

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

DİYABETİK SIÇANLARDA AYNI PERİFERİK SİNİR
İÇERİSİNDEKİ FARKLI ÇAPLARDAKİ LİFLERİN İLETİM
PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ÇAĞDAŞ ERDOĞAN
PROF. DR. ATTİLA OĞUZHANOĞLU

DENİZLİ 2008

İş bu çalışma jürimiz NÖROLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA
UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

Prof.Dr. Attila OĞUZHANOĞLU

Üye

Prof.Dr. Levent Sinan BİR

Üye

Prof.Dr. Nalan KALKAN OĞUZHANOĞLU

Üye

Doç.Dr. Veli ÇOBANKARA

Üye

Yrd.Doç.Dr. H.Çağatay ÖNCEL

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

19.12.2008

DEKAN

Z. Aybek
Prof.Dr. Zafer AYBEK
Dekan

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamı yaparken bana kılavuzluk eden, bilimsel çalışma felsefesini bana aşlamaya çalışan sayın hocam Prof. Dr. Attila Oğuzhanoglu'na, aldığım uzmanlık eğitimi ve öğretimi sürecinde, bilime ve hayata dair, değerli bilgilerini ve deneyimlerini benimle paylaşan, sayın hocalarım Prof. Dr. Levent Sinan Bir'e, Prof. Dr. Attila Oğuzhanoglu'na, Prof. Dr. Türker Şahiner'e, Yrd. Doç. Dr. Çağatay Öncel'e, Yrd. Doç. Dr. Göksemin Acar'a, uzmanlık eğitimimin ve tezimin tamamlanmasında, yaşantımda, her zaman tüm desteği ile yanımda olan Dr. Utku Cenikli'ye, tez çalışmamda büyük özveri ile çalışan ve beni yalnız bırakmayan Dr. Selahattin Gür'e , Dr. Mustafa Çam'a, birlikte çalışma şansı bulduğum, ve her birinden çok şey öğrendiğim arkadaşlarım Dr. Arif Çeliker'e, Dr. Fatma Özdemir Eşmeli'ye, Dr. Ahmet Kılınçer'e, Dr. Eylem Değirmenci'ye, Dr. Ertan Tabak'a, Dr. Sibel Güler'e, Dr. İlay Can'a, Dr. Filiz Tokgöz'e, Dr. Özlem Eröz'e, Dr. Tolga Kocagül'e ve tez sürecindeki yardımlarından dolayı Semra Ergen'e sonsuz teşekkürler.

Son olarak yaşamım boyunca, her aşamada koşulsuz yanımda olan, sevgileriyle beni bugünlere getiren sevgili eşime, anneme, babama, kardeşime ve biricik kızıma sonsuz teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II.	GENEL BİLGİLER.....	3
2.1	PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ.....	3
2.1.1	Anatomi.....	3
2.1.2	Fizyoloji	6
2.2	DİABETES MELLİTUS.....	7
2.2.1	Tanımlama	7
2.2.2	Tanı ölçütleri.....	8
2.2.3	Sınıflama.....	8
2.2.4	Epidemiyoloji.....	8
2.2.5	Etiyo-patogenez.....	9
2.2.6	Klinik	9
2.2.7	Komplikasyonlar	9
2.2.8	DeneySEL diyabet modeli.....	10
2.3	DİABETİK NÖROPATİ.....	10
2.3.1	Giriş-sınıflama	10
2.3.2	Klinik	12
2.3.3	Epidemiyoloji.....	13
2.3.4	Histopatoloji	15
2.3.5	Patogenez.....	15
2.4	SİNİR İLETİ ÇALIŞMALARI.....	18
2.4.1	Uyarım, kayıt, M yanıtı ve iletim hızı özellikleri.....	18
2.4.2	Sinir iletimini etkileyen fizyolojik etmenler.....	21
2.4.3	Periferik sinirlerde patolojik reaksiyonlar.....	22
2.4.4	Diyabetik nöropatilerde elektrofizyoloji.....	24
III.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
IV.	BULGULAR.....	34
V.	TARTIŞMA.....	66
VI.	SONUÇ.....	85
VII.	ÖZET.....	87
VIII.	SUMMARY.....	89
IX.	KAYNAKLAR.....	91

TABLolar ÇİZELGESİ

Tablo-1	Periferik sinir sınıflama şeması.....	5
Tablo-2	Aksonal nöropati – demyelinizan nöropati EMG ayrımı.....	24
Tablo-3	Küçük lif – geniş lif klinik ayrımı.....	26
Tablo-4	Küçük lif – geniş lif elektrofizyolojik ayrımı.....	26
Tablo-5	Deney grupları.....	28
Tablo-6	Deney gruplarında yapılan ölçümler.....	28
Tablo-7	Erişkin(7 ay) kontrol grubu değerlerinin zamansal incelenmesi.....	34
Tablo-8	Erişkin(7 ay) STZ grubu değerlerinin zamansal incelenmesi.....	39
Tablo-9	Erişkin(7 ay) kontrol ve erişkin(7 ay) STZ grupları değerlerinin zamansal incelenmesi.....	43
Tablo-10	Yavru(1.5 ay) kontrol grubu değerlerinin zamansal incelenmesi.....	46
Tablo-11	Yavru(1.5 ay) ve erişkin(7 ay) kontrol gruplarının verilerinin zamansal değerlendirilmesi.....	50
Tablo-12	Yavru(7 ay) STZ grubu verilerinin zamansal incelenmesi.....	53
Tablo-13	Yavru(1.5 ay)STZ ve yavru(1.5 ay) kontrol grupları verilerinin zamansal değerlendirilmesi.....	57
Tablo-14	Yavru(1.5 ay) STZ ve erişkin(7 ay) STZ gruplarının verilerinin zamansal değerlendirilmesi.....	60

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

Şekil-1	Deneysel çalışma şeması.....	29
Şekil-2	Sıçanda kayıtlama ve uyarı bölgeleri.....	30
Şekil-3	EMG veri sayfası.....	31
Şekil-4	Erişkin (7 aylık) kontrol grubunda aylara göre proksimal - distal kayıtlamayla sağlanan hız değerleri.....	37
Şekil-5	Erişkin(7 aylık) STZ grubunda zamana göre glukoz değerlerinin değişimi.....	38
Şekil-6	Erişkin(7 aylık) STZ grubunda, aylara göre proksimal – distal hız değişimi.....	41
Şekil-7	Yavru(1.5 aylık) kontrol grubunda, aylara göre proksimal- distal kayıtlamayla elde edilen hız değerleri.....	49
Şekil-8	Aylara göre erişkin(7 aylık) ve yavru(1.5 aylık) kontrol gruplarının proksimal kayıtlamayla sağlanan hız değerleri.....	51
Şekil-9	Aylara göre erişkin(7 aylık) ve yavru(1.5 aylık) kontrol gruplarının distal kayıtlamayla sağlanan hız değerleri.....	51
Şekil-10	Yavru(1.5 aylık) STZ grubunda, aylara göre proksimal – distal kayıtlamayla elde edilen hız değerlerinin değişimi.....	55
Şekil-11	Aylara göre yavru(1.5 aylık) ve erişkin(7 aylık) STZ gruplarının proksimal kayıtlamayla ölçülen amplitüd değerlerinin değişimi.....	61
Şekil-12	Aylara göre yavru(1.5 aylık) ve erişkin(7 aylık) STZ gruplarının distal kayıtlamayla sağlanan amplitüd değerleri.....	61
Şekil-13	Aylara göre yavru(1.5 aylık) ve erişkin(7 aylık) STZ gruplarının proksimal kayıtlamayla elde edilen hız değerleri.....	62
Şekil-14	Aylara göre yavru(1.5 aylık) ve erişkin(7 aylık) STZ gruplarının distal kayıtlamayla sağlanan hız değerleri.....	63

I- GİRİŞ VE AMAÇ

Farklı kas gruplarına giden farklı sinir liflerinin, aynı periferik sinir içerisinde birlikte ama birbirinden ayrı seyrettikleri bilinmektedir (1). Sinir lifinin kastaki sonlanma sayısı arttıkça aksonal taşımanın sağlanabilmesi için lif çapının da orantılı olarak artması gerekmektedir. Bu bulgulardan yola çıkarak büyük kaslarda motor unit büyüklüğünün ve dolayısı ile o kas liflerini innerve eden akson çapının daha büyük olduğu öngörülebilir (2,3).

Sinir iletim hızı, lif çapı ve myelin kalınlığı ile orantılıdır (4,5). Myelinizasyon yaşamın erken evrelerinde henüz tamamlanmadığı için ileti çalışmalarında farklı yaş gruplarında farklı iletim özellikleri saptanabilmektedir.

Diyabette en sık görülen nöropati tipi distal simetrik sensorimotor polinöropatidir. Tutulan lif tipine göre farklı klinikler ve laboratuvar bulguları saptanabilmektedir.

Elektrofizyolojik kayıtlama farklı boyuttaki kas gruplarından yapıldığında, uyarı bölgesi olarak kullanılan aynı iki nokta arasında, aynı seyirde ve aynı periferik sinir içerisinde bulunan ancak farklı çaptaki lifler hakkında bilgi sahibi olmak mümkündür. Bu durum özellikle standart teknikler ile ayrıntılı çalışılmayan diyabetik nöropati gibi hastalıklarda, tutulan lifler hakkında daha ayrıntılı bir fikir verebilir

Yukarıdaki bilgiler doğrultusunda bu çalışmanın amaçları:

- Sıçanlarda, ileti çalışmalarında, insanlardaki gibi kullanılabilir referans değerlerinin varlığının araştırılması,
- Aynı periferik sinirin farklı kas grubuna giden farklı çaptaki lifleri arasındaki iletim farklılıklarını saptanması, ve bu amaç için tasarladığımız kayıtlama yönteminin geçerliliğinin araştırılması,
- Yavru ve erişkin sıçanlarda ileti çalışmalarında varsa elektrofizyolojik farklılıkları ortaya konması,

- Deneysel olarak geliştirilmesi hedeflenen diyabetin dolayısı ile hipergliseminin iletim çalışmaları üzerine olan etkilerinin gösterilmesi,
- Bu etkinin hiperglisemi seviyesi ve süresi ile ilişkisinin gözden geçirilmesi,
- Farklı kayıtlama bölgeleri ile ölçülmesi hedeflenen farklı lif gruplarının diyabetik nropatideki tutulum özelliklerinin karşılaştırılması,
- Yaşın gelişen patolojik süreç üzerine olası etkilerini ortaya konması, olarak özetlenebilir.

II.GENEL BİLGİLER

2.1 PERİFERİK SİNİR SİSTEMİ

2.1.1 Anatomi:

Bu başlık altında tüm periferik sinir sistemi yerine çalışmada önemli bir yeri olması açısından siyatik sinir ve özellikle tibiyal dalı daha ağırlıklı olarak anlatılmıştır.

Sinir impulsları periferden merkezi sinir sistemine veya merkezi sinir sisteminden periferik sinirler aracılığı ile taşınırlar. Periferik sinirler, sinir lifleri, ganglionlar ve duysal ya da motor son plaklardan oluşur. Afferent lifler periferden algılanan duyuları merkeze iletirken efferent lifler merkezden gelen uyarıyı kaslara(somatomotor) veya organlara(visceromotor) iletirler (6).

Periferik sinir sistemi kraniyal sinirler, otonom sistem ve spinal sinirler olarak 3 ana bölümde incelenebilir. Medulla spinalisten çıkan ve kanalis vertebralis içinde bulunan ön ve arka kökler foramen intervertebralede bir araya gelerek spinal siniri oluşturur. Spinal sinirlerin ön arka dalları da birleşerek pleksusları oluştururlar (6). Pleksuslardan ise periferik sinirler oluşur.

Sıçanlarda siyatik sinir ve tibiyal sinir:

Sıçanlarda sakral pleksus 4. lomber sinirin bir parçası, 5. lomber sinir ve 6. lomber sinirin bir parçasının birleşimi ile oluşur. Lumbosakral trunkus adı altında siyatik çukurdan geçerek uyluğa girer. Sakral pleksus ön ve arka kaynaklı olarak birçok yan dal verdikten sonra siyatik sinir olarak devam eder. Dalları ön ve arka olarak sınıflandırılabilir. Ön grupta en önemli dal tibiyal, arka grupta ise peronealdir. Aslında üzerlerindeki ortak kılıf kaldırıldığında tibial ve peroneal sinirler pleksustaki kökenlerine kadar ayrı ayrı gözlenir ancak kılıf içerisinde siyatik çukura kadar tek bir sinir izlenimi verir. Popliteal fossa üzerinde 2 sinir birbirinden ayrılır. Tibiyal sinir mediale, common peroneal sinir laterale yönelir.

Peroneal sinir sural dalını verdikten sonra biceps femoris ve gastroknemius lateral başı arasında aşağı ilerler. Dizin altında derin ve yüzeysel peroneal dallarına ayrılır. Sural sinir tibiya sinirinden dal almaz.

Tibiyal sinir: popliteal fossayı oblik olarak katettikten sonra gastroknemiusun iki başı arasında aşağı seyrederken 3 adet muskuler dal verir. İlk dal plantaris, soleus ve gastroknemius lateral başı, 2. dal gastroknemius medial başı, 3. dal ise fleksör hallüsis longus, tibialis posterior ve fleksör hallüsis longus kaslarının innervasyonunu sağlar. Bu dallar ayrıldıktan sonra bacak arka yüzünde plantaris ve gastroknemius medial başı arasında seyreder ve bileğin hemen üzerinde lateral ve medial plantar sinirlere ayrılır.

Lateral plantar sinir: medial plantar sinire anastomotik bir dal verdikten sonra ayak sırtına çıkar. Burada iki ortak plantar digital sinire ayrılır. Biri 5. parmak lateral yüzüne diğeri 4. interdigital aralığa dağılır.

Medial plantar sinir: medial malleolun arkasından geçerek ayağa gelir. Burada 4 dala ayrılır. 1. dal 1. parmağın plantar digital sinirini oluşturur iken kalan 3 ü 1., 2. ve 3. interdigital aralıklara dağılarak 1-2, 2-3, 3-4 ün komşu yüzlerinin plantar digital sinirlerini oluştururlar (7)

Kısaca sıçan ve insanlardaki önemli farklar:

1-İnsanlarda sakral pleksus lomber 4. sinirin küçük bir bölümü, lomber 5. sinirin tamamı, sakral 1.,2.,3. sinirin tamamı ve sakral 4. sinirin bir kısmının katılımı ile oluşur iken sıçanlarda 4. lomber sinirin bir parçası, 5. lomber sinir ve 6. lomber sinirin bir parçasının birleşimi ile oluşur.

2-İnsanlarda tibiyal ve ortak peroneal sinirler siyatik sinirden ayrılır iken sıçanlarda sakral pleksustaki kökenlerinden itibaren ayrılırlar.

3-Sural sinir insanda tibiyal ve ortak peroneal sinirlerin her ikisinden de dal almakta iken sıçanlarda sadece ortak peroneal sinirden kaynaklanır.

4-İnsanda ayak interosseöz kasları daha çok lateral plantar sinirden kaynaklanır ancak sıçanlarda medial plantar sinir bu görevi üstlenmiştir.

Periferik sinir mikroskopik anatomi:

Genellikle mikst motor ve duysal sinir lifi demetlerini içerirler. Sinir lifleri farklı şekilde sınıflanabilirler (4,5).

1-Myelinli olup olmamalarına göre

2-Somatik / otonomik

3-Motor / duysal

4-Akson çapı baz alınarak A,B,C olarak. Myelinli olan en geniş aksonlar grup A ya dahildir. A da kendi içinde $\alpha, \beta, \delta, \gamma$ olarak sınıflanır.

5-İletim hızları baz alınarak 1,2,3,4 (hızlıdan yavaşa).

Tablo 1: Periferik sinir sınıflama şeması (4,5).

Lif tipi	İsim	Alttür	Çap (μ)	İletim hızı (m/sn)	Alternatif sınıflama
Myelinli somatik					
Deri afferent	A	β δ	6-12 1-5	35-75 5-30	α
Kas afferent	A	A β δ	12-21 6-12 1-5	80-120 35-75 5-30	I II III
Kas efferent	A		6-12	35-75	
Myelinli otonomik					
Preganglionik efferent	B		3	3-15	
Myelinsiz					
Postganglionik efferent	C		0.2-1.5	1-2	
Dorsal köke giden afferent	C		0.2-1.5	1-2	IV

Bu tablo ile ilgili en önemli nokta lif çapı ile iletim hızı ilişkisidir. Çap arttıkça hızda artar (5). Küçük çaplı lifler (A δ , B, C) otonomik bilgi, somatik ağrı ve ısı duyularının taşınmasında görev alırlar ve standart teknikler ile kayıtlanamazlar. Bu yüzden küçük lifleri tutan bir nöropatide rutin ileti çalışmaları normal sınırlarda saptanabilir (4).

Periferik sinir distale gidildikçe periferik kaslara giden dallarını vererek incelmektedir. Farklı kaslara giden sinir lifleri periferik sinir içerisine birlikte seyretmek ile birlikte aslında ayrı demetler oluşturmaktadır. Özellikle siyatik sinir içindeki tibiyal ve fibuler dal arasında gözlenen oluk bu durumun demonstratif bir örneğidir (1).

Organizmada farklı kaslarda, farklı çapta lifler, farklı sayılarda görev almaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda farklı kaslarda farklı kas lifi tiplerinin, farklı sayılarda bulunduğunu ve her bir kas lifi tipi için uniform bir motor ünit ve sinir lifinin bulunduğunu göstermiştir (2). Farklı kaslarda farklı ünitlerin dolayısı ile farklı sinir liflerinin fazla olmasının nedeni kasların farklı görevler için tasarımıdır. Örneğin gücün ve hızlı kasılmanın önem kazandığı ekonominin ön planda olmadığı gastroknemius gibi kaslarda geniş lifler ön planda iken soleus gibi daha çok sürekli ve ekonomik kasılmanın gerektiği küçük kırmızı kaslarda bu durumun tersi söz konusudur (2,8). Ayrıca gastroknemius örneğindeki gibi gücün ön planda olduğu kaslarda bir sinir lifinin bir çok kas lifini innerve ederek daha büyük bir motor ünit meydana getirirken daha küçük ince hareket yada sürekli ekonomik hareket gerektiren kaslarda ise bir lifin daha az sayıda kas lifi ile ilişkisi olduğu, dolayısı ile daha küçük motor ünitler oluşturduğu bilinmektedir. Lif çapı arttıkça sinir iletim hızında arttığı iyi bilinmektedir. Bu kasları innerve eden sinirlerdeki iletim hızı ölçümleri akson çapları hakkında fikir vermektedir (9). Farklı lif grupları temel alınarak yapılmış elektrofizyolojik çalışmalar da bu gerçeği desteklemektedir. Motor ünit sayısının yanında büyüklüğünün de iletim hızı ile dolayısıyla akson çapı ile olan ilişkisi gösterilmiştir (3). Bu bulgular birleştirildiğinde küçük liflerin küçük ünitleri innerve ettiği, ünit büyüdükçe lif çapının dolayısıyla sinir iletim hızının arttığıda söylenebilir. Bu nedenle bir motor sinir lifinin çapı innerve ettiği kas lifi sayısı ile orantılı olarak artmaktadır sonucuna varılabilir (2,3). Çünkü daha çok kas lifini innerve ederek daha büyük bir ünit oluşturan lifin çapıda gerekli maddelerin aksonal transport ile sağlanabilmesi ve daha çok terminal oluşturabilmesi için daha büyük olmalıdır.

Bu bulgular eşliğinde örneğin siyatik sinir içerisinde sinir lif demetlerinin innerve ettiği kas grubunun büyüklüğü ile orantılı yer kaplamakta olduğu ve birlikte ancak birbirinden ayrı seyir gösterdiği ön görülebilir.

2.1.2 Fizyoloji :

Periferik sinirlerin primer görevi bilgi transportudur. Tüm sinirlerin aksonal membranı elektriksel olarak aktiftir. Bu özellik özel bir membranın ve Na/K pompasının kombinasyonu ile sağlanır. Membran semipermeable bir yapıdadır ve

küçük elektriksel olarak yüklü moleküllere geçiş imkanı verir. Na/K pompası hücre içine K alırken hücre dışına Na pompalar. Bu özelliklerin sonucu bir istirahat potansiyelinin oluşmasıdır. Akson boyunca membranda voltaj bağımlı Na kanalları vardır. Depolarizasyon anında bu kanallar açılarak hücre içine Na girişini sağlar, böylece hücre içi daha pozitif hale gelir. Bu elektriksel değişim belli bir eşik değeri geçtiğinde bir aksiyon potansiyeli doğurur. Aksiyon potansiyeli hep yada hiç kuralına göre çalışır ve eğer bir kez oluşmuş ise aksonda her iki tarafa doğru yayılım gösterir. Açılan sodyum kanalları kısa sürede inaktif hale gelir, membran potansiyuma daha geçirgen hale gelir ve Na/K pompasının da yardımı ile tekrar istirahat potansiyeline geri döner.

Oluşan potansiyelin iletim hızı akson çapına bağlıdır ancak hızda esas belirleyici myelinin varlığıdır. Myelin Schwann hücrelerinin akson etrafındaki kıvrımları ile oluşur. Myelin kılıfı, Ranvier boğumları ve nöromusuler bileşke dışında devamlılık gösterir. Akson boyunca süreklilik gösteren depolarizasyon Ranvier boğumuna gelindiğinde atlama gösterir ki buna saltatory iletim denir. Myelinize aksonlarda sodyum kanalları boğum bölgesinde en yoğundur. Akson boyunca ilerleyen aksiyon potansiyeli kas liflerine geldiğinde burada yanıt oluşturur. Ön boynuz hücresi, akson ve innerve ettiği kas lifleri (NMB de içerir) birlikte motor üniti oluştururlar. Aksiyon potansiyeli nöromuskuler bileşkeye geldiğinde voltaj bağımlı kalsiyum kanalları açılır, presinaptik uca kalsiyum girişi olur. Hücre içi kalsiyum artışı asetilkolin(Ach) salınımı ile sonuçlanır. Asetilkolin sinaptik aralığa diffüze olur ve kas membranındaki reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörler ise sodyum kanallarının açılmasını sağlayarak kasta aksiyon potansiyeli oluştururlar (10).

