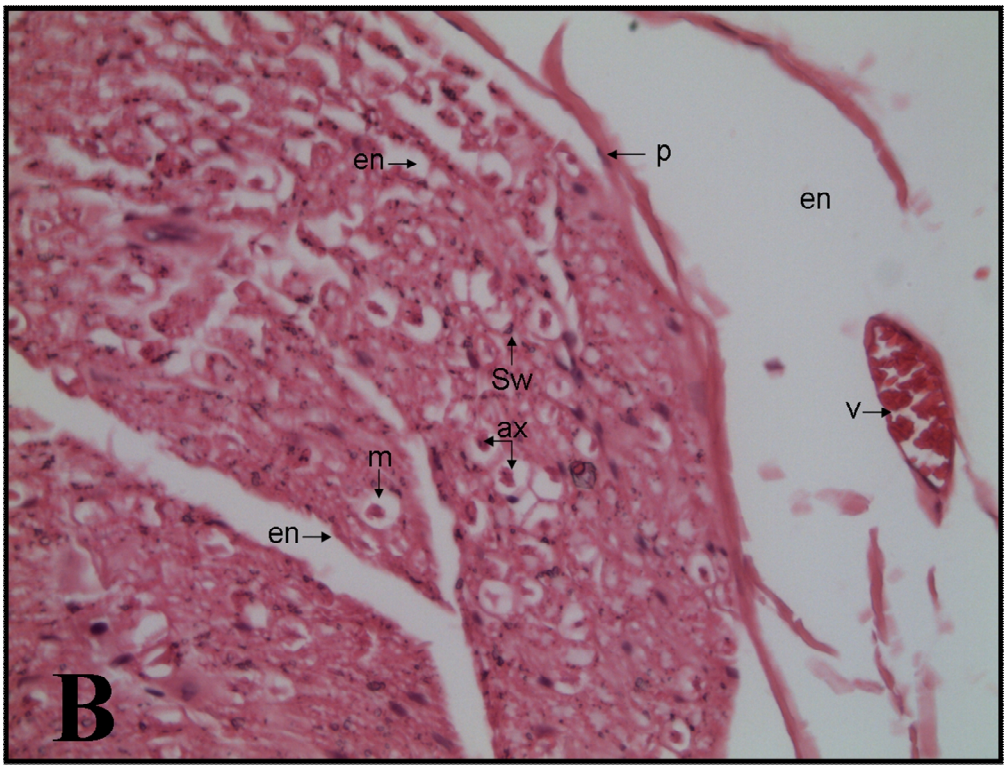
Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5 (p=0,006) ve 10 mL/kg (p=0,000) alanil-glutamin solüsyonu, 80 (p=0,017) Ü/kg oksitosin tedavisi verilen sıçanların BKAP süresinde anlamlı azalma izlendi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 300 (p=0,664) ve 600 (p=0,145) mg/kg MESNA, 40 (p=0,813) Ü/kg oksitosin verilen sıçanların BKAP süresinde anlamlı fark izlenmedi.

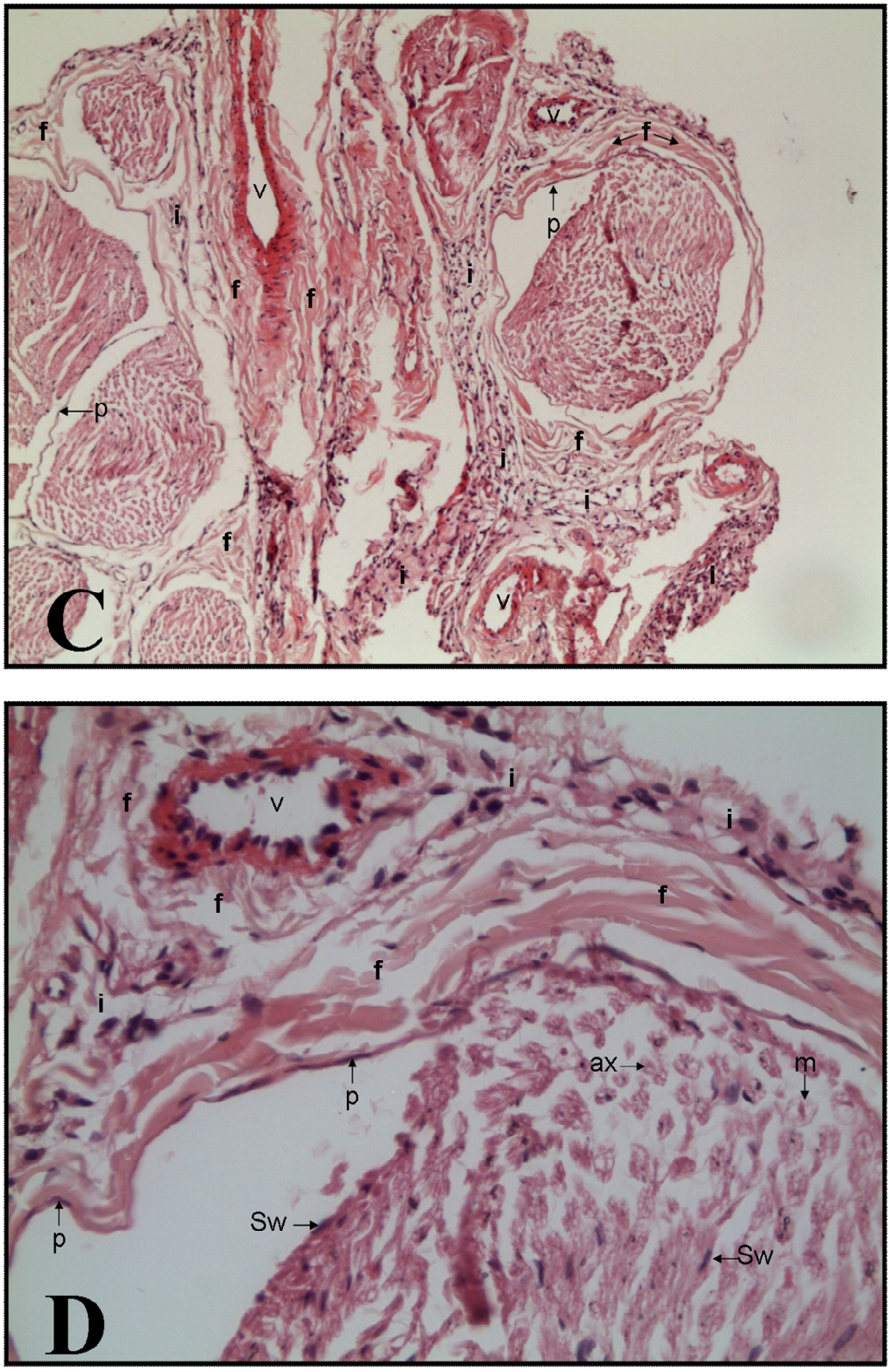
Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5 (p=0,488) ve 10 mL/kg (p=0,271) alanil-glutamin solüsyonu, 300 (p=1,0) ve 600 (p=1,0) mg/kg MESNA, 40 (p=0,696) ve 80 (p=0,295) Ü/kg oksitosin tedavisi verilen sıçanların distal latans süresi arasında anlamlı fark yoktu.

4.5 Siyatik sinirin Hematoksilen & Eosin boyası histolojik değerlendirilmesi

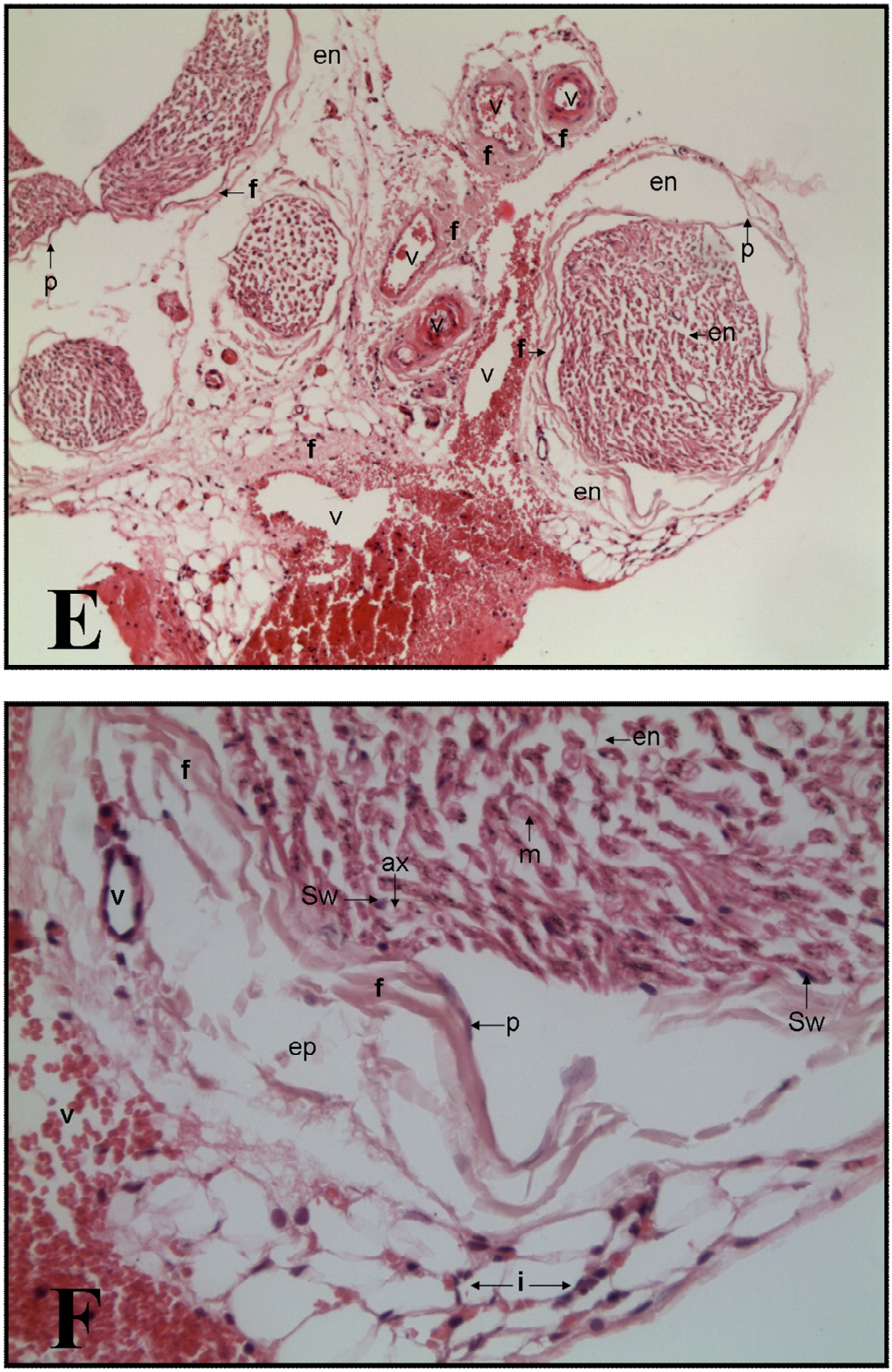




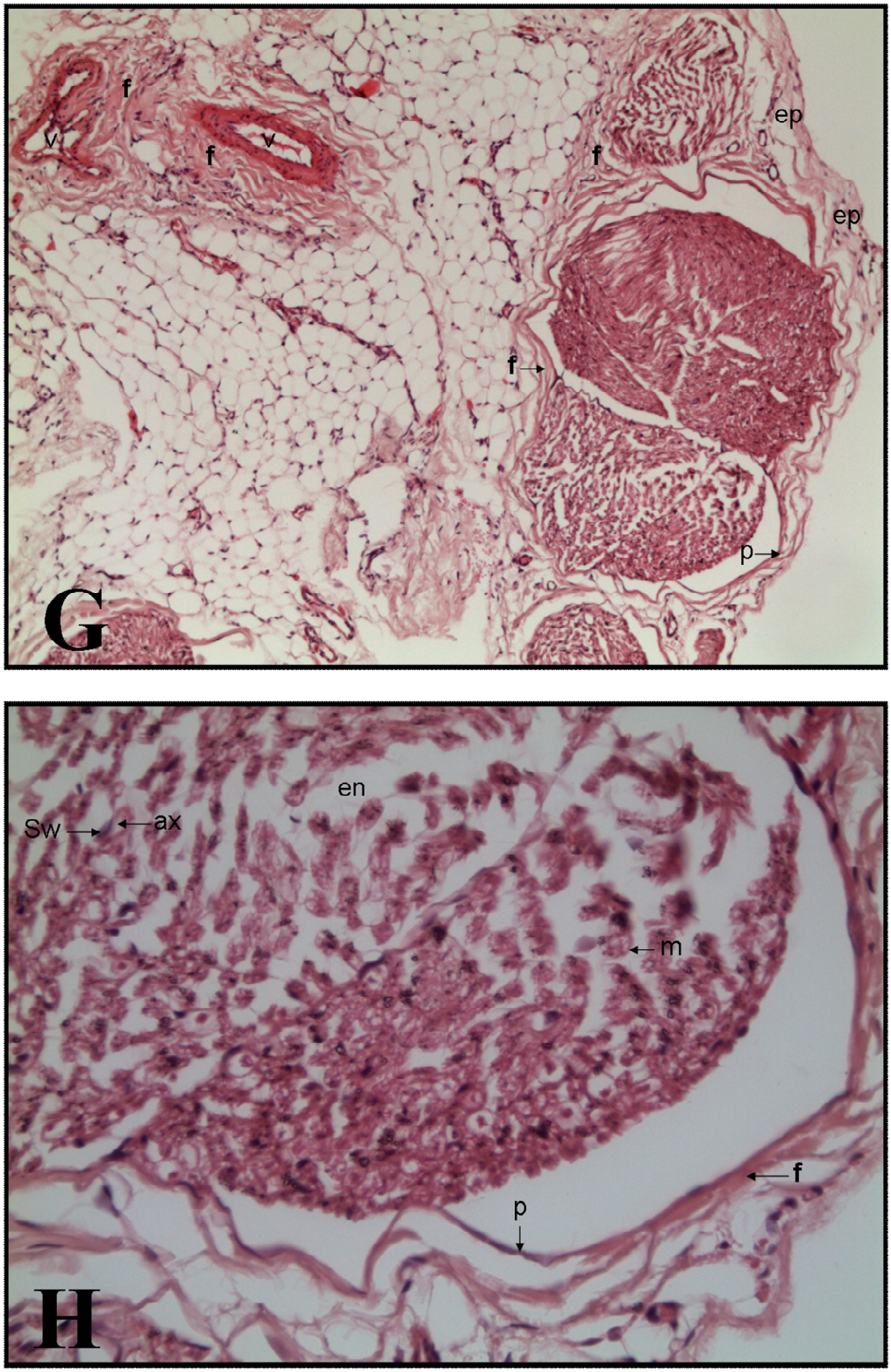
Resim 4.10: Normal gruba ait sıçan siyatik sinir histolojik kesitleri. Normal grupta epinöryum (ep), perinöryum (p), endonöryum (en), damar (v), Schwann hücresi (Sw), akson (ax) ve myelin (m) normal histolojik görünümde izlenmektedir. Hematoksilen & Eosin boyama; büyütme Ax10, Bx40.



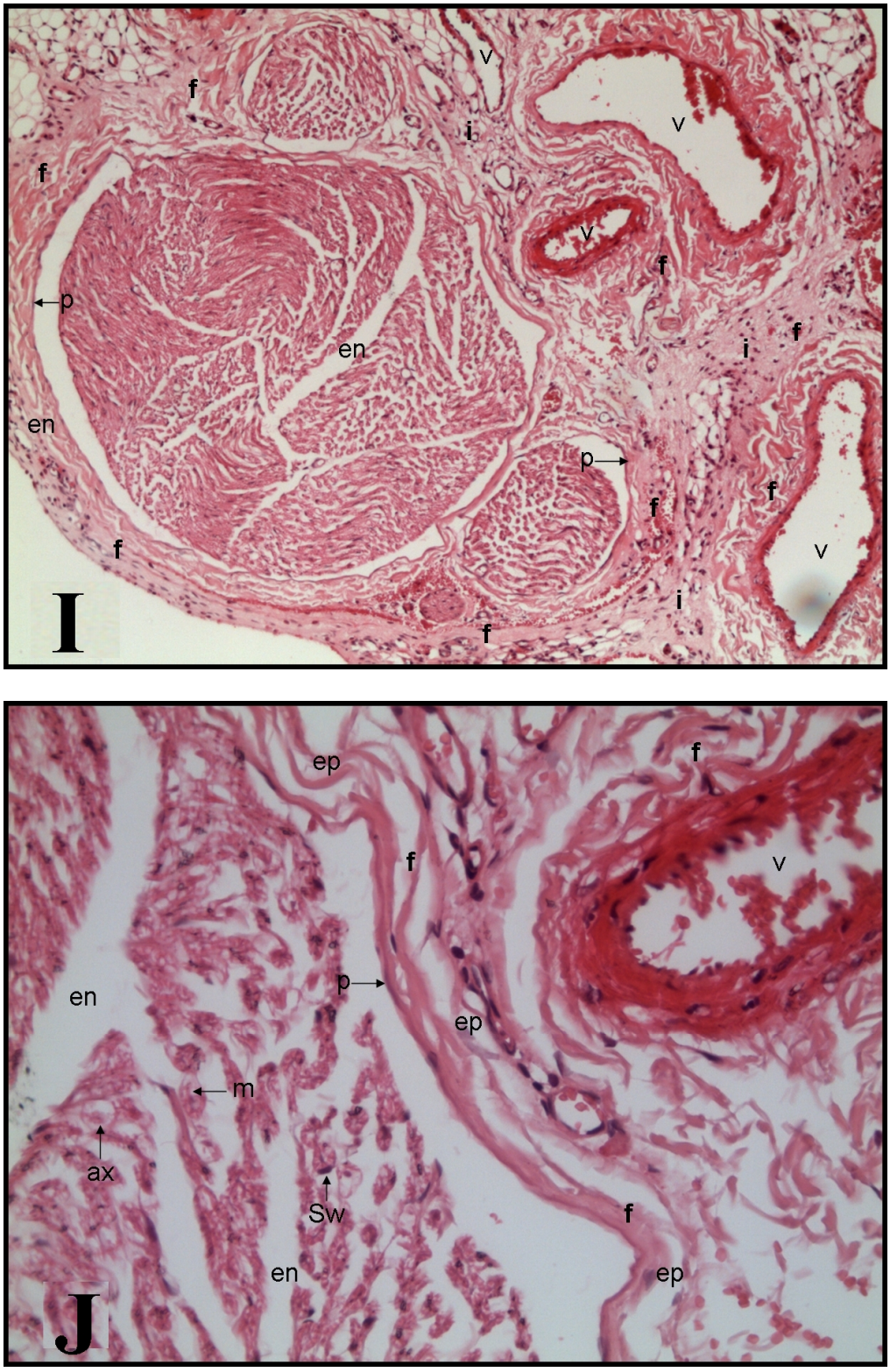
Resim 4.11: Salin grubuna ait sıçan siyatik sinir histolojik kesitleri. Normal grup ile karşılaştırıldığında salin grubunda şiddetli inflamasyon (i), epinöral (ep) ve perivasküler fibrozis (f) ve siyatik sinir demetlerinde disorganizasyonlar görülmektedir. en: endonöryum, p: perinöryum, v: damar, Sw: Schwann hücresi, ax: akson, m: myelin. Hematoksilen & Eosin boyama; büyütme Cx10, Dx40.



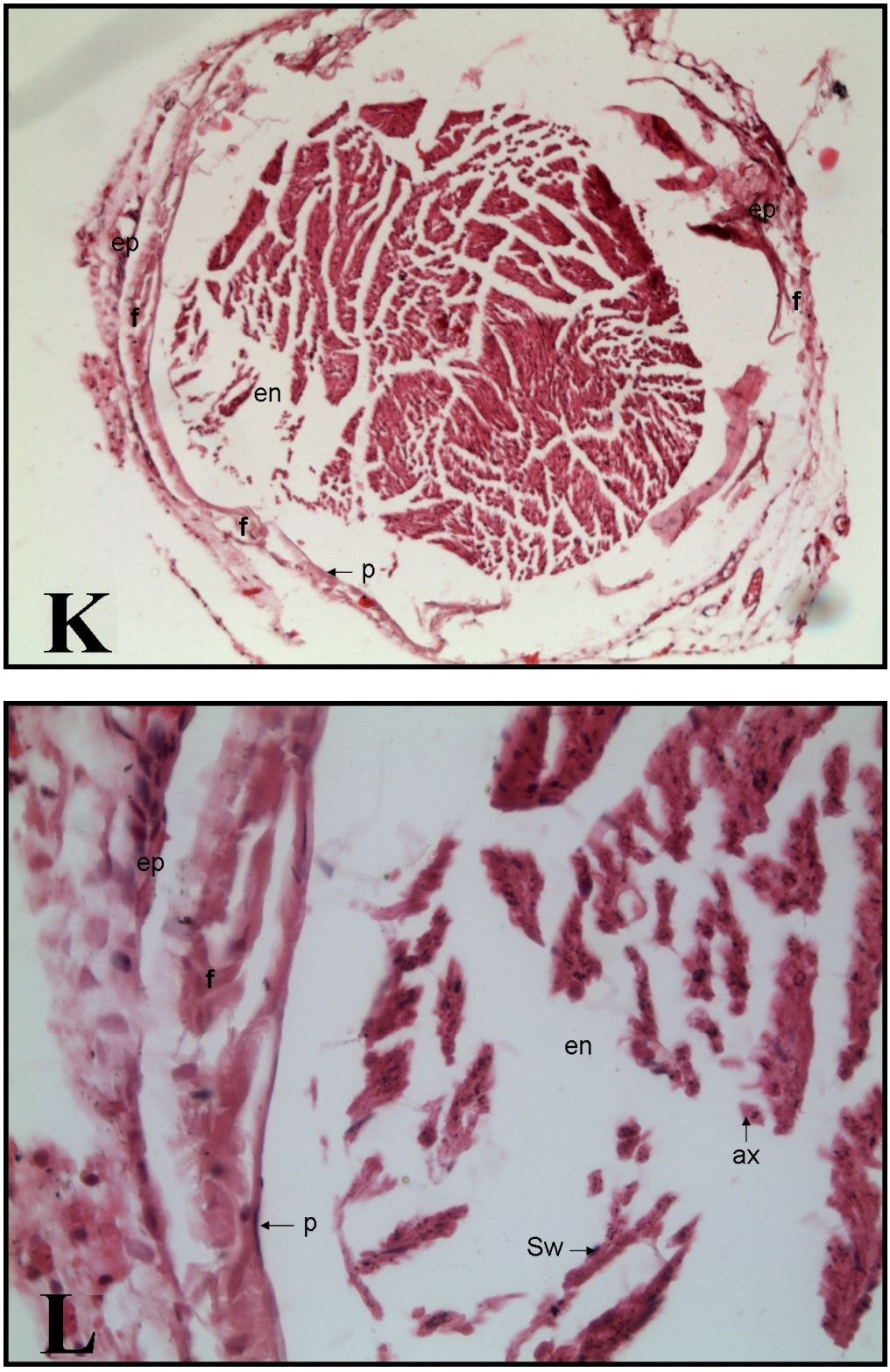
Resim 4.12: Alanil-glutamin solüsyonu 5 mL/kg grubuna ait sıçan siyatik sinir histolojik kesitleri. Alanil-glutamin solüsyonu 5 mL/kg grubunda inflamasyon (i), epinöral (ep) ve perivasküler fibrozis (f) ve siyatik sinir demetlerinde disorganizasyonlar görülmektedir. en: endonöryum, p: perinöryum, v: damar, Sw: Schwann hücresi, ax: akson, m: myelin. Hematoksilen & Eosin boyama; büyütme Ex10, Fx40.



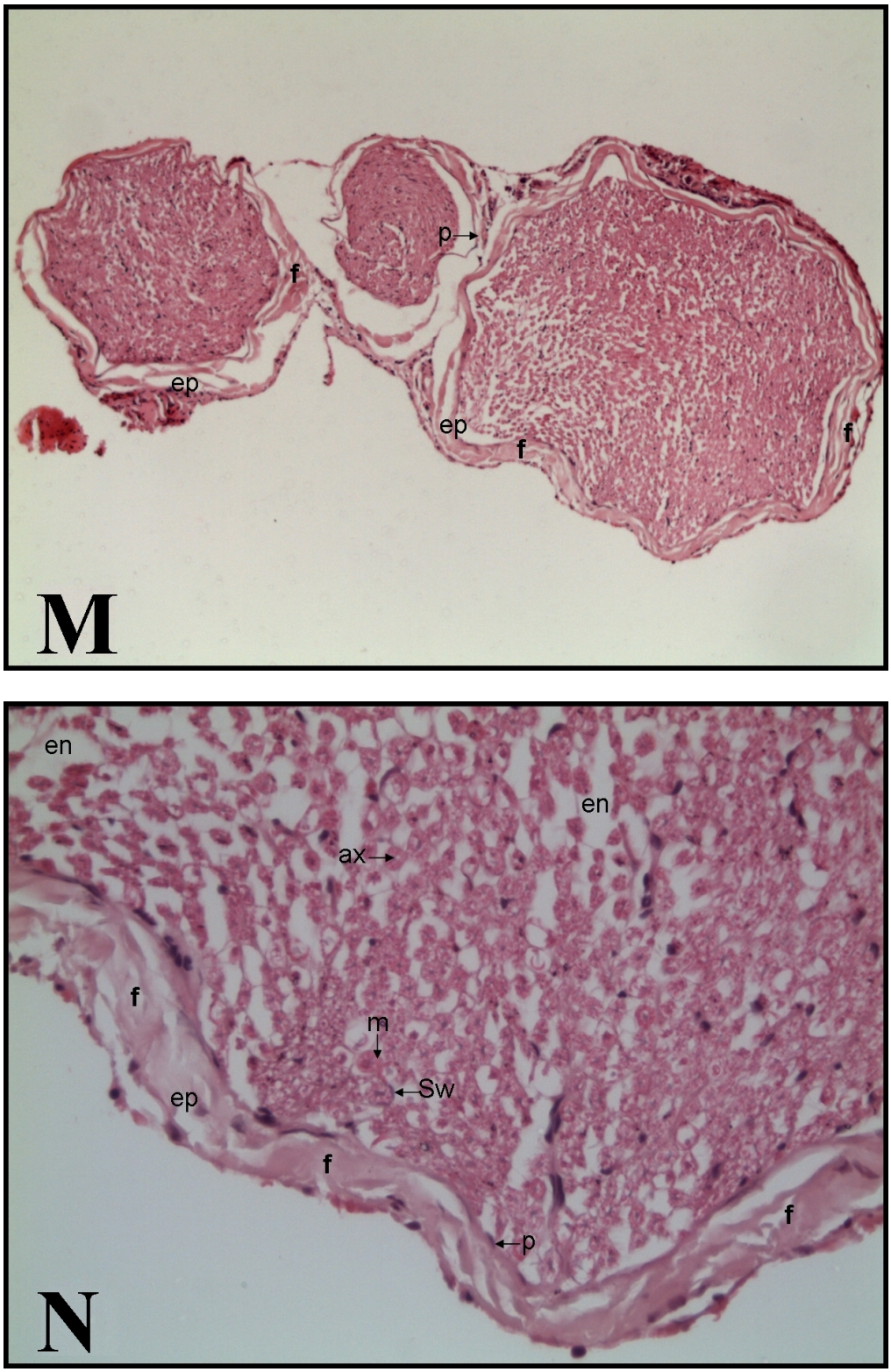
Resim 4.13: Alanil-glutamin solüsyonu 10 mL/kg grubuna ait sıçan siyatik sinir histolojik kesitleri. Alanil-glutamin solüsyonu 10 mL/kg grubunda epinöral (ep) ve perivasküler fibrozis (f) izlenmektedir. en: endonöryum, p: perinöryum, v: damar, Sw: Schwann hücresi, ax: akson, m: myelin. Hematoksilen & Eosin boyama; büyütme Gx10, Hx40.



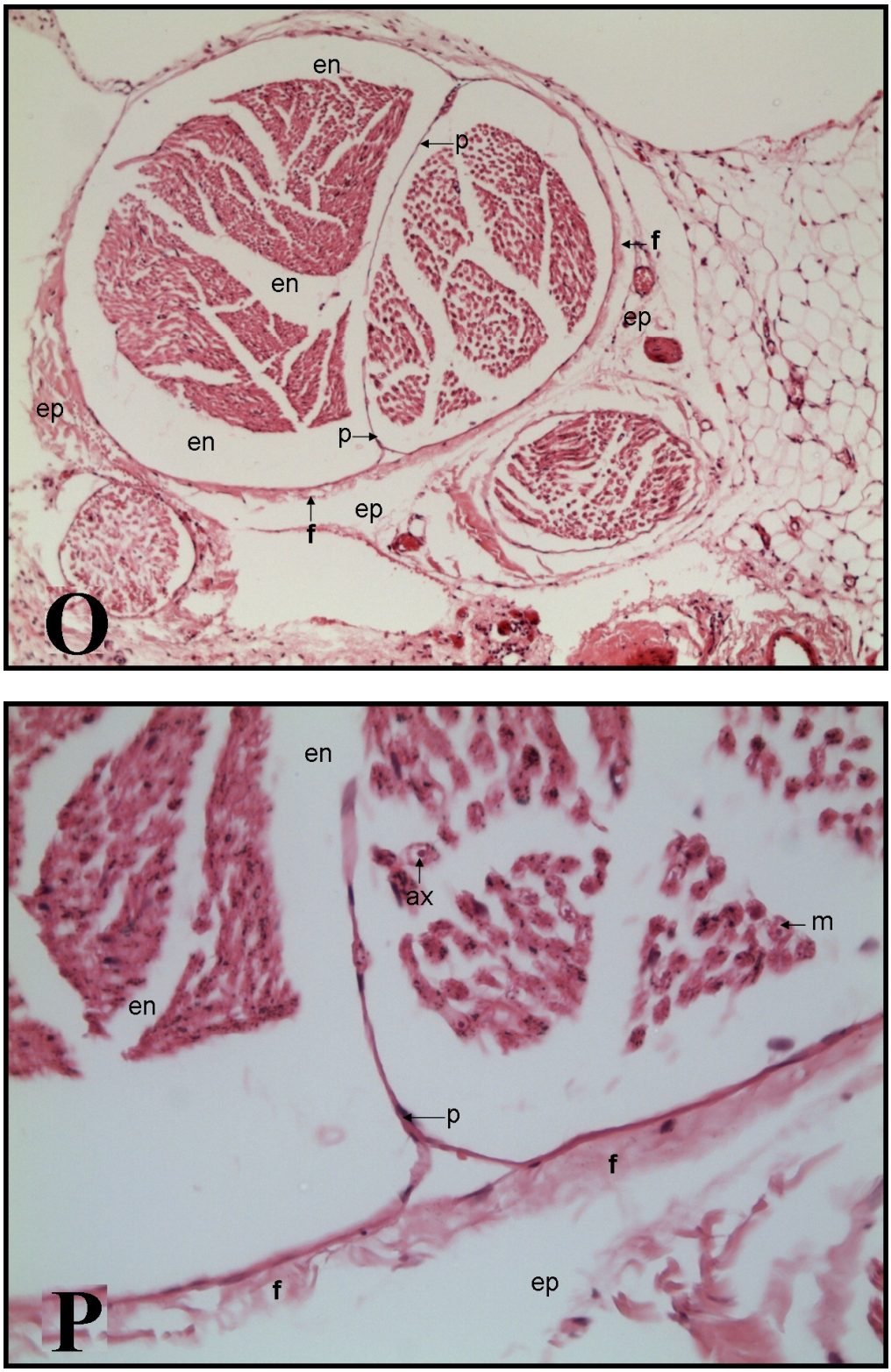
Resim 4.14: MESNA 300 mg/kg grubuna ait sıçan siyatik sinir histolojik kesitleri. MESNA 300 mg/kg grubunda inflamasyon (i), epinöral (ep) ve perivasküler fibrozis (f) izlenmektedir. en: endonöryum, p: perinöryum, v: damar, Sw: Schwann hücresi, ax: akson, m: myelin. Hematoksilen & Eosin boyama; büyütme Ix10, Jx40.



Resim 4.15: MESNA 600 mg/kg grubuna ait sıçan siyatik sinir histolojik kesitleri. MESNA 600 mg/kg grubunda epinöral (ep) fibrozis (f) izlenmektedir. en: endonöryum, p: perinöryum, Sw: Schwann hücresi, ax: akson, m: myelin. Hematoksilen & Eosin boyama; büyütme Kx10, Lx40.



Resim 4.16: Oksitosin 40 Ü/kg grubuna ait sıçan siyatik sinir histolojik kesitleri. Oksitosin 40 Ü/kg grubunda epinöral (ep) fibrozis (f) izlenmektedir. en: endonöryum, p: perinöryum, Sw: Schwann hücresi, ax: akson, m: myelin. Hematoksilen & Eosin boyama; büyütme Mx10, Nx40.



Resim 4.17: Oksitosin 80 Ü/kg grubuna ait sıçan siyatik sinir histolojik kesitleri. Oksitosin 80 Ü/kg grubunda epinöral (ep) fibrozis (f) izlenmektedir. en: endonöryum, p: perinöryum, Sw: Schwann hücresi, ax: akson, m: myelin. Hematoksilen & Eosin boyama; büyütme Ox10, Px40.

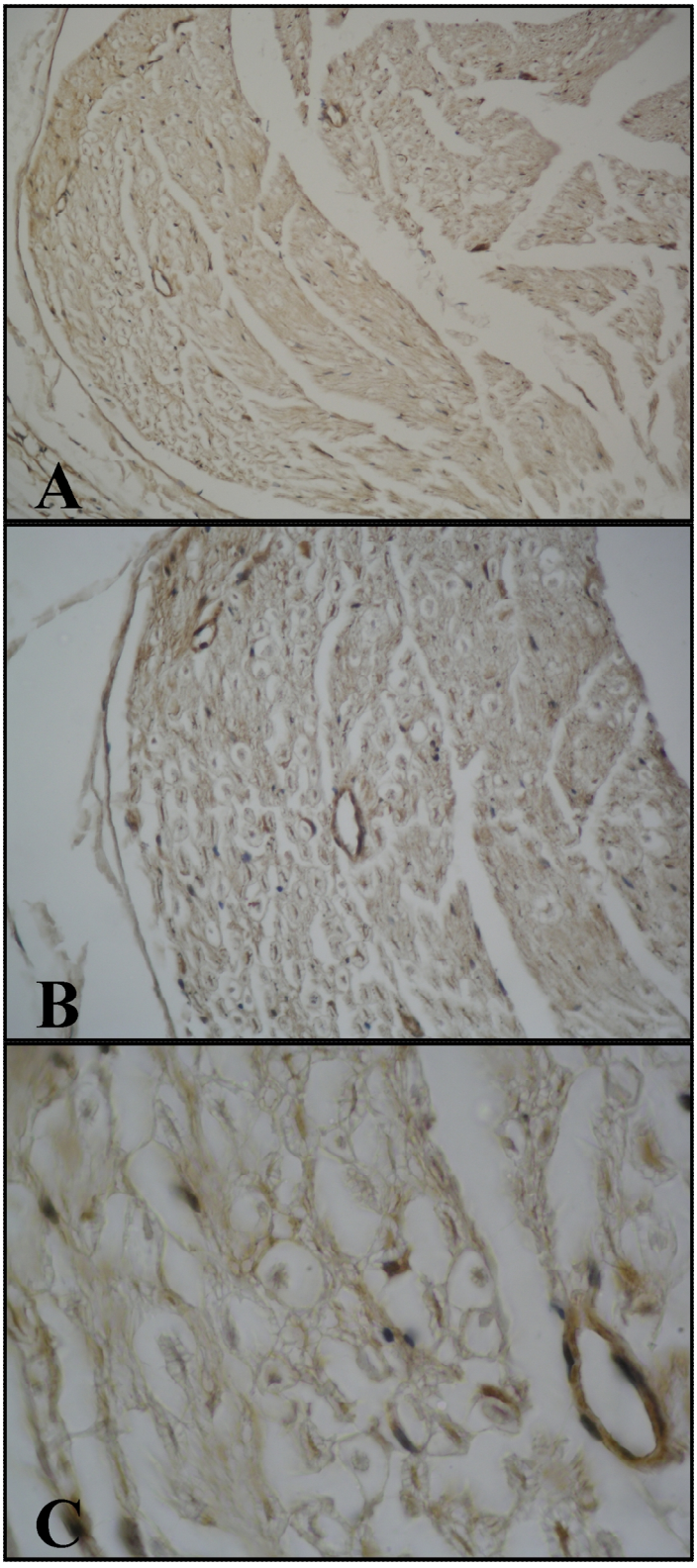
	Epinöral Fibrozis Kalınlığı (mikrometre)
Normal Grup (Naif)	0
Kontrol Grubu (1 mL/kg salin) (plasebo)	16,53 ± 1,61
1 gr/kg (5 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	13,64 ± 0,51
2 gr/kg (10 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	8,91 ± 0,84
300 mg/kg MESNA	17,46 ± 1,41
600 mg/kg MESNA	14,78 ± 1,08
40 Ü/kg oksitosin	11,91 ± 0,95
80 Ü/kg oksitosin	7,31 ± 0,75

Tablo 4.5: Epinöral fibrozisin karşılaştırılması

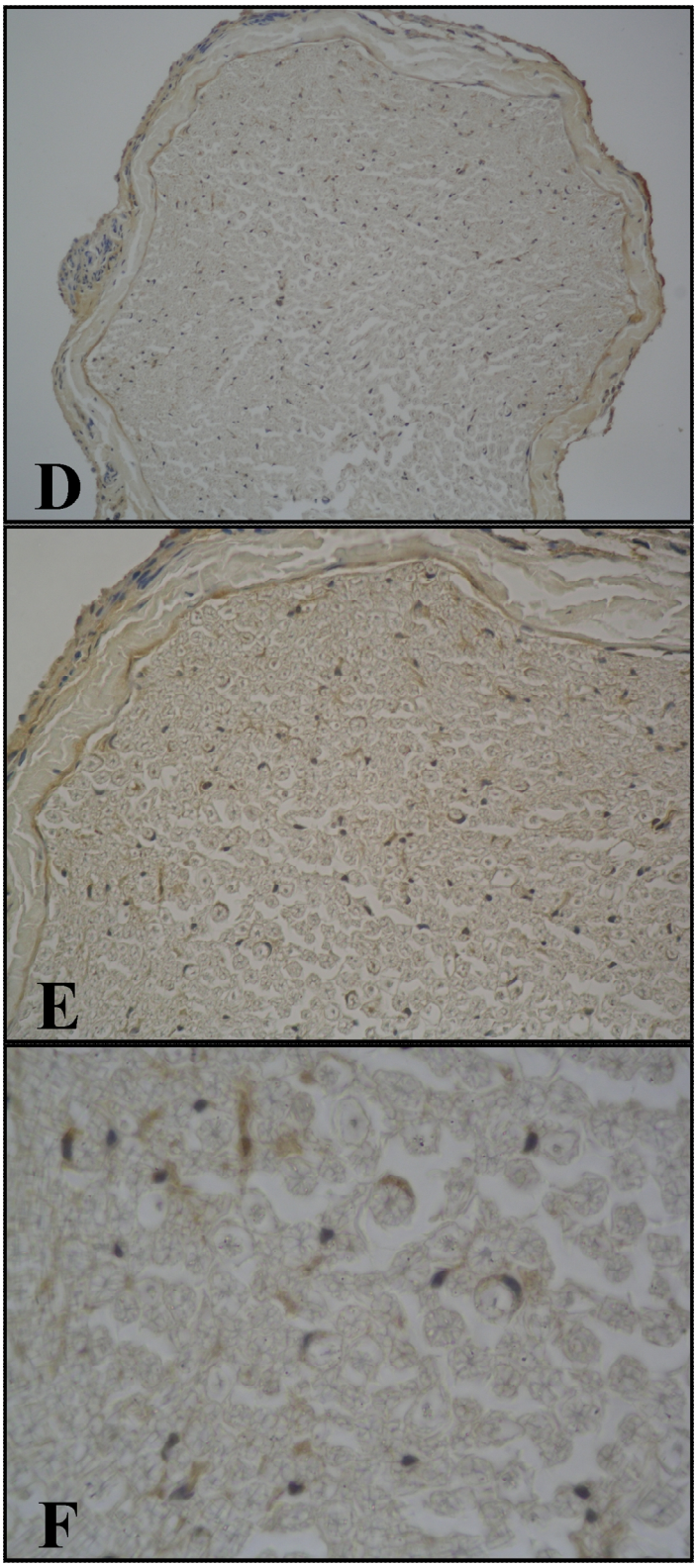
Kontrol grubu sıçanlarla karşılaştırıldığında, 10 mL/kg alanil-glutamin solüsyonu (p=0,001), 80 Ü/kg oksitosin (p=0,000) verilen sıçanların epinöral fibrozis kalınlığında anlamlı azalma izlendi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5 (p=0,713) mL/kg alanil-glutamin solüsyonu, 300 (p=1,0) ve 600 (p=0.999) mg/kg MESNA ve 40 (p=0,113) Ü/kg oksitosin tedavisi verilen sıçanların epinöral fibroz kalınlıkları arasında anlamlı fark yoktu.