2.2 DİYABETES MELLİTUS

2.2.1: Tanımlama:

Diyabetes Mellitus(DM) terimi mutlak veya göreceli insülin defektine bağlı hiperglisemi ile karakterize, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan, genetik ve klinik olarak heterojen, kronik bir hastalık grubunu içerir

2.2.2: Tanı Ölçütleri:

Bu konuda tam bir görüş birliği söz konusu değildir. Bazı klinisyenler ABD Ulusal Diyabet Veri Grubu tarafından 1979 yılında tanımlanan ve 1985 yılında Dünya Sağlık Örgütü Diyabet Çalışma Grubu tarafından geliştirilen (11) ölçütleri tercih ederken diğerleri 1997'de Amerikan Diyabet Cemiyeti (ADA) tarafından tanımlanan tanı ve sınıflama ölçütlerini (12) kullanmaktadır.

Her iki ölçüt göz önüne alındığında DM tanısı özetle üç şekilde konulabilmektedir.

1-Diyabet semptomları ve rastgele plazma glukoz konsantrasyonu $\geq 200\text{mg/dL}$ ($\geq 11.1\text{mmol/l}$). Rastgele kelimesi ile günün herhangi bir zamanı, diyabetin klasik semptomları ile poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybı kastedilmiştir.

2-Açlık plazma glukozu(AKŞ) $\geq 126\text{mg/dL}$ ($\geq 7\text{mmol/L}$). Açlık en az 8 saat süren gıda alımının olmadığı süreyi belirtmektedir.

3-Oral glukoz tolerans testi (OGTT) sırasında plazma glukozu $\geq 200\text{mg/dL}$.

2.2.3 Sınıflama:

1979 daki sınıflama, DM'nin, daha çok farmakolojik tedavi ve hastalık yönetimi temel alınarak insülin bağımlı olan (Insulin Dependent Diabetes Mellitus=IDDM), ve olmayan(Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus= NIDDM) şeklinde ayrılması esasına dayanmakta idi (13). 1998 deki sınıflamada (12) ise diyabet, etiyoloji ve patogenetik mekanizmalar göz önünde bulundurularak tip1, tip 2 ve özel tipler olarak gruplandırılmıştır.

Tip 1 DM ile IDDM ve tip 2 DM ile NIDDM büyük benzerlik gösterir ancak aslında eş anlamlı değildir. Tip 1 DM özellikle başlangıçta sınırlı bir zaman için insülin bağımsız seyrebildiği gibi tip 2 DM de herhangi bir zamanda insülin bağımlı hale gelebilir.

2.2.4 Epidemiyoloji:

Dünya Sağlık Örgütü'nün(DSÖ) tahminlerine göre dünya diyabetli nüfusu 200 milyon civarındadır ve bu sayının 2025 yılında 300 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Tip 1 DM tüm dünyada ve tüm toplumlarda görülebilmektedir.

Tüm diyabet olgularının %90-95'i tip 2 diyabetlidir ancak sinsi başlangıcı nedeni ile net insidanstan söz edilememektedir. Bu yüzden prevalansa yönelik çalışmalar daha güvenilirdir. (14,15).

2.2.5 Etyopatogenezi:

Tip 1 DM (İnsüline bağlı diyabetes mellitus):

Tip 1 diyabet β hücre yıkımının neden olduğu insülin defekti ile karakterize bir sendromdur. En önemli etyopatogenetik neden otoimmünitedir Pankreas beta hücrelerine karşı başlatılan immün saldırı insülitis adı verilen bir kronik inflamasyon ile sonuçlanır. Bu yangı sağlam beta hücresi %20'lere ininceye kadar belirtisiz seyreder. İşlev gören beta hücre sayısı bu oranın altına indiğinde tamamlayıcı mekanizmalar yetersiz kalır ve Tip1diyabet kliniği ortaya çıkar (16).

Tip 2 DM:

Tip 2 diyabetes mellitus insülin direnci ve/veya insülin salgılanmasında bozukluk sonucu oluşan heterojen bir hastalık grubudur. Ortaya çıkışında insülin eksikliği ile seyreden beta hücre işlev bozukluğundan veya insülin direncinden hangisinin primer sorumlu olduğu güncel bir tartışma konusudur (12). İnsülin direnci gelişimine göre diyabet gelişimi; prelinik, glukoz intoleransı, erken klinik, klinik olarak 4 dönemde incelenir (17).

Genetik ilişki tip 1 DMden daha belirgindir ancak bir tip 2 DM geni yada HLA ilişkisi henüz tanımlanamamıştır. Son zamanlarda genetik yatkınlığı olan bir hastada tip 2 DM gelişmesi için belirleyici faktörlerin varlığına dikkat çekilmektedir. Bu faktörler: aile öyküsü, yaş, metabolik sendrom, fiziksel inaktivite, batı yaşam tarzı, diyabetojenik ilaçlar, endokrinopatiler, ve gebelik olarak tanımlanmıştır.

2.2.6 Klinik

Hafif glisemi genellikle hasta tarafından fark edilmez ancak hastalık ilerleyerek glisemi arttığında belirtiler ortaya çıkar. Klasik semptomlar poliüri, polidipsi, kas kaybı, kilo kaybı, polifaji halsizlik, artmış enfeksiyon riski, görme bulanıklığıdır.

2.2.7 Komplikasyonlar

Diyabette görülen komplikasyonlar akut – kronik olarak 2 grupta incelenebilir.

Akut komplikasyonlar genellikle metabolik (ketoasidoz, nonketotik koma, asidoz gibi) kökenlidir.

Kronik komplikasyonlarda kendi içerisinde DM'e özgün olan(retinopati, nefropati, nöropati) ve özgün olmayan(infeksiyon, vasküler hastalıklar...) şeklinde ayrımı mümkündür.

2.2.8 Deneysel Diyabet Modeli:

Diyabetin farklı özelliklerinin anlaşılabilmesi için yapılan deneysel çalışmalarda sıçanlarda ilaç ile indüklenen hiperglisemi modeli en sık çalışılmış modeldir. Streptozotocin(STZ), streptomyces achromogenes'den elde edilen ve özellikle metastaz yapmış pankreas adacık hücre tümörlerinde kemoterapatik amaçla kullanılan bir ilaçtır. Pankreas beta adacık hücrelerine seçici etkisi nedeni ile deneysel diyabet modeli geliştirilmesi için sıçanlarda streptozotosin yaygın olarak kullanılmaktadır. Pankreas adacık hücrelerinin yıkımı ile tip 1 DM benzeri bir tablo oluşturulmaktadır. İlginç olarak tip 1 DM ün aksine yapılan deneysel çalışmalarda insülin verilmemesine karşın sıçanlarda ketoasidoza oldukça nadir rastlanmaktadır, bu durum pankreas adacık hücre işlevlerinin azda olsa devam ettiği ile açıklanmaya çalışılmıştır.

2.3 DİYABETİK NÖROPATİ

2.3.1 Giriş- Sınıflama:

Nöropati, diyabetin sık görülen ve yaşam kalitesini oldukça yakından ilgilendiren bir komplikasyonudur. Hiperglisemide, nöronlarda işlevsel ve yapısal bozukluklar birlikte yada ayrı ayrı ortaya çıkabilmekte, farklı patolojik süreçler farklı nöropati mekanizmalarında daha ön planda rol oynayabilmektedir. Böylece klinik olarak geniş bir spektrum ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle oluşan farklı nöropati tablolarının standardizasyonu açısından bir sınıflama zorunluluğu doğmuştur.

1973 de Thomas tarafından temelleri atılan ve 1997 de yine Thomas tarafından gözden geçirilen sınıflama yaygın olarak kullanılmaktadır (18). Bu sınıflamanın avantajı pratik ve klinik temelli olmasıdır.

Bu sınıflamaya göre diyabetik nöropatiler

- 1-Hiperglisemik nöropati
- 2-Yaygın simetrik nöropatiler
 - Duysal , duysal / motor polinöropati
 - Otonom nöropati
 - Akut ağırlı duysal nöropati
- 3-Fokal ve multifokal nöropatiler
 - Kraniyal nöropatiler
 - Torakoabdominal radikülönöropati
 - Fokal ekstremitte nöropatileri
 - Proksimal asimetrik motor nöropati
- 4-Eklenen kronik inflamatuvar demyelinizan polinöropati(CIDP)
- 5-Hipoglisemik nöropati olarak gruplandırılmıştır.

Ancak nöropati patogenezinde ve tanısal süreçlerde yaşanan gelişmeler klinik sınıflamanın yetersiz kalabileceğini göstermiştir. Bu nedenle 1988 de Amerikan Diyabet Cemiyeti ve Amerikan Nöroloji Akademisinin ortak bir konferansı ile diyabetik nöropati sınıflama ve tanı ölçütleri tanımlanmıştır (19). Bu sınıflamada subklinik ve klinik nöropati yer almaktadır. Subklinik nöropati klinik bulgu ve yakınmaların yokluğunda diagnostik bir testin anormalliği olarak tanımlanırken klinik nöropati diagnostik test pozitifliği olsun olmasın klinik bulgu ve yakınmaların gözlenmesi halidir.

Diyabetik Nöropati Sınıflaması:

Subklinik Nöropati:

Anormal elektrodiagnostik test

-Azalmış ileti hızı

-Azalmış aksiyon potansiyel amplitüdü

Anormal kantitatif duysal eşik

-Vibrasyon / taktil

-Sıcak / soğuk

-Diğer

Anormal otonomik fonksiyon testleri

-Anormal kardiyak refleksler

-Hipoglisemiye anormal biyokimyasal yanıt

Klinik Nöropati :

Diffüz somatik nöropati

-Distal simetrik sensorimotor polinöropati(küçük lif, büyük lif, mikst)

Otonomik nöropati

-Kardiyovasküler

-Pupiller

-Gastrointestinal

-Genitoüriner

-Sudomotor işlev bozukluğu

Fokal nöropati

-Mononöropati

-Mononöropati multipleks

-Amyotrofi

-Kraniyal nöropatiler

-Torakoabdominal radikülönöropati

-Fokal ekstremitte nöropatileri

-Proksimal asimetrik motor nöropati

2.3.2 Klinik:

Diyabette en sık görülen nöropati tipi distal sensorimotor polinöropatidir. Hastalarda genellikle ekstremitte distallerinde daha belirgin ağrı, parestezi, hiperestezi, dizestezi, propriyosepsiyon kaybı, duyu kaybı, güçsüzlük ve atrofi görülür (20). Küçük çaplı liflerin tutulumu ağırlı bir nöropatiye yol açarken derin tendon refleksleri ve propriyosepsiyon korunur. Büyük çaplı lifleri tutan bir nöropatide ise motor ve propriyoseptif kayıp ön plandadır. Diyabette her çaptaki lifler değişik oranlarda tutulabilir.

DSP dışında farklı nöropati tabloları da diyabete eşlik edebilir (21,22).

- Proksimal motor nöropati(femoral nöropati, diyabetik amyotrofi)
- Diabetik poliradikülopati
- Tuzak nöropatilerin sıklığında artış
- Kraniyal sinir tutulumu
- Hiperglisemik nöropati
- Akut ağrılı diyabetik nöropati(insülin nevriti, diyabetik nöropatik kaşeksi)
- Otonomik nöropatiler

2.3.3 Epidemiyoloji :

a-)İnsidans: DM de nöropati insidans hesaplamaları oldukça zordur ve beraberinde bazı problemleri getirir. Çeşitli lifler çeşitli oranlarda tutulmuş olabilir, beklenen değişikliklerin gelişmesi yıllar alır, minör değişiklikler bazı metodlar ile tespit edilemez, sinir ileti hızları gibi ölçümler yaş gibi değişkenlerden etkilenebilir, glisemik kontrol ve risk profili değişkendir. Bu yüzden net bir insidanstan söz edilemez.

b-)Prevelans: Distal simetrik polinöropati(DSP) için hastane temelli çalışmaların çoğunda ortak sonuç %30 dur (23,24). Populasyon bazlı çalışmalarda beklendiği üzere sonuçlar daha düşüktür(% 20) (25) ancak %50 lere varan oranlar bildirilmiştir (26). Literatür gözden geçirildiğinde diyabette 2. sıklıkta ki nöropati tipinin, otonom nöropatiler olduğu gözlenmektedir (27,28,29).

c-) Diyabetik polinöropati ile ilişkili etiyolojik faktörler:

-Hiperglisemi: DSP geliştirme riski, açlık plazma glukozundaki her 1 mmol/L lik yükselme için yada HbA1c deki her % 1 lik artış için % 10-15 artmış olarak saptanmıştır (30). Ayrıca yoğun tedavi altındaki tip 1 DM lü hastaların 5 yıllık DSP geliştirme riskinin %64 azaldığı gösterilmiştir (23). Tip 2 DM için ise durum bu kadar net değildir (31).

-Hastalık süresi: 5 yılın altında diyabet tanısı olan hastaların 10 yıl üzerine kadar izlemine planlayan bir çalışma sonucunda DSP prevelansı % 21 den % 37 ye

yükselmiştir (32). Diğer bir çok çalışmada da yaş ile eşleştirilmiş kontrol grupları ile kıyaslandığında nöropati prevalansının , hem tip 1 , hem tip 2 DM lü hastalarda hastalık süresi ile arttığı gösterilmiştir.

-Yaş: ilerleyen yaş ile DSP prevalansında artış birçok çalışmada bildirilmiştir. En geniş popülasyonlu çalışmada DSP prevalansı 20-29 yaşları arasında % 5 iken , 70-79 yaş aralığında % 44 olarak saptanmıştır (32). Diyabet süreside prevalansı etkilediği için yaş – nöropati ilişkisi tartışmalı bir konudur.

-Hipertansiyon: EURODIAB prospektif komplikasyon çalışmasında sistolik kan basıncı, yaş, diyabet süresi ve HbA1c eşlenik tip 1 DM gruplarında DSP gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır ve riski 4 kat arttırabildiği gösterilmiştir (30). Ancak bu ilişki tip 2 DM için gösterilememiştir.

-Hipoinsülinemi: Partanen ve ark. 10 yıl içerisinde DSP geliştirenlerde insülin seviyelerinin DSP geliştirmeyenlere oranla daha düşük olduğunu göstermiştir (33).

-Hiperinsülinemi: birçok çalışma yüksek insülin seviyelerinin özellikle otonomik nöropati açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (34).

-Diğer risk faktörleri: Sigara içimi, alkol, yüksek kolesterol seviyeleri gibi faktörlerin DSP için bağımsız bir risk artımı ile birlikte olduğu gösterilmiş iken cinsiyet farkı açısından anlamlı sonuç yoktur. Ayrıca nöropatinin distal başlangıçlı ve ağırlıklı olmasına dayanarak sinir uzunluğunun nöropati ile ilişkili olabileceği bazı çalışmalarda belirtilmiştir (30).

-Genetik Faktörler: diyabet prevalansının etnik ve coğrafi farklılıklar göstermesi ve bazı hastaların uzun hastalık süresi ve kötü glukoz kontrolüne karşın polinöropati geliştirmemesi diyabetik nöropatide genetik faktörlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Diyabetik nöropati patogeneğinde Na/K-ATPaz aktivitesinde azalma ve aldoz redüktaz aktivitesinde artma önemli rol oynamaktadır. Na/K- ATPaz birçok gen tarafından kodlanır ki bu genlerden ATP1 A1 geni daha çok periferik sinir ve eritrositlerde bulunur. Bu gende polimorfizmin 6

kat artmış nöropati riski ile birlikteliği gösterilmiştir (35). Aldoz redüktaz(ALR2) geninde polimorfizmin de artmış risk ile birlikteliği saptanmıştır.

2.3.4 Histopatoloji:

Hiperglisemiye bağlı periferik sinirdeki değişiklikler 4 anatomik yapıda ayrı ayrı incelenebilir,

-Myelinli liflerde: distalde daha belirgin olmak üzere aksonal dejenerasyon (36) ve segmental demyelinizasyon (37) gösterilmiştir.

-Myelinsiz liflerde de aksonal kayıp görülür (38).

-Vaza nervorumda: arteriollerin media yapısının değişebileceği (39,40), ve böylece öncül nöropatinin, kendisinin neden olduğu ikincil bir vasküler komponent ile, daha da kötüleşebileceği gösterilmiştir (41).

-Bağ dokusunda : kollajen (özellikle tip 1 ve 3) başta olmak üzere interstisyel depozitlerde artış gözlenir (42).

Histopatoloji – nöropati tipi ilişkisi:

-Simetrik polinöropati: Yapısal hasar paternleri tedavi gören ve görmeyen hastalar arası farklılıklar gösterir. Tedavi altındaki kronik nöropatili hastalarda aksonal dejenerasyon ön plandayken tedavi almayan hastalarda hem segmental demyelinizasyon hem de aksonal kayıp belirgindir (43). Nöropatinin kliniği ile histopatolojisi her zaman ilişki göstermez. Hafif nöropatisi olan hastalarda bile ağır düzeyde myelinli lif kaybı saptanabilir hatta asemptomatik hastalarda bile histopatolojik değişiklikler gözlenebilir.

-Diğer nöropati tabloları: Fokal nöropatilerde (ör. kranial sinirler) iskemik süreç ve aksonal kaybın (44), proksimal motor nöropatilerde ek olarak immun bir sürecin (45) rol oynadığı gösteren histopatolojik kanıtlar vardır. Otonom nöropatilerde ise ön planda olan süreç aksonal kayıptır (46).

2.3.5 Patogenez:

Son yıllara dek DM e bağılı nöropatide iskemi ve metabolik bozukluk 2 farklı neden olarak tartışılırdı. Son günlerde birbirinden önemli 4 patogenez üzerinde durulmaktadır.

- 1-Sinir lifleri üzerinde direkt metabolik bir bozukluğun meydana gelmesi(metabolik)
- 2-Sinir liflerinin vasküler yetmezliği ve sinir kan akımında azalma (vasküler)
- 3-Birincil duysal nöron perikaryonunun hedef organ oluşu ve buraya nörotropik maddelerle olan retrograd desteğin bozulması (nörotropizm)
- 4-Genetik ve immun mekanizmalar

Bu süreçlerin özellikle ilk üçü birlikte işlerler ve DSP patogenezinin temelini oluştururlar. 4 . süreç ise özellikle proksimal motor nöropati patogenezinde önem kazanır.

Nöropatinin tipi ne olursa olsun sinir lifi içindeki metabolik bozukluklarda ve nöropatinin patogenezinde hiperglisemi esastır. Glukozdaki artma sonucu poliol yolu akışında bir artma meydana gelir. Yeterli NADPH varlığında aldoz redüktaz enzimi ile glukozdan sorbitolün ve sorbitol dehidrogenaz enzimi ile sorbitolden fruktozun sentezi artar. Sonuçta sorbitol ve fruktozun diyabetik sinir içerisinde birikimi sinir dokusunda harabiyete yol açar. Bu harabiyet değişik şekillerde oluşur.

Sorbitol organik bir osmolittir. Birikimi hücre içine su çeker ve myoinisitol ve taurin gibi diğer osmolitlerde kompensatuar bir azalmaya neden olur (47). Myoinositoldeki azalma fosfoinozid metabolizmasında değişikliğe, diaçilgliserol düzeyinde azalmaya ve böylece nöral Na-K-ATPaz aktivitesinde azalmaya yol açar. Bunun sonucuda erken, henüz geri dönüşümlü sinir iletim hızı kaybıdır (48).

Fruktoz, fruktoz 6-P ve fruktoz 3-P a metabolize olur. Bu ürünler oksidatif stresi arttırırlar. Ayrıca fruktozun kendisinde potansiyel bir glikozilleyicidir. Artmış nonenzimatik glikozilasyon belli ürünler oluşturur ki bunlara AGEs(advanced glycation end products) adı verilir. AGEs Po, myelin bazik protein, proteolipid protein gibi birçok myelin proteini ile reaksiyona girer, böylece proteinin hem

yapısını bozarak hem de makrofajlarca fagositozunu arttırarak segmental demeyelinizasyona yol açarlar (49). Ayrıca tubulin, nörofilaman ve aktin ile reaksiyona girerek aksonal yapıyı bozarlar, dejenerasyona neden olurlar (49). AGEs ayrıca süperoksid dismutaz gibi koruyucu enzimleri inaktive ederek, vitamin C seviyesini azaltarak oksidatif stresi arttırlar.

Nörotrofinler hedef hücreler tarafından sentezlendikten sonra retrograd transport ile nöronal gövdeye gelirler ve burada bazı proteinlerin sentezini arttırlar. NGF(nerve growth factor), NT3,4/5(nerotrophin) ve BDNF(brain derived neurotrophic factor) en iyi bilinenleridir. Diabetik sıçanlarda NGF seviyelerinin ve NGF reseptör ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Nörotrofik faktörlerdeki bu defektler diyabetteki karakteristik aksonal atrofiden sorumlu görünmektedir (50).

Bütün bu olaylar ışığında vasküler iskeminin nöronal hasara neden olduğu şeklindeki vasküler hipotez de değişime uğramıştır. Artık damarlardaki denervasyonun ve damar tonus ve yapısı üzerine etkili metabolik süreçlerin vasküler sürece katkısı olduğu bu nedenle vasküler ve metabolik hipotezlerin ayrı ayrı değil birlikte işleyen bir süreç olarak kabul edilmesi gerektiği iyi bilinmektedir.

Genetik yatkınlık tüm bu olayların ortaya çıkışını kolaylaştırabilecek ya da güçleştirebilecek bir altyapı sağlamaktadır.

İmmun sürecin ise özellikle vaskülitik lezyonların gösterildiği, nispeten daha hızlı bir başlangıç ve gelişim gösteren ve genellikle kendi kendini sınırlayan proksimal asimetric nöropati gibi kliniklerde rol oynadığı düşünülmektedir.

Nöropatinin patogenezinde gliseminin temel olması gerçeği, bir çok soruyu da beraberinde getirir:

- Gliseminin kontrolü ile nöropati gelişmesi önlenir mi?
- Tedavi ile nöropatide gerileme beklenebilir mi?
- Diyabetik nöropati için eşik / tedavi hedefi seçilebilecek bir kan glukoz değeri var mıdır?

Geniş serileri içeren uzun süreli DCCT ve UKPDS gibi çalışmalar yoğun diyabet tedavisinin tip 1 DM için nöropati gelişimini geciktirdiğini ancak tam olarak önlemediğini, tip 2 DM için ise net bir sonuç elde edilemediğini göstermiştir (51,52).

Sıkı glukoz kontrolünün özellikle tip 1 DM lü hastalarda gelişmiş diyabetik nöropatinin bazı bulgularını kısmen de olsa düzeltebileceği bildirilmiştir (53). Bu düzelme özellikle tip 1 DMde ve özellikle sinir ileti hızlarında belirgindir, otonomik nöropati için ise düzelme daha az beklenen bir durumdur.