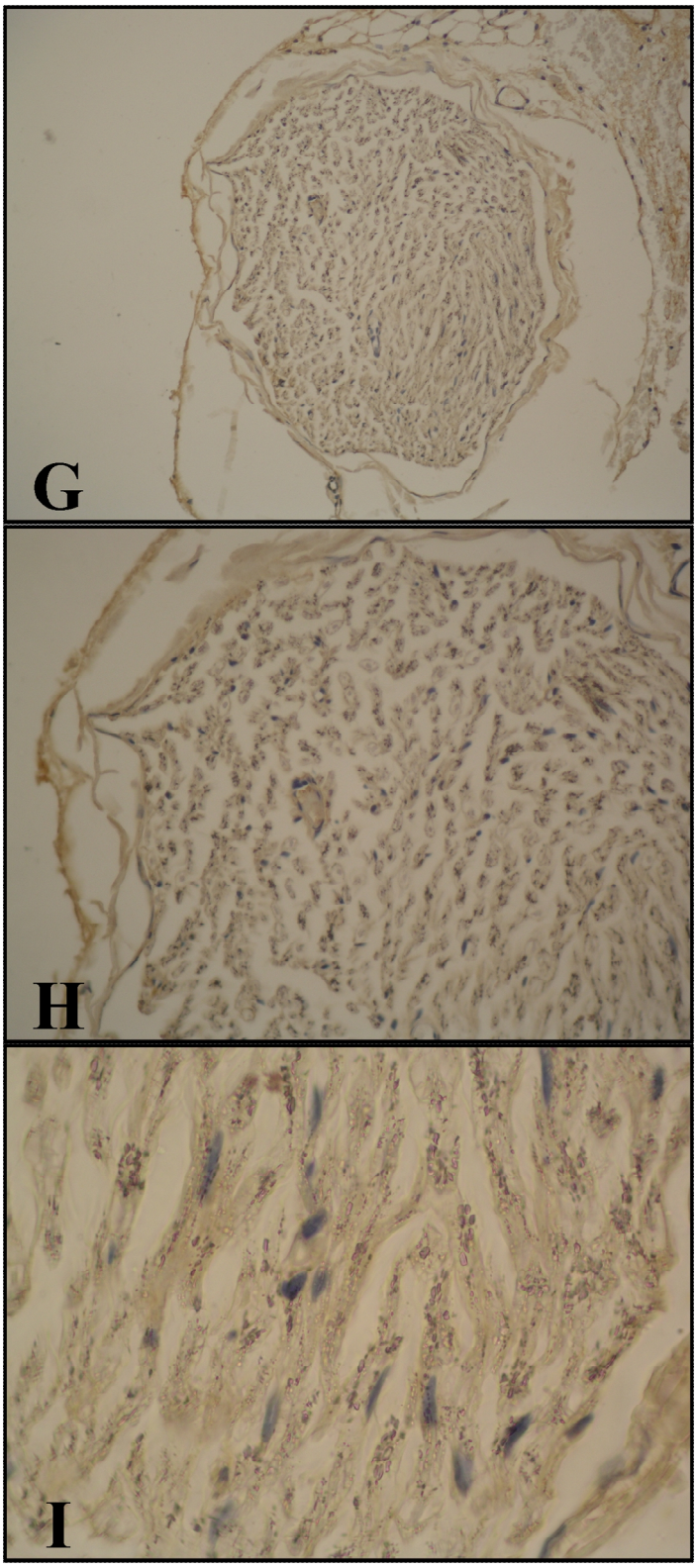
4.6 Siyatik sinirin bax immunohistokimyası ile değerlendirilmesi



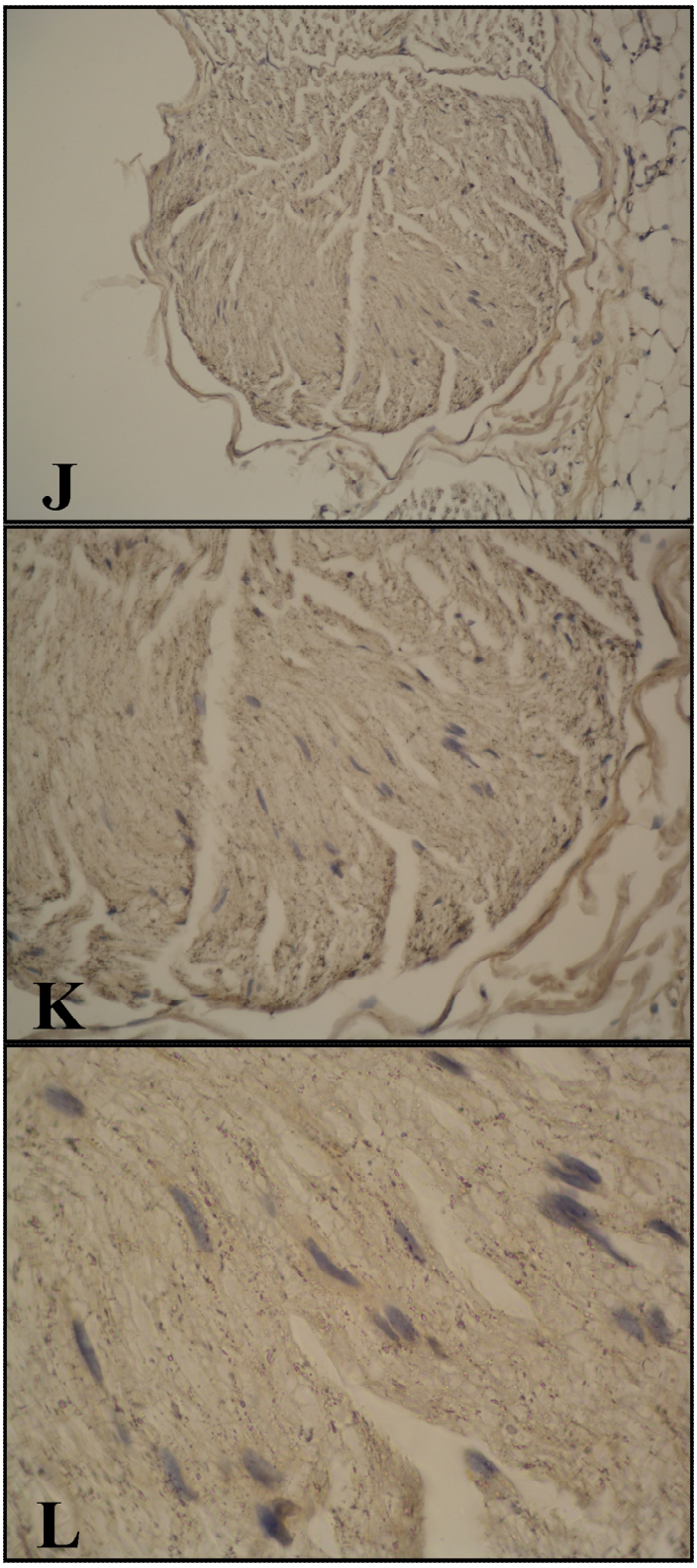
Resim 4.18: Normal gruba ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde Bax ekspresyonu görülmemektedir. Bax immunohistokimya boyama; büyütme Ax20, Bx40, Cx100.



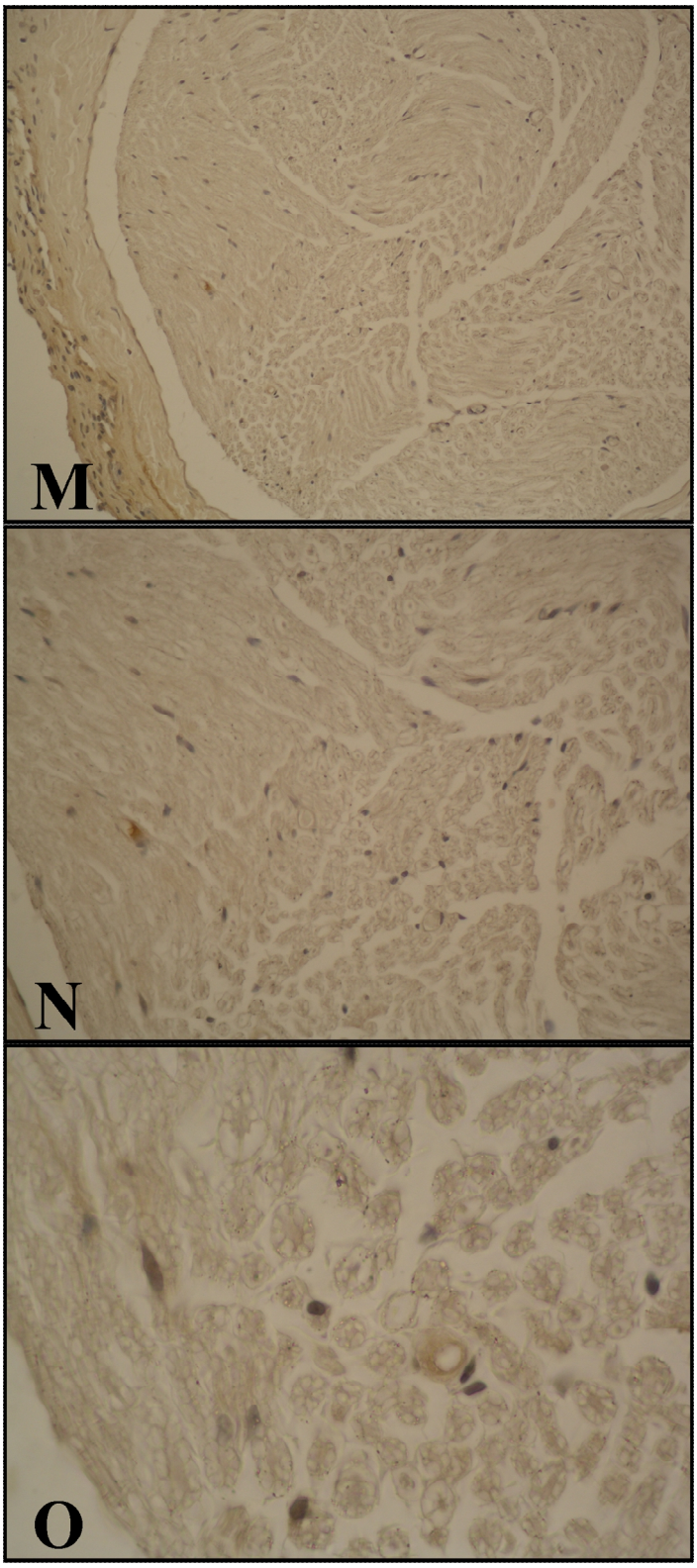
Resim 4.19: Salin grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde Bax ekspresyonu yayılımı ve şiddeti görülmektedir. Bax immunohistokimya boyama; büyütme Dx20, Ex40, Fx100.



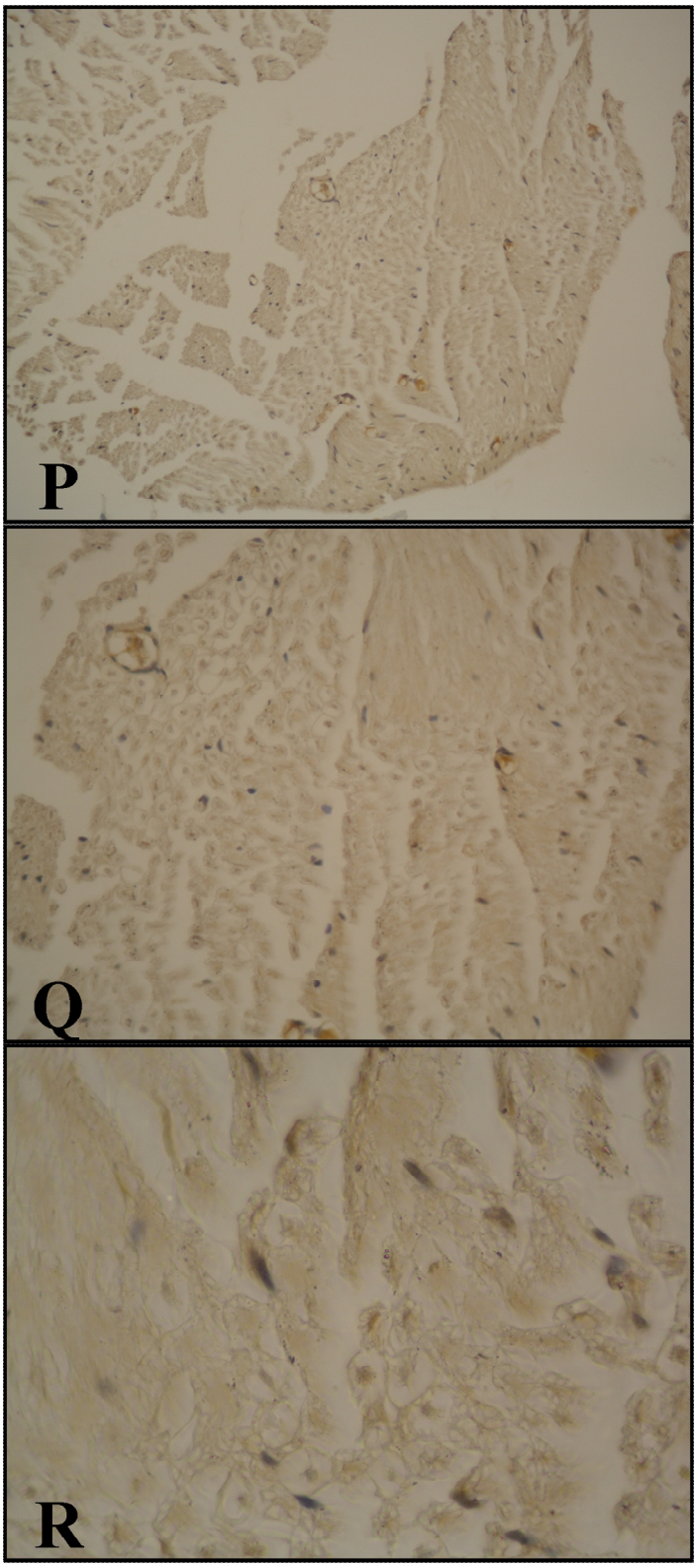
Resim 4.20: Alanil-glutamin solüsyonu 5 mL/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde Bax ekspresyonu yayılımı ve şiddeti görülmektedir. Bax immunohistokimya boyama; büyütme Gx20, Hx40, Ix100.



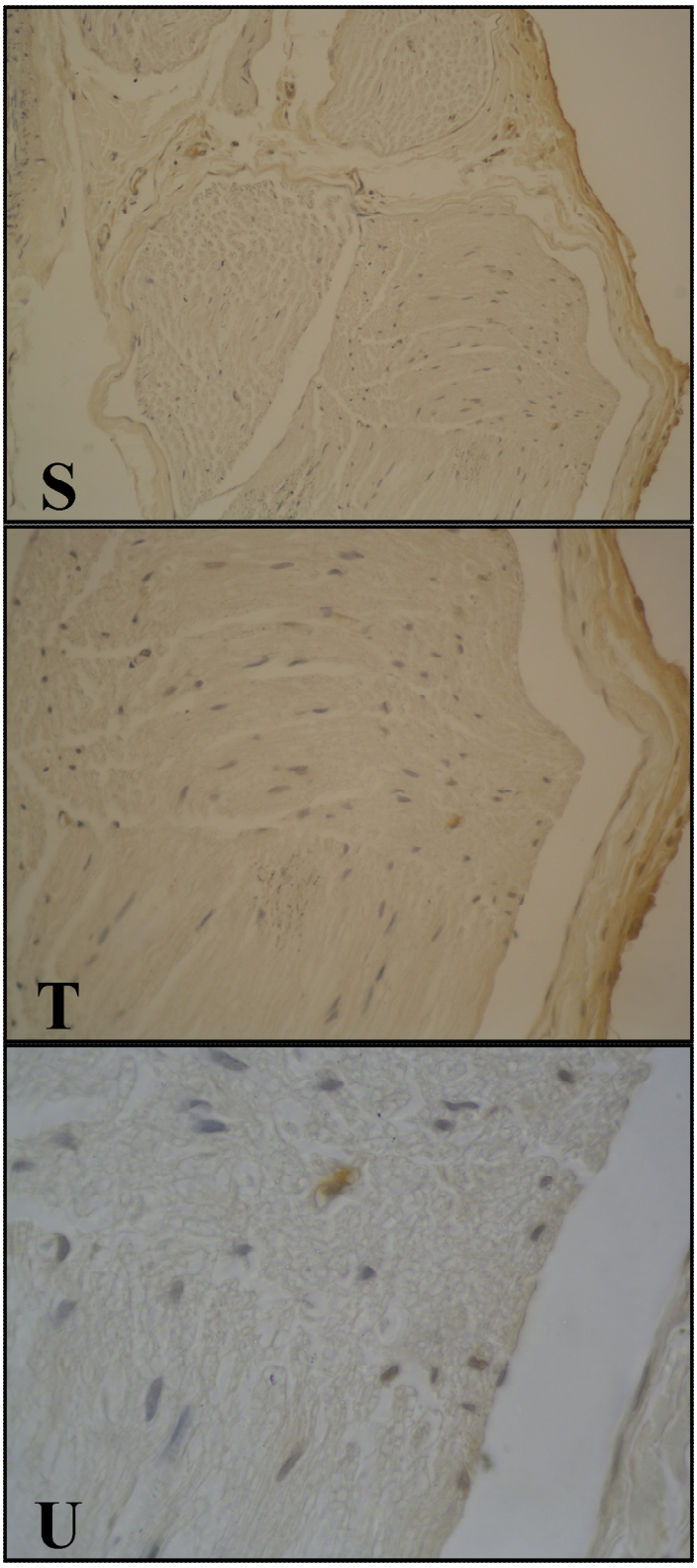
Resim 4.21: Alanil-glutamin solüsyonu 10 mL/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde Bax ekspresyonu yayılımı ve şiddeti görülmektedir. Bax immunohistokimya boyama; büyütme Jx20, Kx40, Lx100.



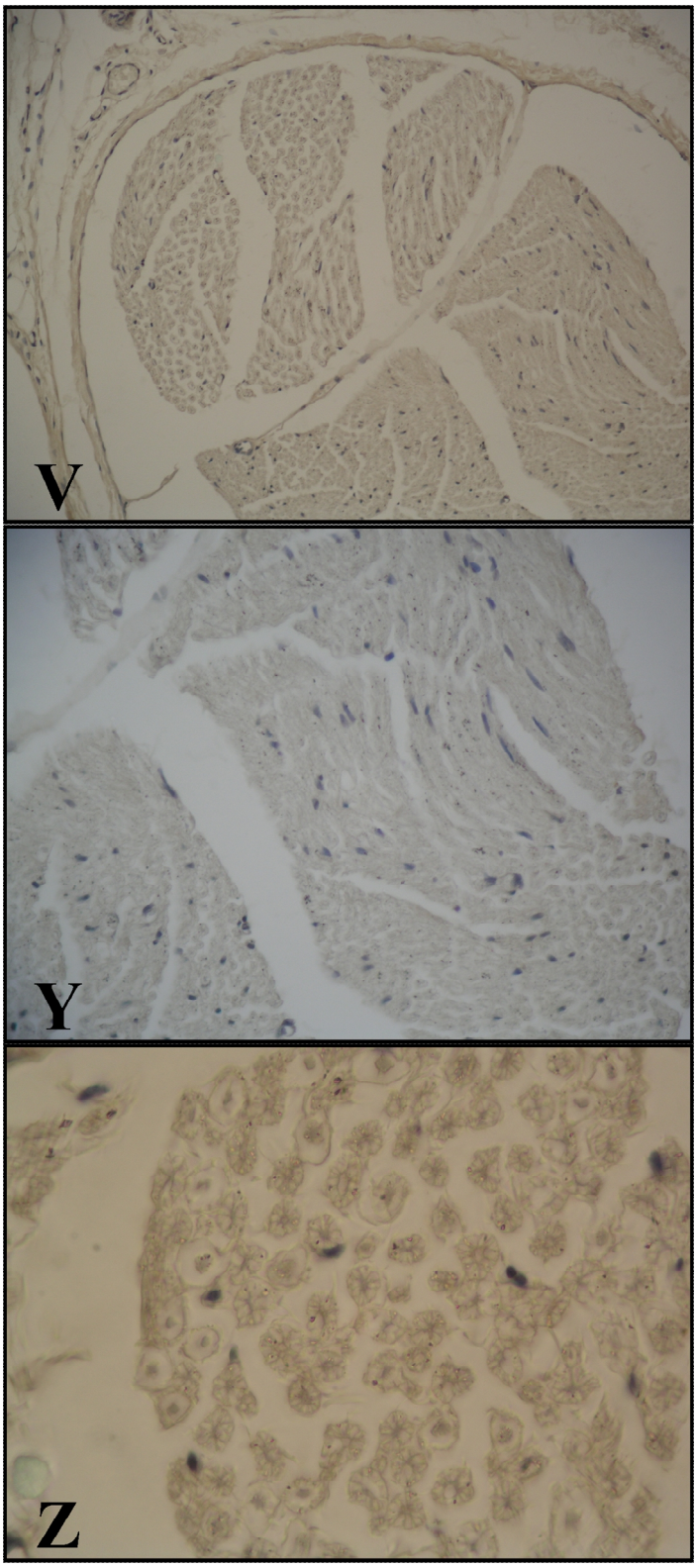
Resim 4.22: MESNA 300 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde Bax ekspresyonu yayılımı ve şiddeti görülmektedir. Bax immunohistokimya boyama; büyütme Mx20, Nx40, Ox100.



Resim 4.23: MESNA 600 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde Bax ekspresyonu yayılımı ve şiddeti görülmektedir. Bax immunohistokimya boyama; büyütme Px20, Qx40, Rx100.



Resim 4.24: Oksitosin 40 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde Bax ekspresyonu yayılımı ve şiddeti görülmektedir. Bax immunohistokimya boyama; büyütme Sx20, Tx40, Ux100



Resim 4.25: Oksitosin 80 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde Bax ekspresyonu yayılımı ve şiddeti görülmektedir. Bax immunohistokimya boyama; büyütme Vx20, Yx40, Zx100.

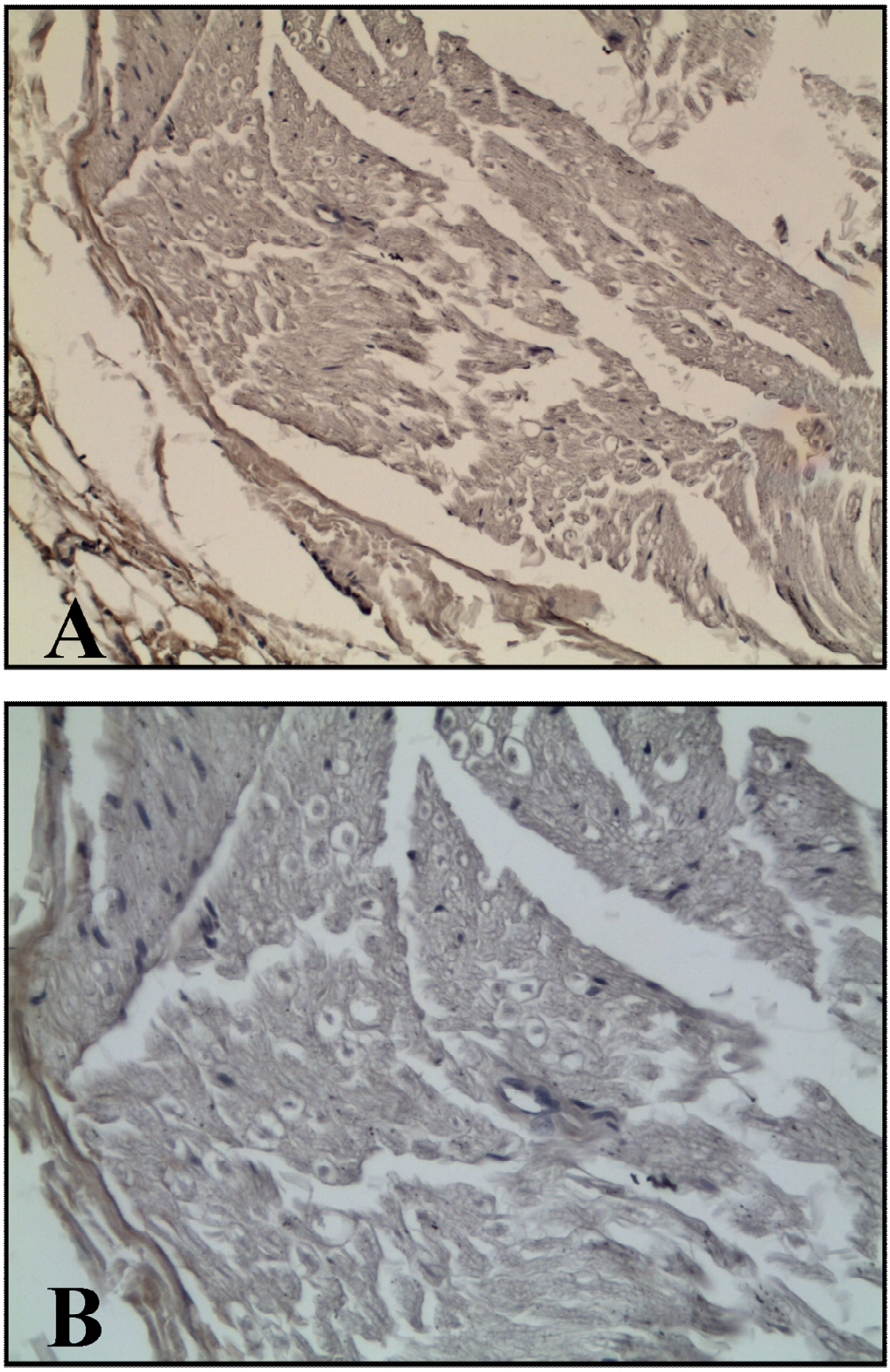
	Bax Ekspresyonu (%)
Normal Grup (Naif)	10,16 ± 0,60
Kontrol Grubu (1 mL/kg salin) (plasebo)	291 ± 13,17
1 gr/kg (5 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	15,16 ± 1,86
2 gr/kg (10 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	11,66 ± 1,56
300 mg/kg MESNA	83,66 ± 2,76
600 mg/kg MESNA	77,33 ± 4,17
40 Ü/kg oksitosin	48,66 ± 2,98
80 Ü/kg oksitosin	14,16 ± 2,35

Tablo 4.6: Bax ekspresyonunun karşılaştırılması

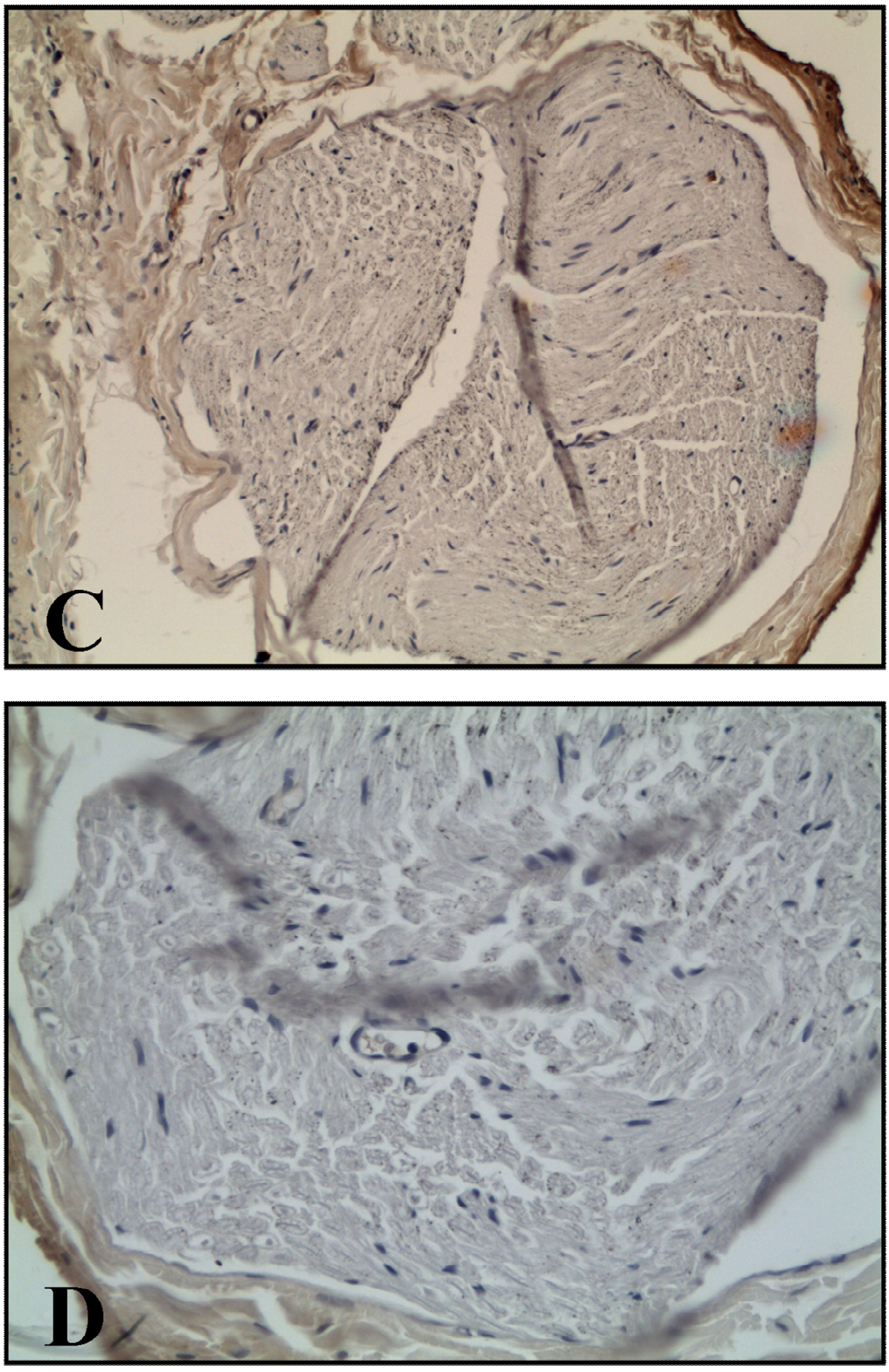
Normal sıçanlarla karşılaştırıldığında kontrol grubu sıçanlarda bax ekspresyonunda anlamlı (p=0,000) artma izlendi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5 (p=0,000) ve 10 mL/kg (p=0,000) alanil-glutamin solüsyonu, 300 (p=0,000) ve 600 (p=0,000) mg/kg MESNA, 40 (p=0,000) ve 80 (p=0,000) Ü/kg oksitosin tedavisi verilen sıçanlarda bax ekspresyonunda anlamlı azalma izlendi.

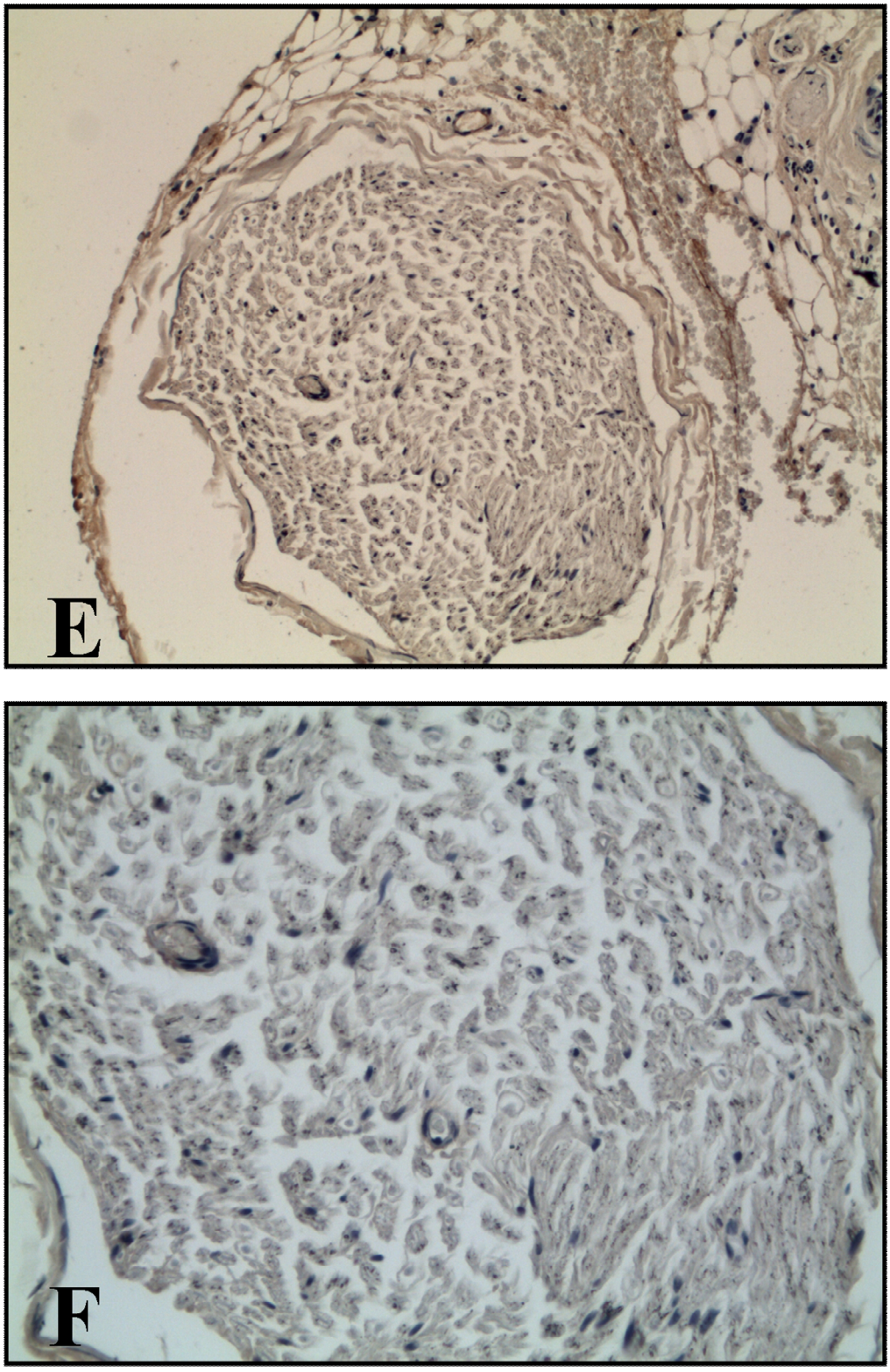
4.7 Siyatik sinirin bcl immunohistokimyası ile değerlendirilmesi



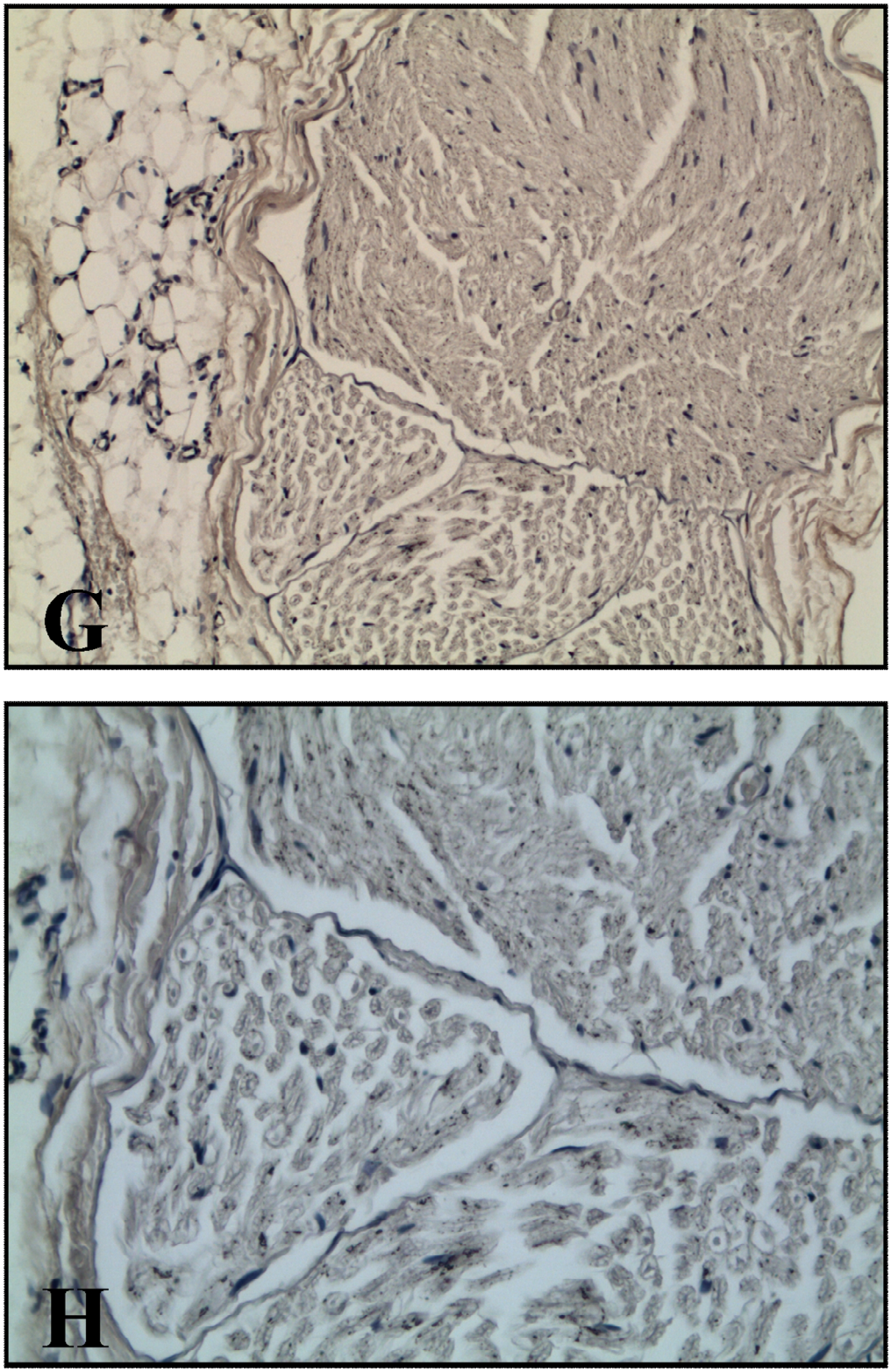
Resim 4.26: Normal gruba ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde Bcl ekspresyonu görülmemektedir. Bcl immunohistokimya boyama; büyütme Ax20, Bx40.



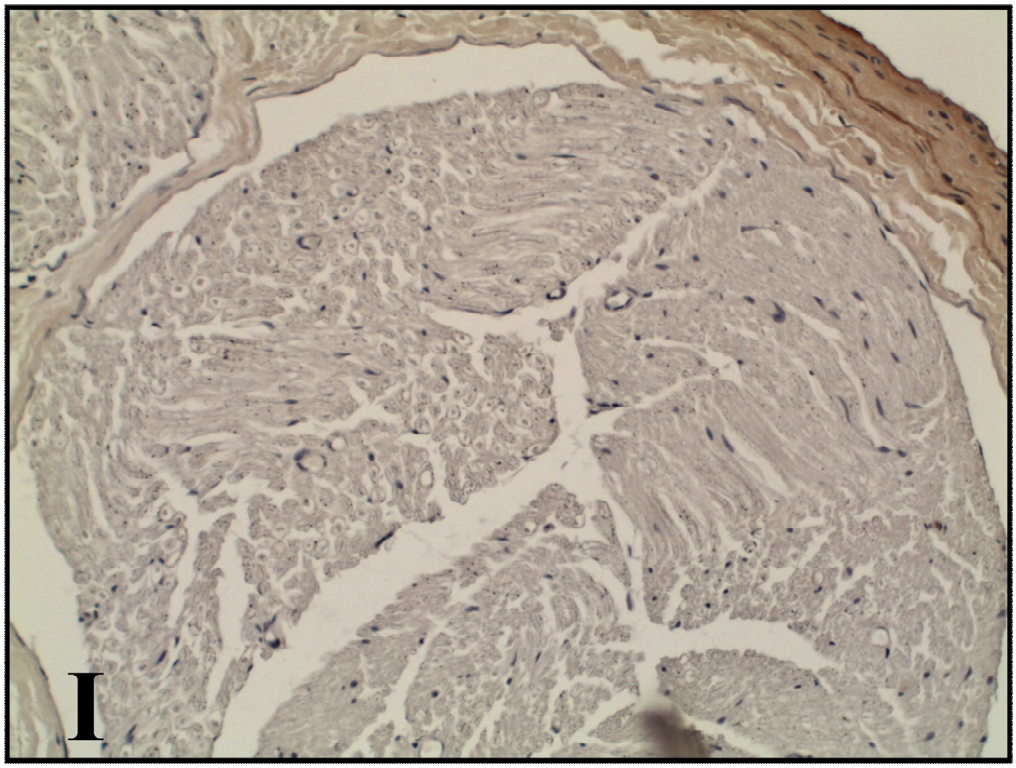
Resim 4.27: Salin grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde Bcl ekspresyonu görülmemektedir. Bcl immunohistokimya boyama; büyütme Cx20, Dx40.

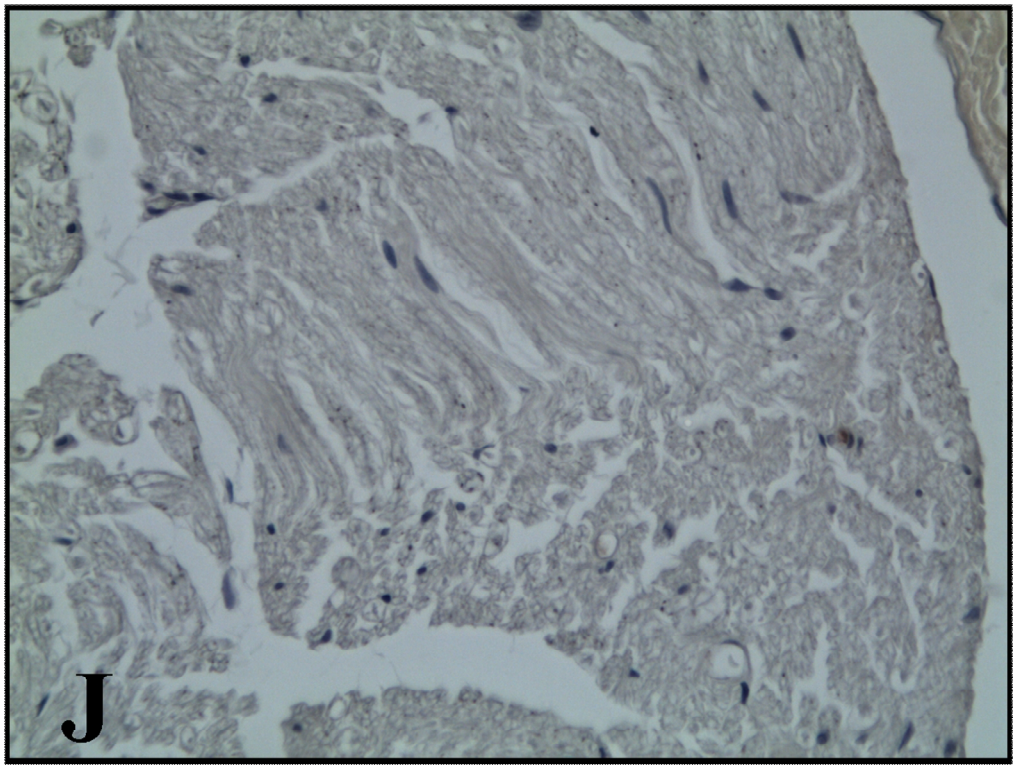


Resim 4.28: Alanil-glutamin solüsyonu 5 mL/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde Bcl ekspresyonu görülmemektedir. Bcl immunohistokimya boyama; büyütme Ex20, Fx40.

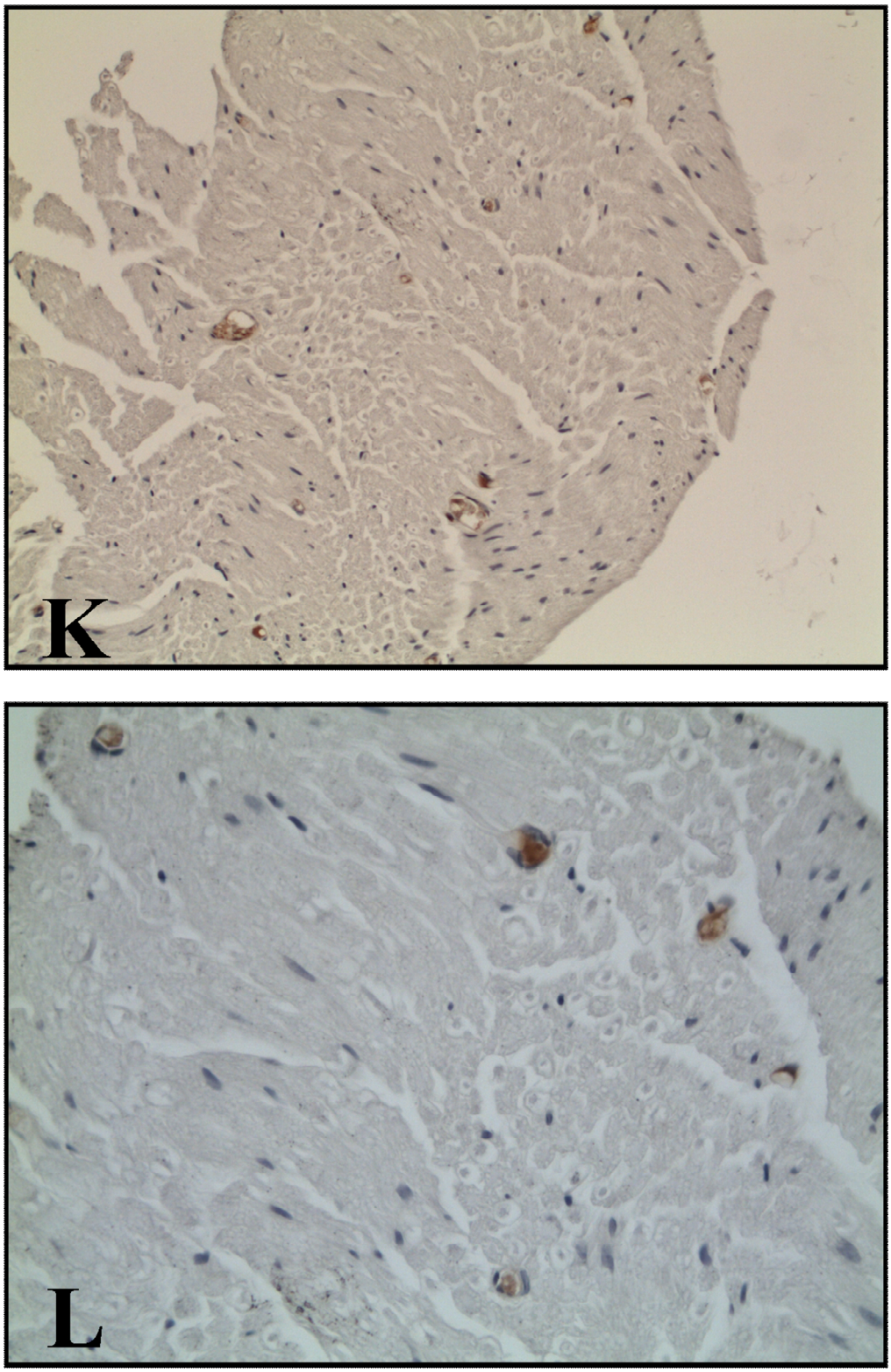


Resim 4.29: Alanil-glutamin solüsyonu 10 mL/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde Bcl ekspresyonu görülmemektedir. Bcl immunohistokimya boyama; büyütme Gx20, Hx40.