HbA1c değerlerinin % 8 e indirilmesi diyabetik nefropati ve retinopati riskini azaltmaktadır, % 8in de altına düşürülmesi ise ek bir avantaj sağlamamaktadır (54). Ne yazık ki nöropati için aynı şeyleri söylemek mümkün değildir. Yapılan çalışmalarda herhangi bir eşik değer gösterilememiştir. Bu yüzden agresif tedavinin beraberinde getirdiği hipoglisemi riski de göz önüne alınarak tedavide hedef olabildiğince güvenli olarak kısa sürede normoglisemiyi sağlamak olmalıdır.

2.4 SİNİR İLETİM ÇALIŞMALARI:

Bu çalışmada motor iletim özellikleri esas teşkil ettiği için burada sadece motor iletim çalışmaları anlatılacaktır.

Sinirin anatomik olarak deriye yakın uygun noktalarından elektriksel uyarım yapılır ise o sinirin innerve ettiği kaslardan yüzeysel elektrodlar ile M (Muscle=kas) yanıtları kaydedilebilir. Bu yanıtın bir diğer adı da bileşik kas aksiyon potansiyelidir(BKAP=CMAP). Elektriksel uyarı önce ossiloskopta süpürücüyü tetikler buna ait bir stimulus işareti ya da artefaktı gözlenir. Bu işareten belli bir süre sonra kas aksiyon potansiyeli ortaya çıkar. Stimulus işaretinin başlangıcından kas aksiyon potansiyelinin başlangıcına kadar geçen süre iletim zamanı yada latans olarak anılır, milisaniye olarak kaydedilir. İletim hızının hesaplanabilmesi için ikinci bir noktadan da uyarmak gerekir. Proksimal ve distal uyarı noktaları arası mesafe(mm) 2 yanıt arasındaki latans farkına(msn) bölünür ise bu belirlenen mesafedeki motor sinir ileti hızı hesaplanmış olur. Birimi metre/saniyedir.

2.4.1 Uyarım, kayıt, M yanıtı ve iletim hızı özellikleri:

Uyarım: uyarı vermek için daha çok yüzeysel bipolar elektrodlar tercih edilmek ile birlikte iğne elektrodlar da kullanılabilir. Sıçan çalışmalarında uyarıcı iğne şeklindeki katod elektrodu sinirin çalışılmak istenen bölgesine yakın olacak şekilde deri altına girilir, anod ise yakın bir yere deri altına monopolar olarak yerleştirilebilir. Anod ve katod olarak genellikle paslanmaz çelikten yapılmış, teflon kaplı, uç kısmı çıplak iğne elektrodlar kullanılır. Elektriksel uyarımlar distal kasta ortaya çıkarttıkları M yanıtlarının büyüklüğüne göre sınıflandırılabilir. Eşik uyarım kasta bazen M yanıtı çıkarabilen bazende çıkaramayan bir uyarıdır. Stimulus süresi arttırılırsa eşik üstü uyarım düzeyine çıkarılır. Her uyarımın bir M yanıtı yarattığı, ancak her uyarıda değişik yanıtların elde edilebildiği düzeye submaksimal uyarı denir. Maksimal uyarıda ise sinire ait tüm aksonlar zaten uyarıldığı için uyarı ne kadar artarsa artsın artık M yanıtının ne latansı ne de amplitüdü değişir. Akım şiddeti daha da arttırılır ise amplitüdün değişmediği ancak latansın kısalabildiği bir seviyeye gelinir ki buna supramaksimal uyarı denir (55).

Kastan kayıtlama: kastan kayıtlamada genelde bileşik kas aksiyon potansiyelinin tamamını kaydedebildiği için yüzeysel elektrodlar kullanılır. Başlangıç latansı, en hızlı ileten motor aksonlar, amplitüdü ise uyarılabilen motor aksonların tümü hakkında bilgi verir. İğne elektrod kas aksiyon potansiyelinin küçük bir kısmını kaydeder ancak başlangıç daha keskindir, diğer kaslardan gelen karışmalara kapalıdır. Yüzeysel elektrod olarak paslanmaz çelik yada gümüş klorürlü disk elektrodlar kullanılabilir. Aktif elektrod kasın ortasına, referans elektrod ise genellikle kasın tendonuna yapıştırılır. Genellikle beklenen ilk sapması negatif olan difazik bir dalgadır (55).

M yanıtı ve motor iletim parametreleri:

-Distal latans: sinirin en distal uyarım noktasından M yanıtının başlangıcına kadar geçen süredir. Stimulus artefaktının başlangıcından M yanıtının izoelektrik çizgiyi ilk değiştirdiği noktaya kadar ölçülür ve msn(milisaneye) olarak ifade edilir(55). Distal latans 3 farklı süreci içerir: - uyarı yerinden nöromuskuler bileşkeye(NMB) kadar olan iletim süresi, - NMB den geçiş süresi, - kas boyunca depolarizasyon zamanı(56).

-Proksimal latans ise bu üçüne ek olarak proksimal uyarı noktası ile distal uyarı noktası arasındaki sinir mesafesini katetme zamanını da içerir. Bu nedenle bekleneceği üzere daha uzundur (56).

-İletim zamanı: proksimal ve distal uyarım ile elde edilen latanslar arası farkdır.

-Motor iletim hızı: proksimal ve distal uyarım noktaları arası mesafenin iletim zamanına bölünmesi ile ortaya çıkar, m/sn(metre/saniye) olarak ifade edilir (55). 2 farklı nokta arasında ölçülmelidir çünkü distal latans yukarıda anlatıldığı gibi sadece sinir iletimine değil aynı zamanda NMB özelliklerine bağlıdır (56).

-Amplitüd: 2 şekilde ölçülebilir. Birinde en yüksek ve en alçakta bulunan negatif ve pozitif tepeler arası fark(peak to peak), diğesinde ise izoelektrik çizgiden en yüksek negatif noktaya olan ölçüm(baseline to peak) baz alınır (57). Bu değerler mV(milivolt) olarak ifade edilir. BKAP (CMAP) amplitüdü ateşlenen kas lifi sayısını temsil eder bu yüzden azalması genellikle akson ya da ateşlenebilecek kas lifi kaybının bir göstergesidir (56).

-Süre: farklı yöntemler ile ölçülebilir. M yanıtının başlangıcı ile ilk negatif pozitif geçişin izoelektrik çizgiyi kestiği mesafe baz alınabileceği gibi psicanikte daha sık olarak başlangıçtan M yanıtının bitişi ve son kez izoelektrik çizgiye dönmesine kadar olan mesafe kullanılır (58). Süre primer olarak eş zamanlılığın bir ölçüsüdür. Kas liflerinin eş zamanlı ateşlenmelerini temsil eder. Bu yüzden bazı liflerin etkilenip bazılarının etkilenmediği lezyonlarda artar (56).

-Alan: ilk negatif sapma ile ya da hem negatif hem de pozitif sapsmalar ile izoelektrik çizgi arasındaki toplam alan ölçülür. Ateşlenen kas liflerini temsil eden bir başka ölçümdür.

Latans ve iletim hızı sadece en hızlı iletisi olan lifler hakkında bilgi verir. Çünkü ilk olarak bunlar uyarılacak ve ilk sapsmayı sağlayacaklardır. M yanıtının başlangıcını ölçmekle en hızlı ileten aksonlardaki iletim hızı saptanabilir. Daha yavaş lifler ise hızlı lifler ile birlikte alan ve amplitüd oluşumuna katkıda bulunacaklardır (56). Genellikle ilk sapsmanın yukarı(negatif), ikincinin aşağı doğru(pozitif) olduğu bir difazik yanıt gözlenir. Daha yavaş iletim yapan aksonlar ise M yanıtının süresi, amplitüdü ve şeklini oluşturur. Daha yavaş iletim yapan aksonların daha ön planda hasarlandığı nöropati olgularında bu nedenle temporal dispersiyon artar (55).

2.4.2 Sinir iletimini etkileyen fizyolojik etmenler :

1-Yaş: sinir iletim çalışmalarını etkileyen en önemli biyolojik etmendir. 3 yönde tartışılabilir.İnsanlarda yeni doğan döneminde motor iletim hızı ortalama 28 m/sn dir. İlerleyen yaşla ileti hızı giderek artar ve 3-5 yaşında erişkin değerler içine girmek ile birlikte yaşla iletim hızı artışı devam eder. Bu durum lif çapının küçük olması ve myelinli liflerin matürasyonunun 3-5 yaşına kadar devam etmesi ile açıklanabilir. Erişkin dönemden itibaren yaşlılığa doğru her 10 yılda bir iletim hızı 0.8-1.8 m/sn azalır ki bu bulgu izole segmental demyelinizasyon ve lif yitimi nedeniyledir (55).

2-Cinsiyet: kadınlarda deri altı dokunun daha ince olmasına bağlı olarak iletim hızının erkeklerden daha hızlı olduğunu ileri sürenler varsa da anlamlı bir fark olmadığını düşünenlerde oldukça fazladır.

3-Boy: uzunluk ile iletim hızı arasında ters bir ilişkinin olduğu genellikle kabul görmüştür.

4-Isı: aksonda ilk olarak voltaja bağımlı kanallar ile Na kanalları açılır. Akson içine Na iyonlarının hızlı akışı ile depolarizasyon sonrasında K kanalları açılarak K iyonu dışarı verilir ve membran potansiyeli istirahat haline döner. Isının azalması ile Na kanallarının açılıp kapanması yavaşlar. Kapanma açılmaya göre daha belirgin yavaşlar. Bu fenomenin birçok etkisi gözlenir: depolarizasyonun yavaşlaması ileti hızını düşürür, kanal açılma süresinin uzaması aksiyon potansiyeli süresinde uzamaya neden olur, kanal açıklık süresinin uzaması hücre içine daha fazla Na iyonu girişi ile sonuçlanır ve amplitüd artar (55). Isının artması ile tam tersi olaylar zinciri meydana gelir.

5-Proksimal – distal segmentlerde iletim: proksimal segmentlerde iletimin daha hızlı olduğu kabul edilmektedir. Bu çeşitli şekillerde açıklanmaya çalışılmıştır: lif çapının distale gidildikçe incelenmesi, distalde internodal segmentlerin kısalması, ısının distale gidildikçe azalması bunlardan birkaçıdır (55).

6-Kol ve bacak sinirleri arasındaki iletim farklılıkları: motor iletim hızı alt ekstremitede üste göre 7-10 m/sn daha yavaştır. Bu özelliğin nedeni tam olarak bilinmemektedir çünkü histolojik olarak lif çaplarının dağılımı kol ve bacak sinirlerinde birbirinden farklı değildir (55). Ancak alt ekstremitelerin uzunluğunun

daha fazla olduğu göz önünde bulundurulur ise bunu da sinirin daha ince olması yada ısı farkı ile açıklamak mantıklı olabilir (56).

2.4.3 Periferik sinirlerde patolojik reaksiyonlar:

Motor nöronun periferik uzantısını yapan motor aksonlar, duysal spinal ganglion hücreleri aksonlarının periferik uzantıları ve periferik sempatik efferent sinir lifleri çevresel sinir içerisinde bir arada bulunurlar. Değişik etiyolojilere bağlı olarak birlikte ya da seçici olarak tutulurlar. Başlıca 3 tipte sinir lifi tepkisi karşımıza çıkar (55).

1-Aksonal dejenerasyon (Wallerien, aksonopati)

2-Segmental demyelinizasyon (myelinopati)

3-Sinir hücresi perikaryon hastalığı

Wallerien dejenerasyon: periferik sinir gövdesinin travması sonucu kesi distalindeki aksonda görülen patolojik değişimlerdir. Kesinin distalinde akson ve myelin kılıfı yozlaşır ancak bazen sinir birkaç gün süre ile distalde uyarılma ve iletim işlevlerini koruyabilir, sonunda iletim bloku olur. Eğer zedelenme yerinde epinöral ve perinöral dokular sinirin her iki ucunu bir arada tutabiliyor ise rejenerasyon süreci başlar. Rejenerasyon Schwann hücreleri yolu ile olur. Rejenere olan yeni lifler proksimalden distale sinir kılıfları içerisinde ilerler ve sonunda efektör organlara ulaşarak iyileşme meydana gelebilir. Genellikle rejenerasyon yavaştır ve tam olmayabilir. Travmanın yanında vaskülit ve kollajen vasküler nedenlere bağlı nöropatilerde de Wallerien dejenerasyon gözlenebilir.

Aksonal dejenerasyon (aksonopati): sinir liflerinin aksonundaki metabolik bozukluk sonucu ortaya çıkar. Etkisi en çok aksonların distal bölgesinde görülür. Myelin kılıfı genellikle korunur ancak bazen sekonder demyelinizasyon meydana gelir. Sinir lifleri uyarılabildikleri sürece iletim normal olarak devam edebilir ancak amplitüd azalır. Aksonal yıkım belirginleştikçe uyarılabilirlik kaybolur, iletim bloğu meydana gelir. Rejenerasyon oluşabilir ancak çok yavaştır.

Segmental demyelinizasyon: aksonların korunduğu myelin kılıf yıkımıdır. Başlıca bozukluk Schwann hücre metabolizmasındadır. Demyelinize lifler

uyarılabilirlikleri sürece sinir impulslarını iletirler ancak bu iletim ileri derecede yavaşlamıştır ve giderek impuls blokuna varır. Bloklar ve iletideki yavaşlama demyelinizasyonun yoğun olduğu bölgelerde daha belirgin olabilir. Sıklıkla hızlı bir remyelinizasyon izleri ve iyileşme tama yakındır.

Perikaryon hastalığı: nöropatide esas bozukluk sinir hücresi somasında(perikaryon) olabilir. Motor sinirler için ALS iyi bir örnek olmak ile birlikte PNP konusu dışındadır. Duysal sinir somasında da bu durum gözlenebilir. Hücre somasından gelen bazı metabolik faktörlerin iletim ve sentezi bozulacağı için aksonun en periferik ve distal kısımlarından başlayarak geriye doğru ilerleyen dejenerasyon meydana gelir(dying back). Bu şekilde ganglion hücresinin veya motor nöron hücresinin ön planda tutulduğu ancak akson distalinin de etkilendiği durumlar için nöronopati terimi daha uygundur.

Aksonal nöropatide M-yanıtı amplitüdü azalır, iletim özellikleri normale yakın olarak kalır. Ancak geniş çaplı lifler tam dejenerasyona gitmiş ise sekonder demyelinizasyon ve geride sağlam kalan daha küçük çaplı sinir liflerinin iletimine bağlı olarak iletim hızı yavaşlar (55). Amplitüd normal sınırlar içindeyken de kayıp başlamış olabilir. Bu nedenle amplitüdeki düşmenin netleştirilmesi için en ideali önceki bir değer ile ya da kontrateral amplitüd ile kıyaslamaktır (56). Ayrıca aksonal kaybın genellikle amplitüde düşme ile sonuçlanmasına karşın amplitüd düşüklüğünün her zaman sadece aksonal kayba bağlı olmayabileceği unutulmamalıdır.

Segmental demyelinizasyonda aksonun direnci azalır, kapasitansı yükselir akım kaçağı nedeni ile bir Ranvier boğumunda meydana gelen elektrik deşarjı diğer boğum membranını eşige getirmede geç kalır. Sonuçta internodal segmentteki iletim uzar. İletide yavaşlama ve bloklar gözlenebilir. MÜP lerde süre ve amplitüd değişikliği sık değildir ancak maksimal kasıda interferans gözlenmeyebilir. İleri demyelinizan nöropatide sekonder aksonal dejenerasyon gözlenebilir.

İletim bloğu gelişmiş ise amplitüdün büyüklüğü uyarı yerine ve bloğun yerine bağlıdır. Bloğun proksimalinde kalan sinir bölgesinin amplitüdü düşük bulunacaktır.

Eğer blok distal uyarı yerinden de distalde ise hem distal hem proksimal amplitüdler azalacak, aksonal kaybı taklit edecektir ya da proksimal uyarıdan daha proksimalde ise yanıtlar normal olarak değerlendirilecektir (56). Demyelinizan lezyonlarda en önemli soru amplitüdde ne kadarlık düşmenin iletim bloğunu tanımlamaya yeterli olacaktır. Demyelinizan lezyonlarda temporal dispersiyon ve faz karşılaşması nedeni ile amplitüdün iletim bloğundan bağımsız olarak % 50 kadar azalabileceği bilinmektedir. Bu nedenle karışıklığa yol açmamak için iletim bloğu teriminin kullanılabilmesi için amplitüdde % 50 den fazla bir azalmanın gerekli olduğu kabul edilmektedir (56).

Tablo-2: Aksonal nöropati – demyelinizan nöropati EMG ayrımı (55)

Bulgu	Segmental demyelinizasyon	Aksonal dejenerasyon
Spontan aktivite	Seyrek – yok	Yaygın
Maksimal motor ileti hızı	> %30 yavaşlama	<%30 yavaşlama
M yanıt amplitüdü	Ufalabilir	Belirgin ufalma
Maksimal duyuşal iletim hızı	> %30 yavaşlama	Normale yakın
Duyusal potansiyel amplitüdü	Normalin 1/3 ü kadar düşme	>%10 yitim
Düzelme fazında MÜP ler	Belirgin değil	Uzun süreli, küçük amplitüdü polifazik
Kas atrofisi	Yok	Var
Seyir	Daha kısa	Daha uzun
Düzelme tipi	Remyelinizasyon	Rejenerasyon
F yanıtları	Uzar	Kaybolur

2.4.4 Diyabetik nöropatilerde elektrofizyolojik bulgular :

Diyabetik nöropati incelemesi, EMG laboratuvarlarından sık istenen bir konsültasyondur. Diyabette farklı nöropati tabloları ile karşılaşmak mümkündür ve bu da her nöropati için farklı EMG protokollerinin ön planda tutulması gerekliliğini doğurur. Bizim çalışmamızda sinir iletim özellikleri esas teşkil ettiği için sıçanlarda iletim çalışmaları dışında farklı tetkikler yapılmamıştır. Bu nedenle çalışma esnasında saptanamayacağı ya da daha doğru bir tabir ile karşılaşılamayacağı için otonomik testler ve vibrasyon eşliğini de içeren birçok testten burada bahsedilmeyecektir. Bu bölümde daha çok iletim çalışmaları ile saptanabildiği ve en sık gözlenen nöropati olduğu için distal simetrik sensorimotor polinöropatinin elektrofizyolojik özellikleri anlatılacaktır.

Distal simetrik sensorimotor polinöropati semptomatik olabilir yada iletim çalışmaları ile ortaya çıkarılabilir(asemptomatik/ subklinik). Geniş çaplı ve küçük çaplı lifler değişen oranlarda tutulabilir.

Elektrofizyoloji: tutulum alt ekstremitede belirgin olduğu için bulgular da alt ekstremitede daha sık saptanır. Sinir lifi patolojisinde ağırlıklı olarak aksonal dejenerasyon söz konusudur. Özellikle duysal ganglionların tutulumuna bağlı geriye doğru ölüm 'dying back' mekanizması öne sürülmüştür. Motor liflerin tutulumu ise daha geri planda ve daha seyreklerdir.

-Motor sinir iletimi: hızlarda normal ortalama değere oranla % 10- 30 azalma saptanabilir. M yanıtı amplitüdünde bazen normalin %50-80 ine kadar düşme gözlemlenebilir (55). Bazen iletim hızları normal sınırlarda iken amplitüdde azalma saptanabilir.

-Duysal sinir iletimi: aksonal dejenerasyon ve geniş çaplı sinir lifi kaybına bağlı olarak aksiyon potansiyeli amplitüdü giderek azalır ve standart kayıtlama yöntemleri ile elde edilemez hale gelir. Yakın iğne tekniği ile ulaşılabilirse sinir iletimlerinin de % 30 a dek yavaşladığı gösterilebilir.

-Geç yanıtlar: F dalgası maksimal iletimi diffüz olarak yavaşlamıştır.

-Spinal uyarılmış potansiyeller: N9(pleksus brakialis potansiyeli) ve N13(spinal kord potansiyeli) komponentleri arasındaki zaman uzar. Duysal liflerin proksimalde de tutulduğunu gösterir.

-İğne EMG: intrensek ayak kaslarında spontan difazik ve pozitif denervasyon aktivitesi ile motor ünit sayısında azalma ve yer yer geniş süreli polifazik motor ünit değişikliklerine rastlanır. Bu bulgu parsiyel denervasyon ve kollateral reinnervasyon için tipiktir.

Küçük lif ve geniş lif diyabetik PNP ler: Klasik sensorimotor PNP de değişik çapta lifler değişen oranlarda hatta bazen izole tutulabilir.

-Küçük lif tipi PNP de distal ağrı duyumu ve ısı duyumu azalmıştır. Ağrı ve hiperestezi ön plana geçebilir ve tablo ağırlı bir PNP ye dönüşür. Bu hastalarda özellikle alt ekstremitelerde sıcak – soğuk algılama eşikleri yükselmiştir, standart EMG normal olarak bulunabilir. Kronik dönemde otonomik sempatik nöropati ile kombine olur ise ayak ülserleri ve diyabetik ayak gelişebilir.

-Geniş lif PNP de ise geniş çaplı myelinli duysal lifler ön planda tutulmuştur. Buna bağlı olarak iki nokta ayrımı, dokunma duyusu kaybı, vibrasyonda azalma saptanır. Duyusal ataksi gözlenebilir. Ayrıca motor ve duysal iletilerde anormallikler gözlenir. Bazı diyabetik hastalarda ise duysal ataksi ile birlikte Charcot eklemi ya da ayak ülserleri gibi küçük lif bulgularının birlikte gözlenmesi diyabetik psödotabes denilen klinik tabloyu meydana getirir.

Tablo-3: Küçük lif – büyük lif klinik ayrımı (55)

Bulgu	Küçük lif	Büyük lif
Ağrı/hiperestezi	Var	Yok
Ağrı – ısı duyu azlığı	Var	Yok
Vazomotor otonomik bozukl.	Var	Yok
Ağrısız ayak ülserleri	Var	Olabilir
Epikritik duyu bozukl.	Yok	Var
Vibrasyon/pozisyon azalması	Yok	Var
DTR yitimi	Yok	Var
Duysal ataksi	Yok	Var

Tablo-4: Küçük lif – büyük lif elektrofizyolojik ayrımı (55)

Test	Küçük lif	Büyük lif
Sıcak algı eşiği(WPT)	Yükselme	Normal
Soğuk algı eşiği(CPT)	Yükselme	Normal
Vibrasyon algı eşiği	Normal	Yükselme
İğne EMG	Normal	Parsiyel denervasyon
Motor iletim	Normal	Yavaşlama
M yanıtı	Normal	Ufalma
Duysal aksiyon potansiyeli	Normal	Yitim, gecikme
Sempatik deri yanıtı	Yitim	Normal

III.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 01.03.2007 – 15.09.2007 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Deneysel diyabetik nöropati sürecinin farklı yaş gruplarında ve farklı sinir lifi gruplarında elektrofizyolojik özelliklerinin karşılaştırılması planlanan çalışmamızda uygun olan en basit ve en çok kullanılan hayvan türü olarak Wistar albino sıçan seçildi. Gerekli hayvanlar Pamukkale Üniversitesi Deneysel Hayvanları Komitesinden etik kurulu onayı alındıktan sonra üniversitemiz deney hayvanı ünitesinden sağlandı.