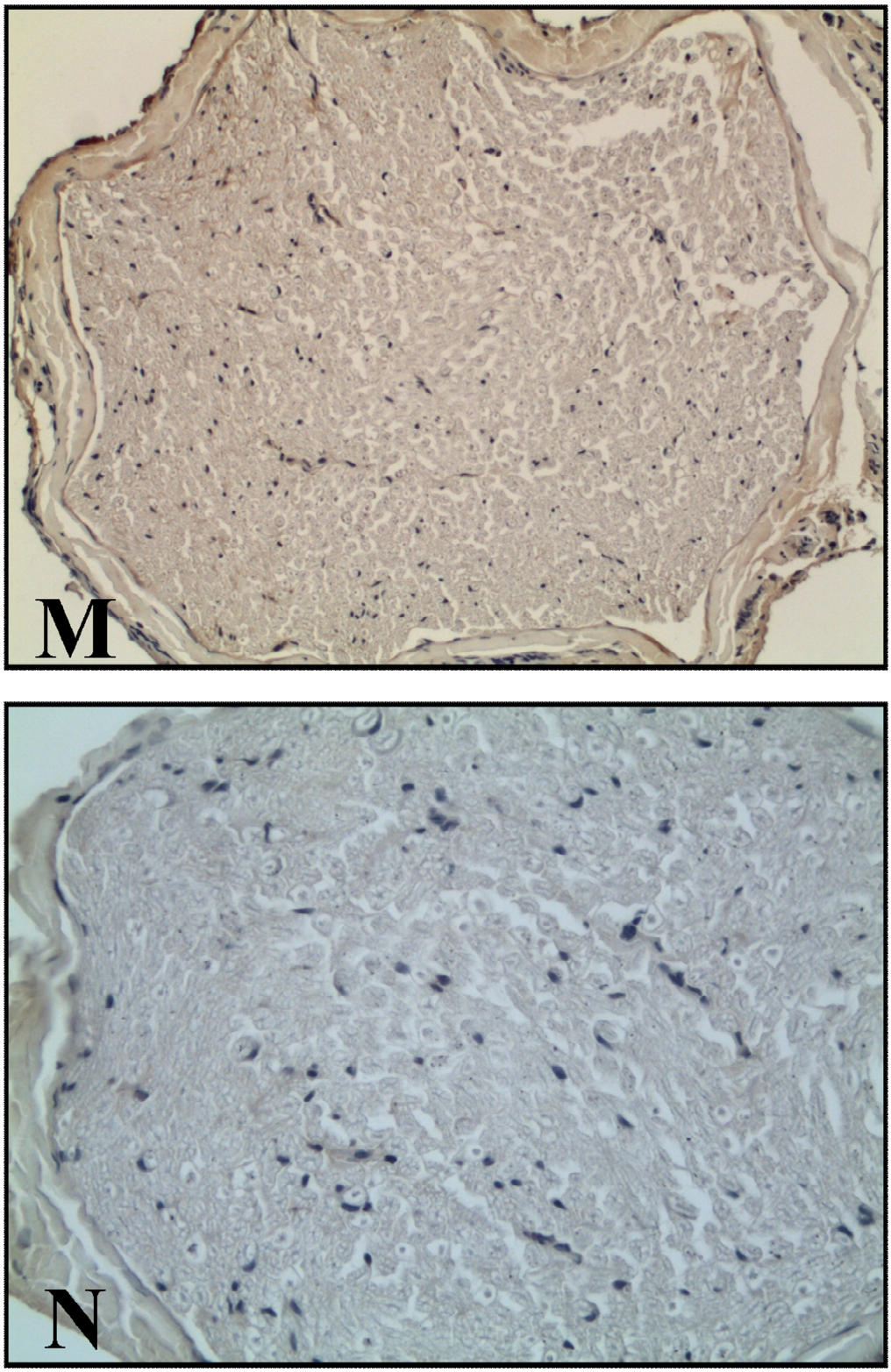




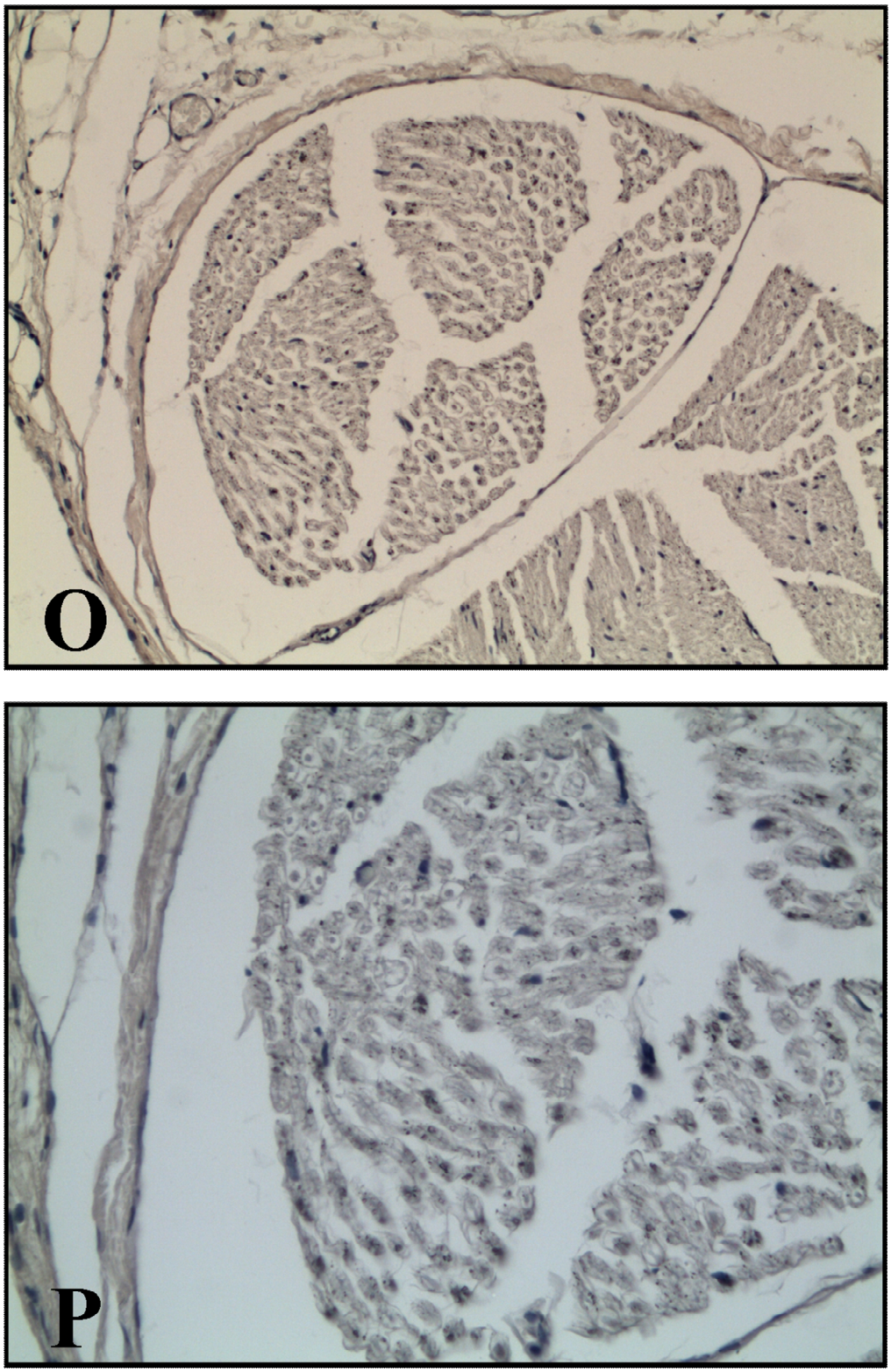
Resim 4.30: MESNA 300 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde Bcl ekspresyonu görülmemektedir. Bcl immunohistokimya boyama; büyütme Ix20, Jx40.



Resim 4.31: Mesna 600 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde Bcl ekspresyonu görülmemektedir. Bcl immunohistokimya boyama; büyütme Kx20, Lx40.



Resim 4.32: Oksitosin 40 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde Bcl ekspresyonu görülmemektedir. Bcl immunohistokimya boyama; büyütme Mx20, Nx40.



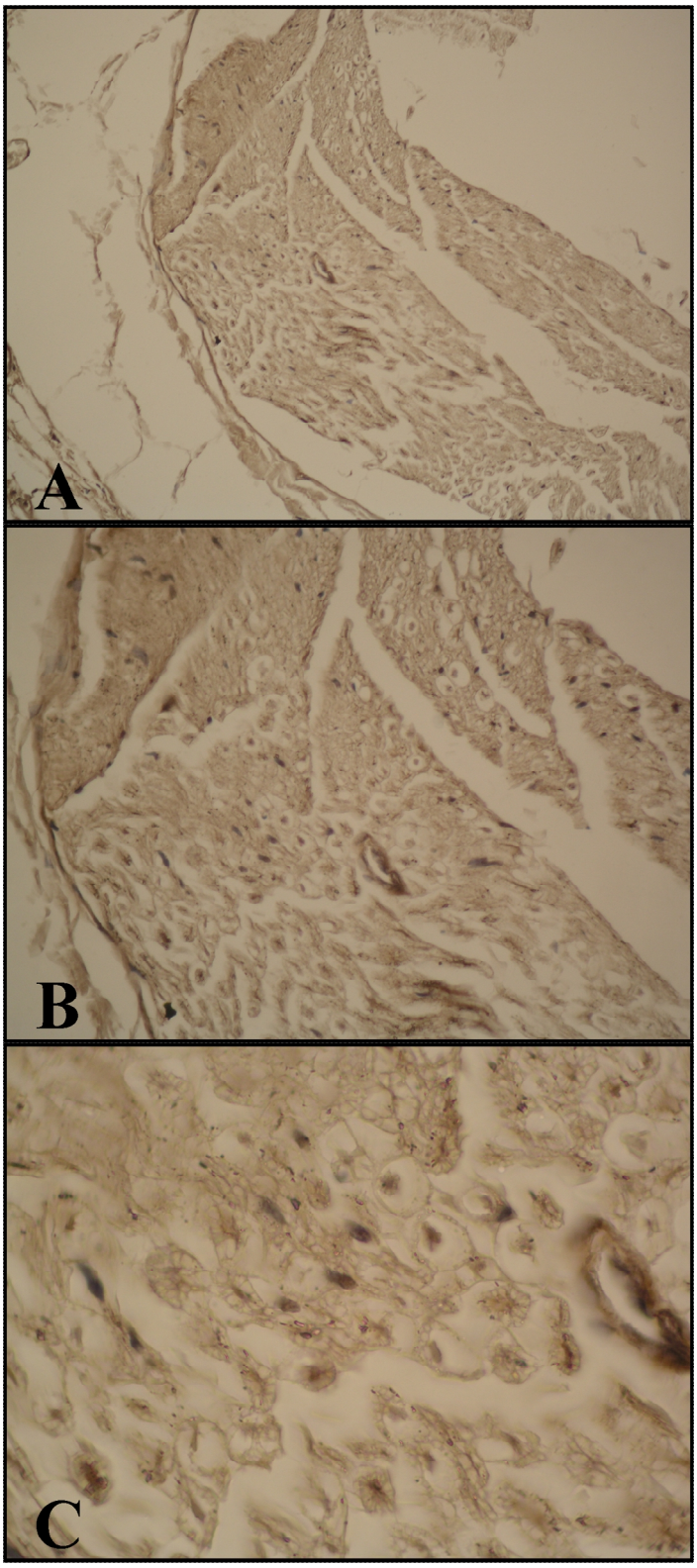
Resim 4.33: Oksitosin 80 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde Bcl ekspresyonu görülmemektedir. Bcl immunohistokimya boyama; büyütme Ox20, Px40.

	Bcl ekspresyonu (%)
Normal Grup (Naif)	0
Kontrol Grubu (1 mL/kg salin) (plasebo)	0
1 gr/kg (5 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	0
2 gr/kg (10 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	0
300 mg/kg MESNA	0
600 mg/kg MESNA	0
40 Ü/kg oksitosin	0
80 Ü/kg oksitosin	0

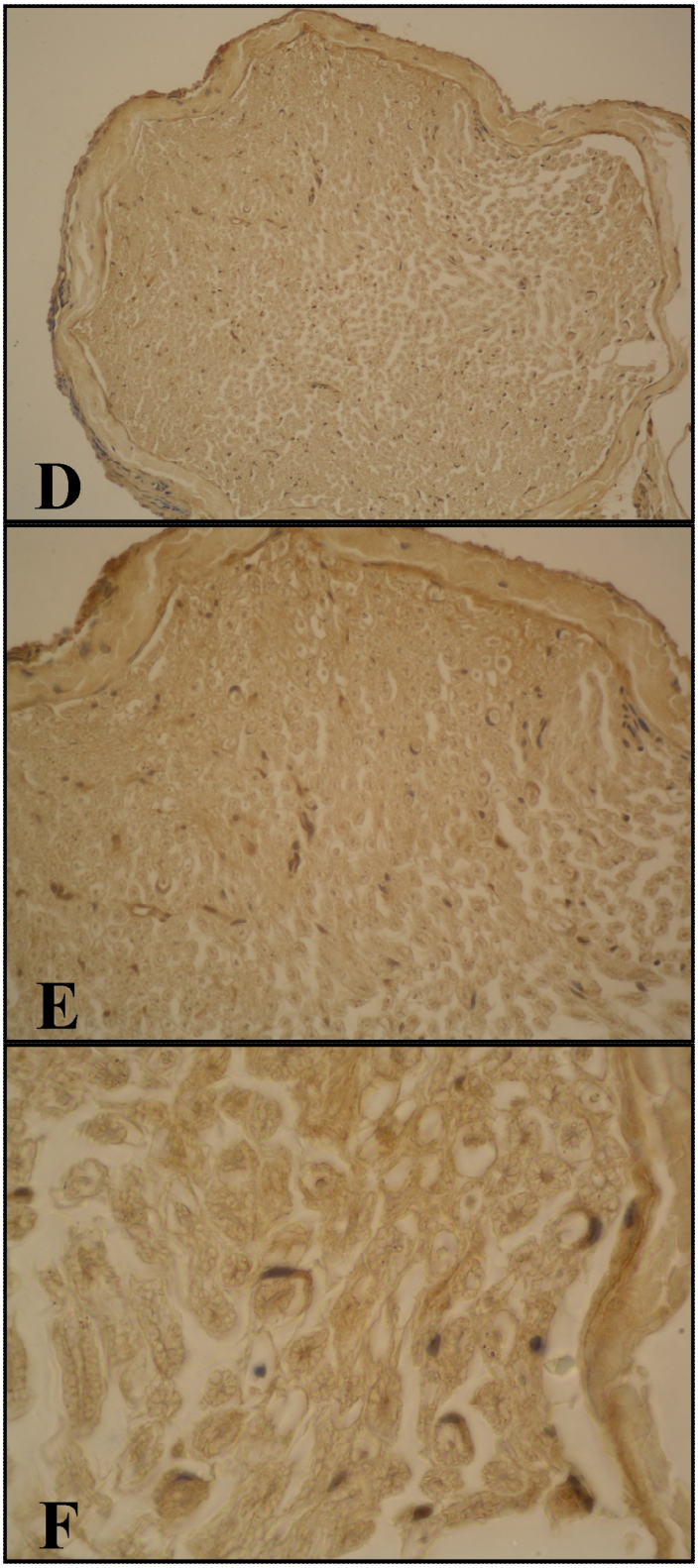
Tablo 4.7: Bcl ekspresyonunun karşılaştırılması

Tüm gruplar incelendiğinde bcl ekpresyonu gözlenmedi.

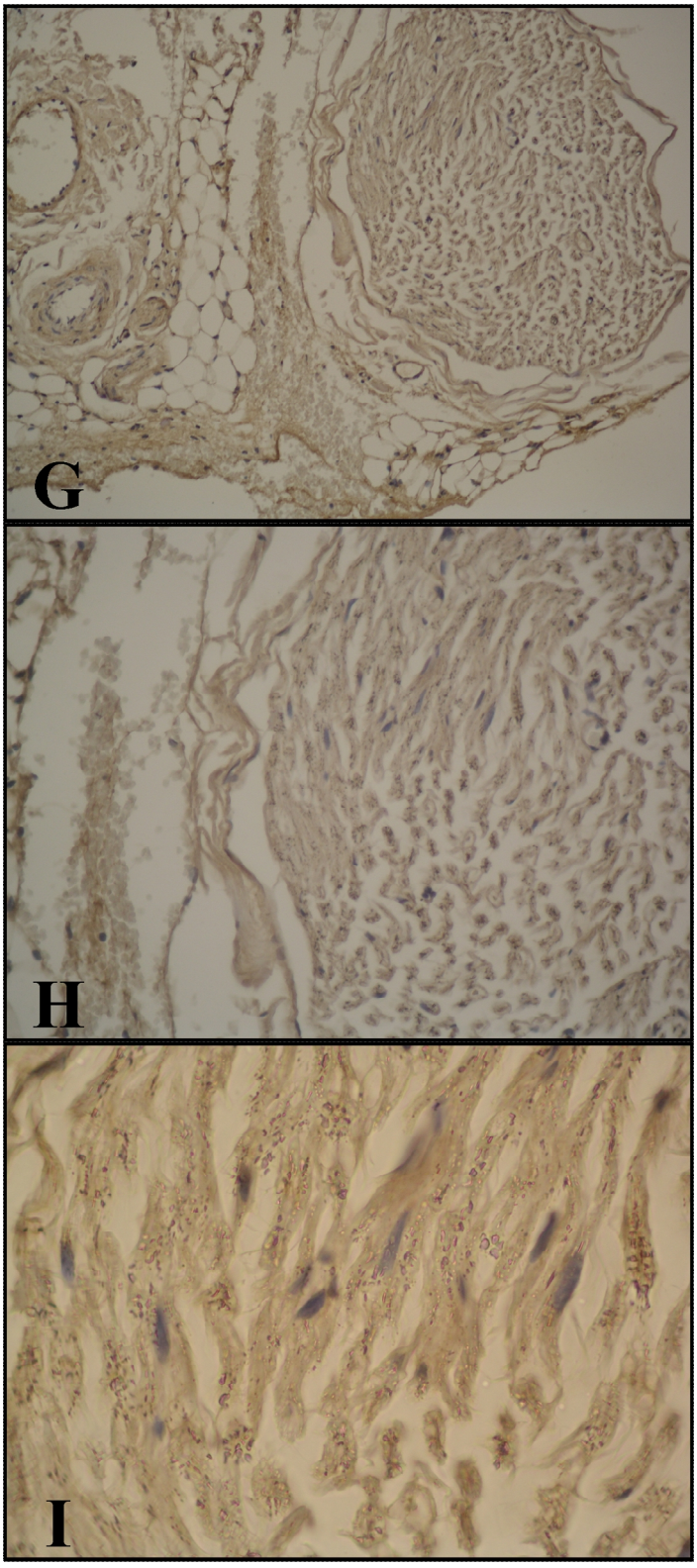
4.8 Siyatik sinirin KASPAZ 3 immunohistokimyası ile değerlendirilmesi



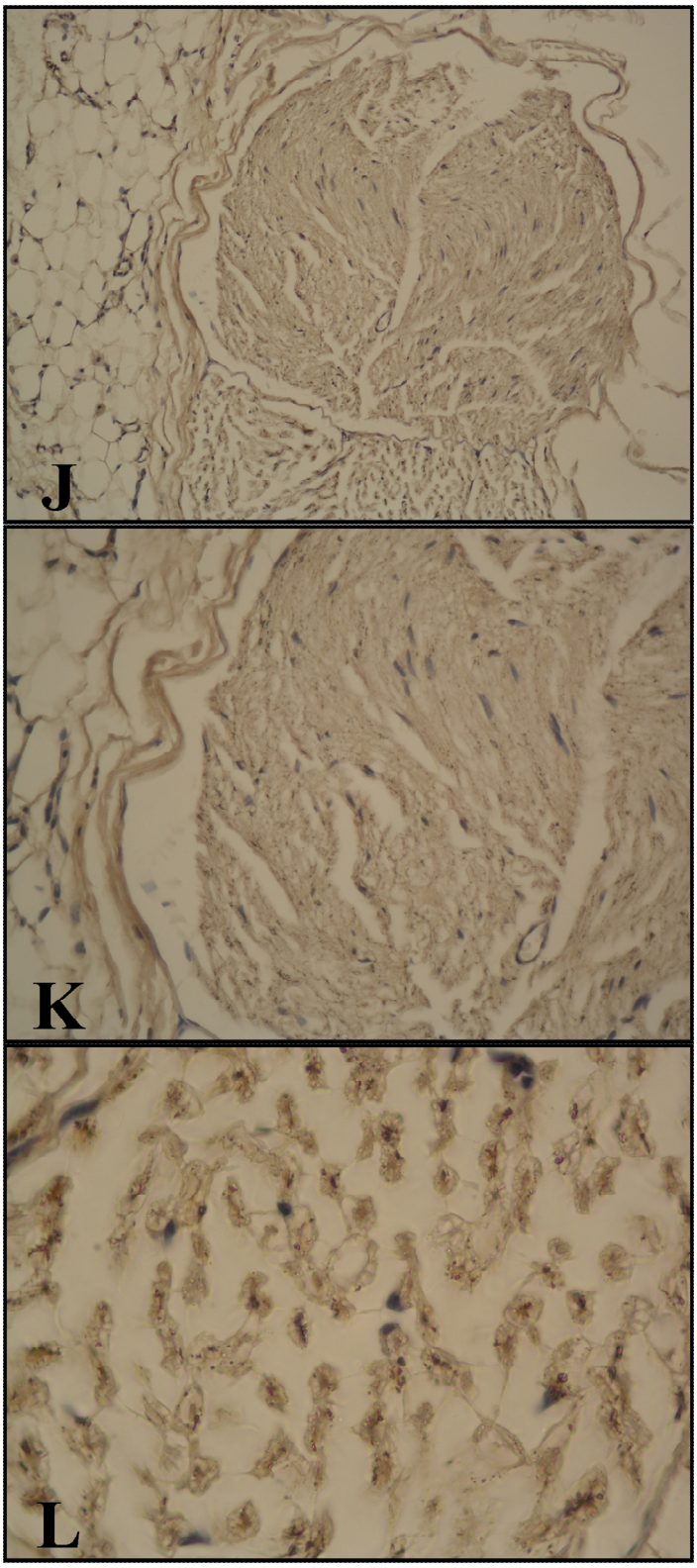
Resim 4.34: Normal gruba ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde KASPAZ 3 ekspresyonu. KASPAZ 3 immunohistokimya boyama; büyütme Ax20, Bx40, Cx100.



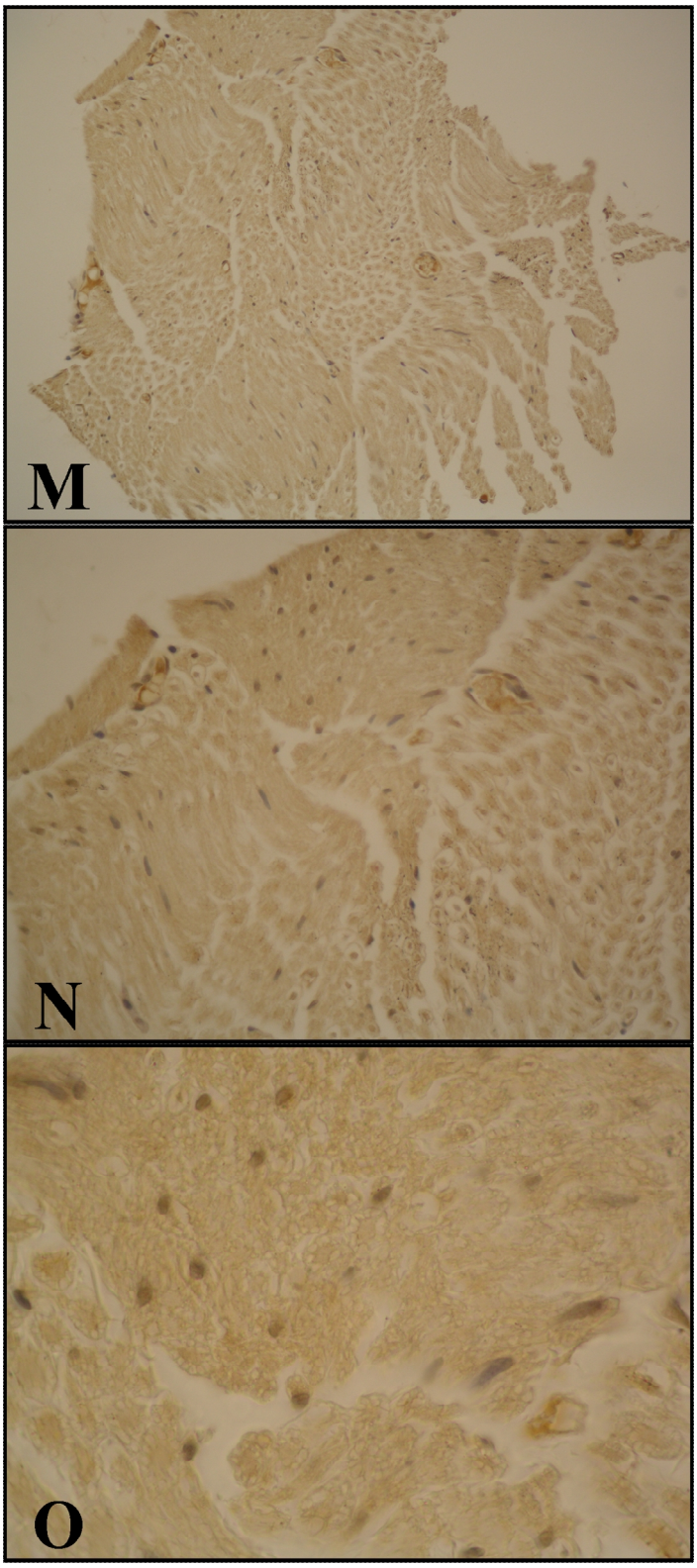
Resim 4.35: Salin grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde KASPAZ 3 ekspresyonu. KASPAZ 3 immunohistokimya boyama; büyütme Dx20, Ex40, Fx100.



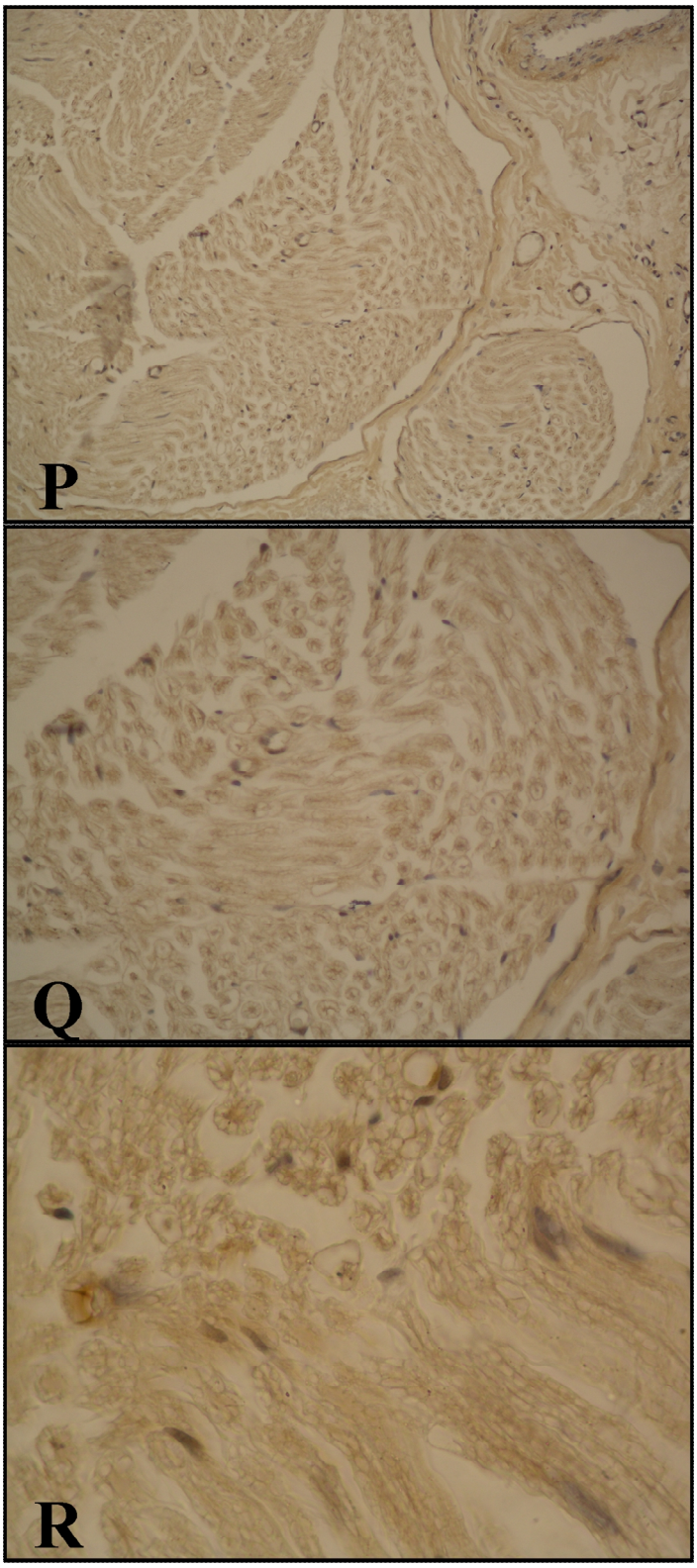
Resim 4.36: Alanil-glutamin solüsyonu 5 mL/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde KASPAZ 3 ekspresyonu. KASPAZ 3 immunohistokimya boyama; büyütme Gx20, Hx40, Ix100.



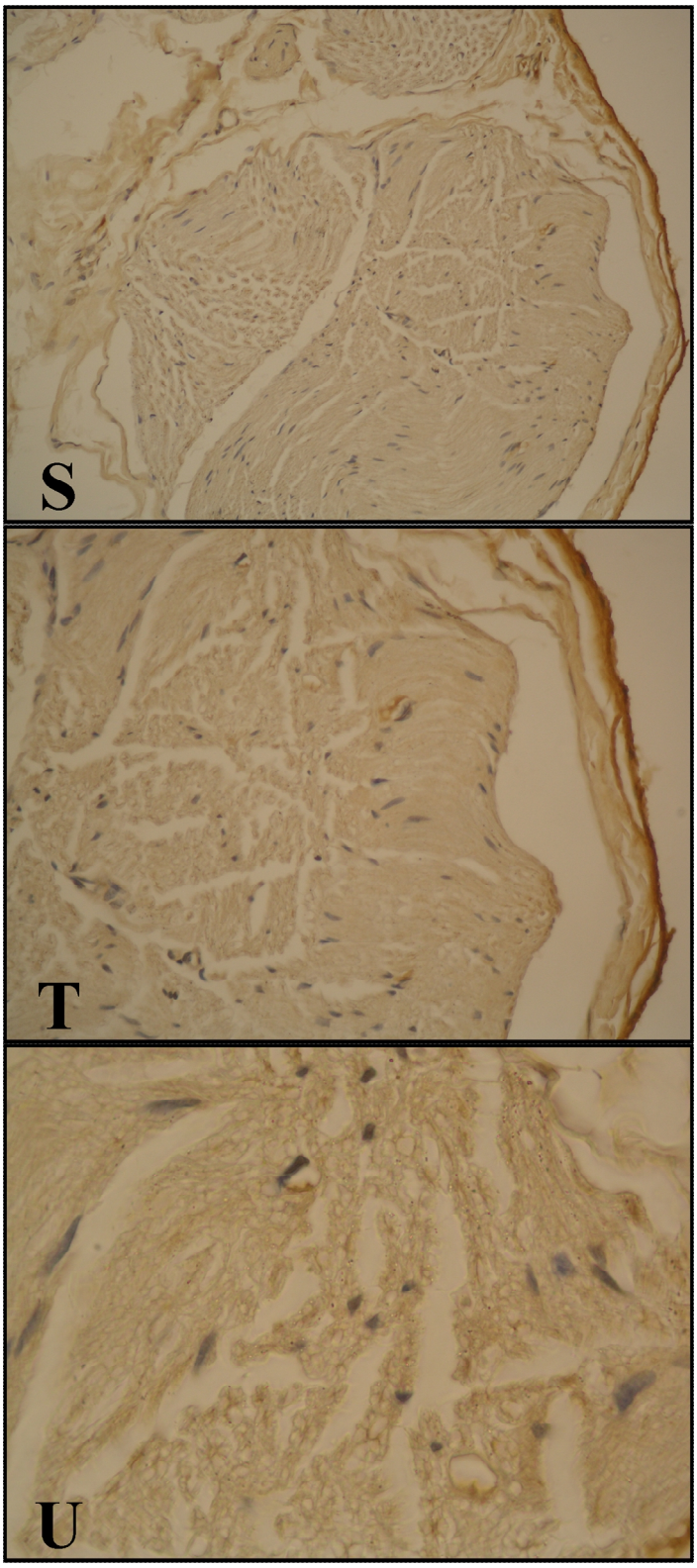
Resim 4.37: Alanil-glutamin solüsyonu 10 mL/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde KASPAZ 3 ekspresyonu. KASPAZ 3 immunohistokimya boyama; büyütme Jx20, Kx40, Lx100.



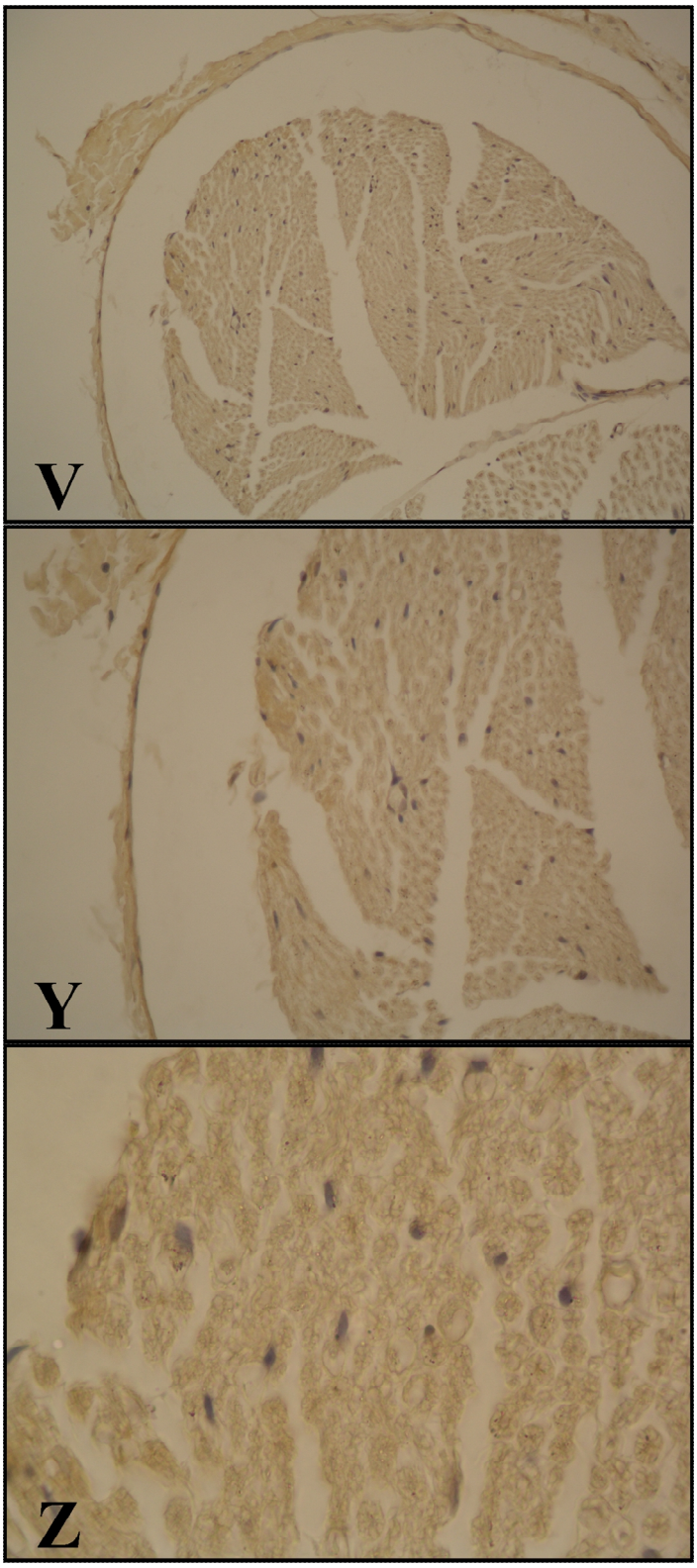
Resim 4.38: MESNA 300 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde KASPAZ 3 ekspresyonu. KASPAZ 3 immunohistokimya boyama; büyütme Mx20, Nx40, Ox100.



Resim 4.39: MESNA 600 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde KASPAZ 3 ekspresyonu. KASPAZ 3 immunohistokimya boyama; büyütme Px20, Qx40, Rx100.



Resim 4.40: Oksitosin 40 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde KASPAZ 3 ekspresyonu. KASPAZ 3 immunohistokimya boyama; büyütme Sx20, Tx40, Ux100.



Resim 4.41: Oksitosin 80 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde KASPAZ 3 ekspresyonu. KASPAZ 3 immunohistokimya boyama; büyütme Vx20, Yx40, Zx100.

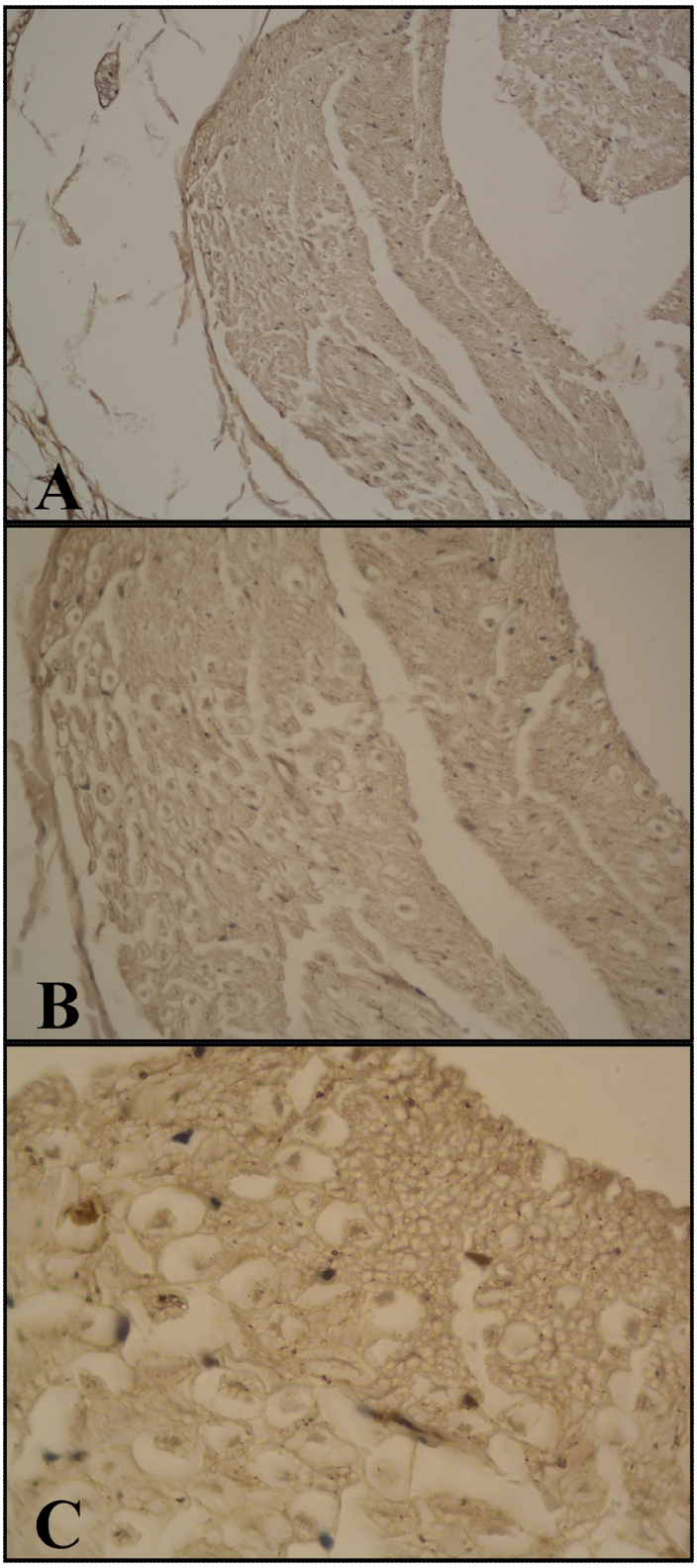
	KASPAZ 3 ekspresyonu (%)
Normal Grup (Naif)	10,5 ± 1,17
Kontrol Grubu (1 mL/kg salin) (plasebo)	387,66 ± 15,51
1 gr/kg (5 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	17,83 ± 2,21
2 gr/kg (10 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	12,83 ± 1,77
300 mg/kg MESNA	99,33 ± 7,75
600 mg/kg MESNA	81,66 ± 3,94
40 Ü/kg oksitosin	39 ± 3,07
80 Ü/kg oksitosin	22,16 ± 3,12

Tablo 4.8: Kaspaz 3 ekspresyonunun karşılaştırılması

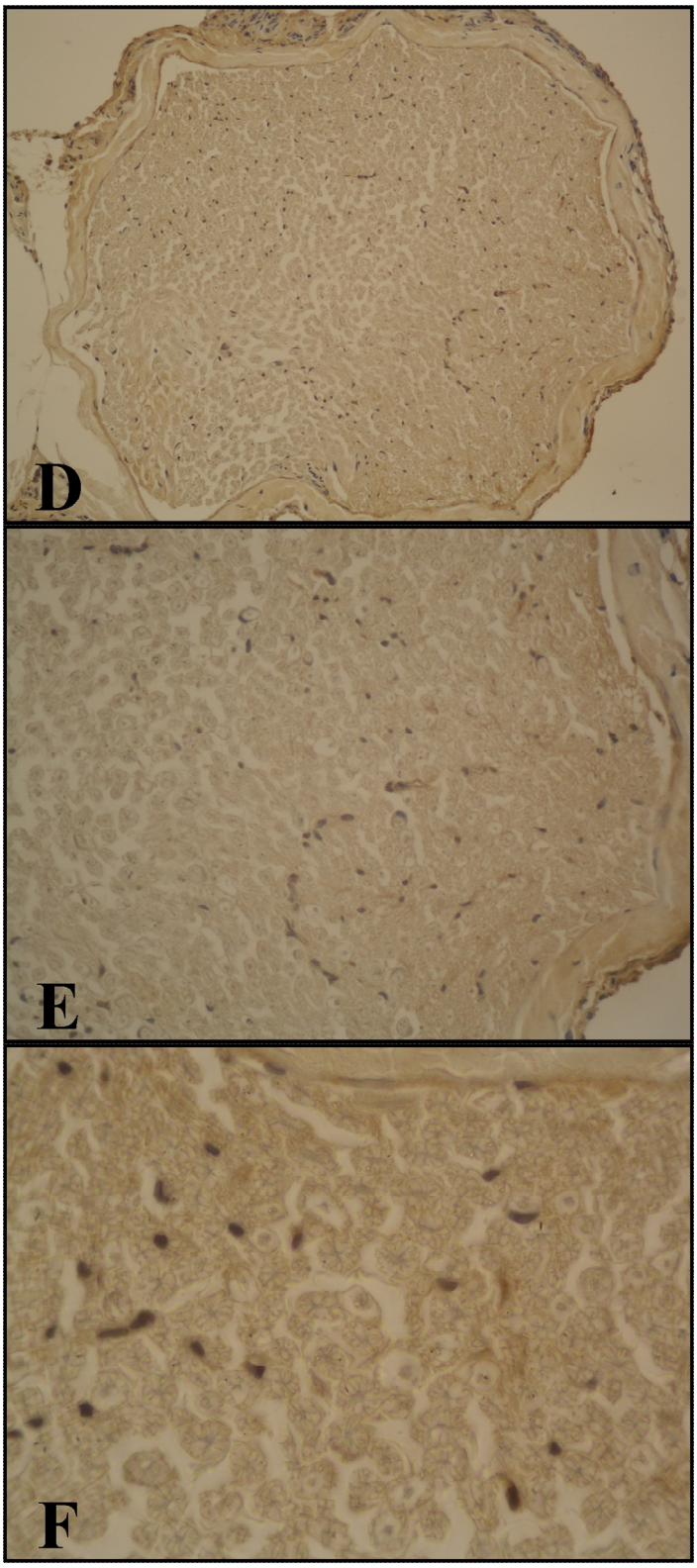
Normal sıçanlarla karşılaştırıldığında kontrol grubu sıçanlarda KASPAZ 3 ekspresyonunda anlamlı (p=0,000) artma izlendi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5 (p=0,000) ve 10 mL/kg (p=0,000) alanil-glutamin solüsyonu, 300 (p=0,000) ve 600 (p=0,000) mg/kg MESNA, 40 (p=0,000) ve 80 (p=0,000) Ü/kg oksitosin tedavisi verilen sıçanlarda KASPAZ 3 ekspresyonunda anlamlı azalma izlendi.

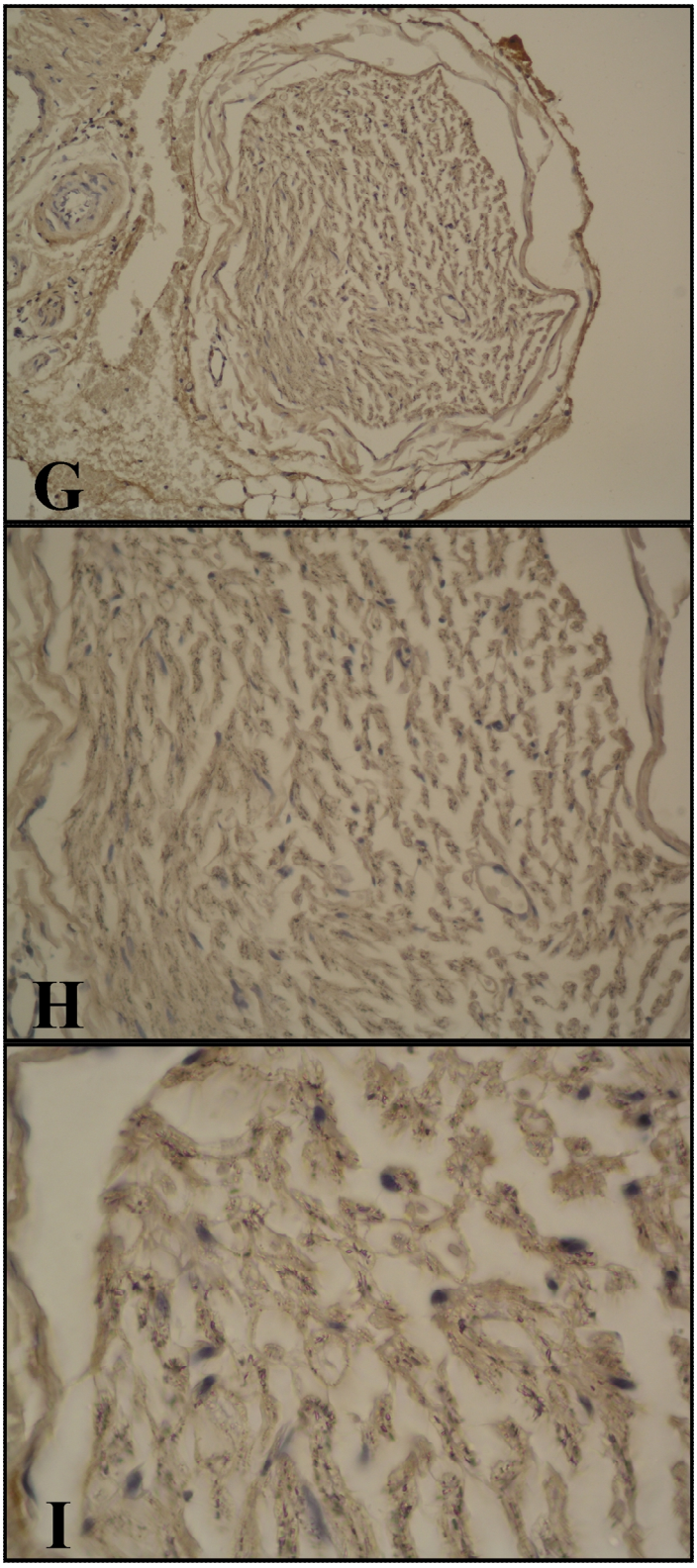
4.9 Siyatik sinirin KASPAZ 8 immunohistokimyası ile değerlendirilmesi



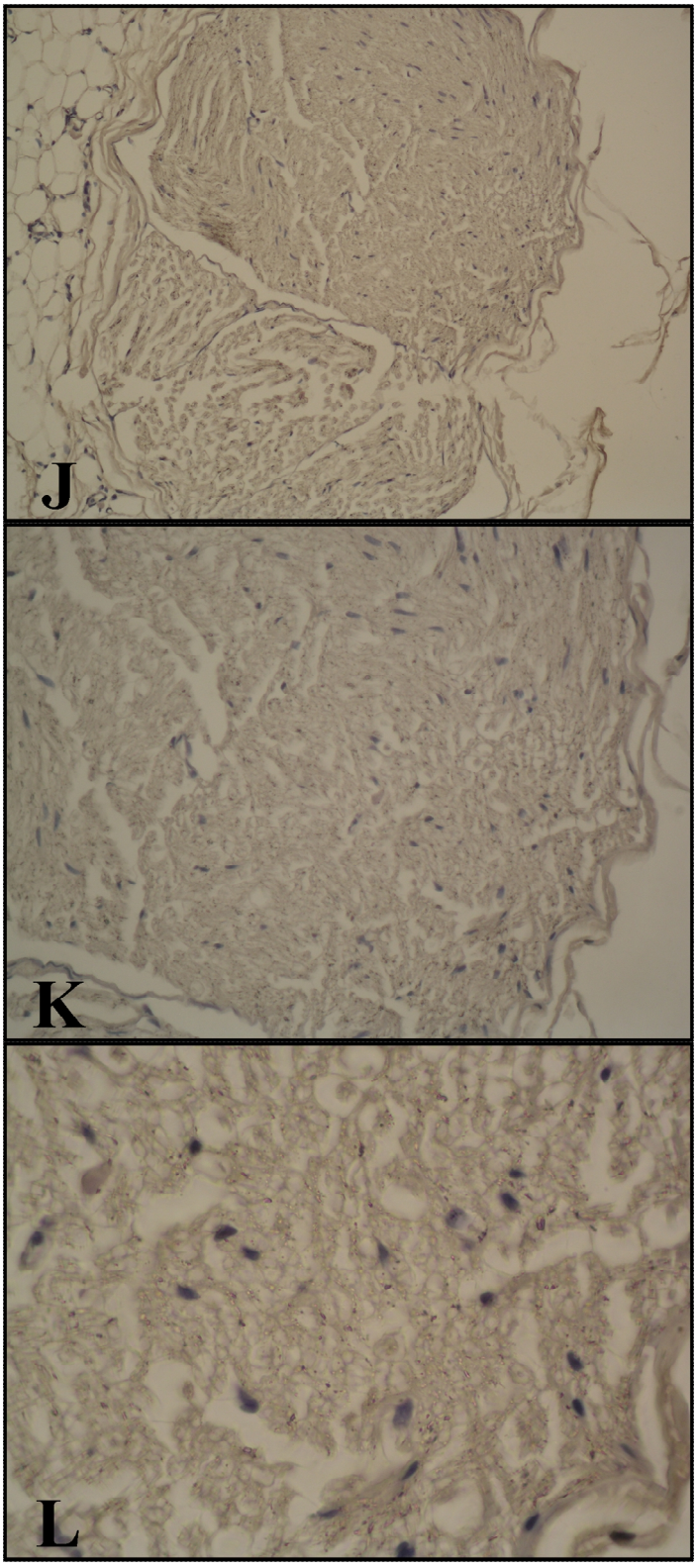
Resim 4.42: Normal gruba ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde KASPAZ 8 ekspresyonu. KASPAZ 8 immunohistokimya boyama; büyütme Ax20, Bx40, Cx100.



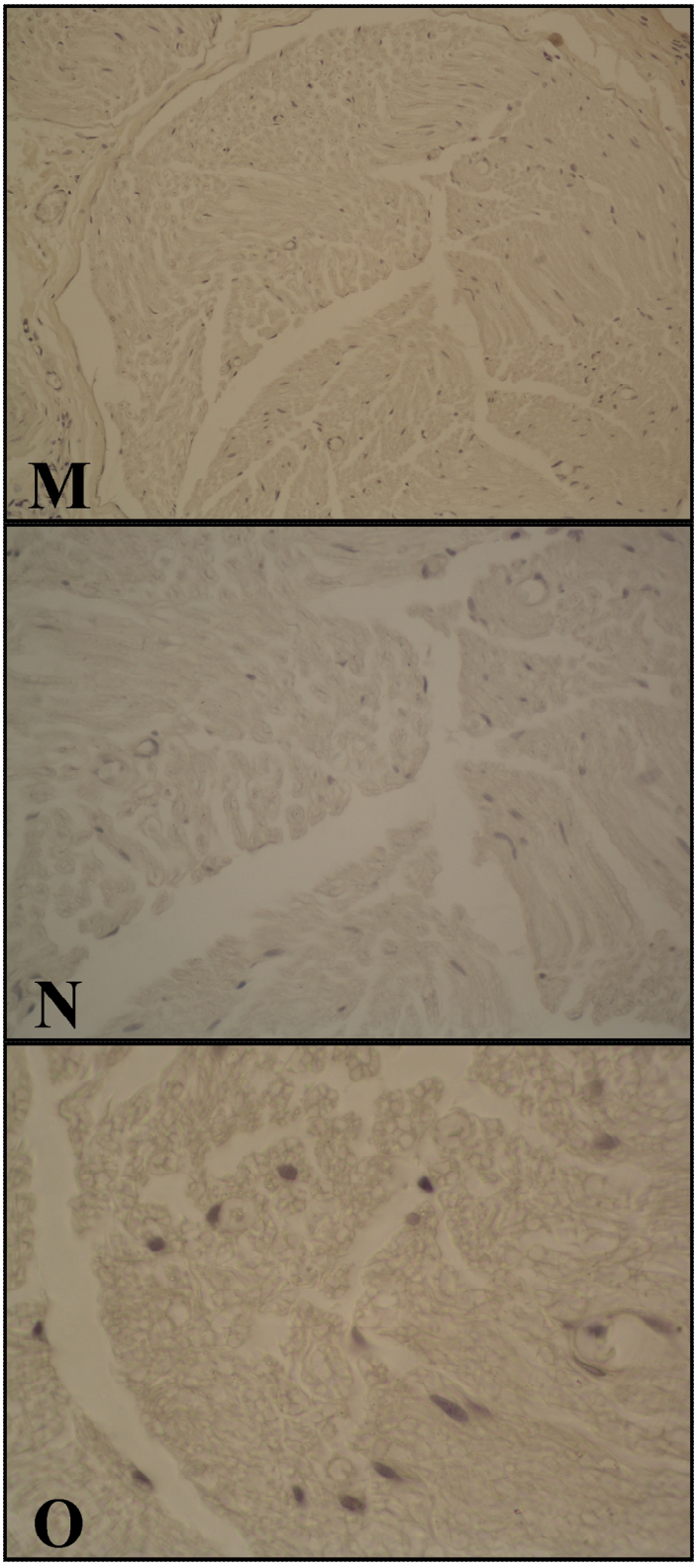
Resim 4.43: Salin grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde KASPAZ 8 ekspresyonu. KASPAZ 8 immunohistokimya boyama; büyütme Dx20, Ex40, Fx100.



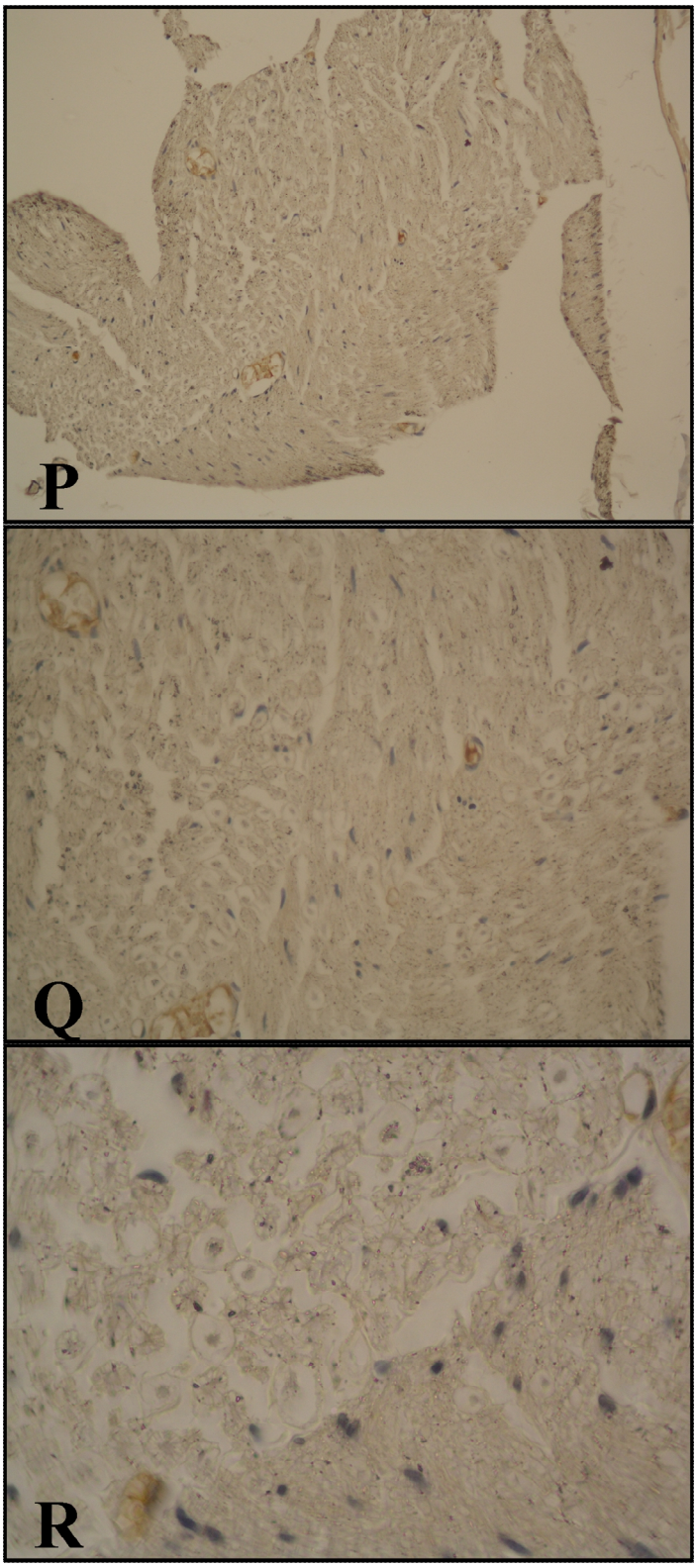
Resim 4.44: Alanil-glutamin solüsyonu 5 mL/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde KASPAZ 8 ekspresyonu. KASPAZ 8 immunohistokimya boyama; büyütme Gx20, Hx40, Ix100.



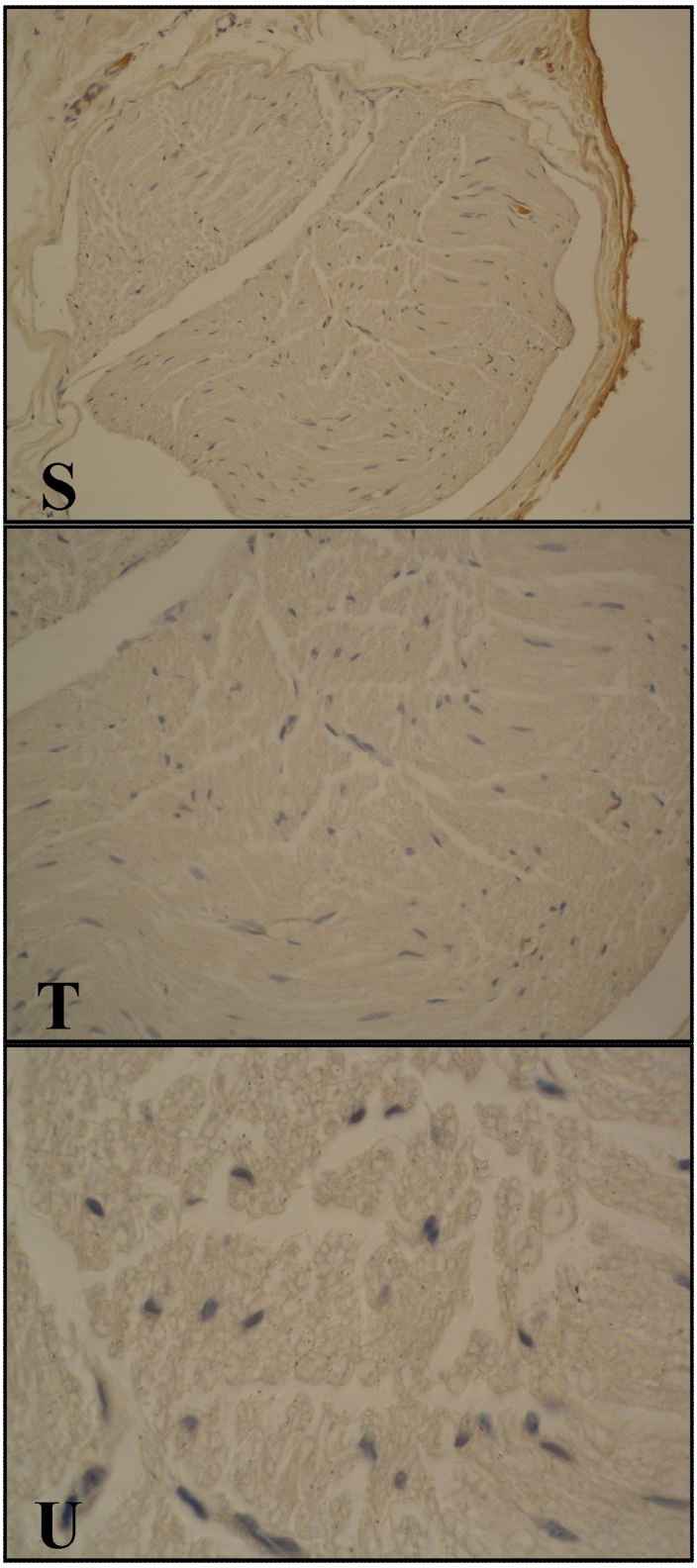
Resim 4.45: Alanil-glutamin solüsyonu 10 mL/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde KASPAZ 8 ekspresyonu. KASPAZ 8 immunohistokimya boyama; büyütme Jx20, Kx40, Lx100.



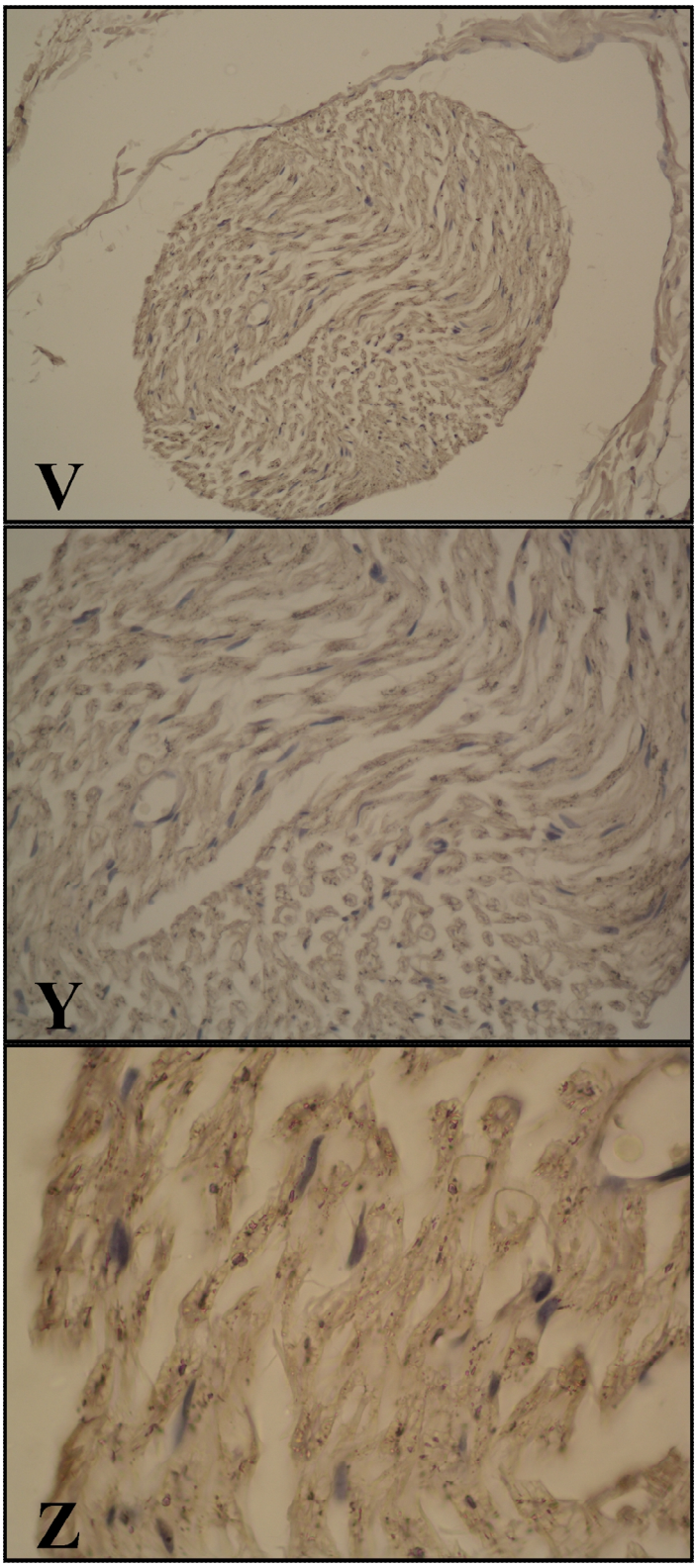
Resim 4.46: MESNA 300 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde KASPAZ 8 ekspresyonu. KASPAZ 8 immunohistokimya boyama; büyütme Mx20, Nx40, Ox100.



Resim 4.47: MESNA 600 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde KASPAZ 8 ekspresyonu. KASPAZ 8 immunohistokimya boyama; büyütme Px20, Qx40, Rx100.



Resim 4.48: Oksitosin 40 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde KASPAZ 8 ekspresyonu. KASPAZ 8 immunohistokimya boyama; büyütme Sx20, Tx40, Ux100.



Resim 4.49: Oksitosin 80 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde KASPAZ 8 ekspresyonu. KASPAZ 8 immunohistokimya boyama; büyütme Vx20, Yx40, Zx100.

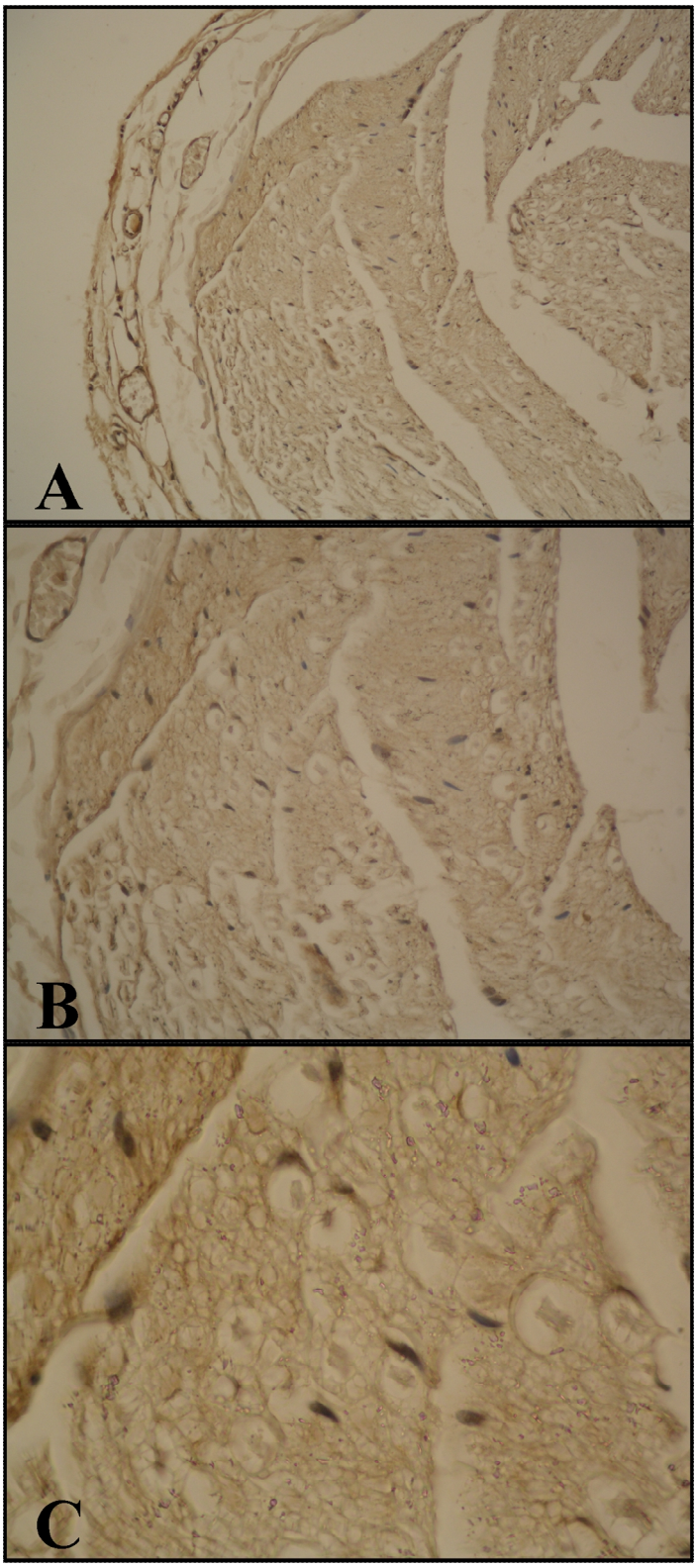
	KASPAZ 8 ekspresyonu (%)
Normal Grup	28,5 ± 2,21
Kontrol Grubu (1 mL/kg salin)	297,16 ± 8,21
1 gr/kg (5 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	34,5 ± 3,37
2 gr/kg (10 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	32,8 ± 1,81
300 mg/kg MESNA	78,5 ± 3,98
600 mg/kg MESNA	39,1 ± 3,91
40 Ü/kg oksitosin	42 ± 3,26
80 Ü/kg oksitosin	33,6 ± 3,72

Tablo 4.9: Kaspaz 8 ekspresyonunun karşılaştırılması

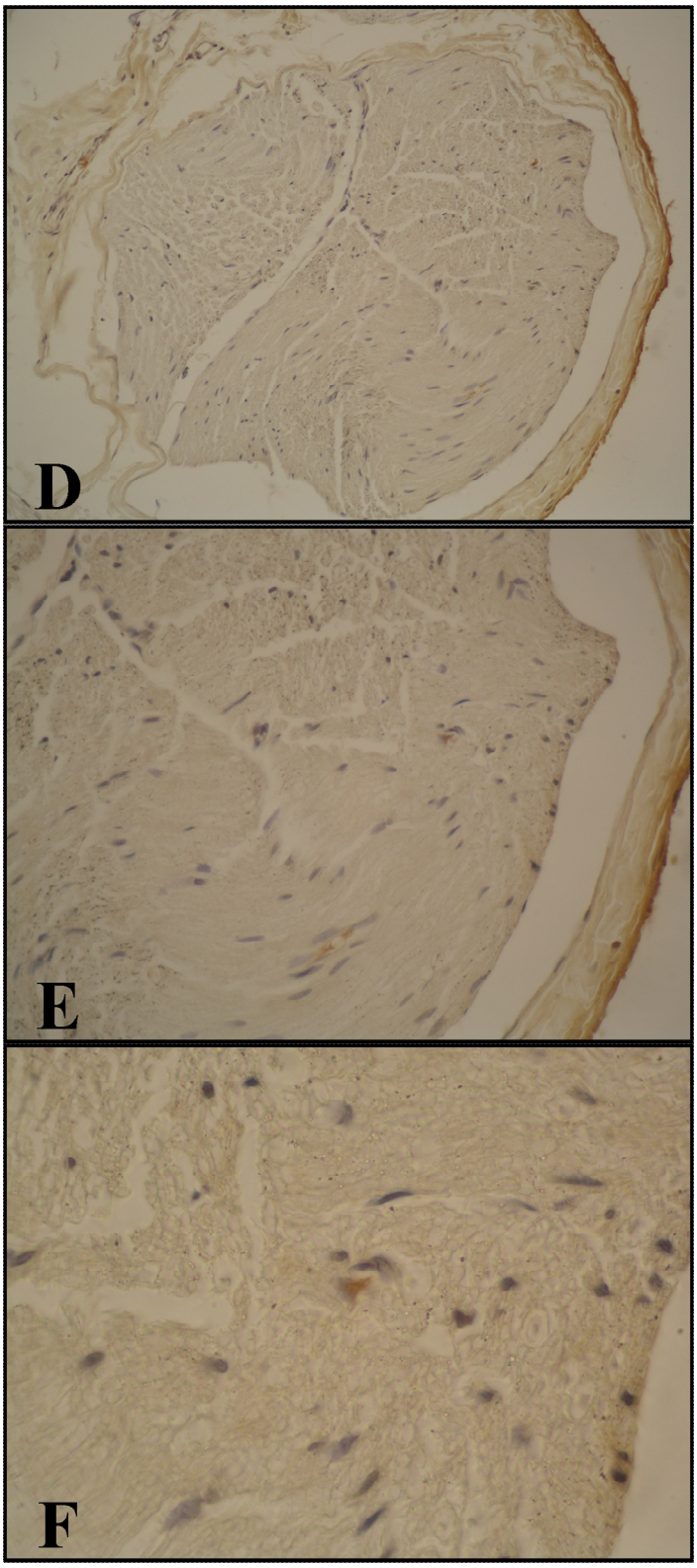
Normal sıçanlarla karşılaştırıldığında kontrol grubu sıçanlarda KASPAZ 8 ekspresyonunda anlamlı (p=0,000) artma izlendi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5 (p=0,000) ve 10 mL/kg (p=0,000) alanil-glutamin solüsyonu, 300 (p=0,000) ve 600 (p=0,000) mg/kg MESNA, 40 (p=0,000) ve 80 (p=0,000) Ü/kg oksitosin tedavisi verilen sıçanlarda KASPAZ 8 ekspresyonunda anlamlı azalma izlendi.

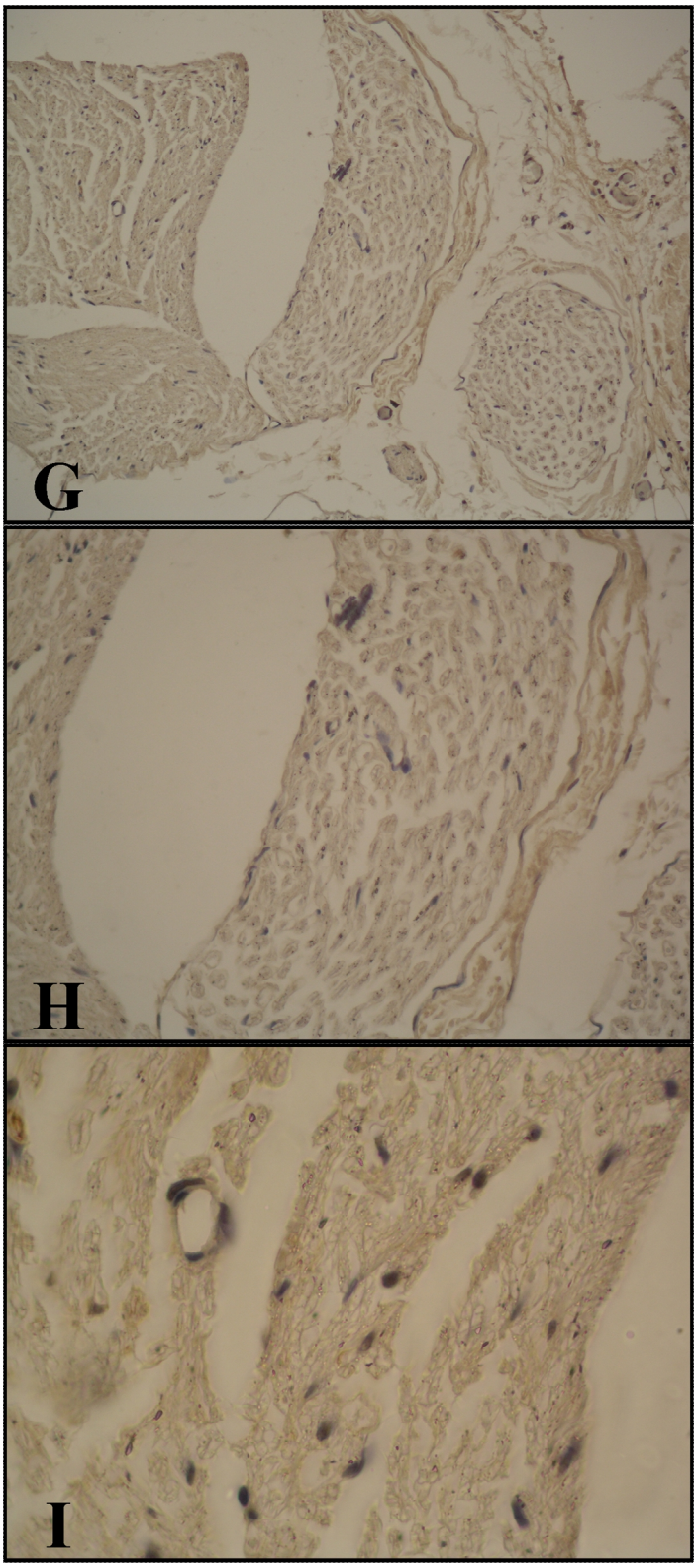
4.10 Siyatik sinirin NGF immunohistokimyası ile değerlendirilmesi



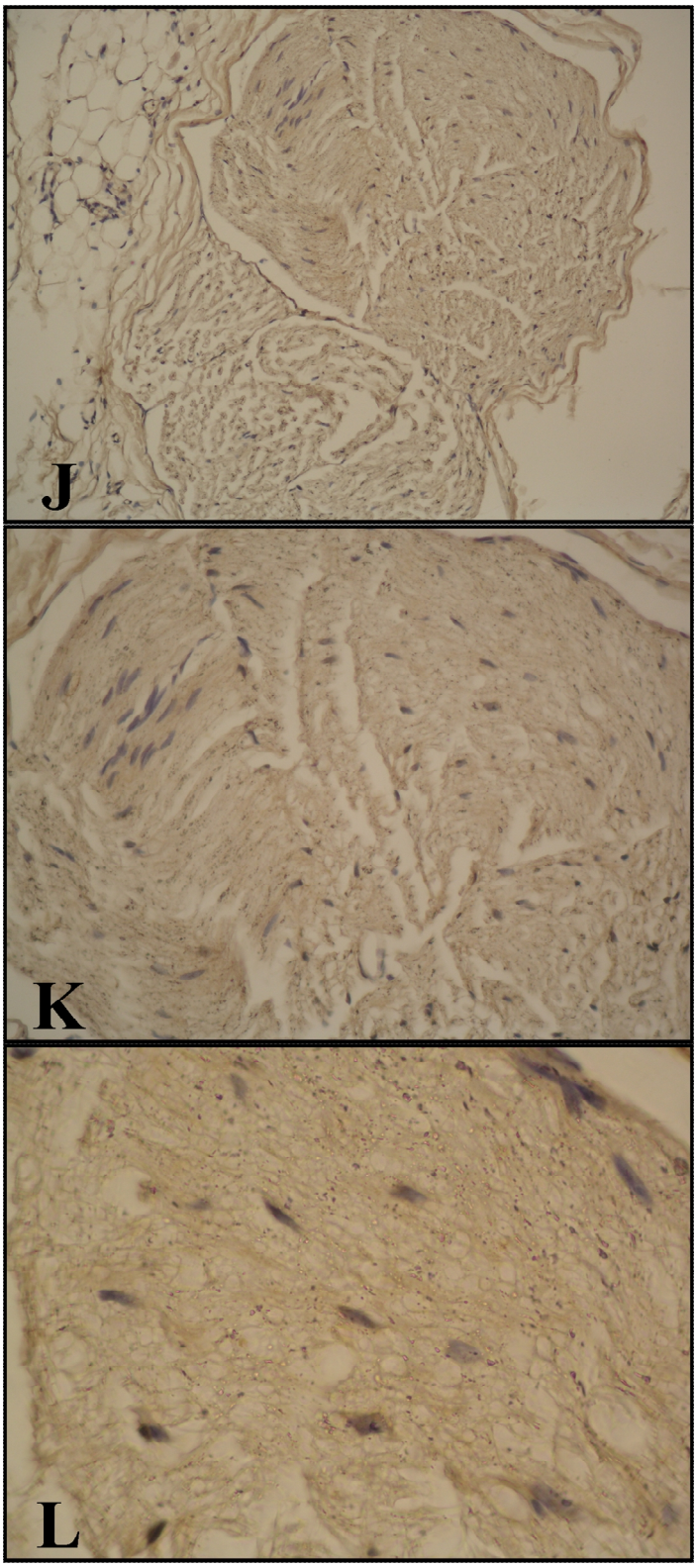
Resim 4.50: Normal gruba ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde NGF ekspresyonu. NGF immunohistokimya boyama; büyütme Ax20, Bx40, Cx100.



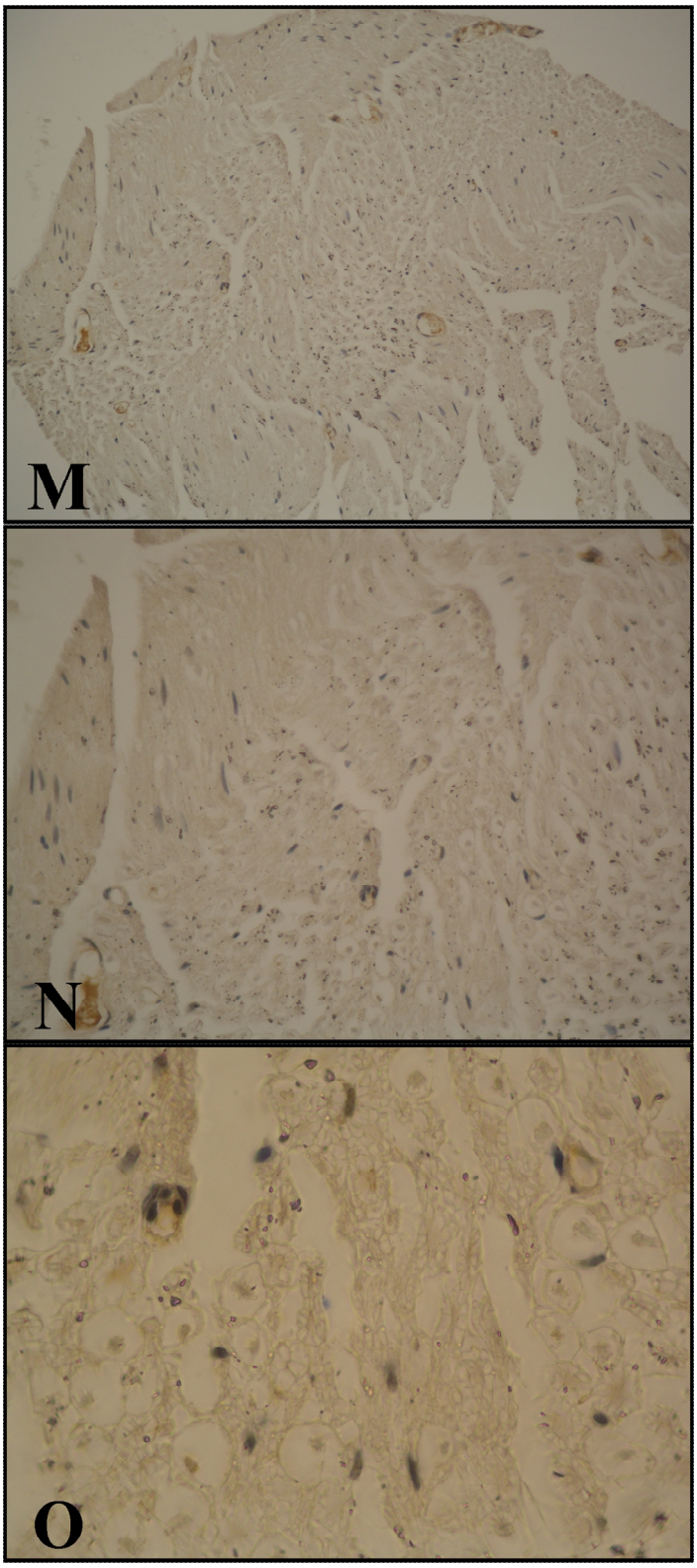
Resim 4.51: Salin grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde NGF ekspresyonu. NGF immunohistokimya boyama; büyütme Dx20, Ex40, Fx100.