Öncelikle 14 tane 7 aylık ve 14 tane 1.5 aylık olmak üzere toplam 28 adet erkek Wistar albino sıçan seçildi. Bu ayırmda laboratuvarımızda ki ortalama yaşam sürelerinin 24 ay olması ve ortalama süttten kesilme sürelerinin 3-4 hafta olması ölçü olarak alındı. Bu bilgiler ışığında süttten yeni kesilen sıçanlar yavru sıçan grubu olarak kabul edildi ve disk elektrod ile rahatlıkla çalışılabilmesi açısından 2 hafta daha büyümeye bırakıldı. Ortalama yaşam süreleri olan 24 ayın 1/3 ü (8 ay) ise erişkinlik ölçüsü olarak kabul edildi.

Sonraki adımda erişkin (7 aylık) ve yavru (1.5 aylık) her grup sıçan kendi içerisinde 7 şerli gruplar halinde diyabetik ve kontrol grubu olarak ayrıldı. Böylece toplam 4 farklı grup oluşturuldu

Sıçanların, sabit ısı ve nem, 12 saatlik aydınlık ve 12 saatlik karanlık siklusu sağlanan laboratuvarında, dolayısıyla standart koşullarda barınması sağlandı. Süreç içerisinde sıçanlar aynı cins yem ve su ile beslendi. Uzun süre göz önünde bulundurularak uygun barınma olanaklarının sağlanması amacı ile sıçanlar her grupta sırayla 4 sıçan bir kafeste , 3 sıçan bir kafeste olacak şekilde dağıtılarak yerleştirildi. Her gruptaki sıçanların 4 lük kafesten başlanmak sureti ile kuyrukları işaretlendi .

Tüm sıçanların başlangıç ağırlıkları ve kan şekeri değerleri ölçüldü. Kan şekeri ölçümünde kuyruktan ince bir kesi ile alınan kan Clever Check TDCC 4222 marka glukometre ve aynı marka 14 numaralı stripler ile değerlendirildi.

Tablo-5: Deney grupları

Gruplar	Streptozotosin	Fizyolojik Serum
1. grup: 7 aylık kontrol		+
2. grup: 7 aylık diyabetik	+	
3. grup: 1.5 aylık kontrol		+
4. grup: 1.5 aylık diyabetik	+	

Sıçanlarda deneysel diyabetin geliştirilmesi amacı ile streptozotosin kullanıldı (tablo-5). Literatürde ratlarda diyabetin indüklenmesi amacıyla yaygın olarak önerilen streptozotosinin 50mg/kg intraperitoneal olarak enjeksiyonudur (59,60). Bu çalışmada sıçanlarda diyabet, 50 mg/kg intraperitoneal olarak toplam dozun bir seferde enjeksiyonu ile sağlandı. Soğuk zincir ile taşınan ve -4 derecede saklanan 250 mg lık streptozotocin flakonları serum fizyolojik ile sulandırılarak sıçanların ağırlıklarına göre tüm sıçanlara ilk gün Elektronörografi(ENG) sinden hemen sonra uygulandı. Kontrol grubu sıçanlara STZ grubu ile eşdeğer miktarda SF yine intraperitoneal olarak enjekte edildi.

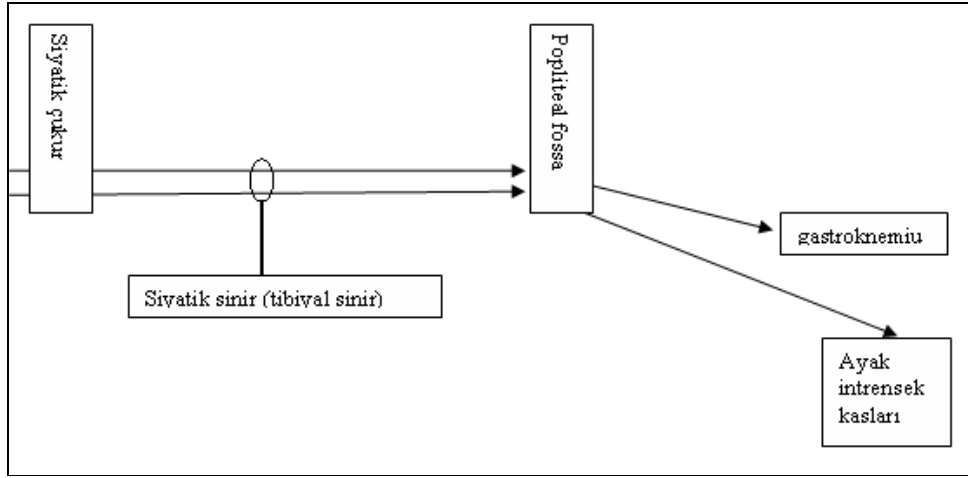
Önceki çalışmalarda yaygın olarak glukozun $16 > \text{mmol}$ yada 300 mg/dL (61,62) üzerindeki değerlerinin diyabetik olarak kabul edildiği göz önünde bulundurularak kan glukozunun 300 mg/dL üzerindeki değerlerinin diyabet tanı ölçütü olarak kullanılması kararlaştırıldı. Ölçümler 12 saatlik açlık sonrasında gelecek şekilde 3. gün , 10. gün ve ENG kontrol tarihlerinde tekrarlandı.

Tablo-6: Deney gruplarında yapılan ölçümler

Gruplar	Ölçümler									
	Kan şekeri						ENG Ölçümleri			
	0. gün	3. gün	10. gün	1. ay	2. ay	3. ay	0. gün	1. ay	2. ay	3. ay
7 aylık kontrol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7 aylık diyabetik	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.5 aylık kontrol	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1.5 aylık diyabetik	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Sıçanlara ağırlıklarına göre anestezi madde olarak xilazine (12 mg/kg) ve ketamine (75 mg/kg) birlikte intraperitoneal enjeksiyon olarak uygulandı.

Tüm sıçanların ilk gün ENG çalışması yapıldı ve STZ uygulanmadan hemen önce yapıldığı için elde edilen veriler 0. gün verileri olarak kaydedildi. ENG çalışmasında Medelec (premier plus) marka cihaz kullanıldı. Çalışma süresince sonuçların daha güvenilir olmasının sağlanması amacı ile elektrofizyolojik çalışmayı yapan kişi sıçanların hangi gruba dahil olduğunu bilmeden sıçanlara ENG uyguladı.



Şekil-1: Deneysel çalışma şeması

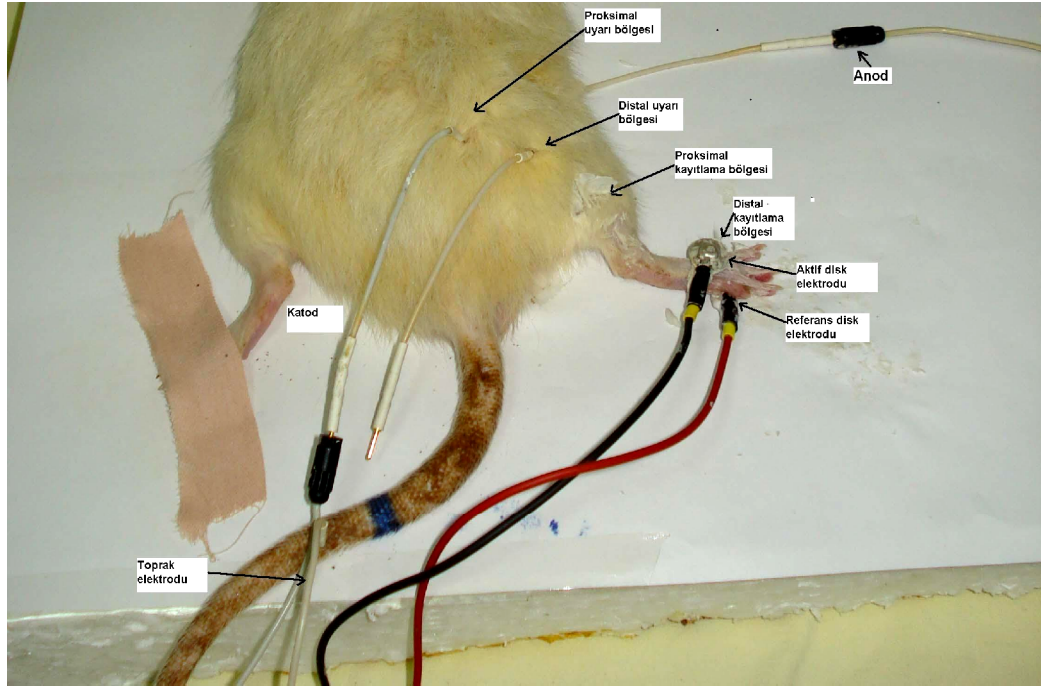
Sinir ileti çalışmaları:

Uyarı:

Monopolar deri altı iğneler kullanılarak yapıldı. Uyarı için kullanılan iğne elektrodlardan katod sinire yakın olarak seçilen noktalara, anod ise uzak bölgeye deri altına yerleştirildi. Uygulamada paslanmaz çelikten teflon kaplı, açık uçlu iğneler kullanıldı. Her kayıt noktası (yani hem proksimal, büyük kas olan gastrocnemius için hem de distal küçük kas olan ayak intrinsek kasları) için ayrı ayrı siyatik çukur ve popliteal fossadan iğne elektrod ile uyarı verildi (şekil-1). Böylece sinirin distal ve proksimal iki farklı noktası uyarılmış oldu ve uyluk arka yüzündeki iki nokta arasındaki hız ölçüldü .

Kayıtlama:

Yüzeyel gümüş klorürlü disk elektrodlar kullanıldı. Katot elektrodu kasın orta bölgesine yerleştirilirken, referans elektrod kas tendon bölgesine yerleştirildi. Farklı çaptaki liflerin incelenebilmesi amacı ile sinir lifi çapının innerve ettiği motor ünit büyüklüğüne bağlı olduğu tezine dayanarak tüm sıçanlarda siyatik sinirden dal alan, büyük(gastroknemius) ve küçük(ayak intrensek kasları) birer kas grubu kayıtlama amacı ile seçildi (şekil-1). Bu yöntem ile siyatik sinir içerisinde farklı kas gruplarına giden , dolayısıyla farklı çaplarda olması beklenen sinir liflerinin, elektrofizyolojik özelliklerinin saptanması amaçlanmıştır.

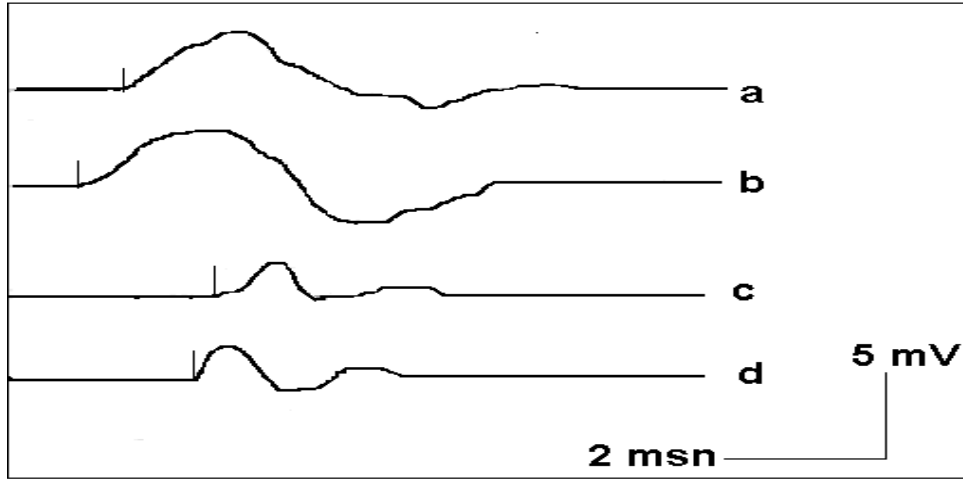


Şekil-2: Sıçanda uyarı ve kayıt noktaları

Ölçümler:

Elde edilen distal (ayak intrensek kasları) ve proksimal (gastroknemius) kayıtlamalar için ayrı ayrı amplitüd , süre, alan, hız ve distal ve proksimal latans değerleri hesaplanmıştır. Bu hesaplamada her kayıtlama bölgesi için, her uyarı bölgesinden elde edilen en yüksek amplitüd değerleri alınmış ve bu yanıtların süreleri, alanları, proksimal ve distal latansları, hız değerleri kayıtlanmıştır. Yanıtlarda distal latans olarak stimulus artefaktı ile M yanıt başlangıcı arası süre,

amplitüd olarak peak amplitüd değeri, süre olarak M yanıtının başlangıcı ile en son izoelektrik hatta döndüğü nokta arası süre, alan olarak ise negatif defleksiyon altında kalan alan hesaplandı. Distal ve proksimal kayıtlamalar için ayrı ayrı distal ve proksimal uyarım bölgesi özellikleri kaydedildi. M yanıtları için kayıtlama duyarlılıkları 5 mv/division ve 2 msn/division olarak ayarlandı. Hız hesaplanabilmesi için distal ve proksimal latanslar arası fark ve uyarım noktaları arası mesafe milimetre olarak ölçüldü.



Şekil-3: EMG veri sayfası örneği

a= proksimal kayıtlamada, proksimal uyarı ile elde edilen yanıt

b= proksimal kayıtlamada, distal uyarı ile elde edilen yanıt

c= distal kayıtlama, proksimal uyarı ile elde edilen yanıt

d= distal kayıtlama, distal uyarı ile elde edilen yanıt

Sıçanlara ENG 1. , 2. ve 3. aylarda tekrarlandı.

Her bir sıçan için elde edilen glukoz ve emg verileri 0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. ay olarak ayrı ayrı SPSS 16.0 programına yüklendi. Elde edilen sonuçların önce her grup kendi içinde (zamansal), sonrasında da farklı grupların aynı dönemini içerecek şekilde birbiri ile karşılaştırılması planlandı.

Aynı grup içindeki sıçanların 0. gün, 1.ay, 2. ay ve 3. ay değerlerinin karşılaştırılması için analizlerde, tekrarlayan ölçümler için nonparametrik Friedman

varyans analizi uygulandı. Daha sonra 0. gün değerlerinin sırası ile 1. ay, 2. ay ve 3. ay değerleri ile ikili karşılaştırılmasında Wilcoxon testi uygulandı.

Gruplar arası analizlerde ise gruplardaki 0. gün değerlerinin, 1. ay değerlerinin, 2. ay değerlerinin ve 3. ay değerlerinin diğer grupta eşzamanlı ölçümler ile ayrı ayrı karşılaştırılabilmesi için Mann Whitney U testi kullanıldı.

Giriş bölümünde belirlenen hedefler dolayısıyla sıçan gruplarında özellikle dikkat edilen unsurlar özetlenecek olursa

-Erişkin kontrol grubunda öncelikle 0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. ay değerlerinin birbiri ile kıyaslanması yoluyla grubun kendi içinde homojen olup olmadığı araştırıldı. Daha sonra proksimal ve distal kayıtlama hız değerleri birbiri ile kıyaslandı.

-Erişkin diyabetik grupta öncelikle 0. gün değerleri ile kontrol grubunun 0. gün değerleri kıyaslanarak grupların geçerli eşlenikte olup olmadığı araştırıldı. Daha sonra bu grupta diyabetin gelişip gelişmediğinin ortaya konması için aylar içindeki glukoz değerlerindeki değişim incelendi. Gelişen diyabetin grup içi parametrelere zamansal etkisinin ortaya konabilmesi için 0. gün değerleri 1. ay , 2. ay ve 3. ay değerleri ile ayrı ayrı kıyaslandı. Grup içindeki değişimin ne kadar anlamlı olduğunu araştırmak amacı ile 1.ay, 2.ay ve 3. ay değerleri, kontrol grubunun eş zamanlı değerleri ile karşılaştırıldı. Bu yöntem ile STZ grubunun genel özellikleri, kontrol grubunun genel özellikleri ile karşılaştırılmış oldu. Nöropati gelişen sıçanların özellikleri ile kontrol grubunun kıyaslanabilmesi amacı ile sıçanların bireysel özellikleri incelenerek, nöropati gelişmeyen sıçanlar ile kontrol grubundaki eşlenikleri gruplardan çıkartılarak eş sayıda sıçan tekrar analiz edildi.

-1.5 ay kontrol grubunun öncelikle 0. gün değerleri ile 1. ay, 2. ay ve 3. ay değerleri karşılaştırılarak grubun homojen olup olmadığı, zamansal olarak yavru sıçanlarda gelişimsel farklılıkların görülüp görülmediği analiz edildi. Bu gelişimsel farkların daha da net ortaya konabilmesi için değerler erişkin kontrol grubunun değerleri ile zamansal olarak kıyaslandı. Son olarak proksimal ve distal kayıtlama hız değerleri karşılaştırıldı.

-1.5 ay streptozotosin grubunda öncelikle 0. gün değerleri ile kontrol grubunun 0. gün değerleri kıyaslanarak grupların geçerli eşlenikte olup olmadığına bakıldı. Diyabet gelişip gelişmediğini anlamak amacı ile glukoz değerleri zamansal olarak incelendi. Gelişen diyabetin etkilerini gösterebilmek amacı ile grup içindeki veriler zamansal olarak incelendi. Bu etkileri netleştirebilmek amacı ile değerler kontrol grubu ile kıyaslandı. Erişkin gruba benzer şekilde nöropati gelişmeyen sıçanların ve eşleniklerinin çıkarılması yoluyla analiz tekrarlandı. Ayrıca diğer gruplarda olduğu gibi prokimal ve distal kayıtlama hız değerleri karşılaştırıldı.

-Son olarak yavru ve erişkin sıçan gruplarında, gelişen diyabetin, her iki grupta oluşturduğu nöropati sürecindeki, olası farklılıkları ortaya koyabilmek amacı ile her iki grubun 1. ay, 2. ay ve 3. ay değerleri birbiri ile kıyaslandı. Bu noktada yavru sıçanlarda nöropati sürecine eşlik edebilecek bir gelişimsel sürecin elektrofizyolojik artefaktlarının temizlenebilmesi gerekiyordu. Bu amaçla her yaş grubu için kontrol grubu ile diyabetik grup verileri arasındaki farklar tüm sıçanlarda, tüm veriler için hesaplandı. Yavru ve erişkin gruplar için ayrı ayrı hesaplanan bu farklılıklar birbiri ile karşılaştırıldı. Böylece diyabetin her grup için kontrol grubu ile STZ grubu arasında oluşturduğu farkın analizi planlandı.

IV- BULGULAR

Çalışma için belirlenen hedeflerin daha iyi gözden geçirilebilmesi amacı ile metodolojide belirtildiği gibi grup verileri ayrı ayrı ele alınmıştır.

A-) 7 aylık kontrol grubunun elde edilen farklı zamanlarda ki verileri

1-) Öncelikle grup içi tutarlılığı gözden geçirme amacı ile kendi içerisinde zamansal olarak incelendi.

Tablo-7 : Erişkin (7 ay) kontrol grubu değerlerinin zamansal incelenmesi

	0. gün - 1. ay arası	0. gün – 2. ay arası	0. gün – 3. ay arası
Proks. kayıt ampl.	p= 0,446	p= 0,553	p= 1
Dist. kayıt ampl.	p= 0,237	p= 0,398	p= 0,499
Proks. kayıt süre	p= 0,553	p= 0,398	p=0,866
Dist. kayıt süre	p= 0,518	p=0,476	p= 0,799
Proks. kayıt alan	p= 0,310	p= 0,204	p= 0,499
Dist. kayıt alan	p= 0,114	p= 0,486	p= 0,612
Proks. kayıt hız	p= 0,236	p=0,672	p=0,228
Dist. kayıt hız	p= 0,128	p= 0,612	p= 1
Proks. kay. proks. lat.	p= 0,206	p= 0,236	p= 0,296
Proks. kay. dist. lat.	p= 0,726	p= 0,589	p= 0,496
Dist. kay. proks. lat.	p= 0,864	p= 0,461	p=0,666
Dist. kayıt dist. lat.	p= 0,194	p= 0,798	p= 0,668

- Kan şekeri ortalama değerleri : aylar içerisinde 97.86 ± 8.41 ile 99.86 ± 7.53 arasında değişen değerler gözlemlendi (birim mg/dL dir). 0. gün, 3. gün, 10. gün, 1. ay, 2. ay, ve 3. ay değerlerinin analizinde anlamlı fark saptanmadı(Friedman varyans analizi ile p=0, 876).

- Proksimal kayıtle sağlanan amplitüd değerleri: $43,04 \pm 3.80$ ile $43,79 \pm 4.27$ aralığında saptandı (birim milivolt (mV) dur). O. gün, 1. ay, 2. ay, ve 3. ay değerlerinin analizinde anlamlı fark saptanmadı(Friedman varyans analizi ile $p=0,864$). 0. gün değerlerinin sırasıyla 1. ay , 2. ay ve 3. ay değerleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(Wilcoxon testi ile, tablo-7).

-Distal kayıtlamayla sağlanan amplitüd ortalama değerleri: (birim mV dur) 4.93 ± 0.96 ile 5.17 ± 0.90 aralığında ölçüldü. O. gün, 1. ay, 2. ay, ve 3. ay değerlerinin analizinde anlamlı fark saptanmadı(Friedman varyans analizi ile $p=0,486$). 0. gün değerlerinin sırasıyla 1. ay , 2. ay ve 3. ay değerleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(Wilcoxon testi ile, tablo-7).

-Proksimal ve distal kayıtlamayla sağlanan sürelerin O. gün, 1. ay, 2. ay, ve 3. ay değerlerinin analizinde anlamlı fark saptanmadı(Friedman varyans analizi ile sırasıyla $p=0,510$, $p=0,692$). 0. gün değerlerinin 1. ay , 2. ay ve 3. ay değerleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(Wilcoxon testi ile, tablo-7).

-Proksimal ve distal kayıtlamayla sağlanan alan ortalama değerleri: O. gün, 1. ay, 2. ay, ve 3. ay değerlerinin analizinde anlamlı fark saptanmadı(Friedman varyans analizi ile sırasıyla $p=0,134$, $p=0,276$). 0. gün değerlerinin sırası ile 1. ay , 2. ay ve 3. ay değerleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(Wilcoxon testi ile, tablo-7).