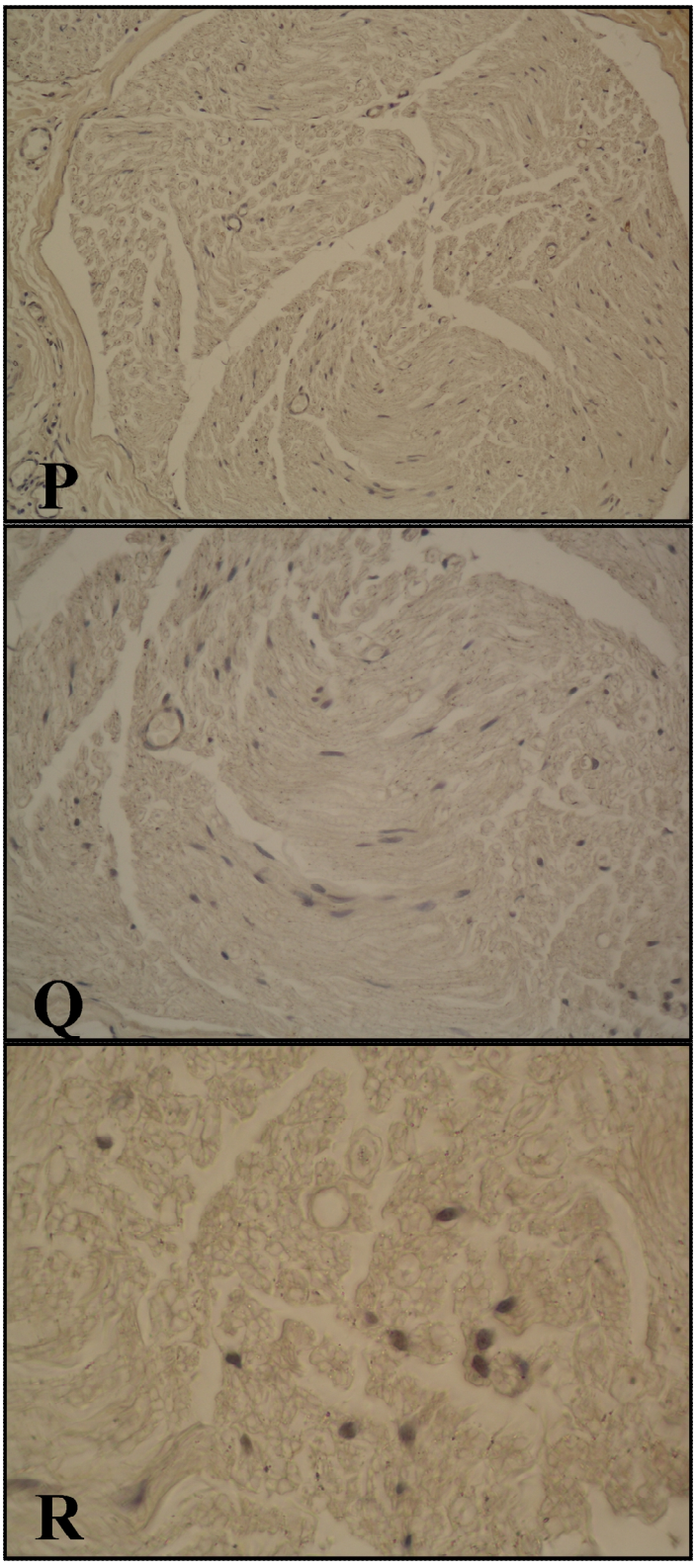
Resim 4.52: Alanil-glutamin solüsyonu 5 mL/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde NGF ekspresyonu. NGF immunohistokimya boyama; büyütme Gx20, Hx40, Ix100.



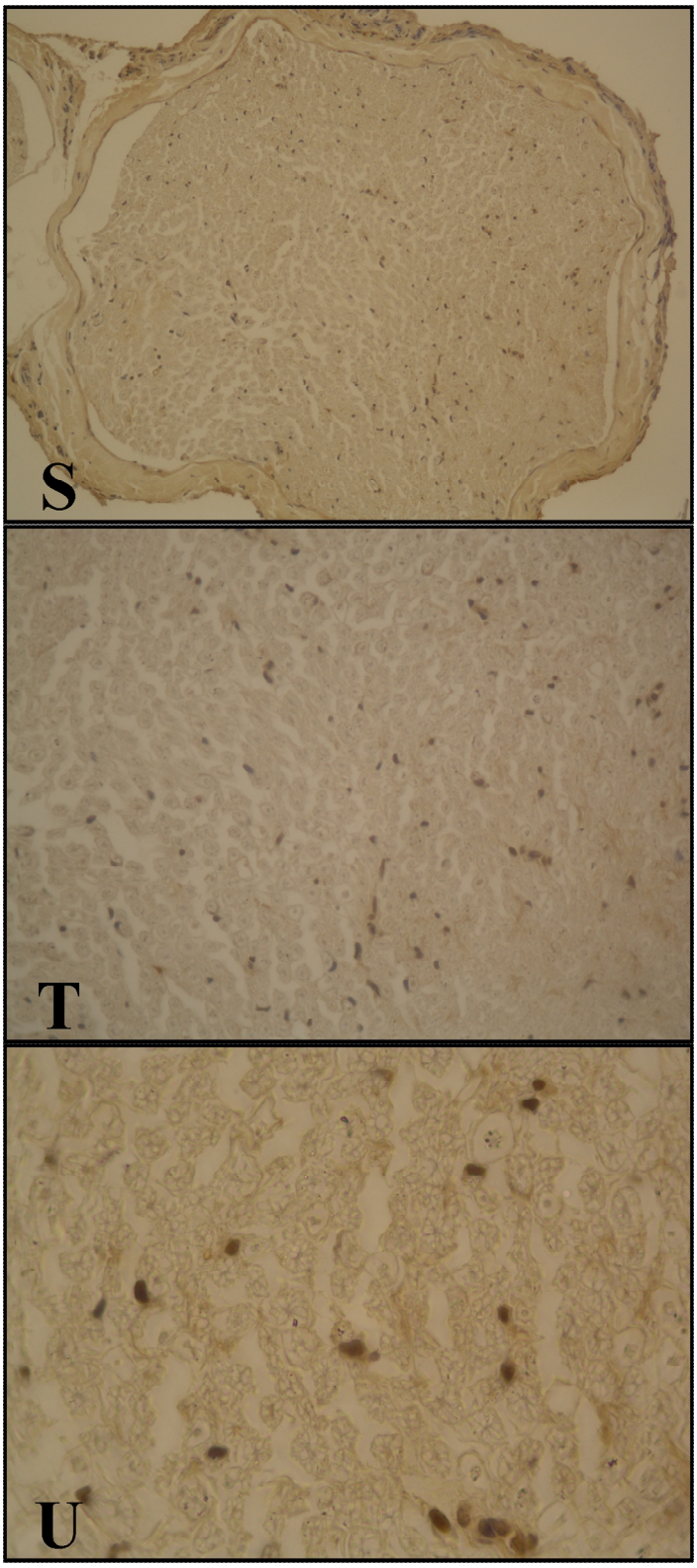
Resim 4.53: Alanil-glutamin solüsyonu 10 mL/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde NGF ekspresyonu. NGF immunohistokimya boyama; büyütme Jx20, Kx40, Lx100.



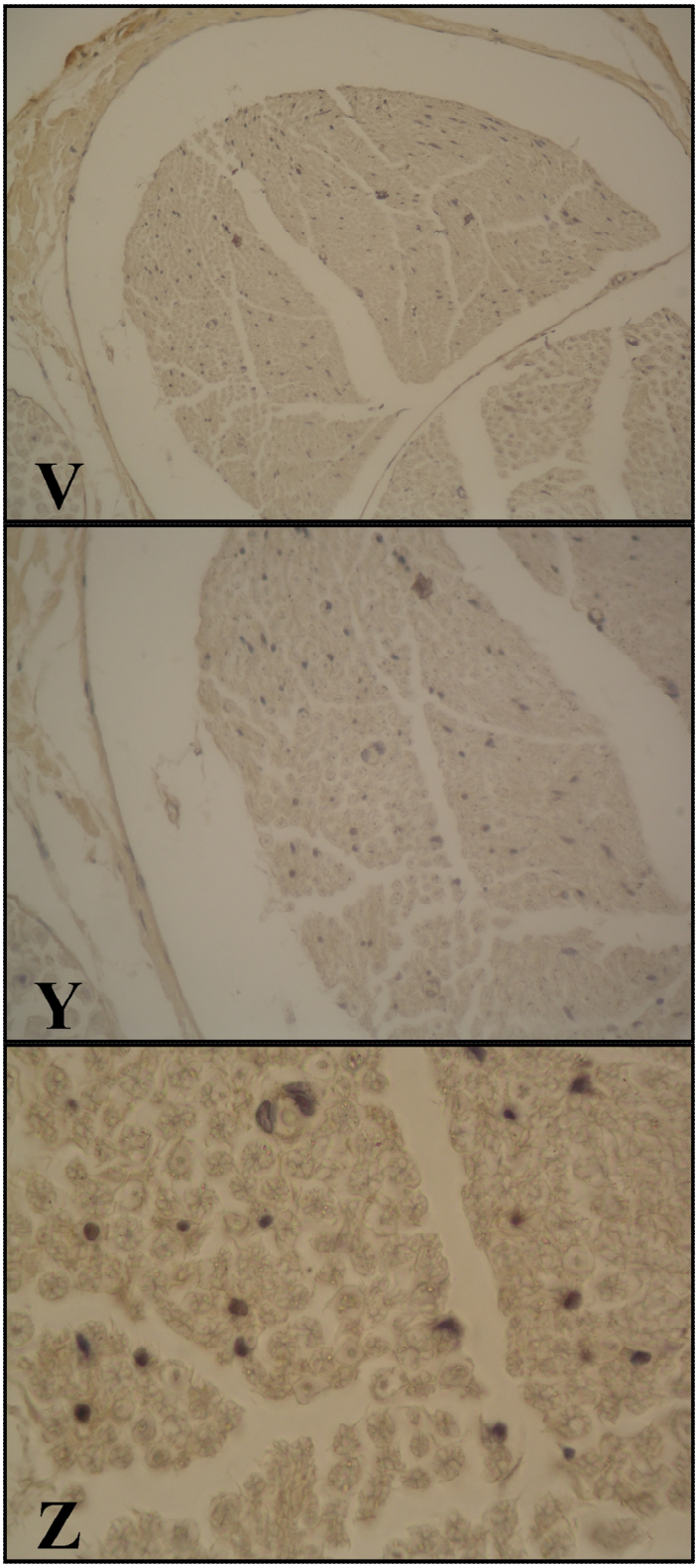
Resim 4.54: MESNA 300 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde NGF ekspresyonu. NGF immunohistokimya boyama; büyütme Mx20, Nx40, Ox100.



Resim 4.55: MESNA 600 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde NGF ekspresyonu. NGF immunohistokimya boyama; büyütme Px20, Qx40, Rx100.



Resim 4.56: Oksitosin 40 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde NGF ekspresyonu. NGF immunohistokimya boyama; büyütme Sx20, Tx40, Ux100.



Resim 4.57: Oksitosin 80 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde NGF ekspresyonu. NGF immunohistokimya boyama; büyütme Vx20, Yx40, Zx100.

	NGF ekspresyonu (%)
Normal Grup	78,83 ± 3,32
Kontrol Grubu (1 mL/kg salin)	31,5 ± 3,18
1 gr/kg (5 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	56 ± 3,39
2 gr/kg (10 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	76,83 ± 4,77
300 mg/kg MESNA	53,16 ± 3,53
600 mg/kg MESNA	100,33 ± 6,99
40 Ü/kg oksitosin	98,16 ± 4,20
80 Ü/kg oksitosin	99,33 ± 8,21

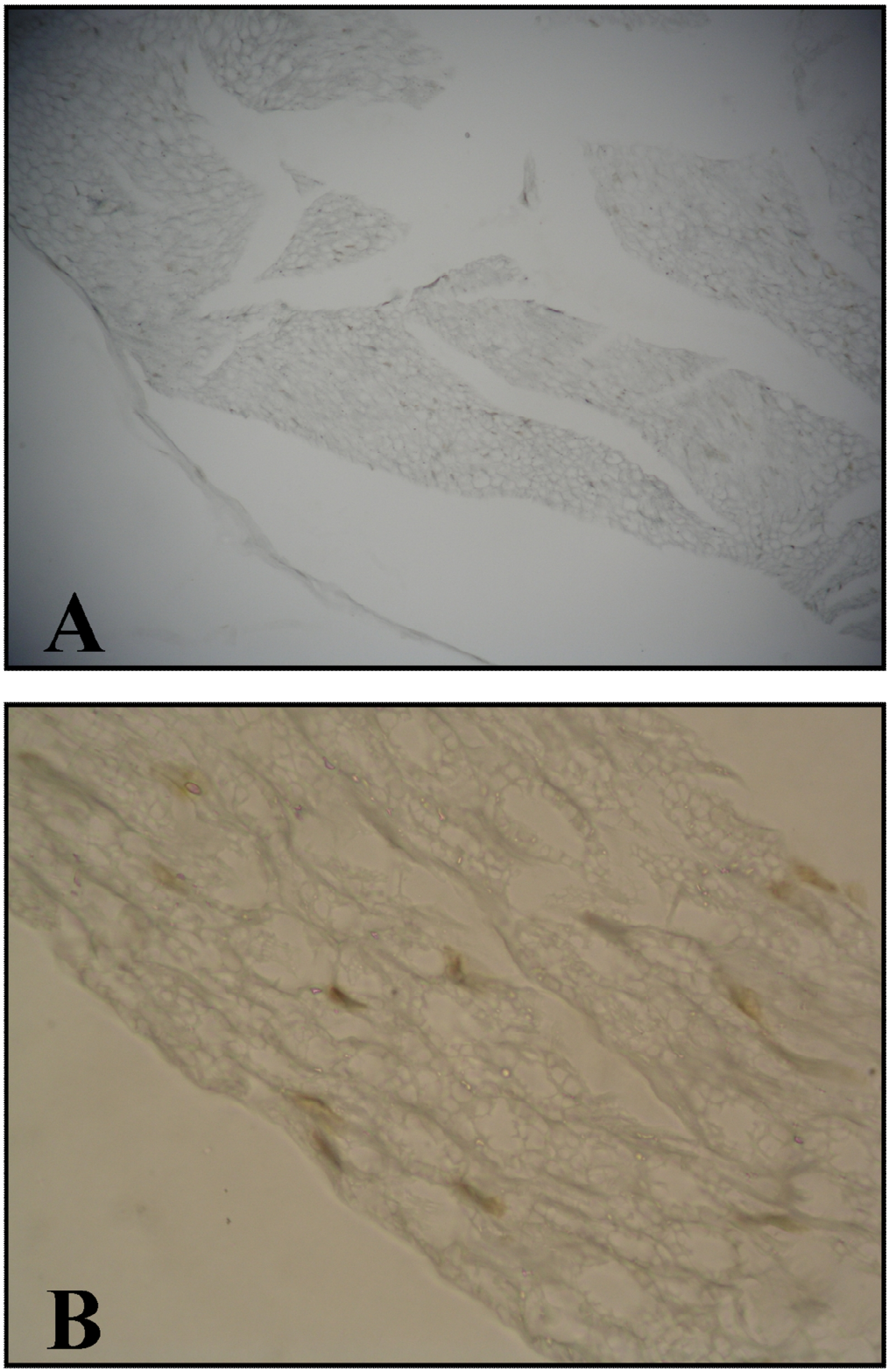
Tablo 4.10: NGF ekspresyonunun karşılaştırılması

Normal sıçanlarla karşılaştırıldığında kontrol grubu sıçanlarda NGF ekspresyonunda anlamlı (p=0,000) azalma izlendi.

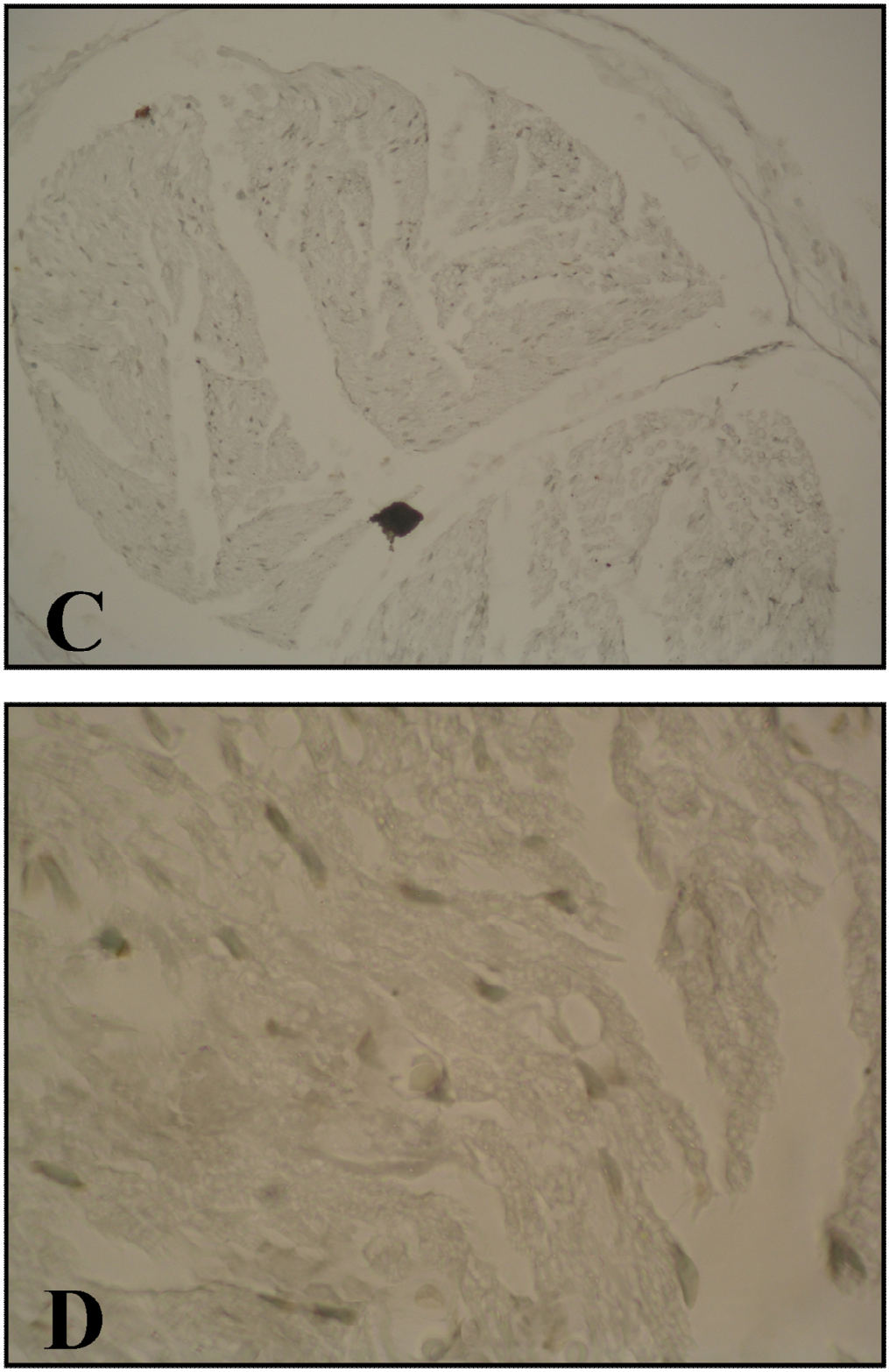
Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5 (p=0,027) ve 10 mL/kg (p=0,000) alanil-glutamin solüsyonu, 600 (p=0,000) mg/kg MESNA, 40 (p=0,000) ve 80 (p=0,000) Ü/kg oksitosin tedavisi verilen sıçanlarda NGF ekspresyonunda anlamlı artma izlendi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MESNA 300 mg/kg (p=0,071) tedavisi verilen sıçanlarda NGF ekspresyonunda anlamlı fark izlenmedi.

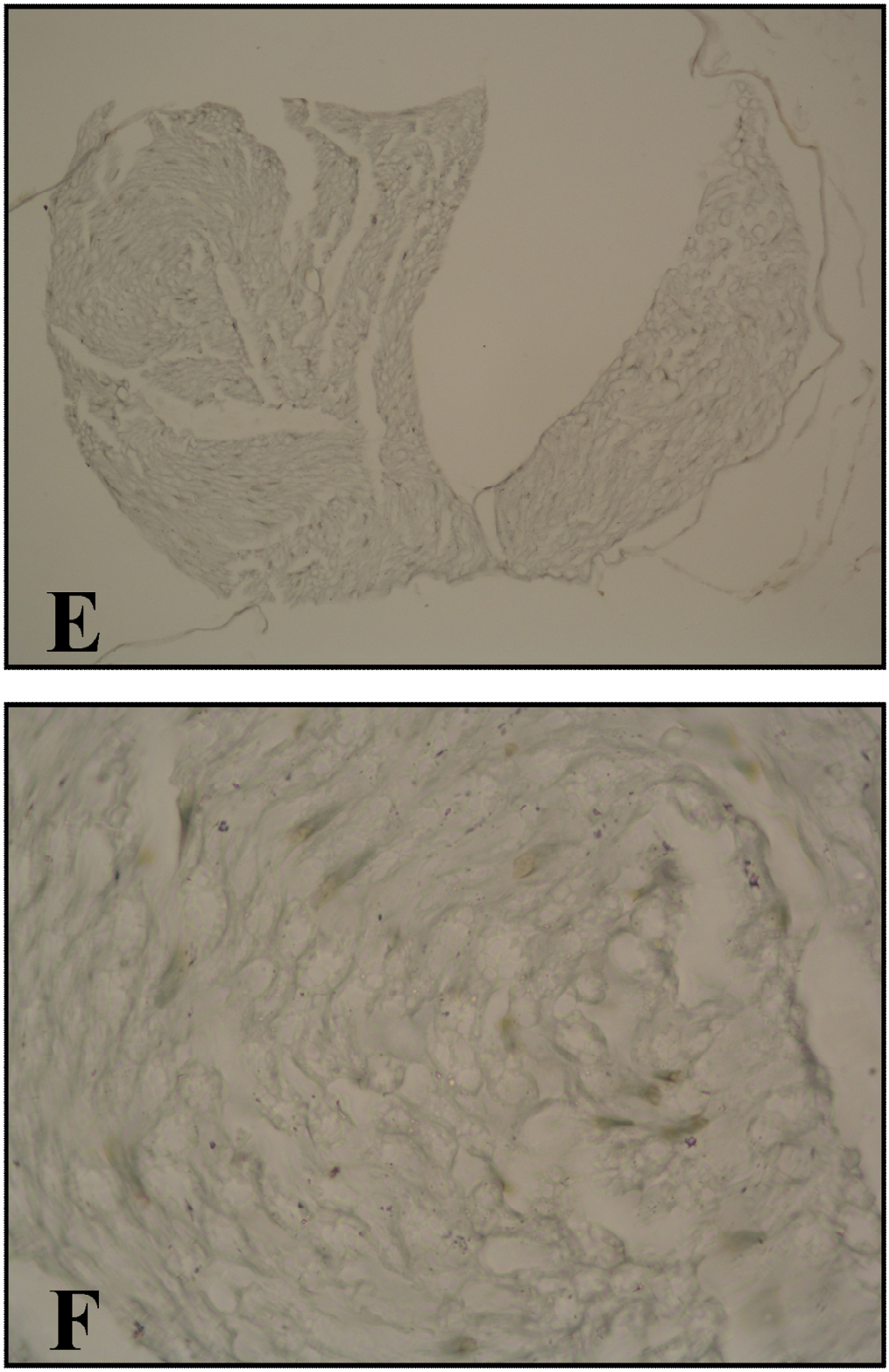
4.11 Siyatik sinirin TUNEL immunohistokimyası ile değerlendirilmesi



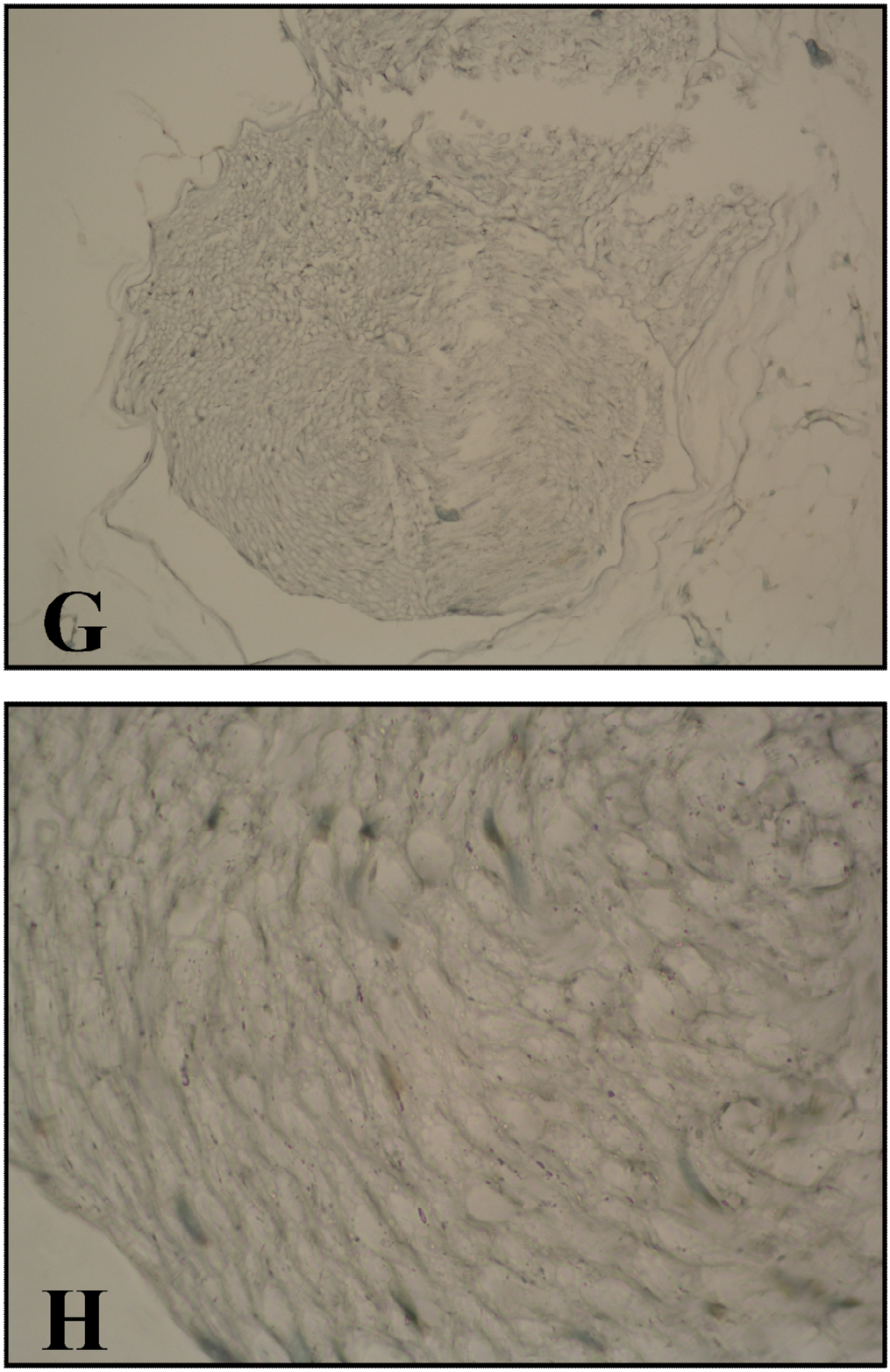
Resim 4.58: Normal gruba ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde TUNEL ekspresyonu. TUNEL immunohistokimya boyama; büyütme Ax20, Bx100.



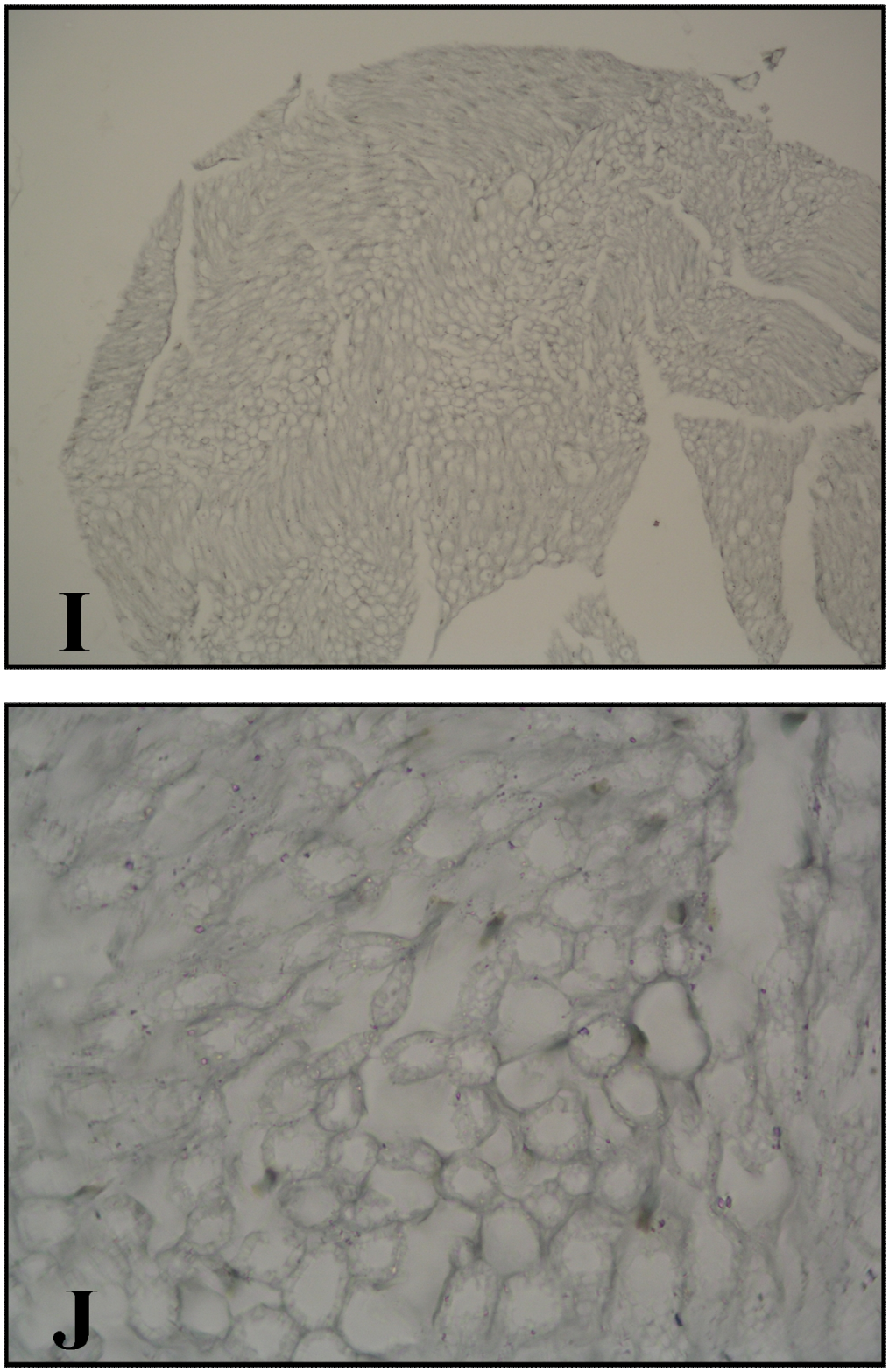
Resim 4.59: Salin grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde TUNEL ekspresyonu. TUNEL immunohistokimya boyama; büyütme Cx20, Dx100.



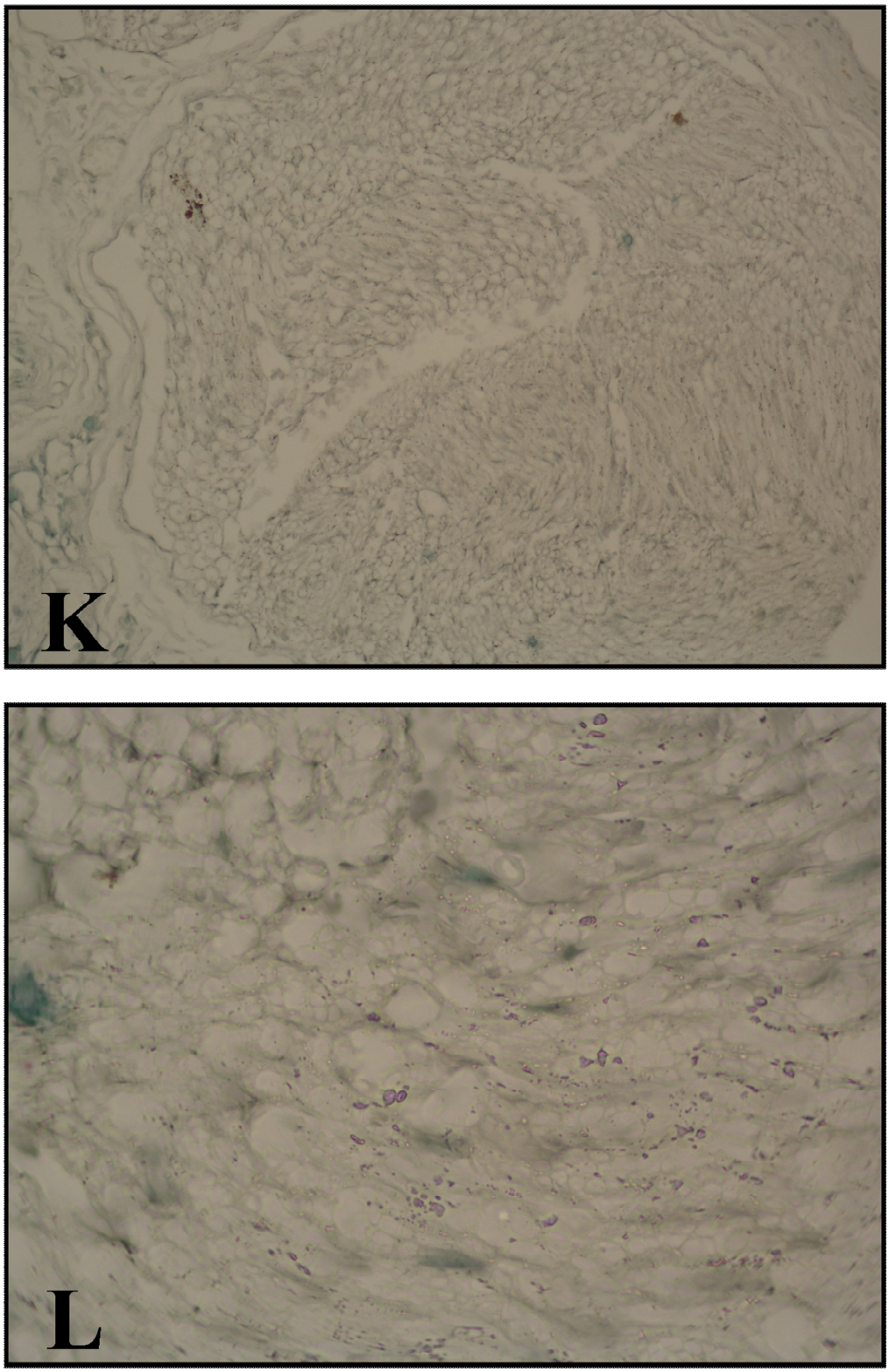
Resim 4.60: Alanil-glutamin solüsyonu 5 mL/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde TUNEL ekspresyonu. TUNEL immunohistokimya boyama; büyütme Ex20, Fx100.



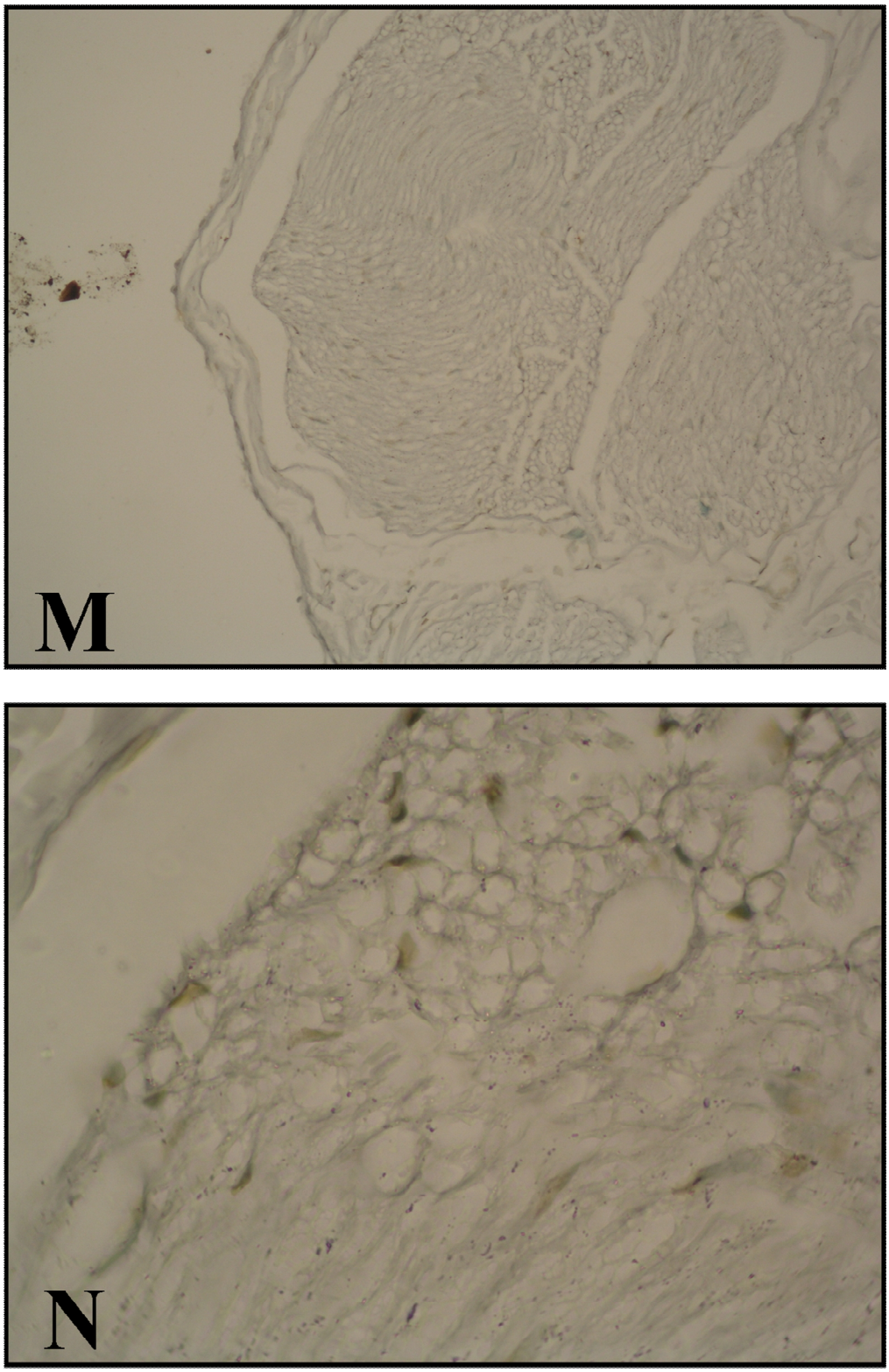
Resim 4.61: Alanil-glutamin solüsyonu 10 mL/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde TUNEL ekspresyonu. TUNEL immunohistokimya boyama; büyütme Gx20, Hx100.



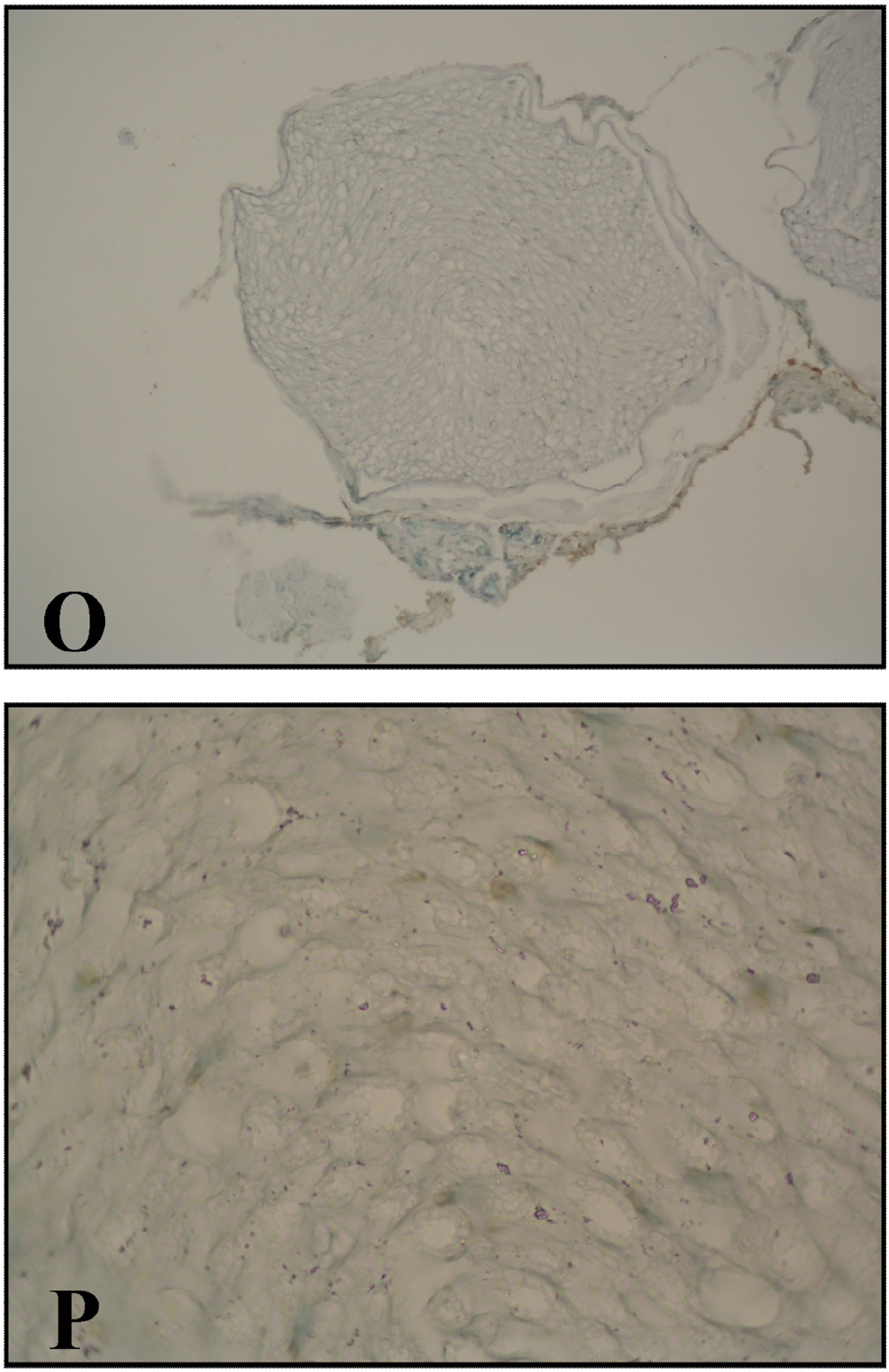
Resim 4.62: MESNA 300 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde TUNEL ekspresyonu. TUNEL immunohistokimya boyama; büyütme Ix20, Jx100.



Resim 4.63: MESNA 600 mg/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde TUNEL ekspresyonu. TUNEL immunohistokimya boyama; büyütme Kx20, Lx100.



Resim 4.64: Oksitosin 40 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde TUNEL ekspresyonu. TUNEL immunohistokimya boyama; büyütme Mx20, Nx100.



Resim 4.65: Oksitosin 80 Ü/kg grubuna ait siyatik sinir histolojik kesitlerinde Schwann hücresinde TUNEL ekspresyonu. TUNEL immunohistokimya boyama; büyütme Ox20, Px100.

	TUNEL ekspresyonu (%)
Normal Grup	20,16 ± 3,33
Kontrol Grubu (1 mL/kg salin)	104,66 ± 7,16
1 gr/kg (5 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	42,16 ± 4,15
2 gr/kg (10 mL/kg) alanil-glutamin solüsyonu	21,4 ± 1,72
300 mg/kg MESNA	60,1 ± 3,52
600 mg/kg MESNA	30,5 ± 3,62
40 Ü/kg oksitosin	29 ± 3,21
80 Ü/kg oksitosin	21,8 ± 2,18

Tablo 4.11: TUNEL ekspresyonunun karşılaştırılması

Normal sıçanlarla karşılaştırıldığında kontrol grubu sıçanlarda TUNEL ekspresyonunda anlamlı (p=0,000) artma izlendi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 5 (p=0,001) ve 10 mL/kg (p=0,001) alanil-glutamin solüsyonu, 300 (p=0,013) ve 600 (p=0,001) mg/kg MESNA, 40 (p=0,001) ve 80 (p=0,001) Ü/kg oksitosin tedavisi verilen sıçanlarda TUNEL ekspresyonunda anlamlı azalma izlendi.

5 TARTIŞMA

Diyabet oluşturulduktan 21 gün sonra yapılan EMG'de, nöropatik sıçanlarda normal sıçanlara göre BKAP amplitüdleri anlamlı (p=0,000) azalmış, BKAP süresi anlamlı (p=0,000) uzamış, distal latans (p=0,000) uzamıştır. Sıçanlar STZ modelinde hipoinsülinemik oldukları için katabolik faza girmişler ve kilo kaybetmişlerdir. Ayrıca sıçanların eğimli tablada tutunma açısı olarak değerlendirilen kaba motor güçleri de (p=0,000) azalmıştır.

Diyabetik nöropatide, BKAP amplitüdündeki azalmanın başlıca nedeni diyabetik nöropatide gelişen aksonal kayıp, latans uzamasının başlıca nedeni ise sinir ileti hızındaki azalmadır. Diyabetik nöropatili sıçanlardaki BKAP amplitüdündeki azalma aksonal nöropatiyi, latans süresindeki uzama ise demiyelinizan nöropatiye işaret etmektedir.

Sinir ileti hızının azalmasının nedeni motor nöronlardaki miyelinin bozulması ve insülin yetersizliğine bağlı gelişen Na-K pompası çalışma hızının aksamasıdır. Son çalışmalar diyabetik nöropatide aksonal hasarın (aksonal nöropati), miyelin düzensizliğine göre daha belirgin olduğunu göstermektedir [125]. Diyabetik nöropatide aksonal kayıp, glukozun indüklediği, oksidan strese bağlı gelişen sinir hücresi ile Schwann hücresindeki apoptozis artışına bağlıdır [74] [75] [76] [77]. BKAP süresindeki normale göre uzama, dispersiyon fenomenidir. Bu bulgu segmental demiyelinizasyon için tipiktir.

Kronik hiperglisemi, non-enzimatik glikozilasyonu tetikler. Non-enzimatik glikozilasyon sonucu oluşan ileri glikozilasyon ürünleri (AGE = advanced glycosylation end products) dokulardaki reseptörlerine (RAGE) bağlanarak NF-kB yolu üzerinden inflamatuvar reaksiyonları tetikler [270]. NF-kB yolunun aktivasyonu

TNF, IL-1, IL-6, IL-8 ve IL-11 gibi temel inflamatuvar sitokinlerin artışına neden olur. Ayrıca bu sitokinler de NF-kB yolunu aktive ederler [271-273].

Diyabette görülen kronik hiperglisemi, sitokin disregülasyonuna neden olmaktadır. Hipergliseminin neden olduğu endojen TNF-alfa artışı sinir hasarının başlamasında ve sürmesinde temel faktörlerden birisidir [274]. Deneysel hayvan çalışmalarında, diyabetik sıçanlarda IL-1 ve TNF-alfa m-RNA ekspresyonlarının sinir dokusunda arttığı bildirilmiştir [275].

Kronik hiperglisemide artan glikoliz sonucu, glikoliz ara ürünü olan dihidroksi aseton fosfat (DHAP) da artar. DHAP ise, gliserol 3-fosfat seviyesinde azalmaya yol açar. Bu nedenle de-nova diyaçilgliserol (DAG) sentezi artar. DAG ise protein kinaz C (PKC) aktivasyonuna neden olur [276].

PKC aktivasyonunun TGF-beta, fibronektin ve tip 4 kollagen artışı yaptığı bilinmektedir [277, 278]. TGF ve TNF, diyabetik sıçanlarda Schwann hücre apoptozundan ve sinir çevresindeki bağ dokunun fibrotik değişikliklerinden sorumludur [279, 280].

Diyabetik nöropatili ve plasebo olarak salin tedavisi verilen kontrol grubu sıçanların histolojisinde yoğun inflamasyon mevcuttur. RAGE makrofaj, T ve B lenfositlerde yoğun olarak eksprese edilmektedir. RAGE, diyabetik nöropatideki inflamasyonun temel nedenidir [281].

Nörotropin-3 (NT-3), sensoryel nöronların farklılaşmasını ve canlı kalmalarını destekler. NT-3 mRNA'ın, diyabetik farelerin bacak kaslarında azalmış olduğu gösterilmiştir [89].

Çalışmamızda, oksitosin 80 Ü/Kg (160 µgr/kg) dozunda, salin grubu ile karşılaştırıldığında, BKAP amplitünde (p=0,002) ve kaba motor güçte (p=0,000) anlamlı artma, BKAP süresinde anlamlı (p=0,017) kısalma, epinöral fibroziste

(p=0,000) azalma, Schwann hücresinde *bax,* KASPAZ-3, KASPAZ-8, TUNEL gibi apoptotik göstergelerin ekspresyonunda anlamlı (p=0,000) azalma, telafi edici rejeneratif NGF ekspresyonunda anlamlı (p=0,000) artma oluşturmuştur.

Oksitosin, 40 Ü/Kg (80 µgr/kg) dozunda, salin grubu ile karşılaştırıldığında apoptotik göstergeleri anlamlı azaltsa bile, kaba motor güçte (p=0,289), BKAP amplitüdünde (p=0,448), süresinde (p=0,813) ve epinöral fibroziste (p=0,113) anlamlı fark oluşturmamıştır.

Diyabetik sıçanlarda hiperglisemi nedeniyle oluşan metilgliyoksal (AGE ürünü) oksidatif stresi şiddetlendirerek, özellikle Schwann hücresinde p38 MAPK (mitojen aktive protein kinaz) yolu üzerinden apoptoz artışına neden olabilmektedir [282]. Oksitosinin bu yolu inhibe etmesi, apoptotik süreçteki azalmanın ve nöronal bozunum süreçlerinin yavaşlamasının nedenlerinden biridir [283].

Diyabetik nöropatitede, hiperglisemi artışına bağlı aşırı mitokondriyal yüklenme ile serbestleşen oksijen radikalleri, mitokondri iç zar geçirgenliğinde artmaya neden olur. Sitokrom-c'nin matriksten stoplazmaya çıkışı sonucu gelişen kaspaz 9 ve 3 aktivasyonu Schwann hücresi ve nöronal apoptozun diğer bir nedenidir. *Akt* ise *bax* proteini bağlayarak etkisiz hale getirir ve *bax* proteinin mitokondri iç zar permeabilitesinin artmasını önler. Büyüme faktörleri (NGF gibi) de, PI3K/Akt yolunu kullanarak gliya ve sinir hücresinde özellikle intrensek yol üzerinden gerçekleşen apoptotik süreçleri baskılarlar [284] [285].

Diğer (vazopressin, ghrelin) peptid hormonlar gibi oksitosin, Gq üzerinden PI3K/Akt yolunu etkiler ve anti-apoptotik etkiler gösterir [286, 287].

Oksitosin, ayrıca, iyi bir anti-inflamatuvar olarak çalışmaktadır. Ptersson ve ark., oksitosinin nötrofil infiltrasyonunu ve doku ödemini azalttığını göstermişleridir

[288]. Ayrıca sepsise bağlı çoklu organ yetmezliğinde ve kolon hasar modelinde anti-oksidan mekanizma ile koruyucu özellik gösterdiği bilinmektedir [223, 289].

T hücre ve makrofaj infiltrasyonu azaltıcı etkisi bulunan oksitosinin bu hücrelerde reseptörü bulunmaktadır [227]. Çalışmamızda 80 Ü/Kg (160 μgr/kg) dozunda oksitosin alan diyabetik nöropatili sıçanlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, siyatik sinirde anlamlı inflamasyon ve fibrozis azalışı (p=0,000) mevcuttu. Bunun nedeni oksitosinin anti-inflamatuvar ve antioksidan etkilerine bağlanmıştır. IL-6, TNF, TGF-beta ve bunların aktive ettiği NF-kB yolu, organ hasarına bağlı fibroziste başlıca etkili sitokinlerdir [290]. Bu sitokinler, ayrıca, nöronal rejenerasyonda azalmaya ve Schwann hücre apoptozunda artmaya neden olurlar [291] [292].

TNF kendi reseptörü üzerinden KASPAZ-8 ve KASPAZ-3 aktivasyonuna neden olarak ekstrensek apoptotik yol üzerinden nöro-gliyal apoptozu artırır. Oksitosinin anti-inflamatuvar etkilerine bağlı olarak IL-6, TNF gibi [293, 294] sitokinlerin salımı azalmaktadır. İnflamatuvar sitokinlerin azalması, söz konusu sitokinlerin yol açtığı epinöral fibrozis ve özellikle ekstrensek yol aracılıklı gelişen nöro-gliyal apoptozun engellenmesinden sorumlu tutulmuştur.

Diyabetik nöropatide yüksek plazma glukozu ile orantılı Schwann hücresindeki NGF azalışı ve buna bağlı sinir hasarı bilinmektedir [295]. Sistemik oksitosin uygulanması, dişi sıçanlarda hipotalamik NGF miktarını artırmaktadır [296]. Sözü edilen bu literatür, çalışmamızdaki Schwann hücresindeki NGF artışını ve diyabetik nöropatideki sinir koruyucu etkiyi olumlamakta ve açıklamakta yardımcı olmaktadır.

Ayrıca oksitosin, NF-kB yolunda direkt inhibitör etki yapmakta ve RAGE bağımlı gerçekleşen inflamatuvar reaksiyonları ve sonuçlarını (Schwann hücre apoptozu ve epinöral fibroz) azaltmaktadır [297].

Tanımlanan bu etkiler sonucu, oksitosin, Schwann hasarını önlemiş, nöropatik demiyelinizasyon sürecini yavaşlatmış ve/veya remiyelinizasyonu hızlandırmıştır. Oksitosin alan sıçanlarda BKAP süresinde kontrol grubuna göre kısalma (dispersiyon fenomeninin geri dönmesi) remiyelinizasyon hızlanmasına bağlanmıştır. BKAP amplitiüd artışı ise aksonal korunum ve Wallerian rejenerasyon artışı ile ilişkilidir. Aksonal korunumuna bağlı olarak da oksitosin alan sıçanlarda kaba motor güç artmıştır.

Glutamin-alanin solüsyonu 2 gr/kg dozunda, salin grubu ile karşılaştırıldığında BKAP amplitünde ($p=0,002$) ve kaba motor güçte anlamlı ($p=0,000$) artma, BKAP süresinde anlamlı ($p=0,000$) kısalma, epinöral fibroziste ($p=0,001$) azalma, Schwann hücresinde *bax,* KASPAZ-3, KASPAZ-8 ve TUNEL gibi apoptotik göstergelerin ekspresyonunda anlamlı ($p=0,000$) azalma, NGF ekspresyonunda anlamlı ($p=0,000$) artma oluşturmuştur.

Glutamin-alanin solüsyonu 1 gr/kg dozunda salin grubu ile karşılaştırıldığında *bax,* KASPAZ-3, KASPAZ-8, TUNEL gibi apoptotik göstergelerin ekspresyonunda anlamlı azalma, NGF ekspresyonunda anlamlı artma oluşturmuştur. Glutamin-alanin solüsyonu 1 gr/kg dozunda, BKAP süresinde anlamlı ($p=0,006$) kısalma izlenmiştir. BKAP amplitüdünde, salin grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark oluşturmaması ($p=0,380$), solüsyonunun, aksonal nöropati üzerine etkisinin bu dozda yetersiz kalmış olabileceği yönünde yorumlanmıştır.

Glutamin-alanin solüsyonu 1 gr/kg dozunun, yukarıda tarif edildiği gibi aksonal nöropati üzerine trofik etkisinin olası yetersizliğine rağmen, kaba motor

güçte anlamlı (p=0,025) artmayı sağladığı gözlenmiştir. Ancak, eğimli tablada, 4 ekstremitenin ve tüm ön arka gövde kaslarının birlikte çalışması ile ölçülmüş olan kaba motor güç, buradaki diğer parametrelerin yordandığı siyatik sinire göre çok genel, toptancı ve küreseldir. Ayrıca, herhangi bir kassal parametre ile irdelenmiş olmasa da, glutamin-alanin solüsyonu, 1gr/kg dozunun, aksonal nöropati sürecinden bağımsız olarak kaba motor güç üzerindeki olumlu etkisi, glutaminin, genel anabolizan ve alfa ketoglutarat üzerinden, kas enerjetiğini ve metabolizmasını destekleyici niteliklerine bağlanmıştır.

Glutamin, glutaminaz ile glutamata dönüşür. Glutamat ise glutamat dehidrogenaz ile alfa-ketoglutarata dönüşmektedir. STZ ile oluşturulan hipoinsülinemik sıçanlarda, insülin azlığı kaslarda glikoz alımını sınırlar, alfa ketoglutarat ise Krebs siklusuna girerek enerji oluşumuna katkıda bulunur [298].

Glutamin özellikle artmış stres durumunda, esansiyeal aminoasit olarak görev yapar [299]. Glutaminaz enzimi ile (Glutamine + H2O → Glutamate + NH3) glutamata yıkılır. Glutamat dokularda başlıca anti-oksidan olan tripeptid yapılı glutatyonun (glutamat-sistein-glisin) temel bileşenidir [300]. Glutatyon, glutatyon peroksidaz (GSH) enzimi ile katalizlenen reaksiyonda H2O2 gibi serbest oksijen radikallerinin suya dönüşümünü sağlar ($2GSH + H_2O_2 \rightarrow GS–SG + 2H_2O$). Bu reaksiyon sırasında glutatyon redükte durumdan (GSH) okside duruma (GS–SG) geçer. Glutatyonu tekrar redükte edip, fonksiyonel hale getiren enzim glutatyon redüktazdır ($GS–SG + NADPH + H^+ \rightarrow 2\ GSH + NADP^+$). Bu reaksiyon için indirgen olarak NADPH gerekir.

Diyabet, artmış oksidan stresle ilişkilidir ve bunun sonucu glutatyon seviyesi dokularda azalmıştır [301]. Glutamin yukarıda belirtildiği gibi reduktan bileşik olan glutatyon yapımını artırarak, oksidan strese bağlı nöro-gliyal hasarı azaltıcı etki

oluşturur. Bunun yanında glutamin ince barsakta antioksidan savunma ile ilgili gen ekspresyonunda modifikasyon oluşturmaktadır [301].

Sinir hücresinde glutamat-sistein sentaz enzimi olmadığından glutatyon sentezleyemez. Bu reaksiyon için Schwann hücresine bağımlıdır [302].

Diyabetin neden olduğu artmış oksidan stres gliya hücresinde glutamat-sistein sentaz aktivitesinde artmaya neden olur. Oluşan glutatyon nöron ve gliya hücresinin diyabetik oksidan stresle başa çıkmasında en önemli mekanizmadır [303].

Çalışmamızda, glutamin suplementasyonu anti-oksidan etki ile Schwann hücre restorasyonu sağlamıştır. Bu nedenle Schwann hücre fonksiyonları korunmuştur. Bu korunmaya bağlı hem Schwann hücresinden salınan NGF, NT-3 (nörotrofinler) gibi faktörler hem de direkt antioksidan etkiler diyabetik nöropatide gözlenen apoptotik süreçlerin baskılanmasına katkıda bulunmuştur [304]. Bunun başka bir kanıtı da, glutamin verilmesi ile hayvan modellerinde NGF m-RNA düzeyini artırmasıdır [305]. Büyüme faktörlerindeki azalmanın p53 ve *bax* aracılıklı intrensek apoptotik yolu tetikleyip, KASPAZ-9 ve KASPAZ-3 aktivasyonuna neden olduğu bilinmektedir. Glutamin verilmesi sonucu artan NGF, özellikle intrensek yol aracılıklı gelişen nöro-gliyal apoptozun engellenmesinden sorumlu tutulmuştur.

Ayrıca glutatyon yapısına katılmak suretiyle glutamatın oluşturduğu anti-oksidan etki, oksidan stres bağımlı inflamatuvar sitokin artışını ve bunun sebep olduğu epinöral fibrozis ve nöro-gliyal apoptozis artışınının baskılanmasından sorumlu tutulmuştur. Ayrıca, glutaminin yetersizliği nötrofil migrasyon artışına, IL-1-beta ve TNF artışına neden olmaktadır [306]. Bu nedenle, stres durumlarında glutamin replasmanı bu artışı engellemekte ve inflamatuvar sitokin bağımlı gerçekleşen sinir hasarını azaltmaktadır.

Diğer taraftan glutamin, iskemi-reperfüzyon hasarı modelinde, NF-kB aktivasyonunu, apoptozu, *bax* ekspresyonunu baskılamıştır [307]. Glutamin, ısı şoku proteini (HSP) ekspresyonunu indükleyerek anti-inflamatuvar, hasar önleyici ve anti-apoptotik etkilerde bulunur [308]. Tanımlanan bu etkilerde olduğu gibi, glutamin-alanin solüsyonu, Schwann hasarını önlemiş, nöropatik demiyelinizasyon sürecini yavaşlatmış ve/veya remiyelinizasyonu hızlandırmıştır. Glutamin verilmesi sonucu azalan inflamasyon, TNF aracılıklı tetiklenen ekstrensek apoptotik yolun engellenmesinde temel mekanizmadır.

Glutamin-alanin solüsyonu verilen sıçanlarda, BKAP süresinde kontrol grubuna göre kısalma (dispersiyon fenomeninin geri dönmesi) remiyelinizasyon hızlanmasına bağlanmıştır. BKAP amplitüd büyümesi ise aksonal korunum ve Wallerian rejenerasyon artışı ile ilişkilidir. Aksonun görece korunabilmiş olmasının kaba motor gücü desteklediği kanısı güçlenmiştir.

MESNA, 300 ve 600 mg/kg dozunda, salin grubu ile karşılaştırıldığında apoptotik göstergeleri azaltsa bile, BKAP amplitüdünde ve süresinde, motor güçte ve epinöral fibrozis kalınlığında anlamlı fark oluşturmamıştır. Diğer gruplarla karşılaştırıldığında, MESNA'nın 300 ve 600 mg/kg dozlarında genel olarak apoptotik göstergelerde sebep olduğu azalmanın, diğer tüm gruplardan daha az olduğu görülmektedir.

MESNA içindeki sisteinin sahip olduğu sülfhidril (tiyol) grubu anti-oksidan özellik gösteren bir bileşiktir. Klinikte balgamın viskozitesini azaltmak ve siklofosfamid kullanımının yan etkisi olan hemorajik sistiti azaltmak için kullanılır. Burada, diyabetik nöropatideki oksidan stresi azaltarak, intrensek ve ekstrensek yol üzerinden gerçekleşen apoptotik süreçleri baskılamış olabilir.

Çalışmamızdaki dozlarda MESNA, diğer ilaç grupları ile karşılaştırıldığında, Schwann hücresinde görece daha az anti-apoptotik etki oluşturmuştur. Bu sonuç, nöronal ve Schwann hücrelerinde sağkalımın desteklenmesinde yetersizliği düşündürmüştür.

Distal latans süreleri karşılaştırıldığında, salin verilen kontrol grubu ile glutamin-alanin solusyonu ve oksitosin alan grupta anlamlı olmayan azalma mevcuttur. Distal latans, sinir ileti hızı ile ilişkili bir parametredir. Sinir ileti hızı ölçümü için iki noktadan uyarı verilip aksondaki yol alma hızı hesaplanmalıdır. İki uyarı noktası arasındaki uzunluk, 80 mm den kısa ise, göreceli olarak ölçüm hataları yapma olasılığı yüksek, dolayısı ile sinir ileti hızı hesaplanmasının hata payı da büyüktür. Bu nedenle, çalışmamızda sadece distal latans değeri kullanılmıştır. Ancak, distal latans büyüklüğünün içinde aksonal hız yanısıra, kas-sinir kavşağındaki gecikme de yer alır.

Tüm tedavi grupları ile kontrol grubu arasında latans değerinde anlamlı fark olmamasının nedeni, sinir-kas kavşağındaki düzelmenin miyelin kılıfa göre daha yavaş ve/veya zor oluşuna bağlanmıştır. Diğer taraftan, oksitosinin 80 Ü/kg ve glutamin-alanin solüsyonunun 1 ve 2 gr/kg dozundaki sıçanların BKAP sürelerindeki, kontrol grubuna göre anlamlı kısalma, aksonal remiyelinizasyon (segmental demiyelinizasyonun düzelmesi) göstergesidir.

Çalışmamızdaki hiçbir grupta, Schwann hücresinde *bcl* ekpresyonu gözlenmemiştir. Literatürde de, Schwann hücresinde *bcl* ekspresyonunun çok az görüldüğü [309], ayrıca, diyabetik nöropatide kan glukoz konsantrasyonunun *bcl* ekspresyonunu etkilemediği [310] belirtilmektedir.

Glutamin-alanin, MESNA ve oksitosin tedavisi alan grupların beden ağırlıkları, başlangıç değerine göre azalmıştır. Salin grubu sıçanlardaki ağırlık kaybı

en fazladır. Kullandığımız modelde diyabetik sıçanlarda oluşan ağır hipoinsülinemi katabolik sürece neden olmuştur. Kas ve yağ dokusundaki azalma ağırlık kaybının temel nedenidir. Diğer taraftan, sıçanların genel sağlık durumunun bozulması sonucu yem alımı da bozulmuş ve bu durum katabolik süreci hızlandırmıştır. Bu nedenlerle tüm nöropatik sıçanlar, başlangıç değerine göre anlamlı ağırlık kaybına uğramışlardır.

Glutamin-alanin, MESNA ve oksitosin tedavisi alan grupların ağırlıkları salin grubuna göre anlamlı artmıştır. En büyük ağırlık artışı glutamin-alaninin 2 gr/kg dozunda ve oksitosinin 80 Ü/kg dozunda gözlenmiştir. Bunun nedeni, sıçanlarda, söz konusu dozlarda, aksonal nöropatinin görece hafiflemiş, kaba kas gücünün desteklenmiş, genel durumun daha iyileşmiş ve yem alımının da görece normal olmasına bağlanmıştır. Böylelikle, bu sıçanlar, diyabete bağlı katabolik sürece daha az ve hafif derecede maruz kalmışlardır.

Diğer taraftan, tüm tedavi gruplarında, salin grubuna göre anlamlı beden ağırlığı artışı, yukarıda açıklanan mekanizmalarla glutamin-alanin, MESNA ve oksitosinin neden olduğu anti-inflamatuvar ve anti-oksidan etkilere bağlı olarak diyabetin oluşturduğu yıkıcı metabolik stresin azalması olarak yorumlanmıştır. Metabolik stresteki azalma diyabetik sıçanların genel sağlık durumunda bir miktar iyileşme oluşturmuş ve beslenme durumlarını da olumlu etkilemiştir.

Özetle, bu tez çalışmasında:

1) STZ ile oluşturulan, kanda hiperglisemi, alt ekstremite distalinde elektrofizyolojik sapmalar, kaba motor performansta ve beden ağırlığında kayıplar ile irdelenip, sağlaması yapılmış olduğu üzere, tüm deneklerde deneysel diyabetik nöropati ve hiperglisemi yanısıra, hipoinsülinemi ve genel bozundurucu katabolik tablo amaçlandığı gibi modellenmiştir.

2) Bu model, oluşturulan “klinik tablo”nun iyileştirilmesi için sonradan uygulanan genelde doku, özelde sinir ve kas koruyucu ve onarıcı ajanların özellikle bazı dozlarında yararlanılabildiğini göstermiş ve böylece gerçek yaşamdaki diyabetik nöropatili (ve miyopatili) hastanın yönetimi bağlamında değerli ipuçları sağlamıştır.
3) Diyabetik nöropatinin kliniğindeki genel kas gücü azalmasını, bu paradigmada, eğimli tablada tüm gövdeyi yerçekimine karşı destekleyebilme performansı olarak benzetmeye çalıştık. Bu performans, distal nöropatiye özgül değil, kaba ve toptancı bir ölçme-değerlendirmedir. Ancak, sinirsel-kassal düşkünlüğün, özellikle yararlanılmış olan uygulamalarda görece korunmuş duysal ve motor düzeneklerle inerve olan gövde ve temel aks kasları tarafından kompanse edilebileceğini gösterebilmektedir.
4) Oluşan nöropatoloji ve daha sonraki anlamlı toparlanma, akson ve özellikle Schwann hücresinin hangi hücresel ve moleküler nörobozunumsal süreç ve düzenekler aracılığı ile işlev kaybına uğradığını ve bunlardan hangilerine ne ölçüde müdahil olunabildiğini göstermek üzere, çalışılan H-E boyası, TUNEL, NGF, Bcl, Bax, KASPAZ-3 ve KASPAZ-8 imünohistokimyası aşağıdaki profili ortaya koymuştur:
    a. Özellikle Schwann hücresinde, hem entrensek, hem de ekstrensek apoptoz yolağı önemli ölçüde etkinleşerek aksonda nörobozunuma ve işlev kaybına neden olmuştur.
    b. Bilindiği üzere, gerek TUNEL gerekse KASPAZ-3 tanımlanmasındaki diyabetik nörobozunuma ilişkin artışlar ve etkili dozlardaki koruyucu / önleyici ajanlar verildiğinde

kaydedilen azalmalar, hücredeki özgül bir apoptoz yolağını işaret etmeyip, "hasarın geri dönülemez son ortak yolu"nu veya "kesin nekroza gidişi"ni ortaya koymaktadır.

c. *Bax* tanımlanmasına ilişkin verilerimiz, özellikle entrensek yolun, yani oksidan stresin daha baskın olduğunu ve belirttiğimiz dozlardaki ajanların bu yolu baskılayıcı etkisinden de yararlanabildiğini göstermektedir.

d. Buna karşın tüm deney gruplarından elde ettiğimiz tümüyle negatif Bcl verilerimiz ise, söz konusu dokuların, bu yolla savunmaya geçemediğini tutarlı biçimde ortaya koymaktadır.

e. Ekstrensek apoptoz yolağının da anlamlı derecede etkilendiği KASPAZ-8 tanımlanması ile irdelenmiş ve kullanılmış olan ajanlardan bazıları ile etkin biçimde engellenebilmiştir.

f. Nörobozunum tehdidinde, telafi edici yanıt olarak ortaya çıkan ve apoptoz sürecinin geleceği bağlamında, hücrede sağkalım veya onarım yolağının egemen duruma geçtiği kanısını uyandıran artmış NGF tanımlanması, hemen hemen tüm ajanlarımızın yukarıda belirtilen özgül dozlarında önemli derecede uyarılmış görünmektedir.

5) Ağır diyabetik duysal ve motor distal nöropati ve buna bağlı miyopati, kullanılan ajanların etkili bulduğumuz dozlarında, özellikle Schwann hücresinde, tek değil, çoğul düzenekler üzerinden koruyucu / onarıcı rol oynamıştır. Bu etkileri, önem sırasına göre anti-enflamatuvar süreçler ve antioksidan savunmanın hem erken, hem de geç evrede desteklenmesi olarak özetleyebiliriz.

6) Ayrıca, özellikle glutaminin, bu ağır katabolik koşullarda, alternatif bir esansiyel amino asit gibi işlev yüklendiği, yani, genel anlamda kas ve sinir hücresi metabolizma ve enerjetiğini desteklemiş olabileceğini düşünmekteyiz.

6 SONUÇ

Çalışmamızda glutamin-alanin solusyonu (2 gr/kg) dozunda ve oksitosin 80 Ü/Kg (160 µgr/kg) dozunda, EMG de ve güç testinde diyabetik nöropati ilerleyişini, akson ve myelini içine alan kapsamda durdurmuş ve geri döndürücü etkiler oluşturmuştur. Bu koruyucu etki plazma glukozundan bağımsız gerçekleşmiştir. Çünkü tedavi gruplarında plazma hiperglisemisinde anlamlı değişiklik olmamıştır. Tüm tedavi gruplarında intrensek (bax), ekstrensek (KASPAZ 8) ve ortak yolda (KASPAZ 3) bulunan apoptozisten sorumlu enzim ve DNA fragmantasyon belirteçlerinin (TUNEL) immunohistokimyasal olarak ekspresyonları azalmış ve NGF ekspresyonu (MESNA 300 mg/kg tedavi grubu hariç) artmıştır.

Oksitosinin diyabetik nöropatideki sinir koruyucu etkileri anti-inflamatuvar, NF-kb yolunu inhibe edici, IP3K/Akt ve MAPK yolundaki modulatuar etkiler ile Schwann ve sinir hücresinde azalan apoptozise bağlı olabileceği literatür desteği ile yorumlanmıştır.

Glutaminin diyabetik nöropatideki sinir koruyucu etkileri ise glutatyon gibi güçlü antioksidan etkisi olan tripeptidin artması, NGF transkripsiyonunda artma, ısı şoku protein ekspresyonunda artma, anti-inflamatuvar, NF-kb yolunu inhibe edici etkiler ile Schwann ve sinir hücresinde azalan apoptozise bağlı olabileceği literatür desteği ile yorumlanmıştır.

MESNA (sodium 2-sulfanylethanesulfonate) 300 ve 600 mg/kg dozunda diyabetik nöropati tedavisinde etkisiz olmuştur. MESNA içindeki sisteinin sahip olduğu sülfhidril (tiol) grubu ile anti-oksidan özellik gösteren bir bileşiktir.

Bu sonuç nöropati tedavisinde etkili olabilecek ilaçların sadece anti-oksidan olma gibi tek bir mekanizma ile değil de, birden fazla mekanizmayla nöro-gliyal destek oluşturmasının gerekli olduğunu düşündürmektedir.

7 ÖZET

Diyabetik nöropatili sıçanlarda oksitosin, mesna ve glutamin' in, nöropati üzerine etkilerinin elektrofizyolojik (EMG) ve histolojik yöntemlerle araştırılması

Amaç:

Diyabetik nöropati diyabetin en sık görülen komplikasyonlarındandır. Hiperglisemiyle ilişkili olduğı gibi kan glukozundan bağımsız olarak da nöropati riski vardır. Oksitosinin bilinen endokrin etkileri dışında olası nöroprotektif etkileri araştırma konudur. MESNA güçlü bir anti oksidandır ve artmış oksidan stresin sorumlu olduğu patolojilerde sitoprotektif olarak kullanılmaktadır ve ayrıca farklı kullanım endikasyonları araştırılmaktadır. Glutaminin, artmış stres sonucu oluşan organ hasarını azaltıcı etkileri uzun zamandır bilinmektedir. Bu çalışmada amaç, streptozosin (STZ) ile induklenen diyabet modelinde gelişen nöropati üzerine oksitosin, MESNA ve glutamin-alanin etkilerini araştırmaktır.

Mateyal-Metod:

Altı-sekiz haftalık,erkek 48 adet Sprague Dawley sıçanlar kullanılmış, 42 adet sıçana deneysel diyabet, 60 mg/kg STZ tek doz intraperitoneal (i.p.) uygulanarak oluşturuldu.6 sıçan normal kontrol olarak alındı. STZ uygulanan sıçanlarda kırksekiz saat sonra kuyruk veni kanında glukoz düzeyi ölçülüp, 260 mg/dL ve üzerinde olan sıçanlar diyabetik sayılıp, çalışmaya alındı. Diyabetik nöropati gelişmesi için 21 gün beklenen sıçanlara motor güç testi ve EMG yapıldı. EMG ile BKAP kaydedilmiş ve parametreleri hesaplanmıştır. Deney sürecinde sıçanlara insulin verilmedi.

Daha sonra 7 gruba ayrılan diyabetik nöropatili (n=6) sıçanlara sırasıyla 40, 80 Ü/Kg oksitosin; 300, 600 mg/kg MESNA; 1, 2 gr/kg glutamin-alanin solusyonu ve izotonik NaCl i.p. olarak 28 gün süre ile uygulandı. 30.günde motor güç testi ve EMG tekrar değerlendirildi.

Motor güç testi için eğimli tabla kullanılıp maksimum tırmanabilme açısı tesbit edildi. Çalışmanın sonunda sıçanlar sakrifiye edilip siyatik sinirleri çıkarıldı ve histolojik olarak incelendi.

Bulgular:

80 Ü/Kg (160 µgr/kg) dozunda oksitosin ve 2 gr/kg dozunda glutamin-alanin solusyonu alan sıçanlar, salin alan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BKAP amplitünde anlamlı artma, BKAP süresinde anlamlı kısalma, histolojik olarak epinöral fibroziste anlamlı azalma ve apoptotik markerlerde immunohistokimyasal anlamlı azalma, NGF ekspresyonunda anlamlı artma izlendi.

MESNA 300 ve 600 mg/kg dozunda salin grubu ile karşılaştırıldığında apoptotik göstergeleri azaltsa bile BKAP amplitüdünde, süresinde, motor güçte ve epinöral fibrozis kalınlığında anlamlı fark oluşturmamıştır. Diğer gruplarla karşılaştırıldığında MESNA 300 ve 600 mg/kg dozlarında apoptotik markerlerda sebep olduğu azalmanın diğer tüm gruplardan daha az olduğu görülmektedir.

Ayrıca tüm tedavi gruplarının plazma glukozu, salin alan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik olmadığı görülmüştür.

Sonuç:

80 Ü/Kg (160 µgr/kg) dozunda oksitosin ve 2 gr/kg dozunda glutamin-alanin diyabetik nöropatide anti-apoptotik etkiler göstererek, sinir hasarını önlemiş ve nöropatide düzelme oluşturmuştur. Devam eden çalışmamızda bu etkilerin hücresel alt basmakları aydınlatılmaya çalışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Oksitosin, MESNA, glutamin-alanin, EMG, diyabetik nöropati, streptozosin (STZ), myelin, epinöral fibrozis

8 İNGİLİZCE ÖZET

Electrophysiology (EMG), Behavioral, and Histological Identification of the Effects of Oxytocin, MESNA, and Glutamin in a Rat Model of STZ-induced Diabetic Neuropathy

Objective / Aim:

Diabetic neuropathy is a among the most common complications of the disease. Risk of neuropathy independent of blood glucose levels is as frequent as its co-existence with hyperglicemia.

Oxytocin's possible neuroprotective actions have recently been subject to extensive investigations.

Having been identified as a potent antioxidant and recognized as an agent for cytoprotection, MESNA is also an agent of interest for other putative indications.

Glutamin has long been known and clinically used to antagonize the organ damage due to severe stress.

This study aims and hypothesizes to induce diabetes and resultant neuropathy, identify its features by electrophysiology and histology, and then compare the possible favorable effects of oxytocin, MESNA ve glutamin-alanin in reversing those deficiencies in the rat.

Material – Methods:

Out of 6-8 weeks old 48 male Sprague Dawley rats, 42 were administered 60 mg/kg STZ, i.p. for induction of diabetes whereas 6 rats were used as naive controls.

After 48 hours, blood was drawn from tail veins to determine rats' blood glucose levels (BGL). BGLs measured 260 mg/dL and higher were classified as diabetic.

Twenty one days was allowed for induction of diabetic neuropathy after which the rats' gross motor function in grasping and holding tight was assessed by inclined plane, and their compound muscle action potentials (CMAP) were recorded by EMG. No insulin was used during the experiment.

Diabetic rats (n=6/group) were then randomly grouped as follows: I) Oxytocin, 40 U/kg, 2) Oxytocin, 80 U/kg, 3) MESNA, 300mg/kg, 4) MESNA, 600mg/kg, 5) Glutamin-alanin, 1gr/kg, 6) Glutamin-alanin, 2gr/kg, and 7) Saline. All agents were administered i.p. once daily for 28 days.

Inclined plane and EMG measurements were repeated at day 30. Rats were then sacrificed, their sciatic nerves were disected, processed for various stainings and evaluated by light microscopy.

Findings:

Oxytocin, 80U/kg and glutamin-alanin, 2gr/kg group compared to saline group showed significant ($p=0.002$) increase in CMAP amplitude, significant decrease in CMAP duration, significant allevation in epineural fibrosis histologically, significant supression of apoptotic markers and significant overexpression of nerve growth factor (NGF) immunohistologically.

MESNA, 600mg/kg and MESNA, 300mg/kg group compared to saline group expressed the least benefit in terms of apoptotic markers. However, there was no significant difference in motor function, EMG (CMAP amplitude, CMAP duration) and epineural fibrosis.

On the other hand if we compare the drug injected groups plasma glucose levels with saline injected group plasma glucose levels are not significantly different.

Conclusion:

80U/kg oxytocin and 2gr/kg glutamin-alanin both provided potent support for preventing apoptosis and resultant neural damage favoring behavioral and electrophysiological parameters.

Our on-going study ultimately aims to identify the specific mechanisms and sites of action of these agents, and define the infrastructure and dynamics at the cellular and molecular levels.

Keywords: oxytocin, MESNA, glutamin-alanin, EMG, CMAP amplitude, CMAP duration, CMAP latans, inclined plane, diabetic neuropathy, hyperglycemia, streptozosin (STZ), myelin, epineural fibrosis, neurodegeneration, neuroprotection, neurorepair

9 KAYNAKLAR

1. Türkiye Diyabet Önleme ve Kontrol Programı Eylem Planı 2011- 2014.

2. Dyck P.J. , K.M. Kratz, J.L. Karnes, W.J. Litchy, R. Klein, J.M. Pach, D.M. Wilson, P.C. O'Brien, L.J. Melton 3rd. and F.J. Service, 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 43 (1993), pp. 817-824.

3. A.I. Vinik, T.S. Park, K.B. Stansberry and G.L. Pittenger, Diabetic neuropathies, Diabetologia 43 (2000), pp. 957-973.

4. F. Roy, The nervous system and diabetes. In: C.R. Kahn, G.C. Weir, G.L. King, A.M. Jacobsen, A.C. Moses and R.J. Smith, Editors, Joslin's Diabetes Mellitus (14th ed.), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2005), pp. 951-96

5. 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.

6. P.A. Low, Recent advances in the pathogenesis of diabetic neuropathy, Muscle Nerve 10 (1987), pp. 121-128

7. Cameron N.E. and M.A. Cotter, Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy, Diabetes 46 (Suppl. 2) (1997), pp. S31-S37.

8. Kyoraku, I., et al., Ghrelin reverses experimental diabetic neuropathy in mice. Biochem Biophys Res Commun, 2009. 389(3): p. 405-8.

9. Umeda, F., et al., Decreased vasoactive intestinal polypeptide (VIP) level in cerebrospinal fluid from diabetic patients with neuropathy. Fukuoka Igaku Zasshi, 1991. 82(1): p. 17-20.

10. Ceanga, M., A. Spataru, and A.M. Zagrean, Oxytocin is neuroprotective against oxygen-glucose deprivation and reoxygenation in immature hippocampal cultures. Neurosci Lett. 477(1): p. 15-8.

11. Ypsilantis, P., et al., Prophylaxis with mesna prevents oxidative stress induced by ischemia reperfusion in the intestine via inhibition of nuclear factor-kappaB activation. J Gastroenterol Hepatol, 2008. 23(2): p. 328-35.

12. Wang, W.S., et al., Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients. Oncologist, 2007. 12(3): p. 312-9.

13. Stubblefield, M.D., et al., Glutamine as a neuroprotective agent in high-dose paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a clinical and electrophysiologic study. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2005. 17(4): p. 271-6.

14. Hatemi H. Diabetes Mellitus Tarihçesi. Aktüel Tıp Dergisi, 1996;7:497-499.
15. Pickup JC, Williams G (eds.). The history of diabetes mellitus, in Textbook of Diabetes. Blackwell Science, Oxford, 1997, pp. 23–30.

16. Gwei-Djen L, Needham J. Records of diseases in ancient China. Am J Chin Med 1976; 4:3–16.

17. Arisitidis Veves, Rayaz A. Malik, Diabetic Neuropathy: Clinical Management, Second Edition.

18. Grossman A (ed.). Clinical endocrinology, in Notes on the history of endocrinology, Blackwell Sciences Publications, Oxford, 1992, pp. 1040–1943.

19. Murthy KRS, translator. Ilustrated Susruta Samhita. (Sutrasthana and Nidana Sthana). Chaukhambha Orientalia, Varanasi, India, 2000, p. 106.

20. Kiple KF (ed.). The Cambridge World History of Human Disease. Cambridge University Press, Cambridge, 1995, pp. 353–354.

21. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. J Lab Clin Med 1922; 7:256–271.

22. Jordan WR. Neuritic manifestations in diabetes mellitus. Arch Int Med 1936;57:307.

23. Broch OJ, Kl´ovstad O. Polyneuritis in diabetes mellitus. Acta Med Scandinav 1947;127:514.

24. Rundles RW. Diabetic neuropathy: General review with report of 125 cases. Medicine, Baltimore, MD. 1945;24:111–160.

25. Root HF. The nervous system and diabetes, in The treatment of diabetes mellitus, 10 ed. (Joslin EP, ed.), Lea & Febiger, Philadelphia, PA, 1959, 483p.

26. Garland H. Neurological Complications of diabetes mellitus: Clinical aspects. Proc R Soc Med 1960;53:137.

27. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329(14):977–986.

28. Peksen Y. Diabetes Mellitus Epidemiyolojisi. Gülman B, Ed. Diyabetik Ayak. 2.Baskı, Samsun:Ofset, 2000:11-26.

29. Yönem A, Özata M. Diabetes Mellitus. 1. Baskı, İstanbul: Ohan Matbaa, 2006: 275-305.

30. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Moleculer mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. N Engl J Med, 2001; 345:971-977.

31. Alvin C. Diabetes Mellitus. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Lango D, Harrison.15t.Ed., New York: McGraw-Hill Company, 2000:2114-2125.

32. American Diabetes Association. Diagnosis and Clasification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 2004;27:5-14.

33. Report of the Expert Comittee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 2001; 24:5-20.

34. Windebank AJ, Feldman EL. Diabetes and the Nervous System. In: Aminoff MJ (ed). Neurology and General Medicine. 2nd Ed, New York: Churchill Livingstone, 2001:341-364.

35. Altıntas Y. Diabetes Mellitus Tanımı, Tanısı ve Sınıflaması. Yenigün M, Altıntas Y. Her Yönüyle Diabetes Melitus. Nobel, 2001:51-53.

36. Arnold GF, Norman EC. Diabetes Mellitus, Textbook of Diabetic Neuropathy, 2003;1-16.

37. Goldstein BJ, Muller-Wieland D. Tip II Diyabetin Epidemiyolojisi ve Tanısı Diyabetik Nöropati ve Cinsel Fonksiyon, Tip II Diyabet, 2003;1-223.

38. Satman İ,Yılmaz T, Sengül A, et al. Population-Based Study of Diabetes and Risk Characteristics in Turkey: Results of The Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP) Epidemiyology/Health Services/Pyschosocial Research. Diabetes Care. 2002; 25: 1551-6.

39. Alberti KG, Zimmet. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and complications. Diabet Med, 1998;15:539-543.

40. Krolewski AS, Warram JH, Freire MB. Epidemiology of late diabetic complications. Endocrinol Metab Clin North Am, 1996;25:217-242.

41. Jarmuzewska EA, Ghidoni A. Study of the onset and progression of peripheral neuropathy and hipertansiyon in NIDDM. Minerva Med, 2000; 91:1-15.

42. Ruchira G, Wiegers S. Kardiyak ve Periferik Hastalık Degerlendirmesi. Goldstein B, Müller- Wieland D, Eds. Tip 2 Diyabet . 1. Baskı, stanbul: And Yayıncılık, 2003: 375-393.

43. Sobacı G. Diyabetik Retinopati. Özata M, Yönem A, Eds. Endokrinoloji.1. Baskı, stanbul: Ohan, 2006: 353-358.

44. Mogensen CE. Tip 2 Diyabette Nefropati. Goldstein B, Müller-Wieland D, Eds. Tip 2 Diyabet. 1. Baskı, İstanbul: And Yayıncılık, 2003:212-219.

45. Tunçbay T, Tunçbay E. Nöromusküler Hastalıklar. 1. Baskı, zmir: Ege Üniversitesi, 2000:357-371.

46. Thomas PK. Clinical Features and Treatment of Diabetic Neuropathy. Gries F, Cameron N, Eds, Diabetic Neuropathy. 1, Stutgart-NewYork: Thieme, 2003:295-305.