-Proksimal hız ortalama değerleri: (birim metre/saniye(m/sn) dir). $51,51 \pm 2.00$ ile $52,40 \pm 2.61$ arası değerler ölçüldü. O. gün, 1. ay, 2. ay, ve 3. ay değerlerinin analizinde anlamlı fark saptanmadı(Friedman varyans analizi ile $p=0,100$). 0. gün değerlerinin sırası ile 1. ay , 2. ay ve 3. ay değerleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(Wilcoxon testi ile, tablo-7).

-Distal hız ortalama değerleri: (birim metre/saniye(m/sn) dir). 0.gün için : $45,21 \pm 2.14$ ile $46,00 \pm 1.70$ arasında değişen değerler elde edildi. O. gün, 1. ay, 2. ay, ve 3. ay değerlerinin analizinde anlamlı fark saptanmadı (Friedman varyans

analizi ile $p=0,318$). 0. gün değerlerinin sırası ile 1. ay , 2. ay ve 3. ay değerleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(Wilcoxon testi ile, tablo-7).

-Proksimal kayıtlamayla elde edilen proksimal latans, proksimal kayıtlamayla elde edilen distal latans, distal kayıtlamayla elde edilen proksimal latans ve distal kayıtlamayla elde edilen distal latans O. gün, 1. ay, 2. ay, ve 3. ay değerlerinin analizinde anlamlı fark saptanmadı(Friedman varyans analizi ile sırasıyla $p=0,128$, $p=0,443$, $p=0,776$, $p=0,421$). 0. gün ortalama değerlerinin sırası ile 1. ay , 2. ay ve 3. ay değerleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(Wilcoxon testi ile, tablo-7).

Böylece 7 aylık kontrol sıçan grubunda bakılan bu 13 parametrenin zamansal değişimleri arasında istatistiksel olarak anlam kazanabilecek bir fark dışlanmış oldu.

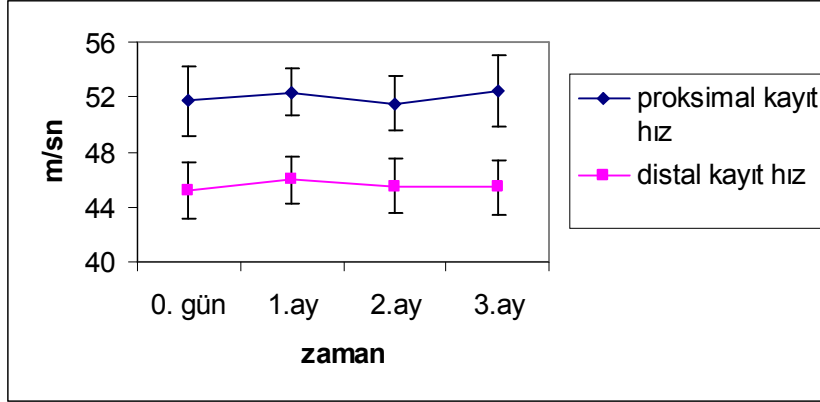
2-) Çalışmanın hedeflerinden biri olan proksimal – distal kayıtlamayla sağlanan hız değerlerinin karşılaştırılması açısından 0. gün, 1. ay , 2. ay ve 3. ay değerleri birbiri ile kıyaslandı.

- 0. gün : proksimal kayıtlama hız ortalaması: $51,70 \pm 2.50$, distal kayıtlama hız ortalaması : $45,21 \pm 2.14$ olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel açıdan oldukça anlamlıydı(Wilcoxon testi ile $z=-2,371$ $p=0,018$)

- 1. ay: proksimal kayıtlama hız ortalaması: $52,34 \pm 1.71$, distal kayıtlama hız ortalaması : $46,00 \pm 1.70$ olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel açıdan oldukça anlamlıydı.(Wilcoxon testi ile $z=-2,375$, $p=0,018$)

- 2. ay: proksimal kayıtlama hız ortalaması: $51,51 \pm 2.00$, distal kayıtlama hız ortalaması : $45,50 \pm 2.04$ olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel açıdan oldukça anlamlıydı.(Wilcoxon testi ile $z=-2,366$, $p=0,018$)

- 3.ay: proksimal kayıtlama hız ortalaması: $52,40 \pm 2.61$, distal kayıtlama hız ortalaması : 45.44 ± 2.01 olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel açıdan oldukça anlamlıydı.(Wilcoxon testi ile $z=-2,345$, $p=0,018$).



Şekil-4 :Erişkin(7 aylık) kontrol grubunda aylara göre proksimal- distal kayıtlamayla sağlanan hız değerleri ortalaması (\pm SD).

B-) 7 ay streptozotosin grubunda

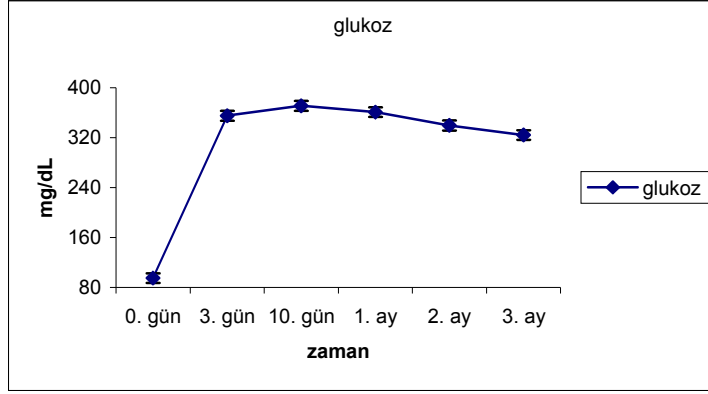
1-) Öncelikle 0. gün değerleri, 7 ay kontrol grubu 0. gün değerleri ile kıyaslanarak grupların gerçekten geçerli eşlenikte olup olmadığı araştırıldı

Bu amaçla karşılaştırılan her iki grup 0. gün kan glukozları, proksimal ve distal kayıtlama ile elde edilen amplitüdüleri, süreleri, alanları, hızları, proksimal latansları ve distal latansları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Böylece 0. gün için kaydedilen 13 parametre açısından her iki grup arası istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı gösterilmiş oldu(tablo 9).

2-) Sıçanlarda diyabet gerçekleşip gerçekleşmediğini anlamak için grup içi kan glukozu değerleri zamansal olarak incelendi.

Tüm sıçanlarda kan glukozunda artma gözlemlendi, 10. günde tüm grupta kan glukozu çalışma başında belirlenen diyabet ölçütü olan 300 mg/ dL değerinin üstünde idi.



Şekil-5: Erişkin(7 aylık) STZ grubunda zamana göre glukoz değerleri ortalamalarının (\pm SD) değişimi.

0. gün, 3. gün, 10. gün, 1. ay, 2. ay, ve 3. ay değerlerinin analizinde fark oldukça anlamlıydı(Friedman varyans analizi ile $p=0,001$). Beklendiği üzere glukozda ki yükselme 0. gün ile kıyaslandığında tüm zamanlar için istatistiksel olarak oldukça anlamlı idi (0. Gün – 3. gün, =0. gün -10.gün, 0.gün – 1. ay, 0. gün – 2. ay, 0. gün – 3. ay), (Wilcoxon testi ile sırasıyla $z= -2,36, -2,12, -2,44, -2,28, -2,42$, tümü için $p=0,018$).

Bu şekilde göze çarpan diğer bir nokta ise maksimum glukoz düzeyine 3. günde hemen hemen erişilip, 10. günde en üst düzeye ulaşılmış olmasıydı. Sonraki zamanlarda glukoz seviyesinde hafif bir düşme dikkati çekmekteydi. Bu değişimin istatistiksel anlamını ortaya koymak için 10. gündeki maksimum değer ile 3. ay değeri kıyaslandı 10. gün – 3. ay arası fark anlamlıydı (Wilcoxon testi ile $z=-2,21$, $p=0,028$).

3-) Deneysel olarak oluşturulan bu diyabet modelinin zamana bağlı olarak grup içi parametrelerde yol açtığı değişiklikler incelendi.

Tablo-8: Erişkin(7 ay) STZ grubu değerlerinin zamansal incelenmesi

	0. gün – 1. ay arası	0. gün – 2. ay arası	0. gün – 3. ay arası
Proks. kayıt ampl.	p= 0,028	p= 0,028	p= 0,028
Dist. kayıt ampl.	p= 0,043	p= 0,043	p= 0,063
Proks. kayıt süre	p= 0,084	p= 0,041	p= 0,034
Dist. kayıt süre	p= 0,056	p=0,230	p= 0,047
Proks. kayıt alan	p= 0,028	p= 0,063	p= 0,028
Dist. kayıt alan	p= 0,063	p= 0,028	p= 0,043
Proks. kayıt hız	p= 0,018	p=0,018	p=0,018
Dist. kayıt hız	p= 0,018	p= 0,018	p= 0,018
Proks. kay. proks.lat.	p= 0,147	p= 0,027	p= 0,027
Proks. kayıt dist. lat.	p= 0,197	p= 0,026	p= 0,071
Dist. kay. proks. lat.	p= 0,075	p= 0,028	p=0,027
Dist. kay. dist. lat.	p= 0,093	p= 0,028	p= 0,027

-Proksimal kayıtlamayla sağlanan amplitüd: 0. gün için $43,67 \pm 5.03$ mV olarak saptanan değer aylar içerisinde azalarak 3. ayda $37,91 \pm 6.03$ mV a düşmüştür. Amplitüde görülen bu azalmanın istatistiki anlamı açısından 0. gün, 1. ay, 2. ay, ve 3. ay değerlerinin analizinde fark anlamlıydı(Friedman varyans analizi ile $p=0, 015$). (Wilcoxon testi ile 0. gün değeri ile diğer ayların kıyaslaması için bakınız tablo-8).

-Distal kayıtlamayla sağlanan amplitüd: 0. gün için saptanan $4,94 \pm 0.86$ mV değeri, 3. ayda $4,01 \pm 1.33$ mV a düşmüştür. İstatistiksel açıdan bakıldığında 0. gün, 1. ay, 2. ay, ve 3. ay değerlerinin analizinde aradaki fark anlamlıydı(Friedman varyans analizi ile $p=0,048$). (Wilcoxon testi ile 0. gün değeri ile diğer ayların kıyaslaması için bakınız tablo-8).

-Proksimal kayıtlamayla sağlanan süre: (msn) 0. gün ortalaması olan $2,24 \pm 0,22$ değerinden aylar içerisinde $2,35 \pm 0,33$ değerine gözle görülür bir artış vardı. İstatistiksel analizi yapıldığında 0. gün, 1. ay, 2. ay, ve 3. ay değerleri arası fark anlamlıydı(Friedman varyans analizi ile $p=0,018$). (Wilcoxon testi ile 0. gün değeri ile diğer ayların kıyaslaması için bakınız tablo-8).

-Distal kayıtlamayla sağlanan süre: (msn) 0. gün ortalaması olan $0,97 \pm 0,14$ den 3. ayda $1,02 \pm 0,19$ a artış vardı. 0. gün, 1. ay, 2. ay, ve 3. ay değerlerinin analizinde anlamlı fark saptanmadı(Friedman varyans analizi ile $p=0,052$). (Wilcoxon testi ile 0. gün değeri ile diğer ayların kıyaslaması için bakınız tablo-8).

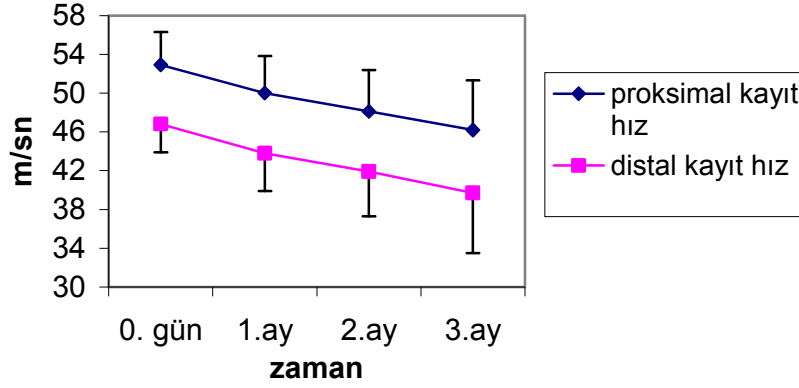
-Proksimal kayıtlamayla sağlanan alan : 0. gün için $52,26 \pm 10,02$ olan değer aylar içerisinde $46,70 \pm 8,10$ değerlerine geriledi. 0. gün, 1. ay, 2. ay, ve 3. ay değerlerinin analizinde ardaki farklar anlamlıydı(Friedman varyans analizi ile $p=0,037$). (Wilcoxon testi ile 0. gün değeri ile diğer ayların kıyaslaması için bakınız tablo-8).

-Distal kayıtlamayla sağlanan alan : proksimal alandaki değişime benzer şekilde distal alan değerlerinde de azalma gözlemlendi. 0. gün ortalaması olan $2,55 \pm 0,63$ değerinden , 3. ayda $2,11 \pm 0,66$ değerine geriledi. 0. gün, 1. ay, 2. ay, ve 3. ay değerlerinin analizinde anlamlı fark saptandı(Friedman varyans analizi ile $p=0,029$). (Wilcoxon testi ile 0. gün değeri ile diğer ayların kıyaslaması için bakınız tablo-8).

-Proksimal kayıtlamayla sağlanan hız: 0. gün için $52,91 \pm 3,46$ olan hız değeri ortalamasının aylar içerisinde $46,27 \pm 5,124$ değerine gerilediği gözle çarpılmaktadır. 0. gün, 1. ay, 2. ay, ve 3. ay değerlerinin analizinde aradaki farklar oldukça anlamlıydı(Friedman varyans analizi ile $p=0,001$). 0. gün ile kıyaslandığında 1., 2. ve 3. aylar ile aradaki farklarda oldukça anlamlıdır (Wilcoxon testi ile sırasıyla $z=6,615$, $p = 0,001$, $z=5,008$, $p= 0,002$, $z=4,415$, $p= 0,004$).

-Distal kayıtlamayla sağlanan hız: 0. gün ortalaması olan $46,80 \pm 2,91$ değeri aylar içerisinde $39,73 \pm 6,22$ değerine düşmüştür. 0. gün, 1. ay, 2. ay, ve 3. ay

değerlerinin analizinde aradaki fark oldukça anlamlıydı(Friedman varyans analizi ile $p=0,001$). 0. gün ile kıyaslandığında anlamlı fark tüm aylarda belirgindir (Wilcoxon testi ile sırasıyla $z= 5,102$, $p= 0,002$, $z= 4,569$, $p=0,004$, $z= 3,858$, $p=0,008$).



Şekil-6: Erişkin(7 aylık) STZ grubunda, aylara göre proksimal – distal hız ortalaması (\pm SD) değişimi.

-Proksimal kayıt proksimal latans: latans değerlerinde aylar içinde gelişen uzama saptandı. . O. gün, 1. ay, 2. ay, ve 3. ay değerlerinin analizinde aradaki fark oldukça anlamlıydı(Friedman varyans analizi ile $p=0,005$). (Wilcoxon testi ile 0. gün değeri ile diğer ayların kıyaslaması için bakınız tablo-8).

-Proksimal kayıt distal latans: 0. gün ort. olan $0,97 \pm 0,06$ değerinden 3. ayda $1,02 \pm 0,12$ değerine artış gözlemlendi. . O. gün, 1. ay, 2. ay, ve 3. ay değerlerinin analizinde aradaki fark oldukça anlamlıydı(Friedman varyans analizi ile $p=0,013$). (Wilcoxon testi ile 0. gün değeri ile diğer ayların kıyaslaması için bakınız tablo-8).

-Distal kayıt proksimal latans: değerlerde belirgin uzama gözlenmiştir. 0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. ay değerlerinin analizinde aradaki fark anlamlıydı (Friedman varyans analizi ile $p=0,003$). (Wilcoxon testi ile 0. gün değeri ile diğer ayların kıyaslaması için bakınız tablo-8).

-Distal kayıt distal latans: değerlerde tüm aylar için artış söz konusuydu. 0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. ay değerlerinin analizinde aradaki fark anlamlıydı (Friedman

varyans analizi ile $p=0,003$). (Wilcoxon testi ile 0. gün değeri ile diğer ayların kıyaslaması için bakınız tablo-8).

Sonuç olarak deneysel diyabet modeli geliştirilen bu gruptaki bulgular özetlenecek olursa:

-Tüm sıçanlarda çalışma öncesi diyabet için belirlenen hedef glukoz değeri olan 300 mg/dL değerine ulaşılmıştır. Hiperglisemik etki 3. günde başlayarak 10. günde maksimuma ulaşma eğilimindedir. İlerleyen dönemde kan glukoz değerlerinde hafif bir azalma göze çarpmaktadır.

-Gelişen hiperglisemi ile birlikte proksimal kayıtlama ve distal kayıtlama amplitüd değerlerinde saptanan düşme istatistiksel olarak anlamlıdır.

-Proksimal ve distal sürelerde uzama saptanmış olup bu uzama bazı dönemler arası istatistiki anlam kazanır iken bazen anlamsız sonuçlar vermiştir.

-Proksimal ve distal alanlarda belirgin azalma saptanmıştır.

-Proksimal ve distal hızlarda tüm dönemler için belirgin anlamlı fark yaratan düşme gözlenmiştir.

-Proksimal ve distal kayıtlamalar için ayrı ayrı kaydedilen proksimal ve distal latans değerlerinde artış vardır. Bu artış hem proksimal hem de distal kayıtlamalar için proksimal latans değerlerinde daha belirgindir. Distal kayıtlama ile elde edilen değerlerde , proksimal kayıtlama ile elde edilenlere oranla daha anlamlıdır.

4-) Grupta gelişen hipergliseminin, grup içi parametrelere olan etkisinin, zamansal olarak kontrol grubu ile karşılaştırılması yoluyla, gözlenen etkilerin özgünlüğünü doğrulamak amacı ile, çalışılan parametreler her iki grupta 0., 1., 2. ve 3. aylar için kıyaslanmalıydı.

0. gün değerleri daha önce ele alınmış ve arada anlamlı fark olmadığı gösterilmişti. Bu nedenle burada 1.,2. ve 3. aylar için karşılaştırma yapıldı.

Tablo-9: Erişkin (7 ay) kontrol ve erişkin (7 ay) STZ gruplarının değerlerinin zamansal incelenmesi

	0. gün	1. ay	2. ay	3. ay
Proks. kayıt ampl.	p=0,898	p=0,277	p=0,125	p=0,055
Dist. kayıt ampl.	p=0,949	p=0,443	p=0,225	p=0,110
Proks. kayıt süre	p=0,798	p=0,848	p=0,522	p=0,565
Dist. kayıt süre	p=0,886	p=0,566	p=0,840	p=0,432
Proks. kayıt alan	p=0,565	p=0,406	p=0,749	p=0,338
Dist. kayıt alan	p=0,654	p=0,848	p=0,159	p=0,142
Proks. kayıt hız	p=0,482	p=0,124	p=0,084	p=0,009
Dist. kayıt hız	p=0,201	p=0,141	p=0,096	p=0,030
Proks. kayıt proks. lat.	p=0,949	p=0,607	p=0,158	p=0,073
Proks. kayıt dist. lat.	p=0,898	p=0,797	p=0,476	p=0,370
Dist. kayıt proks. lat.	p=0,847	p=0,140	p=0,095	p=0,062
Dist. kayıt dist. lat.	p=0,441	p=0,403	p=0,179	p=0,141

-Proksimal amplitüd: Her iki grubun değerleri arasında 1. 2. ve 3. aylar için süre ilerledikçe belirginleşen bir fark gözlenmesine karşın bu fark istatistiksel anlam kazanmamıştır. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-9).

-Distal amplitüd: 1., 2. ve 3. ay değerleri arasında süre ile orantılı bir fark gözlenmiştir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-9).

-Proksimal ve distal sürelerde zamanla orantılı olarak artan değerler arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-9).

-Proksimal ve distal alan: 1., 2. ve 3. aylar açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-9).

-Proksimal hız: Her iki grup arasında proksimal kayıtlama hız değerleri açısından gözlenen fark 1. ve 2. ay için istatistiki açıdan anlam kazanmaz iken, 3. ayda aradaki fark anlamlıdır(Mann whitney U testi ile $z=2,819$, $p=0,09$).

-Distal hız: Her iki grup arasında distal kayıt hız değerleri açısından gözlenen fark 1. ve 2. ay için anlam kazanmaz iken, 3. ayda aradaki fark anlamlıdır(Mann whitney U testi ile $z=2,314$, $p=0,030$).

-Proksimal kayıt proksimal ve distal latanslar: 1.,2. ve 3. aylarda her iki grup arası gözlenen fark istatistiksel anlam kazanmamıştır. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-9).

-Distal kayıt proksimal latans: 1.,2. ve 3. aylarda her iki grup arası gözlenen fark istatistiksel anlam kazanmamıştır. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-9).

-Distal kayıt distal latans: 1.,2. ve 3. aylarda her iki grup arası gözlenen fark istatistiksel anlam kazanmamıştır. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-9).

Özetle:

1. ve 2. aydaki kayıtlamalarda her iki grup arasında istatistiki açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. 3. aydaki ölçümlerde:

-Proksimal kayıtlama hız değerleri arası farklar ve distal kayıt hız değerleri arası farklar istatistiksel olarak anlamlıdır.

-Latans değerleri arasında belirgin fark olmak ile birlikte sadece distal kayıtlama proksimal latansları arasında istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın değerler elde edilmiştir.

-İstatistiksel açıdan anlamı olmamak ile birlikte distal latans ve distal amplitüdlerdeki tutulum proksimale göre daha belirgin olma eğilimindedir.

5-) 7 ay STZ grubundaki sıçanların bireysel özellikleri (glukoz değerleri, sinir ileti çalışmaları) değerlendirildiğinde

- 1.sıçan: DM(+), amplitüdde ve hızda azalma gözlenmiştir,
- 2.sıçan: DM(+), amplitüdde ve hızda azalma gözlenmiştir,
- 3.sıçan: DM(+), hızda azalma gözlenmiştir,
- 4.sıçan: DM(+), ileti çalışmalarında fark gözlenmemiştir,
- 5.sıçan: DM(+), amplitüdde ve hızda azalma gelişmiştir
- 6.sıçan: DM(+), amplitüdde ve hızda azalma gelişmiştir ,
- 7.sıçan: DM(+), amplitüdde ve hızda azalma gelişmiştir.