47. Thomas PK and Tomlinson DR. Diabetic and hypoglysemic neuropathy. İn Dyck PJ and Thomas PK(eds): Peripheral Neuropathy.W.B. Saunders Company, Philadelphia 1993;2: 1219-50.

48. Macleod A, Sönksen P. Diabetic neuropathy. In: Shaw KM(ed): Diabetic Complication. John Wiley and Sons Ltd. 1996;123-47.

49. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4,400 patiens observed between 1947 and 1973. Diabetes Care. 1978;1:168, 252.

50. Ertekin C. Diyabetik Nöropatiler. Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik Türkiye 2006;211-28.

51. Fıçıcıoğlu C, Aydın A, Haktan M, Kızıltan M. Peripheral neuropathy in children with insülin-dependent diabetes mellitus. Turk J Pediatr. 1994;36:97-104.

52. Matsumato T, Ohashi Y, Yamada N, Kikuchi M. Hyperglycemia as a major determinant of distal polyneuropathy independent of age and diabetes in patients with recently diagnosed diabetes. Diabetes Res Clin Pract(IRELAND) 1994;26(2):109.

53. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of dibetes control and complications trial(DCCT). Diabetologia 1988;37:476.

54. Sternini C. Organization of the peripheral nervous system: autonomic and sensory ganglia. J Investig Dermatol Symp Proc 1997;2(1):1-7.

55. Joslin's diabetes mellitus, Joslin, Elliott Proctor. Ed. by C. Ronald Kahn. Lippincott Williams & Wilkins

56. Low PA. Recent advances in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Muscle Nerve 1987;10:121-128.

57. Greene DA, Lattimer SA. Impaired rat sciatic nerve sodium-potassium adenosine triphosphatase in acute streptozocin diabetes and its correction by dietary myo-inositol supplementation. / Clin Invest 1983; 72:1058-1063.

58. Greene DA, Yagihashi S, Lattimer SA, et al. Nerve Na+-K+-ATPase, conduction and myoinositol in the msulin deficient BB-rat. Am] Physiol 1984; 247:E534-E539.

59. Stevens MJ, Lattimer SA, Kamijo M, et al. Osmotically-induced nerve taurine depletion and the compatible osmolyte hypothesis in experimental diabetic neuropathy in the rat. Diabetologia 1993;36:608-614.

60. Greene DA, Mackway AM. Decreased myo-inositol content and Na+-K+-ATPase activity in superior cervical ganglion of STZ-diabetic rat and prevention by aldose reductase inhibition. Diabetes 1986;35:1106-1108.

61. Dyck PJ, Zimmerman BR, Vilen TH, et al. Nerve glucose, fructose, myo-inositol, and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy. N Engl I Med 1988;319:542-548.

62. Dyck PJ, Sherman WR, Hallcher LM, et al. Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry. Ann Neurol 1980;8:590-596.

63. Greene DA, Lewis RA, Lattimer SA, et al. Selective effect of myo-inositol administration on sciatic and tibial motor nerve conduction parameters in the streptozotocin-diabetic rat. Diabetes 1983;31:573-578.

64. Hale PJ, Nattrass M, Silverman SH, et al. Peripheral nerve concentrations of glucose, fructose, sorbitol and myoinositol in diabetic and non-diabetic patients. Diabetologia 1987;30:464-467.

65. Horrobin DF. Essential, fatty acids in the management of impaired nerve function in diabetes. Diabetes 1997;46[Suppl 2]:S90-S93.

66. Cameron NE, Cotter MA, Robertson S. Essential fatty acid diet supplementation: effects on peripheral nerve and skeletal muscle function and capillar-ization in streptozocin-induced diabetic rats. Diabetes 1991;40:532-539.

67. Julu PO. Essential fatty acids prevent slowed nerve conduction in streptozo-tocin diabetic rats. / Diabet Complications 1988;2:185-188.

68. Cameron NE, Cotter MA, Dines KC, et al. The effects of evening primrose oil on nerve function and capillarization in streptozotocin-diabetic rats: modulation by the cyclo-oxygenase inhibitor flurbiprofen. Br] Pharmacol 1993;109:972-979.

69. Low PA, Nickander KK, Tritschler HJ. The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. Diabetes 1997;46 [Suppl 2]:S38-S42.

70. Cameron NE, Cotter MA, Archibald V, et al. Anti-oxidant and pro-oxidant effects on nerve conduction velocity, endoneurial blood flow and oxygen tension in non-diabetic and streptozotocin-diabetic rats. Diabetologia 1994;37: 449-459.

71. Bravenboer B, Kappelle AC, Hamers FP, et al. Potential use of glutathione for the prevention and treatment of diabetic neuropathy in the streptozotocin-induced diabetic rat. Diabetologia 1992;35:813-817.

72. Cameron NE, Cotter MA, Maxfield EK. Anti-oxidant treatment prevents the development of peripheral nerve dysfunction in streptozotocin-diabetic rats. Diabetologia 1993;36:299-304.

73. Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD, et al. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. Diabetes Care 1995;18:1160-1167.

74. Vincent, A.M., M. Brownlee, and J.W. Russell, Oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. Ann N Y Acad Sci, 2002. 959: p. 368-83.

75. Tolkovsky, A., Apoptosis in diabetic neuropathy. Int Rev Neurobiol, 2002. 50: p. 145-59.

76. Cellek, S., et al., Synergistic action of advanced glycation end products and endogenous nitric oxide leads to neuronal apoptosis in vitro: a new insight into selective nitrergic neuropathy in diabetes. Diabetologia, 2004. 47(2): p. 331-9.

77. Guo, C., et al., Diabetic autonomic neuropathy: evidence for apoptosis in situ in the rat. Neurogastroenterol Motil, 2004. 16(3): p. 335-45.

78. Guillot, R., et al., Increased levels of soluble Fas in serum from diabetic patients with neuropathy. Diabetes Metab, 2001. 27(3): p. 315-21.

79. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. Diabetes Care 1992;15:1835-1843.

80. Brownlee M. Nonenzymatic glycosylation of macromolecules: prospects of pharmacologic modulation. Diabetes 1992;41 [Suppl 2]:57-60.

81. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. / Clin Invest 1991;87:432-438.

82. Tîlton RG, Chang K, Hasan KS, et al. Prevention of diabetic vascular dysfunction by guanidines: inhibition of nitric oxide synthase versus advanced glycation end-product formation. Diabetes 1993;42:221-232.

83. Nakamura J, Kato K, Hamada Y, et al. A protein kinase C-beta-selective inhibitor ameliorates neural dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetes 1999;48:2090-2095.

84. Du X, Matsumura T, Edelstein D, et al. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. / Clin Invest 2003;112:1049-1057.

85. Obrosova IG, Li F, Abatan OI, et al. Role of poly(ADP-ribose) polymerase activation in diabetic neuropathy. Diabetes 2004;53:711-720.

86. Hellweg R, Härtung 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. / Neurosci Res 1990;26:258-267.

87. Apfel SC, Arezzo JC, Brownlee M, et al. Nerve growth factor administration protects against experimental diabetic sensory neuropathy. Brain Res 1994; 634:7-12.

88. Schmidt RE, Dorsey DA, Beaudet LN, et al. Effect of NGF and neurotrophin-3 treatment on experimental diabetic autonomic neuropathy. J Neuropathol Exp Neurol 2001 ;60:263-273.

89. Tomlinson DR, Fernyhough P, Diemel LT. Role of neurotrophins in diabetic neuropathy and treatment with nerve growth factors. Diabetes 1997;46[Suppl 2]:S43-S49.

90. Liu, W.J., et al., Neuroprotective effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist, synthetic exendin-4, in streptozotocin-induced diabetic rats. Br J Pharmacol. 164(5): p. 1410-20.

91. Tuck RR, Schmelzer JD, Low PA. Endoneurial blood flow and oxygen tension in the sciatic nerves of rats with experimental diabetic neuropathy. Brain 1984;107:935-950.

92. Cameron NE, Cotter MA, Ferguson K, et al. Effects of chronic alpha-adrenergic receptor blockade on peripheral nerve conduction, hypoxic resistance, polyols, Na(+)-K(+)-ATPase activity, and vascular supply in STZ-D rats. Diabetes 1991;40:1652-1658.

93. Woltman HW, Wilder RM. Diabetes mellitus: pathologic changes in the spinal cord and peripheral nerves. Arch Intern Med 1929;44:576-603.

94. Fagerberg S-E. Diabetic neuropathy. Acta Med Scand 1959;164[Suppl 345]: 1-81.

95. Behse F, Buchthal F, Carlsen F. Nerve biopsy and conduction studies in diabetic neuropathy. / Neurol Neurosurg Psychiatry 1977;40:1072-1082.

96. Dyck PJ, Hansen S, Karnes J, et al. Capillary number and percentage closed in human diabetic sural nerve. Proc Natl Acad SciUSA 1985;82:2513-2517.

97. Malik RA, Newrick PG, Sharma AK, et al. Microangiopathy in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and the severity of neuropathy. Diabetologia 1989;32:92-102.

98. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien P, et al. The spatial distribution of fiber loss in diabetic polyneuropathy suggests ischemia. Ann Neurol 1986;19:440^149.

99. Dyck PJ, Benstead TJ, Conn DL, et al. Nonsystemic vasculitic neuropathy. Brain 1987;110:843-853.

100. Llewelyn JG, Thomas PK, Gilbey SG, et al. Pattern of myelinated fibre loss in the sural nerve in neuropathy related to type 1 (insulin-dependent) diabetes. Diabetologia 1988;31:162-167.

101. Olsson Y, Save-Soderbergh J, Sourander P, et al. A patho-anatomical study of the central and peripheral nervous system in diabetes of early onset and long duration. Pathol Eur 1968;3:62-79.

102. Coers C, Hildebrand J. Latent neuropathy in diabetes and alcoholism: electromyographic and histological study. Neurology 1965;15:19-38.

103. Chopra JS, Sawhney BB, Chakravorty RN. Pathology and time relationship of peripheral nerve changes in experimental diabetes. / Neurol Sci 1977;32:53-67.

104. Thomas PK, Lascelles RG. The pathology of diabetic neuropathy. Q J Med 1966;35:489-509.

105. Vital C, Le Blanc M, Vallat JM, et al. [Ultrastructural study of peripheral nerve in 16 diabetics without neuropathy. Comparisons with 16 diabetic neuropathies and 16 non-diabetic neuropathies (author's transl)] [French]. Acta Neuropathol (Berl) 1974;30:63-72.

106. Yasuda H, Dyck PJ. Abnormalities of endoneurial microvessels and sural nerve pathology in diabetic neuropathy. Neurology 1987;37:20-28.

107. Dyck PJ, Thomas PK. Pathology-Symmetrik Polyneuropathy, Peripheral Neuropathy , third edition , W.B. Saunders Company, USA 1993:1230.

108. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes

mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl] Med 1993;329:977-986.

109. Eliasson SG. Properties of isolated nerve fibres from alloxanized rats. / Neurol Neurosurg Psychiatry 1969;32:525-529.

110. Does improved control of glycemia prevent or ameliorate diabetic polyneuropathy? Committee on Health Care Issues, American Neurological Association. Ann Neurol 1986;19:288-290.

.

111. Gregersen G. Diabetic neuropathy: influence of age, sex, metabolic control, and duration of diabetes on motor conduction velocity. Neurology 1967;17: 972-980.

112. Ward JD, Barnes CG, Fisher DJ, et al. Improvement in nerve conduction following treatment in newly diagnosed diabetics. Lancet 1971;1:428-430.

113. Porte D Jr, Graf RJ, Halter JB, et al. Diabetic neuropathy and plasma glucose control. Am Med 1981;70:195-200

114. Schmidt RE, Plurad SB, Olack BJ, et al. The effect of pancreatic islet transplantation and insulin therapy on experimental diabetic autonomic neuropathy. Diabetes 1983;32:532-540.

115. Fagius J, Jameson S. Effects of aldose reductase inhibitor treatment in diabetic polyneuropathy: a clinical and neurophysiological study. / Neurol Neurosurg Psychiatry 1981;44:991-1001.

116. Jaspan J, Maselli R, Herald K, et al. Treatment of severely painful diabetic neuropathy with an aldose reductase inhibitor: relief of pain and improved somatic and autonomic nerve function. Lancet 1983;2:758-762.

117. Lewin IG, O'Brien 1A, Morgan MH, et al. Clinical and neurophysiological studies with the aldose reductase inhibitor, sorbinil, in symptomatic diabetic neuropathy. Diabetologia 1984;26:445-448.

118. Gregersen G. Myoinositol supplementation. In: Dyck PJ, Thomas PK, Asbury AK, et al., eds. Diabetic neuropathy. Philadelphia: WB Saunders, 1987:188-189.

119. Mayhew J A, Gillon KR, Hawthorne JN. Free and lipid inositol, sorbitol and sugars in sciatic nerve obtained post-mortem from diabetic patients and control subjects. Diabetologia 1983;24:13-15.

120. Zeigler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid: a 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN). Diabetologia 1995;38: 1425-1433.

121. Apfel SC, Kessler JA, Adornato BT, et al. and the NGF Study Group. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. Neurology 1998;51:695-702.

122. Yaltkaya K. Elektronöromiyografi. Gürün S. Ed. Sinir Hastalıkları Semiyolojisi. Ankara, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları,1987; 535-59.

123. Ertekin C. Klinik Elektromyografinin tarihçesi. Klinik Elektromyografi. İzmir, Ege Üniversitesi Yayınevi, 1977; 1-2.

124. Ertas M. Nörolojide laboratuar incelemeleri, Elektromyografi. Öge AE. Ed. Nöroloji. Nobel Tıp Kitabevleri, 2004;143-47.

125. Shin J.Oh, Principles of Clinical Electromyography Case Studies, Williams & Wilkins.

126. Szudelski, T., 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in cells of the rat pancreas. Physiology Research 50, 536–546.

127. Lenzen, S., Tiedge, M., Jorns, A., Munday, R., 1996. Alloxan derivatives as a tool for the elucidation of the mechanism of the diabetogenic action of alloxan. In: Shafrir, E. (Ed.), Lessons from Animal Diabetes. Birkhauser, Boston, pp. 113–122.

128. Federiuk, I.F., Casey, H.M., Quinn, M.J.,Wood, M.D.,Ward,W.K., 2004. Induction of type-1 diabetes mellitus in laboratory rats by use of alloxan: route of administration, pitfalls, and insulin treatment. Comparative Medicine 54, 252–257.

129. Katsumata, K., Katsumata Jr., K., Katsumata, Y., 1992. Protective effect of diltiazem hydrochloride on the occurrence of alloxan- or streptozotocin-induced diabetes in rats. Hormone and Metabolic Research 24, 508–510.

130. Miranda, M., Muriach, M., Roma, J., Bosch-Morell, F., Genoves, J.M., Barcia, J., Araiz, J., Diaz-Llospis, M., Romero, F.J., 2006. Oxidative stress in a model of experimental diabetic retinopathy: the utility of peroxynitrite scavengers. Archivos de la Sociedad Espa˜nola de Oftalmolog´ıa 81, 27–32.

131. Mythili, M.D., Vyas, R., Akila, G., Gunasekaran, S., 2004. Effect of streptozotocin on the ultrastructure of rat pancreatic islets. Microscopy Research and Technique 63, 274–281.

132. Patel, R., Shervington, A., Pariente, J.A., Martinez-Burgos, M.A., Salido, G.M., Adeghate, E., Singh, J., 2006. Mechanism of exocrine pancreatic insufficiency in streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus. Annals of the New York Academy of Sciences 1084, 71–88.

133. Pascoe, W.S., Storlien, L.H., 1990. Inducement by feeding of basal hyperglycemia in rats with abnormal -cell function. Diabetes 39, 226–233.

134. Rees, D.A., Alcolado, J.C., 2005. Animal models of diabetes mellitus. Diabetic Medicine 22, 359–370.

135. Yu, W.J., Juang, S.W., Chin, W.T., Chi, T.C., Chang, C.J., Cheng, J.T., 2000. Insulin restores neuronal nitric oxide synthase expression in streptozotocininduced diabetic rats. Life Science 68, 625–634.

136. Valentovic, M.A., Alejandro, N., Betts Carpenter, A., Brown, P.I., Ramos, K., 2006. Streptozotocin (STZ) diabetes enhances benzo(alpha)pyrene induced renal injury in Sprague Dawley rats. Toxicology Letters 164, 214–220.

137. Kazumi T, Yoshino G, Fujii S, Baba S. (1978). Tumorigenic action of streptozotocin on the pancrease and kidney in male wistar rats. Cancer Res 38: 2144-2147.

138. Steiner H, Oelz O, Zahnd G, Froesch E.R. (1970). Studies on islet cell regeneration, hyperplasia and intraminsular cellular interrelations in long lasting streptozotocin diabetes in rats. Diabetologia 6:558-564.

139. Awai M, Narasaki M, Yamonoi Y, Seno S (1979). Induction of diabetes in animals by parenteral administration of ferric nitrilotriacetate: A model of experimental hemochromatosis. Am. J. Pathol. (95)3: 663-673.

140. Chen D, Wang MW (2005). Development and application of rodent models for type-11 diabetes. Diabetes, Obesity and metabolism 7: 307-317.

141. Pickup JC, Williams G. Textbook of Diabetes 2nd ed. Volume 1. Blackwell Science, Inc; 2002.

142. Like AA, Butler L, Williams RM, Appel MC, Weringer EJ, Rossini AA. Spontaneous Autoimmune Diabetes Mellitus in the BB Rat. Diabetes 1982; Vol 31, Suppl 1.

143. du Vigneaud V. Trail of sulfur research: From insulin to oxytocin. Science 1956;123:967–974.

144. Ross HE, Cole CD, Smith Y et al. (September 2009). "Characterization of the Oxytocin System Regulating Affiliative Behavior in Female Prairie Voles". Neuroscience 162 (4): 892–903. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.05.055. PMC 2744157. PMID 19482070.

145. Landgraf R, Neumann ID (2004). "Vasopressin and oxytocin release within the brain: a dynamic concept of multiple and variable modes of neuropeptide communication". Frontiers in Neuroendocrinology 25 (3–4): 150–76. doi:10.1016/j.yfrne.2004.05.001. PMID 15589267.

146. Amico JA, Tenicela R, Johnston J & Robinson AG. A timedependent peak of oxytocin exists in cerebrospinal fluid but not in plasma of humans. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1983 57 947–951.

147. Weitzman RE. The effect of nursing on neurohypophyseal hormone and prolactin secretion in human subjects. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1980 51 836–839.

148. McNeilly AS, Robinson ICAF, Houston MJ & Howie PW. Release of oxytocin and prolactin in response to suckling. British Medical Journal 1983 286 257–259.

149. Dawood MY, Khan-Dawood FS, Wahi RS & Fuchs F. Oxytocin release and plasma anterior pituitary and gonadal hormones in women during lactation. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1981 52 678–683.

150. Sanborn BM, Qian A, Ku CY, Wen Y, Anwer K, Monga M et al. Mechanisms regulating oxytocin receptor coupling to phospholipase C in rat and humanmyometrium. Advances in Experimental Medicine and Biology 1995 395 469–479.

151. Coiro V, Alboni A, Gramellini D, Cigarini C, Bianconi L, Pignatti D et al. Inhibition by ethanol of the oxytocin response to breast stimulation in normal women and the role of endogenous opioids. Acta Endocrinologica 1992 126 213–216.

152. Cassoni P, Sapino A, Negro F & Bussolati G. Oxytocin inhibits proliferation of human breast cancer cell lines. Virchows Archiv 1994 425 467–472.

153. Taylor AH, Ang VTY, Jenkins JS, Silverlight JJ, Coombes RC Luqmani YA. Interaction of vasopressin and oxytocin with human breast carcinoma cells. Cancer Research 1990 50 7882–7886.

154. Quartero HWP, Noort WA, Fry CH & Kierse MJNC. Role of prostaglandins and leukotrienes in the synergistic effect of oxytocin and corticotropin-releasing hormone (CRH) on the contraction force in human gestational myometrium. Prostaglandins 1991 42 137–150.

155. Fuchs A-R, Fuchs F & Soloff MS. Oxytocin receptors in nonpregnant human uterus. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1985 60 37–41.

156. Maggi M, Magini A, Fiscella A, Giannini S, Fantoni G, Toffoletti F et al. Sex steroid modulation of neurohypophysial hormone receptors in human nonpregnant myometrium. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1992 74 385–392.

157. Baker PN, Peat ML, Symonds EM & Maynard PV. Endometrial oxytocin binding sites in normal women and in subfertile patients. Postgraduate Medical Journal 1990 66 195–199.

158. Clayton RN. Mechanism of GnRH action in gonadotrophs. Human Reproduction 1988 3 479–483.

159. Thackare H, Nicholson H, Whittington K. Oxytocin—its role in male reproduction and new potential therapeutic uses. Hum Reprod Update 12:437–448.

160. Gupta J, Russell R, Wayman C, Hurley D, Jackson V. Oxytocin-induced contractions within rat and rabbit ejaculatory tissues are mediated by vasopressin V1A receptors and not oxytocin receptors. Br J Pharmacol 2008;155:118–126.

161. Guillou M-D, Camier M & Clamagirand C. Evidence for the presence of pro-oxytocin/neurophysin-converting enzyme in the human ovary. Journal of Endocrinology 1994 142 345–352.

162. Clamagirand C, Plevrakis I, Bussenot I, Parinaud J, Vieitez G & Grandjean H. The effect of oxytocin on oestradiol-17b and testosterone secretion by cultured human granulosa cells. Human Reproduction 1991 6 774–778.

.

163. Mayerhofer A, Sterzik K, Link H,WiemannM& Gratzl M. Effect of oxytocin on free intracellular Ca2þ levels and progesterone release by human granulosa-lutein cells. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1993 77 1209–1214.

164. Maas S, Jarry H, Teichmann A, Rath W, Kuhn W & Wuttke W. Paracrine actions of oxytocin, prostaglandin F2a and estradiol within the human corpus luteum. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1992 74 306–312.

165. Bennegard-Eden B, Hahlin M & Kindahl H. Interaction between oxytocic and prostaglandin F2a in human corpus luteum? Human Reproduction 1995 10 2320–2324.

166. Nicholson HD, Swann RW, Burford GD, Wathes DC, Porter DG & Pickering BT. Identification of oxytocin and vasopressin in the testis and in adrenal tissue. Regulatory Peptides 1984 8 141–146.

167. Mehta MK, Garde SV & Sheth AR. Occurrence of FSH inhibin and other hypothalamic–pituitary–intestinal hormones in normal fertility subfertility and tumors of human testes. International Journal of Fertility and Menopausal Studies 1995 40 39–46.

168. Geenen V, Legros J-J, Franchimont P, Baudrihaye M, Defresne M-P & Boniver J. The neuroendocrine thymus: coexistence of oxytocin and neurophysin in the human thymus. Science 1986 232 508–511.

169. Martens H, Goxe B & Geenen V. The thymic repertoire of neuroendocrine self-antigens: physiological implications in T-cell life and death. Immunology Today 1996 17 312–317.

170. Chaouat, G.; Ledee-Bataille, N.; Dubanchet, S. Immune cells in uteroplacental tissues throughout pregnancy: A brief review. Reprod. Biomed. Online. 2007, 14, 256−266.

171. Anderson-Hunt M & Dennerstein L. Oxytocin and female sexuality. Gynecological and Obstetrical Investigation 1995 40 217–221.

172. Herbert J. Oxytocin and sexual behaviour. British Medical Journal 1994 309 891–892.

173. Carmichael MS, Warburton VL, Dixen J & Davidson JM. Relationships among cardiovascular muscular and oxytocin responses during human sexual activity. Archives of Sexual Behaviour 1994 23 59–79.

174. Murphy MR, Checkley SA, Seckl JR & Lightman SL. Naloxone inhibits oxytocin release at orgasm in man. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1990 71 1056–1058.

175. BENELLI A, POGGIOLI R, LUPPI P, RUINI L, BERTOLINI A, AND ARLETTI R. Oxytocin enhances, and oxytocin antagonism decreases, sexual receptivity in intact female rats. Neuropeptides 27: 245–250, 1994.

176. VINCENT PA AND ETGEN AM. Steroid priming promotes oxytocininduced norepinephrine release in the ventromedial hypothalamus of female rats. Brain Res 620: 189–194, 1993.

177. ARGIOLAS A. Oxytocin stimulation of penile erection. Pharmacology, site, and mechanism of action. Ann NY Acad Sci 652: 194–203, 1992.

178. MELIS MR, ARGIOLAS A, AND GESSA GL. Oxytocin-induced penile erection and yawning: site of action in the brain. Brain Res 398: 259–265, 1986.

179. PEDERSEN CA AND PRANGE AJ. Induction of maternal behavior in virgin rats after intracerebroventricular administration of oxytocin. Proc Natl Acad Sci USA 76: 6661–6665, 1979.

180. TRIBOLLET E, DUBOIS DM, DREIFUSS JJ, BARBERIS C, AND JARD S. Oxytocin receptors in the central nervous system. Distribution, development, and species differences. Ann NY Acad Sci 652: 29– 38, 1992.

181. UVNAS MK, AHLENIUS S, HILLEGAART V, AND ALSTER P. High doses of oxytocin cause sedation and low doses cause an anxiolytic-like effect in male rats. Pharmacol Biochem Behav 49: 101–106, 1994.

182. Bruins J, Hijman R & Van Ree JM. Effect of a single dose of desglycinamide-[Arg8] vasopressin or oxytocin on cognitive processes in young healthy subjects. Peptides 1992 13 461–468.

183. ARLETTI R, BENELLI A, POGGIOLI R, LUPPI P, MENOZZI B, AND BERTOLINI A. Aged rats are still responsive to the antidepressant and memoryimproving effects of oxytocin. Neuropeptides 29: 177–182, 1995.

184. Pitman RK, Orr SP & Lasko NB. Effects of intranasal vasopressin and oxytocin on physiologic responding during personal combat imagery in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. Psychiatry Research 1993 48 107–117.

185. Bossmar T, Forsling M & A° kerlund M. Circulating oxytocin and vasopressin is influenced by ovarian steroid replacement in women. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica 1995 74 544–548.

186. Swedo SE, Leonard HL, Kruesi MJP, Rettew DC, Listwak SJ, BerrettiniWet al. Cerebrospinal fluid neurochemistry in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. Archives of General Psychiatry 1992 49 29–36.

187. Altemus M, Swedo SE, Leonard HL, Richter D, Rubinow DR, Potter et al. Changes in cerebrospinal fluid neurochemistry during treatment of obsessive compulsive disorder with clomipramine. Archives of General Psychiatry 1994 51 794–803.

188. Den Boer JA & Westenberg HGM. Oxytocin in obsessive compulsive disorder. Peptides 1992 13 1083–1085.

189. CALDWELL JD, MASON GA, STANLEY DA, JERDACK G, HRUBY VJ, HILL P, PRANGE AJ, AND PEDERSEN CA. Effects of nonapeptide antagonists on oxytocin- and arginine-vasopressin-induced analgesia in mice. Regul Pept 18: 233–241, 1987.

190. CROWLEY WR, RODRIGUEZ-SIERRA JF, AND KOMISARUK BR. Analgesia induced by vaginal stimulation in rats is apparently independent of a morphine-sensitive process. Psychopharmacology 54: 223–225,1977.

191. CROWLEY WR, RODRIGUEZ-SIERRA JF, AND KOMISARUK BR. Analgesia induced by vaginal stimulation in rats is apparently independent of a morphine-sensitive process. Psychopharmacology 54: 223–225, 1977.

192. BROWN DC AND PERKOWSKI S. Oxytocin content of the cerebrospinal fluid of dogs and its relationship to pain induced by spinal cord compression. Vet Surg 27: 607–611, 1998.

193. KORDOWER JH AND BODNAR RJ. Vasopressin analgesia: specificity of action and non-opioid effects. Peptides 5: 747–756, 1984.

194. LIPTON JM AND GLYN JR. Central administration of peptides alters thermoregulation in the rabbit. Peptides 1: 15–18, 1980.

195. ARLETTI R, BENELLI A, AND BERTOLINI A. Influence of oxytocin on feeding behavior in the rat. Peptides 10: 89–93, 1989.

196. VAN ERP AM, KRUK MR, SEMPLE DM, AND VERBEET DW. Initiation of self-grooming in resting rats by local PVH infusion of oxytocin but not a-MSH. Brain Res 607: 108–112, 1993.

197. Bakos, J., et al., Effect of oxytocin on neuroblastoma cell viability and growth. Cell Mol Neurobiol. 32(5): p. 891-6.

198. Leuner, B., J.M. Caponiti, and E. Gould, Oxytocin stimulates adult neurogenesis even under conditions of stress and elevated glucocorticoids. Hippocampus. 22(4): p. 861-8.

199. Legros JJ, Chiodera P, Geenen V, Smitz S & von Frenckell R. Dose–response relationship between plasma oxytocin and cortisol and adrenocorticotropin concentrations during oxytocin infusion in normal men. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1984 58 105–109.

200. Page SR, Ang VTY, Jackson R, White A, Nussey SS & Jenkins JS. The effect of oxytocin infusion on adenohypophyseal function in man. Clinical Endocrinology 1990 32 307–313.

201. Robinson G & Evans JJ. Oxytocin has a role in gonadotrophin regulation in rats. Journal of Endocrinology 1990 125 425–432.

202. Evans JJ, Robinson G & Catt KJ. Gonadotrophin-releasing activity of neurohypophysial hormones: I. Potential for modulation of pituitary hormone secretion in rats. Journal of Endocrinology 1989 122 99–106.

203. Chiodera P, Coiro V, Volpi R, Maffei ML, Camellini L & Rossi G. Evaluation of oxytocin administration on luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone response to luteinizing hormonereleasing hormone during the menstrual cycle of normal women. Fertility and Sterility 1984 42 396–399.

204. Amico JA, Richardson DW & Winters SJ. The effect of oxytocin administration upon the pulsatile secretion of luteinizing hormone in humans. Acta Endocrinologica 1989 121 41–45.

205. Legros JJ & Franchimont P. Serum-gonadotrophins after oxytocin in man. Lancet 1968 2 735.

206. Paolisso G, Pizza G, De Riu S, Marrazzo G, Sgambato S, Giugliano D et al. Effects of oxytocin upon the endocrine pancreas secretion and glucose turnover in normal man. Acta Endocrinologica 1990 123 504–510.

207. Chiodera P, Volpi R, Caiazza A, Davoli C, Marchesi C, Papadia C et al. Inhibitory effect of dexamethasone on the oxytocin in response to insulin-induced hypoglycaemia in normal men. Journal of Endocrinological Investigation 1992 15 459–463.

208. Bjo¨ rkstrand E, Eriksson M, Uvna¨ s-Moberg K. Evidence of a peripheral and a central effect of oxytocin on pancreatic hormone release in rats. Neuroendocrinology 1996;63:377–383.

209. Gutkowska, J.; Jankowski, M.; Lambert, C.; Mukaddam-Daher, S.; Zingg, H.H.; McCann, S.M. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide by combining with oxytocin receptors in the heart. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997, 94, 11704−11709.

210. Danalache, B.A.; Paquin, J.; Donghao, W.; Grygorczyk, R.; Moore, J.C.; Mummery, C.L.; Gutkowska, J.; Jankowski, M. Nitric oxide signaling in oxytocin-mediated cardiomyogenesis. Stem Cells 2007, 25, 679−688.

211. Paquin, J.; Danalache, B.A.; Jankowski, M.; McCann, S.M.; Gutkowska, J. Oxytocin induces differentiation of P19 embryonic stem cells to cardiomyocytes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2002, 99, 9550−9555.

212. Jankowski, M.; Danalache, B.; Wang, D.; Bhat, P.; Hajjar, F.; Marcinkiewicz, M.; Paquin, J.; McCann, S.M.; Gutkowska, J. Oxytocin in cardiac ontogeny. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004, 101, 13074−13079.

213. Soares, T.J.; Coimbra, T.M.; Martins, A.R.; Pereira, A.G.; Carnio, E.C.; Branco, L.G.; Albuquerque-Araujo, W.I.; De Nucci, G.; Favaretto, A.L.; Gutkowska, J.; McCann, S.M.; Antunes-Rodrigues, J. Atrial natriuretic peptide and oxytocin induce natriuresis by release of cGMP. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96, 278−283.

214. Favaretto, A.L.; Ballejo, G.O.; Albuquerque-Araujo, W.I.; Gutkowska, J.; Antunes-Rodrigues, J.; McCann, S.M. Oxytocin releases atrial natriuretic peptide from rat atria in vitro that exerts negative inotropic and chronotropic action. Peptides 1997, 18, 1377−1381.

215. Petersson M, Uvn¨as-Moberg K. Postnatal oxytocin treatment of spontaneously hypertensive male rats decreases blood pressure and body weight in adulthood. Neurosci Lett 2008;440:166–169.

216. Houshmand, F.; Faghihi, M.; Zahediasl, S. Biphasic protective effect of oxytocin on cardiac ischemia/reperfusion injury in anaesthetized rats. Peptides 2009, Epub ahead of print.

217. Ondrejcakova, M.; Ravingerova, T.; Bakos, J.; Pancza, D.; Jezova, D. Oxytocin exerts protective effects on in vitro myocardial injury induced by ischemia and reperfusion. Can. J. Physiol. Pharmacol. 2009, 87, 137−142.

218. Authier, S.; Tanguay, J.F.; Geoffroy, P.; Gauvin, D.; Bichot, S.; Ybarra, N.; Otis, C.; Troncy, E. Cardiovascular effects of oxytocin infusion in a porcine model of myocardial infarct. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2009, Epub ahead of print.

219. Miki, T.; Miura, T.; Tanno, M.; Nishihara, M.; Naitoh, K.; Sato, T.; Takahashi, A.; Shimamoto, K. Impairment of cardioprotective PI3K-Akt signaling by post-infarct ventricular remodeling is compensated by an ERK-mediated pathway. Basic Res. Cardiol. 2007, 102, 163−170.

220. Kobayashi, H.; Yasuda, S.; Bao, N.; Iwasa, M.; Kawamura, I.; Yamada, Y.; Yamaki, T.; Sumi, S.; Ushikoshi, H.; Nishigaki, K.; Takemura, G.; Fujiwara, T.; Fujiwara, H.; Minatoguchi, S. Postinfarct treatment with oxytocin improves cardiac function and remodeling via activating cellsurvival signals and angiogenesis. J. Cardiovasc. Pharmacol. 2009, Sept 12, Epub ahead of print.

221. Jezdinsky, J.; Stojan, B.; Queisnerova, M. Demonstration of the existance of an anti-inflammatory factor situated in the posterior pituitary. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1963, 146, 561−578.

222. Asad, M.; Shewade, D.G.; Koumaravelou, K.; Abraham, B.K.; Vasu, S.; Ramaswamy, S. Gastric antisecretory and antiulcer activity of oxytocin in rats and guinea pigs. Life Sci. 2001, 70, 17−24.

223. Iseri, S.O.; Sener, G.; Saglam, B.; Gedik, N.; Ercan, F.; Yegen, B.C. Oxytocin protects against sepsis-induced multiple organ damage: Role of neutrophils. J. Surg. Res. 2005, 126, 73−81.

224. Iseri, S.O.; Gedik, I.E.; Erzik, C.; Uslu, B.; Arbak, S.; Gedik, N.; Yegen, B.C. Oxytocin ameliorates skin damage and oxidant gastric injury in rats with thermal trauma. Burns 2008, 34, 361−369.

225. Dusunceli, F.; Iseri, S.O.; Ercan, F.; Gedik, N.; Yegen, C.; Yegen, B.C. Oxytocin alleviates hepatic ischemia-reperfusion injury in rats. Peptides 2008, 29, 1216−1222.

226. Ozlem, I.S.; Dusunceli, F.; Erzik, C.; Uslu, B.; Arbak, S.; Yegen, B.C. Oxytocin or social housing alleviates local burn injury in rats. J. Surg. Res. 2009, Epub ahead of print.

227. Jankowski M.; Bissonauth, V.; Gao, L.; Gangal, M.; Wang, D.; Danalache, B.; Wang, Y.; Stoyanova, E.; Clouthier, G.; Blaise, G.; Gutkowska, J. Anti-inflammatory effect of oxytocin in rat myocardial infarction. Basic Res. Cardiol. 2009, in press.

228. Spangelo, B.L.; deHoll, P.D.; Kalabay, L.; Bond, B.R.; Arnaud, P. Neurointermediate pituitary lobe cells synthesize and release interleukin-6 in vitro: Effects of lipopolysaccharide and interleukin-1 beta. Endocrinology 1994, 135, 556−563.

229. Clodi, M., et al., Oxytocin alleviates the neuroendocrine and cytokine response to bacterial endotoxin in healthy men. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008. 295(3): p. E686-91.

230. Petersson, M., et al., Oxytocin decreases carrageenan induced inflammation in rats. Peptides, 2001. 22(9): p. 1479-84.

231. Ahmed, M.A. and G.M. Elosaily, Role of Oxytocin in deceleration of early atherosclerotic inflammatory processes in adult male rats. Int J Clin Exp Med. 4(3): p. 169-78.

232. Elabd C, Basillais A, Beaupied H, et al. Oxytocin controls differentiation of human mesenchymal stem cells and reverses osteoporosis. Stem Cells 2008;26:2399–2407.

233. Cassoni P, Sapino A, Negro F, Bussolati G. Oxytocin inhibits proliferation of human breast cancer cell lines. Virchows Arch 1994;425:467–472.

234. Cassoni P, Sapino A, Stella A, Fortunati N, Bussolati G. Presence and significance of oxytocin receptors in human neuroblastomas and glial tumors. Int J Cancer 1998;77:695–700.

235. Cassoni P, Fulcheri E, Carcangiu M, Stella A, Deaglio S, Bussolati G. Oxytocin receptors in human adenocarcinomas of the endometrium: Presence and biological significance. J Pathol 2000;190:470–477.

236. Novak J, Judkins M, Chernin M, et al. A plasmin-derived hexapeptide from the carboxyl end of osteocalcin counteracts oxytocin-mediated growth inhibition [corrected] of osteosarcoma cells. Cancer Res 2000;60:3470–3476.

237. Cassoni P, Sapino A, Munaron L, et al. Activation of functional oxytocin receptors stimulates cell proliferation in human trophoblast and choriocarcinoma cell lines. Endocrinology 2001;142:1130–1136.

238. Houtmeyers,E., Gosselink,R., Gayan-Ramirez,G. & Decramer,M. (1999) Effects of drugs on mucus clearance. Eur.Respir.J., 14, 452-467. .

239. Skinner, N., Sharkey, I.M., Pearson, A.D.J., Craft, A.W., 1993. Ifosfamide, mesna and nephrotoxicity in children. J. Clin. Oncol. 11, 173– 190.

240. Brock,N., Stekar,J. & Pohl,J. (1979) [Antidote against the urotoxic effects of the oxazaphorine derivatives cyclophosphamide, ifosfamide and trofosfamide]. Naturwissenschaften, 66, 60-61. .

241. Brock,N., Pohl,J., Stekar,J. & Scheef,W. (1982) Studies on the urotoxicity of oxazaphosphorine cytostatics and its prevention--III. Profile of action of sodium 2-mercaptoethane sulfonate (mesna). Eur.J.Cancer Clin.Oncol., 18, 1377-1387. .

242. Brock,N., Pohl,J. & Stekar,J. (1981) Detoxification of urotoxic oxazaphosphorines by sulfhydryl compounds. J.Cancer Res.Clin.Oncol., 100, 311-320. .

243. Gressier, B., Lebegue, N., Brunet, C., 1995. Scavenging of reactive oxygen species by letosteine with two blocked-SH groups. Comparison with free-SH drugs. Pharm. World Sci. 17, 76–80.

244. El-Medany, A., et al., Attenuation of bleomycin-induced lung fibrosis in rats by mesna. Eur J Pharmacol, 2005. 509(1): p. 61-70.

245. Ypsilantis, P., et al., Mesna protects intestinal mucosa from ischemia/reperfusion injury. J Surg Res, 2006. 134(2): p. 278-84.

246. Kempf, S.R., et al., Effective prevention of the nephrotoxicity of cis-platin (CDDP) by administration of sodium 2-mercaptoethane-sulfonate (MESNA) in rats. Br J Cancer, 1985. 52(6): p. 937-9.

247. Miller AL. Therpeutic Considerations of L-Glutamine : A Review of the Literature. Altren Med Rev 1999; 4:239-248. .

248. Tannuri U, Carrazza FR, Iriya K. The effects of glutamine-supplemented diet on the intestinal mucosa of the malnourished growing rat. Rev Hosp Clin Fac Med sao Paolo 2000 May- Jun ; 55(3): 87-92. .

249. Bertolo RF, Burrin DG.Comparative Aspects of Tissue Glutamine and Proline Metabolism. J. Nutr 2008; 138:2032-9

250. Vahdat, L., et al., Reduction of paclitaxel-induced peripheral neuropathy with glutamine. Clin Cancer Res, 2001. 7(5): p. 1192-7.

251. Gamrin L, Andersson K, Hultman E, Nilsson E, Essen P, Wernerman J: Longitudinal changes of biochemical parameters in muscle during critical illness. Metabolism 1997, 46:756-762

252. Doruk, N., et al., The effect of preventive use of alanyl-glutamine on diaphragm muscle function in cecal ligation and puncture-induced sepsis model. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2005. 29(1): p. 36-43.

253. KERR JF, WYLL E AH, CURR E AR. Apoptosis: A basic physiological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer 1972; 26:239-57.

254. HETTS SW. To die or not to die: An overwiev of apoptosis and its role in disease. JAMA 1998; 279:300-7.

255. FADEEL B, ORREL US S. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in human disease. J Intern Med 2005; 258:479-517.

256. BONFOCO E, KRAINC D, ANKARCRONA M, NICOTERA P, LIPTON SA. Apoptosis and necrosis: Two distinct events induced, respectively by mild and intense insults with N-methyl-D-aspartate and nitric oxide/ superoxide in cortical cell cultures. Proc Natl Acad Sci USA 1995; 92:7162-6.

257. LE ST M, S NGLE B, CASTOLD AF, KUHNLE S, N COTERA P. Intracellular adenosin triphosphate (ATP) concentration: a switch in the decision between apoptosis and necrosis. J Exp Med 1997; 185:1481-86.

258. LAVR K IN, GOLKS A, KRAMMER PH. Caspases: pharmacological manipulation of cell death. J Clin Invest 2005; 115 :2265-72.

259. SAMAL A, ZH VOTOVSKY B, JONES D, NAGATA S, ORREN US S. Apoptosis: cell death defined by caspase activation. Cell Death Differ 1999; 6:495-6.

260. DAN AL NN, KORSMEYER SJ. Cell death: critical control points. Cell 2004; 116:205-19.

261. MEDAMA JP, SCAFF D C, K SCHKEL FC, SHEVCHENKO A, MANN M, KRAMMER PH, PETER ME. FL CE is activated by association with CD95 deathinducing signaling complex (DISC). EMBO J 1997; 16:2794-2804.

262. K SCHKEL FC, HELLBARTH S, BEHRMANN I, GERMER M, PAWL TA M, KRAMMER PH, PETER ME. Cytotoxicity dependent APO-1 (Fas/CD95)- associated proteins form a death-inducing signaling complex (DISC) with the receptor. EMBO J 1995; 14:5579-88.

263. CHEN CN, WU CL, L N JK. Propolin C from propolis induces apoptosis through activating caspases, Bid and cytochrome c release in human melanoma cells. Biochem Pharmacol 2004; 67:53-66.

264. Berry M, Bannister LH, Standring SM. Nervous system. Gray's anatomy. 38th ed.

265. Thomas PK, Berthold CH, Ochoa J: Microscopic anatomy of the peripheral nervous system: Peripheral Neuropathy. 3rd edition. Dyck P (Ed) WB Saunders, Philadelphia 1993, S: 28-80.