Bu değerlendirmede glukoz>300mg/dL diyabet için ölçüt olarak alınmıştır. Sonuç olarak tüm sıçanlarda diyabet ölçütü karşılanırken, 6 sıçanda gelişen diyabete bağlı sinir ileti çalışmaları etkilenmiş, bir sıçanda ise ileti çalışmaları hiperglisemi ve diyabetik süreçten etkilenmemiştir. İleti çalışmalarında etkilenme gelişmeyen sıçanın maksimum glukoz değerinin guptaki diğer sıçanlardan düşük olması(311 mg/dL) ve 3. ayda belirgin olarak azalması(201 mg/dL), ileti çalışmalarında etkilenimin diğerlerinden daha ağır olduğu 2 sıçanın ise en yüksek glukoz seviyelerine sahip olması(508-477 mg/dL) dikkat çekicidir.

6-)Çalışmanın asıl hedefi, eşdeğer yaşta streptozotosin alan ve almayan grupların değerlerinin kıyaslanmasıdır. Ancak bir sıçanda ileti çalışmalarının diyabetik süreçten etkilenmemiş olması, etkilenim olan sıçanlar ile kontrol grubu kıyaslamasının nasıl olacağı konusunda merak uyandırmaktadır. Bu amaçla 7 ay STZ grubundaki 4. sıçan ile kontrol grubundaki eşleniği olan 4. sıçan değerleri çıkarıldıktan sonra her iki grup, 6 şar sıçan üzerinden, önceki analizlerde istatistiksel olarak anlam kazanmaya yakın çıkan değerler olan açısından 3. ay amplitüd ve latans değerleri açısından tekrar karşılaştırıldı.

Önceki analizde anlamsız bulunan distal kayıt proksimal latans, distal kayıt distal latans, proksimal kayıt proksimal latans ve proksimal kayıt amplitüd 3. ay değerleri arası farklar bu defa istatistiksel olarak anlamlıydı(Mann Whitney U testi ile sırasıyla $z=-3,313$, $p=0,010$, $z=-2,569$, $p=0,027$, $z= -2,672$, $p=0,033$, $z=-2,166$, $p=0,030$).

C-) 1.5 aylık sıçan kontrol grubunun verileri

1-) Öncelikle zamansal olarak grup içinde incelendi

- Kan glukozu ortalama değerleri: 0. gün, 3. gün, 10. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. ay değerlerinin analizinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır(Friedman varyans analizi ile $p=0,902$).

Tablo-10: Yavru (1.5 ay) kontrol grubu değerlerinin zamansal incelenmesi

	0. gün – 1. ay arası	0. gün – 2. ay arası	0. gün – 3. ay arası
Proks. kayıt ampl.	$p= 0,312$	$p= 0,108$	$p= 0,028$
Dist.kayıt ampl.	$p= 0,118$	$p= 0,96$	$p= 0,027$
Proks. kayıt süre	$p= 0,957$	$p= 0,224$	$p= 0,196$
Dist.kayıt süre	$p= 0,368$	$p=0,126$	$p= 0,989$
Proks. kayıt alan	$p= 0,462$	$p= 0,280$	$p= 0,028$
Dist. kayıt alan	$p= 0,139$	$p= 0,043$	$p= 0,034$
Proks. kayıt hız	$p= 0,063$	$p=0,043$	$p=0,018$
Dist. kayıt hız	$p= 0,046$	$p= 0,018$	$p= 0,018$
Proks. kayıt proks. lat.	$p= 0,182$	$p= 0,782$	$p= 0,818$
Proks. kayıt dist.lat.	$p= 0,103$	$p= 0,604$	$p= 0,253$
Dist. kayıt proks.lat.	$p= 0,838$	$p= 0,177$	$p= 0,776$
Dist. kayıt dist.lat.	$p= 0,234$	$p= 0,111$	$p= 0,766$

- Proksimal kayıtlama amplitüd ortalama değerleri: 0. gün için $39,83 \pm 2,68$ olan değerde, süre ile paralel olarak 3. ayda $42,77 \pm 3,56$ ya artış dikkati çekmektedir. 0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. değerlerinin analizinde aradaki farklar anlamlıydı(Friedman ile $p=0,015$). (0. gün ile diğer ayların Wilcoxon testi ile karşılaştırılma sonuçları için bakınız tablo-10).

- Distal kayıtlama amplitüd ortalama değerleri: 0. gün için: $4,73 \pm 0,55$ olan değer süre ile paralel olarak 3. ayda $4,97 \pm 0,55$ e yükselmiştir. 0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. değerlerinin analizinde aradaki farklar anlamlıydı(Friedman ile $p=0,020$). (0. gün ile diğer ayların Wilcoxon testi ile karşılaştırılma sonuçları için bakınız tablo-10).

- Proksimal ve distal kayıtlama süre : 0. gün ,1., 2. ve 3. ay değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır(Friedman varyans analizi ile sırasıyla $p=0,163$, $p=0,440$). (0. gün ile diğer ayların Wilcoxon testi ile karşılaştırılma sonuçları için bakınız tablo-10).

- Proksimal kayıtlama alan değerleri: 0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. değerlerinin analizinde aradaki farklar anlamlıydı(Friedman ile $p=0,040$). (0. gün ile diğer ayların Wilcoxon testi ile karşılaştırılma sonuçları için bakınız tablo-10).

- Distal kayıtlama alan değerleri: 0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. değerlerinin analizinde aradaki farklar anlamlıydı(Friedman ile $p=0,038$). (0. gün ile diğer ayların Wilcoxon testi ile karşılaştırılma sonuçları için bakınız tablo-10).

- Proksimal kayıtlama hız değerleri: 0. gün için $48,13 \pm 1,99$ olan ort. hız değerleri 1. ayda $49,95 \pm 3,00$ a, 2. ayda $50,57 \pm 3,35$ e, 3. ayda $51,20 \pm 3,13$ e yükselmiştir. Hız değerlerinde süre ile orantılı bir artış dikkati çekmektedir. 0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. değerlerinin analizinde aradaki farklar anlamlıydı(Friedman ile $p=0,006$). (0. gün ile diğer ayların Wilcoxon testi ile karşılaştırılma sonuçları için bakınız tablo-10).

- Distal kayıtlama hız değerleri:0. gün $43,14 \pm 2,06$ olan değer aylar içerisinde sırasıyla $44,44 \pm 2,20$, $44,89 \pm 2,19$, $45,03 \pm 1,92$ değerlerine yükselmiştir. Distal hız değerlerinde de proksimale benzer şekilde süre ile orantılı bir artış dikkati çekmekteydi. 0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. değerlerinin analizinde aradaki farklar anlamlıydı(Friedman ile $p=0,003$). (0. gün ile diğer ayların Wilcoxon testi ile karşılaştırılma sonuçları için bakınız tablo-10).

- Proksimal kayıt proksimal ve distal latans, distal kayıt proksimal ve distal latans değerleri: 0. gün, 1., 2. ve 3. aylar arasında anlamlı fark saptanmamıştır(Friedman analizi ile, sırasıyla $p= 0,194$, $p=0,488$, $p=0,407$, $p=0,189$). (0. gün ile diğer ayların Wilcoxon testi ile karşılaştırılma sonuçları için bakınız tablo-10).

1.5 aylık kontrol grubunun kendi içindeki değerleri gözden geçirildiğine

-Amplitüd , hız ve alan değerlerinde süre ile orantılı artış gözlenmiştir.

-Diğer parametrelerde istatistiksel anlama ulaşacak fark gözlenmemiştir.

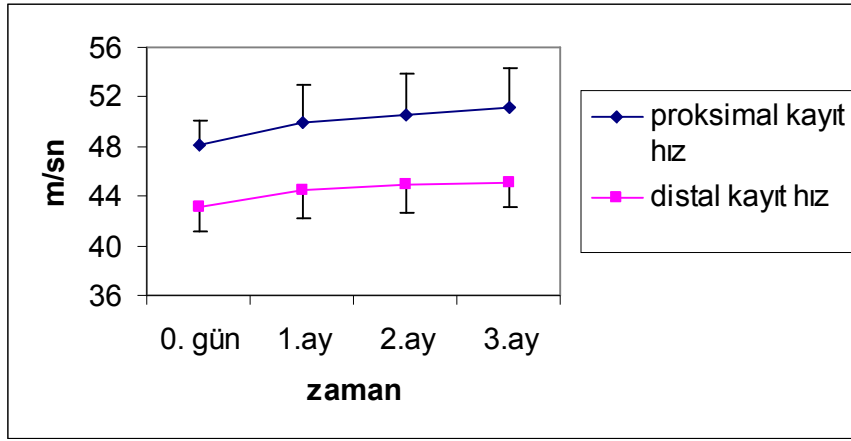
2-) Çalışmanın hedeflerinden biri olan proksimal - distal kayıtlamayla sağlanan hız değerlerinin karşılaştırılması açısından 0. gün, 1. ay , 2. ay ve 3. ay distal – proksimal hızları birbiri ile kıyaslandı.

- 0. gün: proksimal kayıtlamayla sağlanan hız ortalaması: $48,13 \pm 1,99$, distal kayıtlamayla sağlanan hız ortalaması : $43,14 \pm 2,06$ olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlıydı.(Wilcoxon testi ile $z=-2,37$, $p:0,018$)

- 1. ay: proksimal kayıtlamayla sağlanan hız ortalaması : $49,96 \pm 3,00$, distal kayıtlamayla sağlanan hız ortalaması : $44,44 \pm 2,20$ olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel açıdan oldukça anlamlıydı.(Wilcoxon testi ile $z=-2,36$, $p:0,018$)

- 2. ay: proksimal kayıtlamayla sağlanan hız ortalaması: $50,5714 \pm 3,35297$, distal kayıtlamayla sağlanan hız ortalaması : $44,89 \pm 2,19$ olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel açıdan oldukça anlamlıydı.(Wilcoxon testi ile , $z=-2,36$, $p:0,018$)

- 3.ay: proksimal kayıtlamayla sağlanan hız ortalaması: $51,20 \pm 3,13$, distal kayıtlamayla sağlanan hız ortalaması : $45,03 \pm 1,92$ olarak saptandı, aradaki fark istatistiksel açıdan oldukça anlamlıydı.(Wilcoxon testi ile $z=-2,38$, $p:0,017$).



Şekil-7:Yavru(1.5 aylık) kontrol grubunda, aylara göre proksimal- distal kayıtlamayla elde edilen hız ortalama (\pm SD) değerleri

3-) Sıçanların yaşı ile sinir ileti özelliklerinde olası bir değişimi gösterebilmek amacı ile 1.5 aylık kontrol sıçan grubunun değerleri, 7 aylık kontrol sıçan grubu ile zamansal olarak kıyaslandı.

-Kan glukozu değerleri: =0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. ay değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı(Mann whitney u testi ile sırasıyla, $z=-0,256$, $p=0,798$, $z=-0,512$, $p=0,609$, $z=-1,023$, $p=0,306$, $z=-0,064$, $p=0,949$).

-Proksimal kayıtlama amplitüd ortalama değerleri:Arada anlamlı fark yoktu. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-11).

Tablo-11: Yavru (1.5 ay) kontrol ve erişkin (7 ay) kontrol gruplarının verilerinin zamansal değerlendirilmesi

	0. gün	1. ay	2. ay	3. ay
Proks. kayıt ampl.	p=0,073	p=0,322	p=0,439	p=0,675
Dist. kayıt ampl.	p=0,209	p=0,626	p=0,718	p=0,818
Proks. kayıt süre	p=0,722	p=0,832	p=0,853	p=0,949
Dist. kayıt süre	p=0,806	p=0,629	p=1	p=0,859
Proks. kayıt alan	p=0,202	p=0,480	p=0,582	p=0,638
Dist. kayıt alan	p=0,414	p=0,854	p=0,820	p=0,740
Proks. kayıt hız	p=0,015	p=0,099	p=0,538	p=0,451
Dist. kayıt hız	p=0,090	p=0,167	p=0,598	p=0,700
Proks. kayıt proks. lat.	p=1	p=0,784	p=0,822	p=0,684
Proks. kayıt dist. lat.	p=0,801	p=0,902	p=0,744	p=0,828
Dist. kayıt proks. lat.	p=0,916	p=0,568	p=0,602	p=0,722
Dist. kayıt dist. lat.	p=0,738	p=0,820	p=0,514	p=0,916

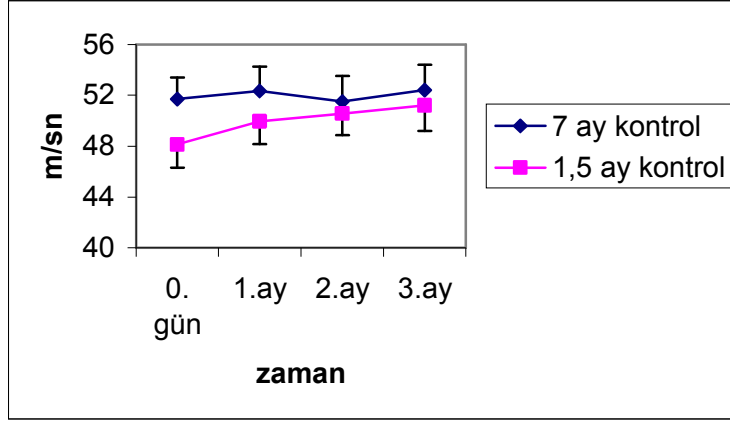
-Distal kayıtlama amplitüd ortalama değerleri: Arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-11). Ancak hem proksimal hemde distal kayıtlama ile elde edilen amplitüd değerlerinde başlangıçta daha belirgin olan farkın, zaman içerisinde giderek kaybolduğu dikkati çekmektedir.

-Proksimal ve distal kayıtlama süre ortalama değerleri:Arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-11).

-Proksimal ve distal kayıtlama alan ortalama değerleri: Arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-11).

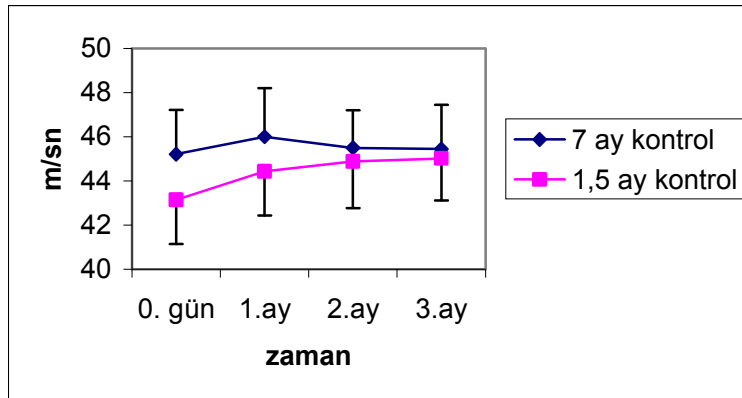
-Proksimal hız kayıtlama ortalama değerleri: 0. gün için anlamlı olan fark ($z=2,954$, $p=0,013$), ilerleyen süreçte yavru sığıçanlarda hız değerlerinde görülen artışa paralel olarak anlamını yitirdi. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-11).

:



Şekil-8: Aylara göre erişkin(7 aylık) ve yavru(1.5 aylık) kontrol gruplarının proksimal kayıtlamayla sağlanan hız ortalama (\pm SD) değerleri

-Distal kayıt hız ortalama değerleri: arada anlamlı fark yoktu ancak 0. gün için aradaki fark anlam kazanmaya yakın bir değeri. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-11).



Şekil-9: Aylara göre erişkin(7 aylık) ve yavru(1.5 aylık) kontrol gruplarının distal kayıtlamayla sağlanan hız ortalama (\pm SD) değerleri:

-Proksimal kayıt proksimal ve distal latans, distal kayıt proksimal ve distal latans ortalama değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

Kontrol grupları arası karşılaştırma özetlenecek olursa

-Proksimal hız 0. gün değerleri arasında anlamlı fark vardır(1.5 ay grubunda daha düşük), bu fark aylar içerisinde kaybolmaktadır.

-Distal hız, proksimal amplitüd ve distal amplitüd değerleri arasında aylar içerisinde giderek azalan bir fark göze çarpmak ile birlikte anlamlılık kazanmamıştır.

-Süre, latans, alan, glukoz değerleri arasında anlamlı fark yoktur.

D-) 1.5 aylık STZ grubunun verileri

1-) Öncelikle 0. gün değerleri, 1.5 ay kontrol grubu 0. gün değerleri ile kıyaslanarak grupların gerçekten geçerli eşlenikte olup olmadığı araştırıldı.

Her iki grup 0. gün kan glukozu , amplitüd değerleri, süreleri, hızları ve latansları arasında anlamlı fark yoktu(tablo-13).

Böylece 0. gün için kaydedilen 13 parametre açısından her iki grup arası istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı gösterilmiş oldu.

2-)Sıçanlarda diyabetin gerçekleşip gerçekleşmediğini anlamak için grup içi kan glukozu değerleri zamansal olarak incelendi.

Tüm sıçanlarda kan glukozunda artma gözlemlendi, 10. günde tüm grupta kan glukozu çalışma başında belirlenen diyabet ölçütü olan 300 mg/ dL değerinin üstünde idi.

0. gün, 3. gün, 10. gün, 1. ay, 2.ay ve 3. ay değerlerinin analizinde arada anlamlı fark saptandı(Friedman analizi ile $p=0,000$). Beklendiği üzere glukozda ki yükselme 0. gün ile kıyaslandığında tüm zamanlar için(3. gün, 10. gün, 1. ay, 2. ay, 3. ay) istatistiksel olarak anlamlı idi(Wilcoxon testi ile, tümü için $z=-2,36$, tümü için $p=0,018$).

Bu grupta 7 ay STZ grubuna benzer şekilde göze çarpan diğer bir nokta ise maksimum glukoz düzeyinin 10. günde olması idi, sonraki zamanlarda glukoz seviyesinde hafif bir düşme dikkati çekmekteydi. Bu değişimin istatistiksel anlamını ortaya koymak için 10. gündeki maksimum değer ile 3. ay değeri kıyaslandı 10. gün – 3. ay arası fark anlamlıydı (Wilcoxon testi ile $z=-2,19$, $p=0,028$).

3-)Deneysel olarak oluşturulan bu diyabet modelinin zamana bağlı olarak grup içi parametrelerde yol açtığı değişiklikler incelendi.

Tablo-12: Yavru (7 ay) STZ grubu verilerinin zamansal incelenmesi

	0. gün – 1. ay	0. gün - 2. ay	0. gün - 3. ay
Proks. kayıt ampl.	p=0,054	P=0,164	p=0,122
Dist. kayıt ampl.	p=0,036	P=0,093	p=0,073
Proks. kayıt süre	p=0,061	P=0,048	p=0,018
Dist. kayıt süre	p=0,016	P=0,017	p=0,026
Proks. kayıt alan	p=0,178	P=0,380	p=0,599
Dist. kayıt alan	p=0,499	p=0,834	p=0,292
Proks. kayıt hız	p=0,028	p=0,068	p=0,053
Dist. kayıt hız	p=0,032	p=0,061	p=0,030
Proks. kayıt proks. lat.	p=0,026	p=0,017	p=0,017
Proks. kayıt dist. lat.	p=0,016	p=0,016	p=0,042
Dist. kayıt proks. lat.	p=0,027	p=0,018	p=0,018
Dist. kayıt dist.lat.	p=0,028	p=0,049	p=0,067

-Proksimal kayıtlamayla sağlanan amplitüd: 0. gün proksimal amplitüd ortalaması olan $39,91 \pm 3,46$ den 3. ayda $37,93 \pm 5,12$ e düşüş saptandı. 0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. değerlerinin analizinde aradaki farklar anlamlı değildi(Friedman ile $p=0,319$). 0. gün değerlerinin diğer aylar ile karşılaştırılmasında ise ilk ayda daha

belirgin olan farkın zaman içerisinde giderek belirsizleştiği gözlenmiştir(Wilcoxon testi ile karşılaştırılma sonuçları için bakınız tablo-12).

-Distal kayıtlamayla sağlanan amplitüd: proksimale benzer düşme gözlenmişti. İstatistiksel açıdan bakıldığında 0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. değerlerinin analizinde aradaki farklar anlamlı değildi(Friedman ile $p=0,266$). 0. gün değerlerinin diğer aylar ile karşılaştırılmasında ise ilk ayda daha belirgin olan farkın zaman içerisinde giderek belirsizleştiği gözlenmiştir (Wilcoxon testi ile karşılaştırılma sonuçları için bakınız tablo-12).

-Proksimal kayıtlama süre: değerlerde gözle görülür bir artış vardı. İstatistiksel analizi yapıldığında 0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. değerlerinin analizinde aradaki farklar anlamlıydı(Friedman ile $p=0,002$). (0. gün ile diğer ayların Wilcoxon testi ile karşılaştırılma sonuçları için bakınız tablo-12).

-Distal kayıtlama süre: 0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. değerlerinin analizinde aradaki farklar anlamlıydı(Friedman ile $p=0,004$). (0. gün ile diğer ayların Wilcoxon testi ile karşılaştırılma sonuçları için bakınız tablo-12).

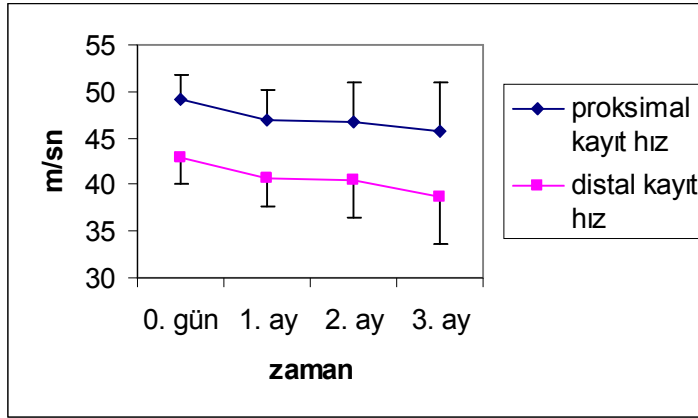
-Proksimal kayıtlama alan : 0. gün ortalama alan değerinde aylar içerisinde hafif azalma saptandı. 0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. değerlerinin analizinde aradaki farklar anlamlı değildi(Friedman ile $p=0,353$). (0. gün ile diğer ayların Wilcoxon testi ile karşılaştırılma sonuçları için bakınız tablo-12).

-Distal kayıtlama alan :0. gün, 1., 2. ve 3. ay analizinde anlamlı fark saptanmadı(Friedman ile $p=0,478$). (0. gün ile diğer ayların Wilcoxon testi ile karşılaştırılma sonuçları için bakınız tablo-12).

-Proksimal kayıtlama sağlanan hız: 0. gün için $49,11 \pm 2,66$ olan hız değeri ortalamasının 3. ayda $45,76 \pm 5,35$ değerlerine gerilediği göze çarpmaktadır. Ancak 0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. değerlerinin analizinde aradaki farklar anlamlı değildi(Friedman ile $p=0,156$). 0. gün değerlerinin diğer aylar ile karşılaştırılmasında ise ilk ayda daha belirgin olan farkın zaman içerisinde giderek

belirsizleştigi gözlenmiştir (Wilcoxon testi ile karşılaştırılma sonuçları için bakınız tablo-12).

-Distal kayıtlamayla sağlanan hız: $42,81 \pm 2,70$ dan 3. ayda $38,70 \pm 5,38$ ya düşmüştür. 0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. değerlerinin analizinde aradaki farklar anlamlı değildi(Friedman ile $p=0,156$). 0. gün değerlerinin diğer aylar ile karşılaştırılmasında ise ilk ayda daha belirgin olan farkın zaman içerisinde giderek belirsizleştigi gözlenmiştir(Wilcoxon testi ile karşılaştırılma sonuçları için bakınız tablo-12).



Şekil-10: Yavru(1.5 aylık) STZ grbunda, aylara göre proksimal – distal kayıtlamayla elde edilen hız ortalama (\pm SD) değerleri değişimi

-Proksimal kayıt proksimal latans: latans değerlerinde aylar içinde gelişen uzama saptandı. 0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. değerlerinin analizinde aradaki farklar anlamlıydı(Friedman ile $p=0,003$). (0. gün ile diğer ayların Wilcoxon testi ile karşılaştırılma sonuçları için bakınız tablo-12).

-Proksimal kayıt distal latans: 0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. değerlerinin analizinde aradaki farklar anlamlıydı(Friedman ile $p=0,004$). (0. gün ile diğer ayların Wilcoxon testi ile karşılaştırılma sonuçları için bakınız tablo-12).

- Distal kayıt proksimal latans:değerlerde belirgin uzama gözlenmiştir. 0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. değerlerinin analizinde aradaki farklar anlamlıydı(Friedman ile

p=0,014). (0. gün ile diğer ayların Wilcoxon testi ile karşılaştırılma sonuçları için bakınız tablo-12).

-Distal kayıt distal latans: değerlerde tüm aylar için artış söz konusudur. 0. gün, 1. ay, 2. ay ve 3. değerlerinin analizinde aradaki farklar anlamlı değildi(Friedman ile p=0,093). 0. gün değerlerinin diğer aylar ile karşılaştırılmasında ise ilk ayda daha belirgin olan farkın zaman içerisinde giderek belirsizleştiği gözlenmiştir(Wilcoxon testi ile karşılaştırılma sonuçları için bakınız tablo-12).

Sonuç olarak deneysel diyabet modeli geliştirilen bu gruptaki bulgular özetlenecek olursa

-Tüm sıçanlarda çalışma öncesi diyabet için belirlenen hedef glukoz değeri olan 300 mg/dL değerine ulaşılmıştır. Hiperglisemik etki 3. günde başlayarak 10. günde maksimuma ulaşma eğilimindedir. İlerleyen dönemde kan glukoz değerlerinde hafif bir azalma göze çarpmaktadır.

-Gelişen hiperglisemi ile birlikte distalde daha belirgin olmak üzere hem distal hem de proksimal kayıtlamada amplitüd değerlerinde düşme gözlenmiştir ancak bu fark istatistiksel anlam kazanmamıştır.

-Proksimal kayıtlamayla ve distal kayıtlamayla sağlanan sürelerde uzama saptanmış olup bu uzama istatistiki açıdan anlamlıdır.

-Proksimal ve distal kayıtlamayla sağlanan alanlarda anlamlı fark saptanmamıştır.

-Proksimal ve distal kayıtlamayla elde edilen hızlarda bazen anlamlı, bazen de sınır değerlere ulaşan ancak genel olarak değerlendirildiğinde anlam kazanmayan düşme gözlenmiştir.

-Proksimal ve distal kayıtlamalar için ayrı ayrı kaydedilen proksimal ve distal latans değerlerinde artış vardır. Bu artış hem proksimal hem de distal kayıtlamalar için proksimal latans değerlerinde daha anlamlıdır.

Bu bulgular gözden geçirildiğinde amplitüd ve hız değerlerinde 7 aylık sıçan grubunda oldukça anlamlı olan farkların bu grupta daha az anlamlı çıkması dikkat çekicidir. 0. gün değerleri ile 1. ay değerleri arasında daha belirgin olan fark zaman ilerledikçe anlamını yitirmiştir.

4-)Grupta gelişen hipergliseminin, grup içi parametrelere olan etkisinin zamansal olarak kontrol grubu ile karşılaştırılması yoluyla gözlenen etkilerin özgünlüğünü doğrulamak.

Bu amaçla çalışılan parametreler her iki grupta 0., 1., 2. ve 3. aylar için kıyaslanmalıydı. 0. gün değerleri daha önce ele alındığı için burada 1.,2. ve 3. aylar için karşılaştırma yapıldı.

Tablo-13: Yavru (1.5 ay) STZ ve yavru (1.5 ay) kontrol grupları verilerinin zamansal değerlendirilmesi

	0. gün	1. ay	2. ay	3. ay
Proks. kayıt ampl.	p=0,960	p=0,326	p=0,194	p=0,065
Dist. kayıt ampl.	p=0,748	p=0,490	p=0,454	p=0,218
Proks. kayıt süre	p=0,801	p=0,654	p=0,317	p=0,294
Distal kayıt süre	p=0,848	p=0,486	p=0,552	p=0,301
Proks. kayıt alan	p=0,976	p=0,629	p=0,504	p=0,260
Distal kayıt alan	p=0,809	p=0,810	p=0,781	p=0,540
Proks. kayıt hız	p=0,449	p=0,096	p=0,096	p=0,043
Distal kayıt hız	p=0,802	p=0,047	p=0,073	p=0,035
Proks. kayıt proks. lat.	p=0,870	p=0,530	p=0,115	p=0,128
Proks. kayıt dist. lat.	p=0,929	p=0,383	p=0,168	p=0,475
Dist. kayıt proks. lat.	p=1	p=0,114	p=0,056	p=0,044
Dist. kayıt dist. lat.	p=0,941	p=0,422	p=0,098	p=0,156

-Proksimal kayıtlama amplitüd: 1. 2. ve 3. aylar için yapılan kıyaslamada grupların ortalama değerleri arasında süre ilerledikçe belirginleşen bir fark gözlenmesine karşın bu fark istatistiksel açıdan anlam kazanmamıştır. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-13).

-Distal kayıtlama amplitüd: 1., 2. ve 3. ay ortalamaları arasında süre ile orantılı bir fark gözlenmiştir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-13)

-Proksimal ve distal kayıtlama süre: Fark göze çarpmak ile birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir(Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-13).

-Proksimal ve distal kayıtlama alan: 1., 2. ve 3. aylar açısından her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-13)

-Proksimal kayıtlama hız: Her iki grup arasında proksimal kayıtlama hız değerleri açısından gözlenen fark 1. ve 2. ay için istatistiki açıdan anlam kazanmaz iken 3. ayda aradaki fark anlamlıdır($z = -2,32$, $p=0,043$). (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-13)

-Distal kayıtlama hız: Her iki grup arasında distal kayıt hız değerleri açısından gözlenen farklar 1. ve 3. aylar için istatistiki açıdan anlamlıdır (Mann Whitney U testi ile sırasıyla $z = -1,98$, $p=0,047$, $z=-2,11$, $p=0,035$).

-Proksimal kayıt proksimal ve distal latans: 1.,2. ve 3. aylarda her iki grup arası gözlenen fark istatistiksel anlam kazanmamıştır. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-13)

-Distal kayıt proksimal latans: 1. ve 2. aylarda her iki grup arası gözlenen fark istatistiksel anlam kazanmamıştır, ancak 3. ay için anlamlıdır($z = -1,92$, $p=0,044$). (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-13)

-Distal kayıt distal latans: 1.,2. ve 3. aylarda her iki grup arası gözlenen fark istatistiksel anlam kazanmamıştır. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-13)

Özetle:

1. ve 2. aydaki kayıtlamalarda her iki grup arasında 1. ay distal kayıtlama hız değerleri dışında istatistiki açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. 3. ay değerleri arasında;

-Proksimal hız, distal hız ve distal kayıt proksimal latans değerleri arasında anlamlı fark gözlenmiştir.

-Diğer parametrelerde gözlenen farklar istatistiki anlam kazanmamıştır.

5-)1.5 ay STZ grubundaki sıçanların bireysel özellikleri değerlendirildiğinde

1.sıçan: DM(+), ileti çalışmalarında etkilenim gözlenmemiştir,

2.sıçan: DM(+), hız ve amplitüd değerlerinde düşme gözlenmiştir,

3.sıçan: DM(+), ileti çalışmalarında etkilenim gözlenmemiştir,

4.sıçan: DM(+), hız ve amplitüd değerlerinde düşme gözlenmiştir,

5.sıçan: DM(+), hız ve amplitüd değerlerinde düşme gözlenmiştir,

6.sıçan: DM(+), hız ve amplitüd değerlerinde düşme gözlenmiştir,

7.sıçan: DM(+), hız ve amplitüd değerlerinde düşme gözlenmiştir.

Sonuç olarak tüm sıçanlarda diyabet ölçütü(300 mg/dL) karşılanırken, 2 sıçanda(1. ve 3. sıçanlar) ileti çalışmaları hiperglisemi ve diyabetik süreçten etkilenmemiştir. Etkilenim gözlenmeyen maksimum glukoz değerinin guptaki diğer sıçanlardan düşük olması(314, 306 mg/dL) ve 3. ayda belirgin olarak azalması(189, 176 mg/dL) dikkat çekicidir.

6-)Çalışmanın asıl hedefi, eşdeğer yaşta, streptozotosin alan ve almayan grupların değerlerinin kıyaslanmasıdır. Ancak iki sıçanda sinir ileti çalışmalarında etkilenim gözlenmemiş olması, ileti çalışmalarında değişim saptanan sıçanlar ile kontrol grubu kıyaslamasının nasıl olacağı konusunda merak uyandırmaktadır. Bu amaçla 1.5 ay STZ grubunda polinöropati gelişmemiş olan 1. ve 3. sıçan ile kontrol grubundaki eşlenikleri olan 1. ve 3. sıçan değerleri çıkarıldıktan sonra her iki grup, 5 şer sıçan üzerinden, önceki analizde istatistiksel olarak anlam kazanmaya yakın değerler olan 3. ay amplitüd ve latans değerleri açısından tekrar karşılaştırıldı.

-Latans değerleri arasında anlamlı fark saptanmaz iken

-Proksimal ve distal kayıtlamayla sağlanan amplitüd, 3. ay değerleri arasındaki farklar ise istatistiksel olarak anlam kazanmıştır(Mann Whitney U testi ile sırasıyla $z = -2,43$, $p=0,018$, $z=-2,76$, $p=0,028$).

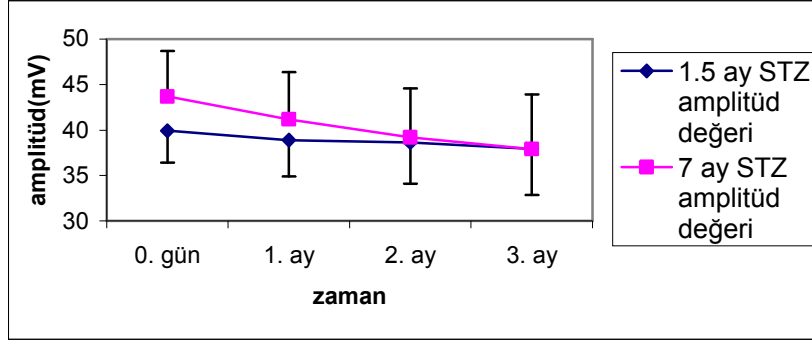
7-)1,5 aylık ve 7 aylık STZ gruplarını karşılaştırarak streptozotosin ile deneysel diyabet geliştirilen 1.5 aylık ve 7 aylık sıçanların, bu diyabetik süreçten etkilenme şekillerinin kıyaslanması amaçlandı.

Tablo-14: Yavru (1.5 ay) STZ ve erişkin (7 ay) STZ gruplarının verilerinin zamansal değerlendirilmesi

	0. gün	1. ay	2. ay	3. ay
Proks. kayıt ampl.	p=0,133	p=0,360	p=0,840	p=0,996
Dist. kayıt ampl.	p=0,565	p=0,960	p=0,594	p=0,434
Proks. kayıt süre	p=0,763	p=0,834	p=0,601	p=0,723
Distal kayıt süre	p=0,892	p=1	p=0,971	p=0,711
Proks. kayıt alan	p=0,390	p=0,737	p=0,631	p=0,942
Distal kayıt alan	p=0,902	p=0,903	p=0,638	p=0,454
Proks. kayıt hız	p=0,044	p=0,129	p=0,553	p=0,857
Distal kayıt hız	p=0,030	p=0,174	p=0,554	p=0,747
Proks. kayıt proks. lat.	p=0,822	p=0,953	p=0,714	p=0,559
Proks. kayıt dist. lat.	p=0,935	p=0,711	p=1	p=0,712
Dist. kayıt proks. lat.	p=0,773	p=0,901	p=0,400	p=0,516
Dist. kayıt dist. lat.	p=0,603	p=0,919	p=0,423	p=0,327

-Kan glukozu değerleri: Arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Böylece her iki grubun kan glukoz değerleri arasında zamansal olarak anlamlı bir fark dışlanmış oldu. Diyabetik süreç her iki grupta benzer gelişmekteydi.

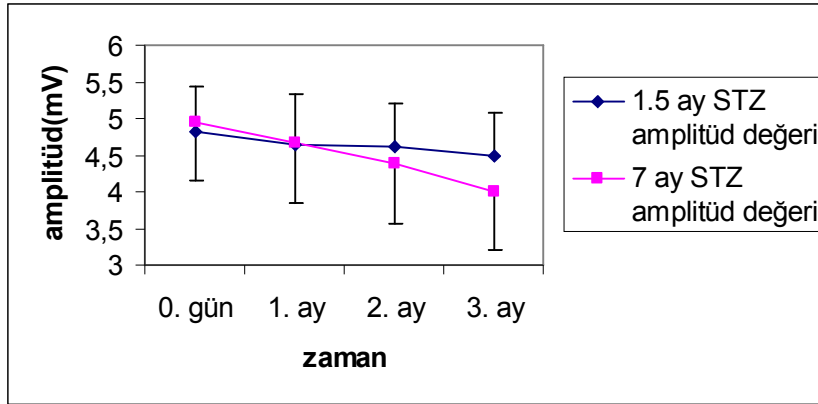
-Proksimal kayıtlamayla sağlanan amplitüd ortalama değerleri: Arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-14)



Şekil-11: Aylara göre yavru(1.5 aylık) ve erişkin(7 aylık) STZ gruplarının proksimal kayıtlamayla elde edilen amplitüd ortalama (\pm SD) değerlerinin değişimi

7 aylık sıçan grubu değerlerinde daha belirgin olmak üzere her iki grupta amplitüd değerlerinde azalma vardır.

-Distal kayıtlama amplitüd değerleri:Arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-14).



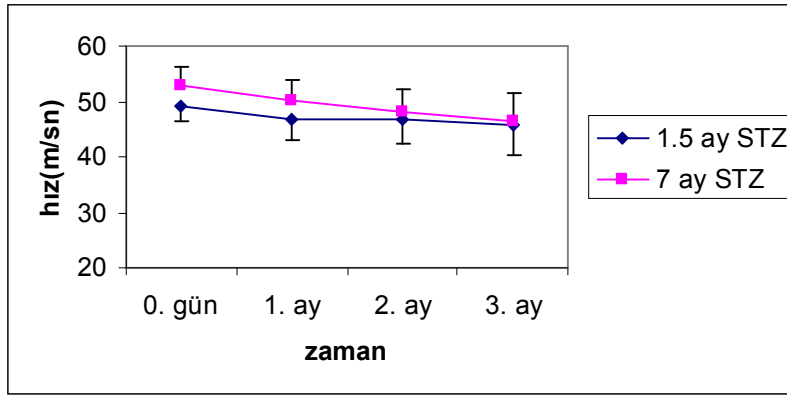
Şekil-12: Aylara göre yavru(1.5 aylık) ve erişkin(7 aylık) STZ gruplarının distal kayıtlamayla sağlanan amplitüd ortalama (\pm SD) değerleri

Aradaki fark anlamlı olmamasına karşın 7 aylık sıçanlardaki zamansal azalmanın 1.5 aylık sıçanlara göre daha belirgin olduğu dikkati çekmektedir.

-Proksimal ve distal kayıtlama süre ortalama değerleri: Arada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-14)

-Proksimal ve distal kayıtlama alan ortalama değerleri: Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-14)

-Proksimal kayıtlama hız ortalama değerleri: 0. gün için aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($z=-2,05$, $p=0,044$) ancak bu fark zaman içerisinde anlamını yitirmekteydi. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-14)

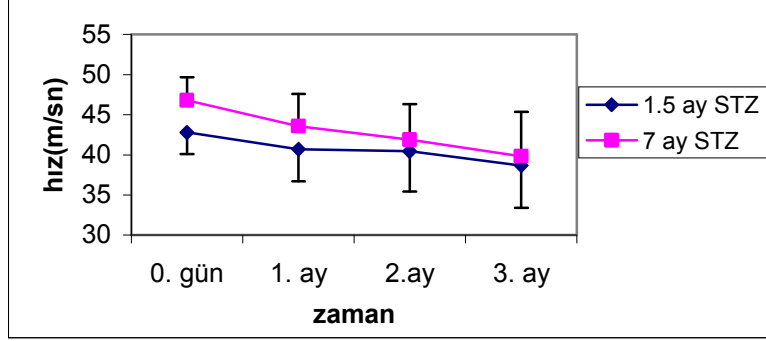


Şekil-13: Aylara göre yavru(1.5 aylık) ve erişkin(7 aylık) STZ gruplarının proksimal kayıtlamayla elde edilen hız ortalama (\pm SD) değerleri

Amplitüd değerlerine benzer şekilde proksimal hız değerlerinde de 7. ay grubunda daha belirgin olmak üzere her iki grupta da düşme meydana gelmiştir.

-Distal kayıtlama hız ortalama değerleri: 0. gün için aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($z=-2,17$, $p=0,030$). Ancak proksimale benzer şekilde distalde de

bu fark süreç içerisinde anlamını yitirmiştir. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-14)



Şekil14: Aylara göre yavru(1.5 aylık) ve erişkin(7 aylık) STZ gruplarının distal kayıtlamayla sağlanan hız ortalama (\pm SD) değerleri:

Proksimal hıza benzer şekilde distal hızda da, 7. ay grubunda daha belirgin olmak üzere her iki grupta düşme saptanmıştır.

-Proksimal kayıt proksimal ve distal latans, distal kayıt proksimal ve distal latans ortalama değerleri arasındaki farklar anlamlı değildi. (Mann Whitney U testi ile sonuçlar açısından bakınız tablo-14)

STZ grupları arası karşılaştırma özetlenecek olursa

-Proksimal ve distal kayıtlamalar için hızların, 0. gün değerleri arasında anlamlı fark vardır(1.5 ay grubunda daha düşük), bu fark aylar içerisinde anlamını yitirmektedir.

-Proksimal kayıt amplitüd ve distal kayıt amplitüd değerleri arasında aylar içerisinde giderek azalan bir fark göze çarpmak ile birlikte anlamlılık kazanmamıştır.

-Süre, latans, alan, glukoz değerleri arasında anlamlı fark yoktur.

Bu iki grubun analizi ile diyabetik süreçten yavru ve erişkin sıçanların etkilenme biçimleri arasında önemli bir farklılık olmadığı gösterilmesi amaçlanmıştır. Ancak burada mantıksal zorluklar oluşmaktaydı:

-Her iki grubun kontrol grupları arası analizler, baseline değerlerin istatistiksel olarak farklı olduğunu göstermekteydi

-Ayrıca 7 ay kontrol grubunun değerleri aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermez iken, 1.5 ay kontrol grubunda bazı değerlerde aylar arasında anlam kazanan farklılıklar gözlenmekteydi.

Bu özellikler göz önüne alındığında her iki STZ grubu arası yapılacak bir analizde bulunacak sonuçların ne kadarının her iki grup diyabet sürecinin etkilerine, ne kadarının ise grup içi zamansal ve bireysel(yaş gibi) özelliklere bağlı olabileceğini öngörebilmek imkansızdır.

Bu zorlukların aşılabilmesi için diyabetik grupların kendi kontrol grupları ile olan farklarının hesaplanması ve bu değişim açısından birbiri ile karşılaştırılması planlandı.

Öncelikle hangi parametrelerin değerlendirilebileceğinin belirlenebilmesi için 1.5 aylık sıçan kontrol grubunun kendi içerisinde ve 7 aylık kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark yaratan değerler tekrar gözden geçirildi.

1.5 aylık kontrol grubunun kendi içindeki değerleri gözden geçirildiğine
-Amplitüd , hız ve alan değerlerinde süre ile orantılı artış gözlenir iken.
-Diğer parametrelerde istatistiksel anlama ulaşacak fark gözlenmemiştir.
-Alan değerleri amplitüd ve süre değerlerine bağlı olduğu için alandaki farkın amplitüddeki farka bağlı olduğu söylenebilir.

1.5 ay – 7 ay kontrol grubu arasındaki farklar anımsanır ise
-Proksimal kayıtlamayla sağlanan hız 0. gün değerleri arasında anlamlı fark vardır(1.5 ay grubunda daha düşük), bu fark aylar içerisinde kaybolmaktadır.
-Distal hız, proksimal amplitüd ve distal amplitüd değerleri arasında aylar içerisinde giderek azalan bir fark göze çarpmak ile birlikte anlamlılık kazanmamıştır.
-Süre, latans, alan, glukoz değerleri arasında anlamlı fark yoktur.

Bu iki karşılaştırma birleştirilir ise yavru ve erişkin sıçanların özellikle hız ve amplitüd değerleri açısından tekrar analizi uygundu.

Bu amaçla öncelikle 1-2 grup(7 ay kontrol ve STZ) ve 3-4 grup(1.5 ay kontrol ve STZ) proksimal ve distal kayıtlar için elde edilen amplitüd ve hız değerlerinin ayrı ayrı aralarındaki sayısal farklar 0., 1., 2. ve 3. ay için hesaplandı. Her iki grupta da diyabetik sıçanların amplitüd ve hız değerlerinde, anlamlı olsun yada olmasın düşme olduğu daha önce gösterilmişti. Bu nedenle hesaplamada kontrol grubu sıçanların değerlerinden daha küçük olması öngörülen sayı olarak eşlenik oldukları STZ grubunun değerleri çıkarılarak aradaki farklar kaydedildi, sonra yavru ve erişkin sıçan grupları arasında anlamlı fark olup olmadığı açısından analiz edildi.