266. Lundborg G: The nerve trunk: Nerve injury and repair. Churchill Livingstone, New York 1988, S: 32-63.

267. Demir R, Yılmazer S, Öztürk M, Üstünel İ, et all. Histolojik Boyama Teknikleri, 2001 Palme yayıncılık, 227-38.

268. Coppey, L.J., et al., Slowing of motor nerve conduction velocity in streptozotocin-induced diabetic rats is preceded by impaired vasodilation in arterioles that overlie the sciatic nerve. Int J Exp Diabetes Res, 2000. 1(2): p. 131-43.

269. Rivlin AS,Tator CH. Objective clinical assesment of motor function after experimental spinal cord injury in the rat J.neurosurg. 1977;47;577-581.

270. Haslbeck KM, Bierhaus A, Erwin S, Kirchner A, Nawroth P, Schluzer U, Neundufer B, Heuss D: Receptor for advanced glycation endproduct (RAGE)-mediated nuclear factor-kappaB activation in vasculitic neuropathy. Muscle & Nerve 2004, 29:853-860.

271. Loike JD, el Khoury J, Cao L, Richards CP, Rascoff H, Mandeville JT, Maxfield FR, Silverstein SC: Fibrin regulates neutrophil migration in response to interleukin 8, leukotriene B4, tumor necrosis factor, and formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine.

272. Rekdal O, Konopski Z, Svendsen JS, Winberg JO, Espevik T, Osterud B: The TNF Receptors p55 and p75 Mediate Chemotaxis of PMN Induced by TNFalpha and a TNFalpha 36-62 Peptide

273. Aleksic T, Baumann B, Wagner M, Adler G, Wirth T, Weber CK: Cellular immune reaction in the pancreas is induced by constitutively active IkappaB kinase-2.

274. Satoh J, Yagihashi S, Toyota T. The possible role of tumor necrosis factor-alpha in diabetic polyneuropathy. Exp Diabesity Res 2003; 4: 65-71.

275. Joussen AM, Poulaki V, Mitsiades N et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF-a suppression. FASEB J (January 30, 2002)

276. Xia P, Inoguchi T, Kern TS, Engerman RL, Oates PJ, King GL. Characterization of the mechanism for the chronic activation of diacylglycerol-protein kinase C pathway in diabetes and hypergalactosemia. Diabetes. 1994;43:1122-1129.

277. Pugliese G, Pricci F, Pugliese F, Mene P, Lenti L, Andreani D, Galli G, Casini A, Bianchi S, Rotella CM. Mechanisms of glucose-enhanced extracellular matrix accumulation in rat glomerular mesangial cells. Diabetes. 1994;43:478-490.

278. Craven PA, Studer RK, Felder J, Phillips S, DeRubertis FR. Nitric oxide inhibition of transforming growth factor-beta and collagen synthesis in mesangial cells. Diabetes. 1997;46:671- 681.

279. TNF-alpha and TGF-beta act synergistically to kill Schwann cells. J Neurosci Res. 1998 Sep 15;53(6):747-56.

280. TGF-beta 1 induced fibroblast proliferation is mediated by the FGF-2/ERK pathway. Front Biosci. 2012 Jun 1;17:2667-74.

281. Ramasamy R, Yan SF, Herold K, Clynes R, Schmidt AM: Receptor for Advanced Glycation End Products: Fundamental Roles in the Inflammatory Response: Winding the Way to the Pathogenesis of Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis. Ann NY Acad Sci 2008, 1126:7-13.

282. Fukunaga M, Miyata S, Liu BF, et al. Methylglyoxal induces apoptosis through activation of p38 MAPK in rat Schwann cells. Biochem Biophys Res Commun 2004;320:689-695.

283. Rashed LA, Hashem RM, Soliman HM. Oxytocin inhibits NADPH oxidase and P38- MAPK in cisplatin- induced nephrotoxicity. Biomed Pharmacother 2011;65:474-80.

284. Hong, J., et al., NGF promotes cell cycle progression by regulating D-type cyclins via PI3K/Akt and MAPK/Erk activation in human corneal epithelial cells. Mol Vis. 18: p. 758-64.

285. Takano, R., et al., Nerve growth factor protects oligodendrocytes from tumor necrosis factor-alpha-induced injury through Akt-mediated signaling mechanisms. J Biol Chem, 2000. 275(21): p. 16360-5.

286. Chen J, Aguilera G. Vasopressin Protects hippocampal neurons in culture against nutrient deprivation or glutamate-induced apoptosis. J Neuroendocrinol 2010;22:1072-81.

287. Xu J, Wang S, Lin Y, Cao L, Wang, Chi Z. Ghrelin protects against cell death of hippocampal neurons in pilocarpine- induced seizures in rats. Neurosci Lett 2009;453:58–61.

288. Petersson, M.; Wiberg, U.; Lundeberg, T.; Uvnas-Moberg, K. Oxytocin decreases carrageenan induced inflammation in rats. Peptides 2001, 22, 1479−1484.

289. Iseri, S.O.; Sener, G.; Saglam, B.; Gedik, N.; Ercan, F.; Yegen, B.C. Oxytocin ameliorates oxidative colonic inflammation by a neutrophil-dependent mechanism. Peptides 2005, 26, 483−491.

290. Park, J.O., et al., Inflammatory Cytokines Induce Fibrosis and Ossification of Human Ligamentum Flavum Cells. J Spinal Disord Tech.

291. Skoff, A.M., et al., TNF-alpha and TGF-beta act synergistically to kill Schwann cells. J Neurosci Res, 1998. 53(6): p. 747-56.

292. Smith, D., et al., Nuclear factor-kappaB activation in axons and Schwann cells in experimental sciatic nerve injury and its role in modulating axon regeneration: studies with etanercept. J Neuropathol Exp Neurol, 2009. 68(6): p. 691-700.

293. Spangelo, B.L.; deHoll, P.D.; Kalabay, L.; Bond, B.R.; Arnaud, P. Neurointermediate pituitary lobe cells synthesize and release interleukin-6 in vitro: Effects of lipopolysaccharide and interleukin-1 beta. Endocrinology 1994, 135, 556−563.

294. Szeto, A.; Nation, D.A.; Mendez, A.J.; Dominguez-Bendala, J.; Brooks, L.G.; Schneiderman, N.; McCabe, P.M. Oxytocin attenuates NADPH-dependent superoxide activity and IL-6 secretion in macrophages and vascular cells. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2008, 295, E1495−E1501.

295. Tosaki, T., et al., Reduced NGF secretion by Schwann cells under the high glucose condition decreases neurite outgrowth of DRG neurons. Exp Neurol, 2008. 213(2): p. 381-7.

296. Luppi P, Levi-Montalcini R, Bracci-Laudiero L, Bertolini A, Arletti R, Tavernari D, Vigneti E, Aloe L.NGF is released into plasma during human pregnancy: an oxytocin-mediated response? Neuroreport. 1993 Aug;4(8):1063-5.

.

297. Role of Oxytocin in deceleration of early atherosclerotic inflammatory processes in adult male rats. Int J Clin Exp Med. 2011;4(3):169-78. Epub 2011 Sep 15.

298. Fleming, S.E., K.L. Zambell, and M.D. Fitch, Glucose and glutamine provide similar proportions of energy to mucosal cells of rat small intestine. Am J Physiol, 1997. 273(4 Pt 1): p. G968-78.

299. Wu G. Amino acids: Metabolism, functions, and nutrition. Amino Acids. 2009;37:1–17.

300. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. J Nutr. 2004;134: 489–492.

301. Loven D, Schedl H, Wilson H, et al. Effect of insulin and oral glutathione on glutathione levels and superoxide dismutase activities in organs of rats with streptozotocin-induced diabetes. Diabetes. 1986;35:503–507.

302. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Endocr Rev. 2004;25: 612–628.

303. Iwata-Ichikawa E, Kondo Y, Miyazaki I, Asanuma M, Ogawa N. Glial cells protect neurons against oxidative stress via transcriptional up-regulation of the glutathione synthesis. J Neurochem. 1999;72:2334–2344.

304. Pereira, R.V., et al., L-glutamine supplementation prevents myenteric neuron loss and has gliatrophic effects in the ileum of diabetic rats. Dig Dis Sci. 56(12): p. 3507-16.

305. Gwag BJ, Sessler FM, Robine V et al. Endogenous glutamate levels regulate nerve growth factor mRNA expression in the rat dentate gyrus. Mol Cells 1997;7:425– 430.

306. Nascimento, S.B., et al., Glutamine depletion potentiates leucocyte-dependent inflammatory events induced by carrageenan or Clostridium difficile toxin A in rats. Immunology, 2005. 116(3): p. 328-36.

307. Mondello, S., et al., Glutamine treatment attenuates the development of ischaemia/reperfusion injury of the gut. Eur J Pharmacol. 643(2-3): p. 304-15.

308. Zhang, Y., et al., Glutamine-induced heat shock protein protects against renal ischaemia-reperfusion injury in rats. Nephrology (Carlton), 2009. 14(6): p. 573-80.

309. Chen, Z., et al., Schwann cell apoptosis in Wallerian-degenerated sciatic nerve of the rat. Chin J Traumatol, 2004. 7(4): p. 220-8.

310. Delaney, C.L., et al., Insulin-like growth factor-I and over-expression of Bcl-xL prevent glucose-mediated apoptosis in Schwann cells. J Neuropathol Exp Neurol, 2001. 60(2): p. 147-60.

10 ÖZGEÇMİŞ

Oytun ERBAŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı:	ERBAŞ
Adı:	OYTUN
Doğum Tarihi:	15-11-1978
Cinsiyet:	ERKEK
Uyruğu:	T.C
Doğum Yeri:	ÖDEMİŞ-IZMIR
Medeni Durum:	BEKAR
E-Mail:	oytun.erbas@ege.edu.tr
Adres:	Ege Üniversitesi, Tıp Fakultesi, Fizyoloji AbD, Bornova 35100 İzmir
Telefon numarası :	00905072606735

Eğitim

- 2008-…..Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD. Araş Gör.
- 2006-2008 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD. Doktora Öğrencisi (Fizyoloji 1-2-3, Temel ve İleri Sinir Bilim, Labaratuvar Uygulama derslerinin tamamlanması)
- 2002-2006 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik AD Uzmanlık Eğitimi (Tüm rotasyonların ve asistan yeterlilik sınavlarının tamamlanması)
- 1995-2001 Ege Universitesi Tıp Fakultesi (İkincilik)
- 1995 İzmir Ödemiş Lisesi (Birincilik)

Yabancı Dil

- İngilizce (İyi)

Tez Çalışması:

- Diyabetik nöropatili sıçanlarda oksitosin, MESNA ve glutamin' in, nöropati üzerine etkilerinin elektrofizyolojik (EMG) ve histolojik yöntemlerle araştırılması

ESERLER

A. <u>Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler:</u>

- **Oytun Erbaş**, Fatih Oltulu, Dilek Taşkıran, "Amelioration of rotenone-induced dopaminergic cell death in the striatum by oxytocin treatment" **Peptides** (ELSEVIER)

B. <u>Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (*Proceedings*) basılan bildiriler:</u>

- Peker G.O. **Erbas O**., Yilmaz M., Akdemir A., Ergenoglu M. & Yeniel A.O.EMG Identification Of The Neuroprotection Provided By Levetiracetam & Oxytocin İn A Rat Model Of Sepsis-İnduced Critical Illness Polyneuropathy
    - Poster Presentation, 8 Th The Federation Of European Neuroscience Societies (FENS) , 2012
- **O Erbaş,** M Yılmaz , F Oltulu, A Yavaşoğlu, D Taşkıran, "Beneficial Effect of Levetiracetam on Electrophysiological, Histological and Motor Strength Test of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats"
    - Poster Presentation , 4th International Congress on Cell Membranes and Oxidative Stress: Focus on Calcium Signaling and TRP Channels, 2012
- **Erbas, "**The effects of metoprolol,diltiazem and pilocarpine in Prolonged QTc interval caused by insulin induced hypoglycemia in rat"

- Poster Presentation, ICE/ECE 2012, Florence, Italy 2012, European Society of Endocrinology

- Yeniel A, **Erbas O,** Ergenoglu AM, Aktug H , Taskıran D, Yildirim N, Ulukus M Surgically induced endometriosis in a rat model: regression of implant volume, decreasing cytokines levels, histological changes with oxytocin treatment"

    - Oral Presentation, 28th Annual Meeting of ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) - Istanbul 2012

- **Oytun Erbas**, Saylav Bora, A comparison of the effects of typical and atypical antipsychotics on the basolateral amygdala of rats using deep brain EEG recordings.

    - Oral Presentation, 4th International Congress on Psychopharmacology, ANTALYA (Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2011;21 (Suppl. 2) :S118-9)

- **O. Erbas**, S. Bora, G. Peker, "Anxiety reducing effect of oxytocin on basolateral amgydala by using electrophysiological method"

    - Poster Presentation, 20th *European* Congress of *Psychiatry, 2012*

- **O. ERBAS**, V. EVREN, G. O. PEKER. "Oxytocin inhibition of pentylenetetrazol-induced convulsion and its identification by behavioral measurement and thalamic EEG in the rat".

    - Poster Presentation, Society for Neuroscience, 2011, Washington, DC

- Oral Presentation, 4th International Congress on Psychopharmacology, ANTALYA(Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2011;21(Suppl. 2):S117-8)
- Poster Presentation, European Federation of Physiological Societies (FEPS), Joint Congress of FEPS and Turkish Society of Physiological Sciences, 3-7 Eylül 2011 İSTANBUL, *Acta Physiologica 2011*; Volume 203, Supplement 686

- **Oytun Erbas**, "The effects of metoprolol and diltiazem in the prolonged QTc interval caused by ziprasidone injection in rats".
  - Oral Presentation, 4th International Congress on Psychopharmacology, ANTALYA (Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2011; 21 (Suppl. 2) :S118-9)
  - Poster Presentation, 20th *European* Congress of *Psychiatry, 2012*

- G. O. PEKER, **O. ERBAS**, G. MOLA, , V. EVREN, D. TASKIRAN, O. A. YILMAZ "Investigation of the trophic support and the restorative effect of oxytocine in mixed glial culture with and without rotenone-induced toxicity".
  - Poster Presentation , Society for Neuroscience, 2011, Washington, DC
  - Poster Presentation, European Federation of Physiological Societies (FEPS), Joint Congress of FEPS and Turkish Society of Physiological Sciences, 3-7 Eylül 2011 İSTANBUL, *Acta Physiologica 2011*; Volume 203, Supplement 686

- S. DEMIRGOREN, **O. ERBAS**, G. PEKER. The effect of oxytocine on the amygdalar spontaneous EEG activity of freely moving male rats.
    - Poster Presentation, 4th International Congress on Psychopharmacology, ANTALYA. (Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2011;21(Suppl. 2):S133)
    - Poster Presentation, Society for Neuroscience, San Diego, 2010.
- **O. ERBAS**, S. BORA, G. PEKER, S. DEMIRGOREN. Systemic oxytocin reverses the supression of the sciatic nerve conduction velocity in the rat model of streptozosin induced diabetic neuropathy.
    - Poster Presentation, Society for Neuroscience (SFN), Kasım 2010, SAN DİEGO
    - Oral Presentation, 8. European Federation of Physiological Societies (FEPS), Joint Congress of FEPS and Turkish Society of Physiological Sciences, 3-7 Eylül 2011, İSTANBUL, *Acta Physiologica 2011*; Volume 203, Supplement 686

C . <u>Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler :</u>

D. <u>Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler :</u>

E. <u>Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:</u>

- **Oytun Erbaş,** Fatih Oltulu, Erkan Kısmalı, Altuğ Yavaşoğlu, Hüseyin Aktuğ "Sıçanlarda diyabete bağlı gelişen periferik nöropati ve karaciğer fibrozisi üzerine levetirasetamın koruyucu etkisinin histolojik, sonografik elastografi ve EMG ile gösterilmesi"

- Sözlü Bildiri, 14. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 3-7 Ekim 2012, ANTALYA

- Yeniel A, **Erbas O,** Ergenoglu AM, Aktug H , Taskıran D, Yildirim N, Ulukus M "Sıçanlarda oluşturulan deneysel endometriozis modelinde oksitosinin tedavi edici etkilerinin histolojik ve sitokinerjik parametreler ile değerlendirilmesi"
  - 38. Ulusal Fizyoloji Kongresi 25-29 Eylül 2012, Trabzon
- Levent Küçük, Hüseyin Günay, **Oytun Erbaş**, "Sıçanlarda oluşturulan siyatik sinir kesisi modelinde PRP (platelet rich plazma) ve tetanus toksininin sinir iyileşmesi üzerine etkilerinin elektrofizyolojik (EMG) ve kas gücü analizi ile gösterilmesi",
  - Sözlü Bildiri, 13. Ulusal El ve Üst Ekstremite Cerrahisi Kongresi, 23-26 Mayıs 2012, Gaziantep
- **Oytun Erbaş,** Mustafa Yılmaz, Mete Ergenoğlu, Özgür Yeniel " Kritik hasta nöropatisi modeli geliştirilen sıçanlarda levetirasetam ve oksitosinin nöropati üzerine etkilerinin EMG ile değerlendirilmesi"
  - Poster Bildiri, 28. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi , 25-29 Nisan 2012, ANTALYA
  - Sözlü Bildiri, 8. Uludağ İç Hastalıkları Kongresi, 8-11 Mart 2012, BURSA
- **Oytun Erbaş**, Fatih Oltulu, Dilek Taşkıran, "Sıçanlarda, rotenon ile oluşturulan Parkinson modelinde, oksitosinin nöroprotektif etkisinin davranışsal, striatumdan yazdırılan EEG ile gösterilmesi ve histopatolojik-immunhistokimyasal korelasyonu"

- 38. Ulusal Fizyoloji Kongresi 25-29 Eylül 2012, Trabzon
- Sözlü Bildiri, 28. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi , 25-29 Nisan 2012, ANTALYA
- Sözlü Bildiri, 47. Ulusal Nöroloji Kongresi, 25 Kasım-1 Aralık 2011, ANTALYA

- **Oytun Erbaş,** "Sıçanlarda, insülin ile oluşturulan hipoglisemi sonucu gelişen uzamış QTc intervali üzerine metoprolol, pilokarpin ve diltiazem etkilerinin EKG kaydı ile araştırılması"
  - Sözlü Bildiri, 8. Uludağ İç Hastalıkları Kongresi, 8-11 Mart 2012, BURSA
  - Sözlü Bildiri, 13. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 5-9 Ekim 2011, ANTALYA

- **Oytun Erbaş,** "Sıçanlarda, ziprasidon uygulanması sonucu gelişen uzamış QTc intervali üzerine, metoprolol ve diltiazem etkilerinin EKG kaydı ile araştırılması"
  - 38. Ulusal Fizyoloji Kongresi 25-29 Eylül 2012, Trabzon
  - Sözlü Bildiri, 47. Ulusal Psikiyatri Kongresi, 26-30 Ekim 2011, ANTALYA
- **Oytun Erbaş**, Dilek Taşkıran, "Sıçanlarda, rotenon ile oluşturulan Parkinson modelinde, oksitosinin nöroprotektif etkisinin davranışsal ve striatumdan yazdırılan EEG ile gösterilmesi"
  - Sözlü Bildiri, 47. Ulusal Nöroloji Kongresi, 25 Kasım-1 Aralık 2011, ANTALYA

- Sözlü Bildiri, 21. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 19-22 Ekim 2011, ESKİŞEHİR

- **O.ERBAŞ**, V.Evren , G.Peker "Oksitosinin pentilentetrazol ile oluşturulmuş konvülziyonu engelleyici etkisinin davranışsal ölçüm ve talamik EEG ile irdelenmesi"
  - Sözlü Bildiri, 8. Ulusal Epilepsi Kongresi,24-27 Mayıs 2012, Bodrum
  - Sözlü Bildiri, 47. Ulusal Nöroloji Kongresi, 25 Kasım-1 Aralık 2011, ANTALYA
  - Poster, 21. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 19-22 Ekim 2011, ESKİŞEHİR
  - Sözlü Bildiri, 13. Ulusal Çocuk Nörolojisi Kongresi, 24-27 Mayıs 2011, Kapadokya
  - Sözlü Bildiri, 27. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi , 27 Nisan-1 Mayıs 2011, Dalaman-MUĞLA
  - Poster, 10. Ulusal Sinir Bilimleri Kongresi, 9-12 Nisan 2011, İSTANBUL
- Gonca Mola, **Oytun Erbaş**, Vedat Evren, Dilek Taşkıran, Gönül Ö. Peker, Özlem A. Yılmaz, "Oksitosinin, gliya hücre kültüründeki trofik desteğinin ve rotenon ile endüklenen toksisiteyi önleyici etkisinin gösterilmesi"
  - Sözlü Bildiri, 10. Ulusal Sinir Bilimleri Kongresi, 9-12 Nisan 2011, İSTANBUL
- **Erbaş O**, Bora S, "Sıçanlarda Tipik ve Atipik antipsikotiklerin bazolateral amigdala üzerindeki etkilerinin derin beyin kaydı EEG yöntemiyle karşılaştırılması (Tipik ve Atipik ayrımında yeni bir yöntem)"

- Sözlü Bildiri, 27. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, 27 Nisan-1 Mayıs 2011, Dalaman-MUĞLA
- Sözlü Bildiri, 15. Türk Psikiyatri Derneği Bahar Sempozyumu, 12-16 Nisan 2011, ANTALYA
- Sözlü Bildiri, 46. Ulusal Psikiyatri Kongresi, 5-9 Ekim 2010, İZMİR

- **Erbaş O**, Bora S., Demigören S, Peker G. "Oksitosinin anksiyeteli sıçanlardaki artmış amigdalar aktiviteyi baskılayıcı etkilerinin derin beyin EEG kaydı ile gösterilmesi**"**
  - Poster, 46. Ulusal Psikiyatri Kongresi, 5-9 Ekim 2010, İZMİR
  - Poster, 36.Ulusal Fizyoloji Kongresi, 14-17 Eylül 2010, EDİRNE
- **Erbaş O**, Bora S., Demigören S, Peker G "Diyabetik Nöropatili sıçanlarda oksitosinin nöropati üzerine geri döndürücü etkilerinin elektrofizyolojik ve davranışsal olarak araştırılması".
  - Sözlü Bildiri , 21. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 19-22 Ekim 2011, ESKİŞEHİR
  - Sözlü Bildiri, 27. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, 27 Nisan-1 Mayıs 2011, Dalaman-MUĞLA
  - Sözlü Bildiri, 10. Ulusal Sinir Bilimleri Kongresi, 9-12 Nisan 2011, İSTANBUL
  - Sözlü Bildiri, 36.Ulusal Fizyoloji Kongresi, 14-17 Eylül 2010, EDİRNE
  - Sözlü Bildiri, 12. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 6-10 Ekim 2010 ANTALYA;
  - Sözlü Bildiri, 32. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi, 13-17 Ekim 2010, ANTALYA;

- Sözlü Bildiri, 46.Ulusal Nöroloji Kongresi, 4-9 Aralık 2010, ANTALYA

- **Erbaş O**, Bora S., Demigören S, Peker G "Oksitosinin Erkek Sıçan Amigdalasındaki Spontan Aktivite Üzerine Etkisi"
  - Poster , 9.Sinirbilimleri Kongresi, Türk Nöroloji Dergisi Cilt 16, Ek 1, 13-17 Nisan 2010, Yeditepe Universitesi. İSTANBUL;
  - Poster, 46. Ulusal Psikiyatri Kongresi, 5-9 Ekim 2010, İZMİR
- **Erbaş O**, Demigören S, **,** Bora S.,Peker G "Sıçanlarda Streptozosin ile Oluşturulan Diyabetik Nöropati Modeli Üzerinde Oksitosin ve Mesnanın Etkilerinin Elektrofizyolojik olarak Araştırılması"
  - Poster, 9.Sinirbilimleri Kongresi, Türk Nöroloji Dergisi Cilt 16, Ek 1, 13-17 Nisan 2010, Yeditepe Universitesi. İSTANBUL
- Demigören S, **Erbaş O,** Bora S.,Peker G "Tıp ve Psikoloji Eğitimi Programlarındaki Sinirbilim ve Yakın İlişkili Ders İçeriklerinin Nicel Karşılaştırması"
  - Poster, 9.Sinirbilimleri Kongresi, Türk Nöroloji Dergisi Cilt 16, Ek 1, 13-17 Nisan 2010, Yeditepe Universitesi. İSTANBUL
- Cankayalı İ, Boyacılar O, **Erbaş O**, Mola G, Doğan YH, Yılmaz AÖ, Moral AR (2009). "Deneysel organik fosfor zehirlenmesi sonucu gelişen polinöropatideki elektrofizyolojik davranışsal değişiklikler ile antioksidan tedavinin koruyucu etkisi: Ön çalışma".
  - Poster, 8. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi, Bolu
- G. Peker, V.Evren, E.Yıldırım, M.Uluğ, A.Keser, G.Mola, **O.Erbaş**, B.Balkan (2009) "Sinirbilim ve Toplum: Sinirbilimcinin Toplumsal Sorumluluğu"

- Poster, 8. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi, Türk Nöroloji Dergisi, 2009, cilt 15, ek 1, sayfa 266; BOLU

- **Erbaş O**. "Pankreas nöroendokrin tümörlerinin tedavisinde endovasküler tedavi yaklaşımları"
    - Sözlü Bildiri, Hepatoloji Günleri, 2005, İZMİR

F. <u>Diğer Yayınlar (Yazılan ulusal kitaplar):</u>

- **Erbaş O**. Fizyoloji Ders Kitabı (Nobel Kitabevi), 2008, ANKARA, ISBN : 994-4361-57-6.
- **Erbaş O**. Fizyoloji Ders Kitabı (Nobel-İzmir Güven Tıp Kitabevi), 2005, İZMİR, ISBN: 975-6240-04-0
- **Erbaş O**. Anatomi Ders Kitabı (Nobel- İzmir Güven Tıp Kitabevi) 2005, İZMİR, ISBN**:** 975-6240-03-2
- **Erbaş O**. Mikrobiyoloji Ders Kitabı (Nobel-Güven Tıp Kitabevi) 2005, İZMİR, ISBN**:** 975-6240-06-7

H. <u>Kongreler, Rotasyonlar, Sertifikalar, Kurslar:</u>

- 14. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi 3-7 Ekim 2012, Antalya
- 38. Ulusal Fizyoloji Kongresi 25-29 Eylül 2012, Trabzon
- 8. Ulusal Epilepsi Kongresi, 24-27 Mayıs 2012, Bodrum
- 28. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi , 25-29 Nisan 2012, ANTALYA
- 8. Uludağ İç Hastalıkları Kongresi, 8-11 Mart 2012, BURSA
- 47. Ulusal Nöroloji Kongresi, 25 Kasım-1 Aralık 2011, ANTALYA
- 21. Ulusal Farmakoloji Kongresi, 19-22 Ekim 2011, ESKİŞEHİR
- 13. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 5-9 Ekim 2011, ANTALYA

- 8. European Federation of Physiological Societies (FEPS), 3-7 Eylül 2011 İSTANBUL
- Davetli Konuşmacı, "Diyabetik nöropati ve Nöroproteksiyon", 1st NEUROMED Local Workshop, Yeditepe Üniversitesi, 9-11 Haziran 2011, İSTANBUL, Turkey
- 27. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, 27 Nisan-1 Mayıs 2011, Dalaman-MUĞLA
- 15. Türk Psikiyatri Derneği Bahar Sempozyumu, 12-16 Nisan 2011, ANTALYA
- 10. Ulusal Sinir Bilimleri Kongresi, 9-12 Nisan 2011, İSTANBUL
- 46.Ulusal Nöroloji Kongresi, 4-9 Aralık 2010, ANTALYA
- 32. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi, 13-17 Ekim 2010, ANTALYA
- 12. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi, 6-10 Ekim 2010 ANTALYA
- 46. Ulusal Psikiyatri Kongresi, 5-9 Ekim 2010, İZMİR
- 36.Ulusal Fizyoloji Kongresi, 14-17 Eylül 2010, EDİRNE
- Gülhanane Askeri Tıp Akademisi Farmakoloji AD. Sıçanlarda Psikiyatrik hastalıkların hayvan Modelleri (psikoz, depresyon, anksiyete) ve Psikofarmakoloji uygulama eğitimi (Prof.Dr. Tayfun Uzbay, Doç.Dr. Hakan Kayır) Haziran 2010, ANKARA
- İstanbul Universitesi Tıp Fakultesi Fizyoloji AD. Uyartılmış Potansiyeller ve insandaki uygulamaları eğitimi (Prof. Dr. Sacit Karamursel) Şubat 2010, İSTANBUL

- 9. Sinirbilimleri Kongresi 13-17 Nisan 2010, Yeditepe Universitesi. İstanbul
- Deney Hayvanları Kullanım Kursu 4-15 Ocak 2010, İzmir
- Hacettepe Universitesi Tıp Fakultesi Farmakoloji AD. Sıçanlarda derin beyin kaydı ve stimulasyonu eğitimi (Doç. Dr. Yıldırım Sara, Prof. Dr. Rüştü Onur) Ağustos-Eylül 2009, ANKARA
- 8.Sinirbilimleri Kongresi 18-22 Nisan 2009, Abant İzzet Baysal Üniversitesi. BOLU
- V. / VI. Ege Biyenali Uluslararası Mezuniyet Sonrası Yaz Okulu (Ege BINGSS) Ege Üniversitesi-İzmir (2007-2009-2011)
- BAW (Türkiye Beyin Haftası) Lise etkinlikleri, 2008-2009-2010-2011-2012
- İyi Yayın Uygulamaları Kursu. Ege Üniversitesi-İzmir (18 Haziran 2009)
- TMS (transkranial magnetik stimulasyon) kursu, 22-Nisan 2009, Abant İzzet Baysal Üniversitesi
- Uluslararası İnsan Refleksleri Workshop ve Konferansı 11-15 Mayıs 2009, İzmir
- 8. Ulusal Sinirbilimleri Kongresi. Abant İzzet Baysal Üniversitesi-Bolu (18-22 Nisan 2009)
- GIST (Gastrointestinal Stromal Tumör) ve NET (Noroendokrin tumor) kursu (TRD Abdomen alt çalışma grubu) 2006
- Ulusal Radyoloji Kongreleri 2002-2006 arası

I. <u>Üye Olduğu Dernekler</u>

- Türk Nöroloji Derneği

- Türk İç Hastalıkları Derneği
- Federation of European Neuroscience Societies (FENS)
- Türkiye Beyin Araştırmaları ve Sinirbilimleri Derneği (TUBAS)
- International Brain Research Organization (IBRO)
- Society for Neuroscience (SfN)

Devam Eden Projeler

- **Oytun Erbaş,** Dilek Taşkıran, Özlem Yılmaz, Altuğ Yavaşoğlu, Fatih Oltulu, Hüsniye Kayalar Rahmi Toker "Sıçanlarda oluşturulan yağlı karaciğer modelinde desferrioksamin, allopürinol, montelukast, metformin, atorvastatin, Phlomis leucophracta, Cynara scolymus ekstrelerinin yağlı karaciğer üzerine etkilerinin histolojik, biyokimyasal, sitokinerjik parametrelerle değerlendirilmesi**"**
- **Oytun Erbaş,** Dilek Taşkıran "Sıçanlarda oluşturulan yağlı karaciğer modelinde psikoz yatkınlığındaki artışın gösterilmesi"
- **Oytun Erbaş,** Fatih Oltulu, Levent Akman, Altuğ Yavaşoğlu, Dilek Taşkıran. "Sıçanlarda oksitosin, GLP-1 (Exenatid) ve östrojen replasmanının osteoporoz modelinde etkinliklerinin karşılaştırılması"
- **Oytun Erbaş,** Levent Akman, Gülnaz Şahin, Fatih Oltulu, Kenan Kirteke, Dilek Taşkıran, Ayşin Akdoğan, Ege Tavmargen, Erol Tavmargen," Overyan hiperstimulasyon sendromu (OHSS) modeli geliştirilen sıçanlarda tetrasiklin, oksitosin, sunitinib, cabergolinin etkilerinin histolojik ve vasküler permeabilite ile değerlendirilmesi."

- Ahmet Mete Ergenoğlu, **Oytun Erbaş**, Ali Akdemir, Ahmet Özgür Yeniel, Fatih Oltulu, Altuğ Yavaşoğlu, Dilek Taşkıran "Sıçanlarda iskemi-reperfüzyon modelinde oluşan overian hasar üzerine resveratrol, levetirasetam, edaravon, diklorasetik asitin olası koruyucu etkilerinin histolojik olarak incelenmesi"
- **Oytun Erbaş,** Levent Akman, Coşan Terek, Tulay Akman, Fatih Oltulu, Dilek Taşkıran, Altuğ Yavaşoğlu "Sıçanlarda sisplatin ile induklenen nöropati ve gonodal toksisite üzerine oksitosin, exenatid (GLP-1 analoğu), glatrimer, resveratrol, edaravon, levetiracetam etkilerinin araştırılması"
- **Oytun Erbaş,** A.Mete Ergenoğlu, Özgür Yeniel "Sıçanlarda oluşturulan Polikistik Over Sendromu modelinde oksitosinin over foliküli üzerine olan etkilerinin histopatolojik ve antioksidan (katalaz ve peroksidaz) parametrelerle değerlendirilmesi
- A.Mete Ergenoğlu, **Oytun Erbaş,** Özgür Yeniel, Hüseyin Aktuğ, Dilek Taşkıran, Murat Ulukuş "Cerrahi menopoz modeli oluşturulan sıçanlarda vazomotor semptomların, endotel fonksiyonu ve aterogenez risk faktörleri üzerine etkilerinin histolojik, sitokinerjik parametrelerle değerlendirilmesi"
- Cumali Değirmenci, **Oytun Erbaş,** Dilek Taşkıran, Filiz Afrashi, Hüseyin Aktuğ, "Deneysel diyabetik retinopati oluşturulan sıçanlarda intravitreal ve sistemik uygulanan oksitosin, bavacizumab, losartan ve resveratrol' ün retinopati üzerine etkilerinin histolojik ve oftalmoskopik olarak değerlendirilmesi"
- **Oytun Erbaş,** Serdar Demirgören. "Oksitosin ve blokerlerinin (atosiban) sıçanların farklı beyin bölgelerindeki (frontal korteks ve bazolateral

amigdala) elektriksel aktivite üzerine etkilerinin, in-vivo spontan EEG aktivitesi üzerinde ve anksiyete modelinde araştırılması"

- A.Mete Ergenoğlu, Özgür Yeniel, **Oytun Erbaş,** Fatih Oltulu, Dilek Taşkıran Kemal Öztekin, "Sıçanlarda oluşturulan deneysel endometriozis modelinde edaravonun olası tedavi edici etkilerinin histolojik ve sitokinerjik parametreler ile değerlendirilmesi"

- Tayfun Yoldaş, **Oytun Erbaş,** Ayşegül Aktaş, Mustafa Seçil, Eren Mutlu, Fatih Oltulu, Cemil Çalışkan, "Sıçanlarda oluşturulan deneysel kolit modelinde edaravon ve elvetirastamın olası koruyucu etkilerinin histolojik, sitokinerjik, radyolojik yöntemlerle gösterilmesi"

- A.Özgür Yeniel, A.Mete Ergenoğlu, **Oytun Erbaş,** Yiğit Uyanıkgiil, İsmail Mete İtil, Niyazi Aşkar. "Sıçanlarda oluşturulan abdominal herni modelinde, PRP (platelet rich plazma) eklenmiş polipropilen mesh etkinliğinin bağ dokusu yapım ve yıkım markerları ve immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirilmesi"

<u>Tamamlanmış Projeler,</u>

- **Oytun Erbaş,** Levent Küçük, Hüseyin Günay, Dilek Taşkıran ,Yiğit Uyanıkgil, Erhan Coşkunol "Sıçanlarda oluşturulan siatik sinir kesisi modelinde oksitosin, PRP (platelet rich plazma) ve tetanus toksinin sinir iyileşmesi üzerine olası etkilerinin EMG, histolojik, davranışsal ve sitokinerjik olarak gösterilmesi"

- **Oytun Erbaş,** Mete Ergenoğlu, Özgür Yeniel, Dilek Taşkıran "Sıçanlarda sepsis ile induklenen kritik hasta nöropatisi (KHNP) modelinde levetirasetam

ve oksitosinin olası koruyucu etkilerinin elektromiyografi (EMG) ile araştırılması"

- Ersin Kuyucu, **Oytun Erbaş**, Bilal Gümüş, Melike Bedel Koruyucu, Fatih Oltulu, Osman Arslan Bora, Gonül Peker "Siyatik sinir kesisi yapılan sıçanlarda, oxytocin ve exenatid (GLP-1 analoğu)' in sinir iyileşme üzerine olan etkilerinin EMG, stereolojik (stereomikroskop ile makroskopik izlem), davranışsal ve histolojik olarak gösterilmesi"

- Tülay Akman, **Oytun Erbaş,** Levent Akman, Uğur Yılmaz, "Sıçanlarda, pazopanib uygulaması sonucu gelişen uzamış QTc intervali üzerine metoprolol, diltiazem etkilerinin EKG kaydı ile araştırılması"

- **Oytun Erbaş,** Fatih Oltulu, Altuğ Yavaşoğlu, Mustafa Yılmaz, "Diyabetik nöropati geliştirilen sıçanlarda levetirasetam' ın nöropati üzerine etkilerinin EMG (Elektromiyografi), histolojik ve davranışsal yöntemlerle değerlendirilmesi"

- **Oytun Erbaş,** Serdar Demirgören, Altuğ Yavaşoğlu, Gönül Peker "Sıçanlarda diyabetik Nöropati Modeli Üzerinde Oksitosin, Mesna ve Glutamin etkilerinin elektrofizyolojik ve histopatolojik olarak Araştırılması "
- **Oytun Erbaş,** Fatih Oltulu, Dilek Taşkıran, "Sıçanlarda, rotenon ile oluşturulan Parkinson modelinde oksitosinin nöroprotektif etkilerinin davranışsal, striatumdan yazdırılan EEG ve histolojik olarak gösterilmesi"

- Özgür Yeniel, **Oytun Erbaş,** A.Mete Ergenoğlu, Murat Ulukuş, Dilek Taşkıran "Sıçanlarda oluşturulan deneysel endometriozis modelinde resveratrol ve oksitosinin olası tedavi edici etkilerinin histolojik ve sitokinerjik (VEGF, IL-8R, TNF, MCP-1)parametreler ile değerlendirilmesi"

- **Erbaş O,** Bora S., Demigören S, Peker G. "Oksitosinin anksiyeteli sıçanlardaki artmış amigdalar aktiviteyi baskılayıcı etkilerinin derin beyin EEG kaydı ile gösterilmesi"
- **Oytun Erbaş,** "Sıçanlarda, insülin ile oluşturulan hipoglisemi sonucu gelişen uzamış QTc intervali üzerine metoprolol, pilokarpin ve diltiazem etkilerinin EKG kaydı ile araştırılması"
- **Oytun Erbaş, "**Sıçanlarda, ziprasidon uygulanması sonucu gelişen uzamış QTc intervali üzerine, metoprolol ve diltiazem etkilerinin EKG kaydı ile araştırılması"
- **O.ERBAŞ,** V.Evren, G.Peker, "Oksitosinin pentilentetrazol ile oluşturulmuş konvülziyonu engelleyici etkisinin davranışsal ölçüm ve talamik EEG ile irdelenmesi"
- **Erbaş O,** Bora S, "Sıçanlarda Tipik ve Atipik antipsikotiklerin bazolateral amigdala üzerindeki etkilerinin derin beyin kaydı EEG yöntemiyle karşılaştırılması (Tipik ve Atipik ayrımında yeni bir yöntem)"
- Gonca Mola, **Oytun Erbaş,** Vedat Evren, Dilek Taşkıran, Gönül Ö. Peker, Özlem A. Yılmaz, "Oksitosinin, gliya hücre kültüründeki trofik desteğinin ve rotenon ile endüklenen toksisiteyi önleyici etkisinin gösterilmesi"

<u>Labaratuvar Deneyimleri</u>

- Dejeneratif sinir sistemi hastalıklarının hayvan modelleleri (Parkinson, Alzheimer, Diyabetik nöropati-retinopati, ağır metal/kemoterapotik ile oluşturulan toksik nöropatiler, kritik hasta nöropatisi)
- Jinekolojik hastalık hayvan modelleri (Polikistik over sendromu, endometriozis, fıtık, greft uygulama, inkontinans ve ürodinami)

- Psikiyatrik hastalık hayvan modelleri (apomorfin, agmatin veya ketamin ile oluşturulan psikoz modeli ve prepulse inhibisyon)
- Sıçan ve tavşanda Epilepsi-Akut konvulziyon modelleri (Pentilentetrazol ve strikinin ile)
- Keçi ve koyunda laparaskopik/laparatomik batın cerrahisi
- Sepsis modellemesi (sıçan)
- Sinir hasarı cerrahi modelleri (fasial paralizi, siyatik sinir kesi ve tamiri) (Sıçan)
- Sıçan beyninde Sterotaksik Girişimler
- Elektrofizyoloji temel uygulamaları (EMG-EEG elektrod yapımı, yerleştirilmesi)
- EMG, EEG (kortikogram ve derin beyin kaydı), EKG, Evoked potansiyel kaydı ve yorumu (Sıçanda ve insanda)
- Radyodiagnostik temel uygulamaları (CT, MRI, PET-CT, Endovasküler anjiografik girişimler, girişimsel radyoloji tanı ve tedavi prosedürleri) (İnsan)

Başarı, Burs, Ödüller

- **14. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi (2012) en iyi çalışma birincilik ödülü. Oytun Erbaş,** Fatih Oltulu, Erkan Kısmalı, Altuğ Yavaşoğlu, Hüseyin Aktuğ "Sıçanlarda diyabete bağlı gelişen periferik nöropati ve karaciğer fibrozisi üzerine levetirasetamın koruyucu etkisinin histolojik, sonografik elastografi ve EMG ile gösterilmesi"
- **13. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi (2011) en iyi bildiri ödülü. Oytun Erbaş.** "Sıçanlarda, insülin ile oluşturulan hipoglisemi sonucu gelişen uzamış QTc intervali üzerine metoprolol, pilokarpin ve diltiazem etkilerinin EKG kaydı ile araştırılması"

- **8. Uludağ İç Hastalıkları Kongresi (2012) en iyi çalışma birincilik ödülü. Oytun Erbaş** "Sıçanlarda, insülin ile oluşturulan hipoglisemi sonucu gelişen uzamış QTc intervali üzerine metoprolol, pilokarpin ve diltiazem etkilerinin EKG kaydı ile araştırılması"

- **8. Uludağ İç Hastalıkları Kongresi (2012) en iyi çalışma birincilik ödülü. Erbaş O,** Bora S., Demigören S, Peker G "Diyabetik Nöropatili sıçanlarda oksitosinin nöropati üzerine geri döndürücü etkilerinin elektrofizyolojik ve davranışsal olarak araştırılması".

- **8. Uludağ İç Hastalıkları Kongresi (2012) en iyi çalışma birincilik ödülü. Oytun Erbaş. "**Sıçanlarda sepsis ile induklenen kritik hasta nöropatisi (KHPN) modelinde levetirasetam ve oksitosinin olası koruyucu etkilerinin elektromiyografi (EMG) ile araştırılması"

- Nisan 2010 TUS 8. si

- Nisan 2005 TUS 3. sü

- Eylül 2002 TUS 10. su

- Nisan 2002 TUS 9. su

- Mart 2002, Türkiye Klinikleri 20.Ulusal Tıp Bilimleri Yarışması Türkiye 2.si

- Haziran 2001, Ege Üni. Tıp Fakultesi Dönem 2.si (Mezuniyet)

Öğretim Deneyimleri

- E.Ü. Tıp Fakültesi 1. ve 2. sınıf Fizyoloji pratikleri
- E.Ü. İzmir Atatürk Sağlık Yüksek Okulu Fizyoloji Pratikleri
- E.Ü. Hemşirelik Yüksek Okulu Fizyoloji Pratikleri
- Beyin Haftası Lise Eğitim aktiviteleri