-Proksimal ve distal kayıtlama için amplitüd değer farklarının analizinde her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

-Proksimal ve distal kayıtlamayla elde edilen hız değerleri arası farkların analizinde aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Böylelikle her iki gruptaki parametrelerde, diyabete bağlı gelişen değişimler arasında anlamlı farklılık olmadığı gösterilmiş oldu.

V-TARTIŞMA

Tartışma akışı, izlemeyi kolaylaştırmak açısından şöyle tasarlanmıştır:

A-)7 aylık(erişkin) kontrol grubu bulgularının irdelenmesi

A-1)Grup içi tutarlılık açısından

-Bu anki çalışma bulguları,

-Önceki (63) çalışma bulguları

A-2)Distal ve proksimal kayıtlama hız değerleri

-Bu anki çalışma bulguları,

-Önceki (63) çalışma bulguları

B-)Yavru (1.5 ay) kontrol grubu bulgularının irdelenmesi,

B-1)Grup içi tutarlılık

B-2)Distal ve proksimal kayıtlama hız değerleri farklılığı

B-3)Kontrol grubu ile karşılaştırma

C-)Erişkin STZ grubu bulgularının irdelenmesi

C-1)Kontrol grubu ile 0. gün değerlerini karşılaştırma

C-2)Glukoz değerleri

C-3)Diyabetin grup içi parametrelere etkileri

C-4)Kontrol grubu ile karşılaştırma

C-5)Sıçanların bireysel özellikleri

C-6)Nöropati gelişen sıçanlar ile kontrol grubunun kıyaslanması

C-7)Hiperglisemi – nöropati ilişkisi

D-)Yavru(1.5 ay) STZ grubu bulgularının irdelenmesi

D-1)Kontrol grubu ile 0. gün değerlerini karşılaştırma

D-2)Glukoz değerleri

D-3)Diyabetin grup içi parametrelere etkileri

D-4)Kontrol grubu ile karşılaştırma

D-5)Sıçanların bireysel özellikleri

D-6)Nöropati gelişen sıçanlar ile kontrol grubunun kıyaslanması

D-7)Hiperglisemi – nöropati ilişkisi

D-8)Yavru ve erişkin STZ grupları verileri

A-1) 7 aylık kontrol grubunun glukoz, amplitüd, süre, alan, hız ve latans değerlerinden hiçbirinde aylar arası istatistiksel anlam yaratan fark saptanmadı. Bu bulgu bu grup sıçan için yapılan elektrofizyolojik çalışmanın ve elde edilen değerlerin grup içi tutarlılığı açısından önemliydi. Literatürde glukoz, amplitüd, süre, alan, hız, latans açısından böyle bir referans değere saptanamadı. Ne yazık ki deneysel çalışmalarda böyle ölçütlerin olmaması çalışmalar arası standardizasyonundan söz edilememesi sonucunu doğurmaktadır. Sıçanlar üzerine daha önce laboratuvarımızda yaptığımız farklı bir çalışmada (63), benzer kayıtlama ve uyarı bölgeleri kullanıldığı için en azından elde ettiğimiz hız değerlerini kendi laboratuvarımızın tutarlılığı açısından karşılaştırmak mümkün olmuştur.

Disk elektrod ve iğne elektrod kayıtlama yöntemlerini kıyasladığımız o çalışmada (63) gastroknemiustan disk elektrodları ile yüzeysel kayıtlamada ortalama hız değeri: 55.12 ± 9.63 , ayak intrensek (interosseoz) kaslarından iğne ile kayıtlamada ortalama hız değeri: $48,72 \pm 6.87$ olarak saptanmıştı. Her iki çalışmadaki proksimal ve distal hız değerlerine bakıldığında arada 2-4 m/sn lik ufak farklar olduğu gözlenmektedir. Bu karşılaştırma laboratuvarımız için referans değerlerden olmasa bile en azından referans aralıklardan söz etmenin mümkün olabileceğini düşündürmüştür.

A-2) Önceki çalışmamızda (63) ana hedef kayıtlama yöntemleri arası farklılıkları araştırmak olmasına karşın sonuçlarda elde edilen proksimal ve distal kayıtlamalardaki hız farklılığı dikkatimizi çekmişti. Siyatik sinir uyluk segmentinde, aynı uyarı noktaları arasında uyarılmasına karşın gastroknemiustan alınan kayıttta elde edilen hız değeri interosseoz kaslardan elde edilen hız değerinden büyüktü. Bu bulgu daha küçük olan interosseoz kaslara giden sinir liflerinin, gastroknemiusa giden liflerden daha ince olmasıyla bağlantılı görünmekteydi. Farklı çaptaki sinir liflerin iletim özellikleri farklı periferik sinirlerde oldukça çok sayıda çalışılmış olmasına karşın aynı periferik sinir içerisindeki farklı kas gruplarına giden liflerin özelliklerini inceleyen çalışma sayısı oldukça sınırlıydı. Bu nedenle bu çalışmamızın

hedeflerinden birini, aynı tür kayıt elektrodu –her iki kayıta da yüzeysel- kullanarak, aynı periferik sinirin farklı kas grubuna giden farklı lifleri arasındaki iletim farklılıklarını saptamak olarak belirledik. . Aynı tür elektrod kullanmakla sinir iletimi ve latanslar dışındaki diğer parametreleri de –süre, alan- karşılaştırma olanağı sağlanmış oldu. Gastroknemius ve ayak intrensek kaslarından yaptığımız kayıtlama ile uyardığımız siyatik çukur ve popliteal fossa arası bölgedeki farklı liflerin ileti özelliklerini araştırdık. Farklı çaptaki liflerin incelenmesi için bu yöntem, önceki çalışmamıza (63) değin daha önce uygulanmamış bir yöntemdi.

Bu anki çalışmamızda ilk olarak incelenen 7 aylık kontrol grubu sıçanlarda proksimal ve distal kayıtlama hız değerleri arasındaki farklar 0. gün, 1. ay , 2. ay ve 3. ay için birbiri ile kıyaslandı aradaki fark tüm aylar için istatistiksel açıdan oldukça anlamlıydı. Bu bulgunun, bir önceki çalışmanın temel savını bir kez daha destekleyerek, uyguladığımız yöntemin, aynı periferik sinirde seyreden farklı çaptaki liflerin özelliklerinin ölçülebilmesi için geçerli bir yöntem olduğunu kanıtladığı söylenebilir.

B-1) 1.5 aylık kontrol sıçan grubunda da grup içi tutarlılık açısından kayıtlanan parametreleri 0., 1. 2 ve 3. aylar arasında incelendi. Süre ve latans değerlerinde aylar içerisinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Amplitüd , alan ve hız değerlerinde ise aylar içerisinde daha da belirginleşen bir artış gözlemlendi. Yavru sıçanlarda zaman ile belirginleşen bu amplitüd farkı, sıçan büyüdükçe kas grubunun büyümesi, akson çapının artması, yada organizasyonun artarak daha fazla lif ve kas grubu uyarılması gibi nedenlere bağlı olabilir. Benzer şekilde alan değerlerinde de zamanla orantılı artış gözlenmiştir. Sürede anlamlı farklılık olmaması, amplitüdlere zamanla artması ve alan değerlerindeki artış sürecinin amplitüd için gözlenene benzer olması nedeni ile alan değerlerinde gözlenen bu artışın amplitüddeki artışa bağlı olduğu öngörülebilir.

Belirgin olarak proksimal ve distal kayıt hızlarında da zamanla artış gözlenmekteydi. Hızda zaman içindeki artış benzer yaş grubundaki sıçanların incelendiği farklı çalışmalarda da saptanmıştır (64,65). Hızdaki bu fark yavru sıçanlarda myelinizasyon sürecinin devam ettiğinin bir göstergesi olabilir. İnsanlarda

3-4 yaşlarına kadar myelinizasyonun devam edebildiği ve ileti hızlarının buna paralel olarak arttığı bilinmektedir. Sıçanlarda ise myelinizasyonun ne zamana kadar devam ettiği konusunda biz literatürde bir bilgiye ulaşamadık. Ancak sıçanlarda ortalama yaşam süresinin laboratuvarımız için 24 ay olduğu göz önüne alınır ise 1.5 aylık süre, bu sürenin %6.25 ine denk gelmektedir . Bu süre ortalama yaşam süresi 70 yaş alınarak insanlara uyarlanır ise 4.375 yaşa denk düşmekte ki bu durumda myelinizasyonun devam ediyor olması mantıklı olabilir. Bizim grubumuzdaki sıçanlarda 0. gün için daha belirgin olan bu farkın 3. aya doğru anlamını yitirerek erişkin ortalamalarına yaklaşması bu sürecin ilk aylarda daha belirgin olmak üzere sıçanlarda 4-5. aya kadar devam edebildiği anlamını taşıyabilir. Yine de böyle bir genelleme yapabilmek için bu bulgunun ileri çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Bu grubun aylara göre kendi içindeki analizinde latans değerlerinde anlamlı bir fark yoktu. Latans değerlerinin etkilenmemesi sıçan sayılarının azlığından yada zamanla sıçanın ekstremitesinde görülen uzamadan kaynaklanıyor olabilir.

Bu bulgular eşliğinde 1.5 aylık sıçanlarda grup içi tutarlılığı araştırmak için yaptığımız analizlerde yavru sıçanlarda gelişme sürecini devam ettiği için 7 aylık sıçanlarda olduğu gibi homojen değerlerden söz edilemeyeceği ortaya çıkmış oldu. Bu en başta bahsettiğimiz referans aralıkların belirlenmesinde sıçan yaşının da oldukça önemli olduğunu göstermiştir.

B-2)Çalışmanın hedeflerinden biri proksimal - distal kayıtlama hız değerlerinin karşılaştırılması idi. Hem distal hemde proksimal kayıtlama için hızlarda aylar içerisinde artış gözlenmesine karşın yine de proksimal –distal hızlar arasındaki fark tüm aylar için oldukça anlamlıydı. Gelişimsel olarak hız değerlerinde görülen artış, farklı çaplardaki liflerde, benzer şekilde süregelmekteydi. Geliştirdiğimiz kayıtlama yöntemi bu iki farklı çaptaki lifin özelliklerini göstermekte ve gelişimsel süreci yansıtmakta yeterliydi.

B-3)Yavru ve erişkin sıçanların elektrofizyolojik farklarının araştırılması açısından 1.5 aylık grup ile 7 aylık grubun parametreleri kıyaslandı.

1.5 aylık sıçanların distal ve proksimal kayıtlama ile elde edilen amplitüd değerleri 7 aylık grup ile kıyaslandığında, 0. gün için her iki grup arasında özellikle proksimal kayıtlama amplitüdünde anlamlı olmaya yakın bir değere ulaşmasına karşın istatistiksel olarak anlam kazanmamıştır. Bu bulgu ilginçti çünkü yavru sıçanlarda 0. gün ile 3. ay arası giderek belirginleşen ve gelişimin sürmesine bağlanan farklılıkların, zaten erişkin olarak kabul edilmiş daha büyük sıçanlar ile kıyaslandığında da anlamlı olması beklenirdi. Bu durum gruplardaki sıçan sayılarının az olması, teknik sebepler yada grup içi varyansların yüksek olması ile açıklanabilir. Gerçekten gruplar arası bakılan parametrelerde grup içi değer farklılıkları yelpazesinin çok farklı olabildiği görülmektedir. Bu durum bir defa daha deneysel hayvan çalışmalarında genel bir referans aralıktan ziyade grupların kendi özelliklerindeki değişimlerin incelenmesinin daha doğru olabileceğini gözler önüne sermektedir.

1.5 aylık sıçanlarda görülen hız değerleri 7 ay kontrol grubu ile kıyaslandığında proksimal hız için 0. gün değerleri arasında her iki grup arasında saptanan istatistiksel açıdan anlamlı fark, 3. ay değerleri arasındaki değerlendirilmede anlamını yitirmekteydi. Bu beklenebilecek bir bulguydu. Çünkü yavru sıçanlarda myelinizasyon süreci ile açıklamaya çalıştığımız hızdaki artışın bir sonucu olarak zaman içerisinde hız değerlerinin giderek erişkin değerlerine yaklaşması olasıdır. Ne varki distal hız değerleri 0. gün için kıyaslandığında aradaki fark anlamlı olmaya yakın ancak anlamlı değildi. Bu sonuç denek sayısı yetersizliğine bağlı olabilir. Bunun yanında lif çapları arası farkın ya da myelin oran farkının distalde proksimalden daha az olabileceği sorusunu akla getirmektedir.

Bu bilgiler eşliğinde çalışmanın ilk 3 hedefi gözden geçirildiğinde;

-Gelişimini tamamlamış erişkin sıçanlar için laboratuvar içi referans aralıklardan bahsedebilmek için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Yavru sıçanlarda ise bazı parametrelerde zamansal değişim gözlemlendiği için referanslar bu değişimi de yansıtmalıdır.

-Geliştirdiğimiz distal ve proksimal kayıtlama yöntemi ile aynı periferik sinir içerisinde farklı çaptaki lif gruplarının incelenmesi mümkün olmuştur. Kayıtlanan hız değerleri arası fark bu yöntemin işlevselliğini göstermiştir.

-Yavru sıçanların zaman içerisinde hız ve amplitüd değerlerinde gözlenen anlamlı artış periferik sinirde myelinizasyon, ve aksonal gelişim sürecinin devam ettiğini göstermektedir.

C-1) 7 aylık streptozotosin grubunda öncelikle 0. gün değerleri 7 aylık kontrol grubu 0. gün değerleri ile kıyaslanarak grupların gerçekten geçerli eşlenikte olup olmadığı araştırıldı. Bakılan 13 parametre açısından her iki grup arası anlamlı bir fark dışlanarak grupların benzer elektrofizyolojik özelliklere sahip oldukları gösterilmiş oldu. Aslında bu bulgu kontrol grubu değerlerinin homojenliği sonucu öne sürdüğümüz olası laboratuvar içi referans değerleri görüşünü güçlendirmiş oldu diyebiliriz.

C-2) Çalışmanın ana hedeflerinden birisi olan sıçanların diyabetik hale getirilmesinin gerçekleşip gerçekleşmediğini anlamak için grup içi kan glukozu değerleri zamansal olarak incelendi. Zamansal olarak bu değerler incelendiğinde beklendiği üzere glukozda ki yükselme 0. gün ile kıyaslandığında tüm zamanlar için istatistiksel olarak oldukça anlamlıydı.

Göze çarpan diğer bir nokta ise maksimum glukoz düzeyine 10. günde erişilmesiydi. Aslında bu bulgu da oldukça anlamlıydı çünkü literatür gözden geçirildiğinde streptozotosin uygulaması sonrası sıçanların diyabetik hale gelip gelmediğinin tayini için bazı çalışmalarda 3. gün ,bazı çalışmalarda ise 10. gün yada 2. hafta tercih edilmişti. Bu konuyla ilgili net bir görüş birliği yada temel alınabilecek bir ölçüt yoktur. Literatürde hem 3. gün hemde 10. günde glukoz değeri bildirilen bir çalışma saptayamadık. Biz her iki değeri de çalışarak 3. günde olası bir düşük değerin çalışmadan çıkarılmadan önce bir kez daha analiz edilmesini sağlamış olduk. Nitekim 3. gün için glukoz seviyesi 300 mg/dL nin altında kalan bazı sıçanlarda 10. günde bu değer aşılmıştır. Ayrıca her iki gün değerlerine bakıldığında istatistiksel anlamı olmamak ile birlikte 10. gün değerlerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir.

Bu açıdan minimum diyabet süresi olarak 10 gün kullanımı daha uygun görünmektedir.

Sonraki zamanlarda glukoz seviyesinde hafif bir düşme dikkati çekmekteydi. Bu değişimin istatistiksel anlamını ortaya koymak için 10. gündeki maksimum değer ile 3. ay değeri kıyaslandı 10. gün – 3. ay arası fark oldukça anlamlıydı. Bu saptama da oldukça önemliydi çünkü genel ortalama ele alındığında zaman içerisinde hiperglisemi giderek azalmaktaydı. Benzer şekilde, gelişen hipergliseminin zamanla düzelmesi daha önce de bildirilmiştir (66,67,68). Bu süreç kalan adacık hücrelerinin işlevlerinin artması, bu hücrelerde IGF 1 (insuline like growth factor) ekspresyonunun artışı gibi nedenler ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu gruptaki sıçanların glukoz seviyeleri ayrı ayrı incelendiğinde 4 numaralı sıçanın en yüksek 311 mg/dL olan glukoz seviyesinin 3. ayda 201 mg/dL ye kadar gerilediği göze çarpmaktaydı. Belki de insanlarda olduğu gibi bu sıçanlarda da diyabete ve komplikasyonlarına karşı genetik direnç söz konusuydu.

C-3) 7 aylık sıçanlarda deneysel olarak oluşturulan bu diyabet modelinin zamana bağlı olarak grup içi parametrelerde yol açtığı değişiklikler incelendiğinde hiperglisemiye bağlı amplitüdlere düşme belirgindi. Bu azalma aksonal kayıp, kas atrofisi sonucu kayıtlanan değer azalması yada hiperglisemiye bağlı metabolik olaylar sonucu aksonal transportun engellenmesi gibi görüşler ile açıklanmaya çalışılabilir. Ancak kaybın ilk aylarda daha belirgin olması atrofinin bu süreçteki olası rolünü oldukça azaltmaktadır. DSP de nörofilamaların aksonal transportunun azaldığı (69), fonksiyonlarını kayb ettikleri (70) ve sentezlerinin bozulduğu (71) böylece aksonal nöropati oluşumunda rol oynadıkları ileri sürülmüştür. Ayrıca DSP de, periferik sinir için yaşamsal önemi bulunan (72,73,74) nörotrofik faktörlerden NGF(Neural Growth Factor) (75), NT-3(Neurotrophin 3) (76), ve IGF(Insuline Like Growth Factor) (77) de azalma gösterilmiştir. Ek olarak yapılan birçok morfolojik çalışma, deneysel diyabet sürecinde sinir liflerinin sayıca azaldığını göstermiştir (78). Böylece sayıca azalan, işlevleri bozulan aksonlar elektrofizyolojik olarak amplitüddeki azalmaya yol açmaktadır. Buna karşın, patolojide nörofilaman kaybının yada fonksiyon bozukluğunun temel mekanizma olamayacağını savunan

görüşlerde vardır (79). Bu görüşe göre nörofilamanlar oluşan diyabetik sürece direnci yada dayanıklılığı arttırıyor olabilir.

Bu çalışmada proksimal ve distal süre değerlerinde gözle görülür bir artış vardı ve bazı aylar için istatistiksel olarak anlamlıydı. Sonuçta diyabetik süreç içerisinde yanıt sürelerinde uzama göze çarpmaktaydı. Süre elektrofizyolojik olarak eş zamanlılığın bir göstergesidir. Hızlı ve yavaş ileten lifler arası farklılıktan oluşur. Bu nedenle farklı lif gruplarını farklı ölçüde etkileyen diyabetik nöropati gibi süreçlerde uzaması beklenir (56).

Hem distal hem de proksimal alan değerlerinde zaman içerisinde belirginleşen bir azalma söz konusuydu. Bu azalmayı atrofiye ya da gelişmiş olabilecek olası bir nöropatideki progresif sürece bağlamak mümkündür. Ancak 1. aydan itibaren belirgin olması atrofi olasılığını daha geri plana itmektedir. Alanın oluşumunda doğal olarak süre ve amplitüd rol oynamaktadır. Burada şu soru akla gelmektedir. Amplitüd azalıyor ancak süre de uzuyor o zaman niye alan değerlerinde düşme var? Bu soruya verilebilecek yanıt oluşturulan olası nöropati sürecinde amplitüdeki azalmanın daha ön planda olması olasılığıdır.

Proksimal ve distal kayıtlamayla elde edilen hız değerlerinde oldukça belirgin azalma gözlenmiştir. Hızda gözlenen düşüşün nedenleri literatürde sıkça tartışılmıştır. Çünkü DSP için ağırlıklı görüş DSP nin aksonal ağırlıklı bir nöropati olarak kabul edilmesi ve iskemi yada metabolik mekanizmalar ile gelişen uzunluğa bağımlı distal aksonal hasar ile açıklanması yönündedir (80). Hızdaki düşüşün daha çok myelinli liflerde ki aksonal kayba bağlı olduğunu (36,81) dolayısıyla aksonal kayba bağlı olarak açıklanabileceğini savunan görüşler oldukça çoğunluktadır. Bu nedenle hızdaki azalmanın DSPde daha geri planda olması beklenmelidir. Ne var ki birçok çalışmada hızda beklenenden farklı değişikliklerin saptanması ek bir immun – inflamatuvar demyelinizan sürecin de patogeneizde rol oynayabileceği şüphesini doğurmuştur (82,83). Sonra ki dönemde DSP de segmental demyelinizasyonun gösterilmesi ile hızdaki azalmanın Schwann hücrelerinin tutulumuna bağlı olabileceği görüşü kuvvet kazanmıştır (20,84,85). Demyelinizasyonun yanında metabolik değişiklikler ve yapısal bozukluklar (ör: paranodal iyon kanallarında),

aksooglyyal ayrışma hızdaki düşüşde rol oynayabilir (86,87). Pür aksonal hasarın en önemli örneği olan ALS(Amyotrofik Lateral Skleroz) de görülen amplitüde bağlı hızdaki azalma ile DSP deki süreci karşılaştıran bir çalışmada özellikle ağırlı DSP de hızdaki azalmanın amplitüdeki düşme ile açıklanamayacağını göstermiştir (88). Benzer şekilde diyabetik nöropatide amplitüd ve hız değerlerini analiz eden farklı çalışmalar da hızdaki azalmanın amplitüdeki düşüş ile açıklanamayacağını ortaya koymuştur (89,90). Bu nedenle yeni eğilim DSP yi aksonal + sekonder demyelinizan yerine aksonal – demyelinizan spektrumunun herhangi bir yerinde olabilecek bir nöropati olarak tanımlama yönündedir. Burada önemli bir nokta hızda görülecek anlamlı düşmelerin DSP ile birlikteliği sık gösterilmiş olan CIDP açısından klinik şüphe uyandırması gerekliliğidir (91,92). Bu birlikteliğin diyabetin sık görülen bir hastalık olması nedeni ile rastlantısal olabileceğini savunanlar olsa da kabul gören diyabette periferik sinir yapısında görülen değişikliklerin sinirin antijenik özelliğini arttırdığı yönündedir (91,92). Yine de literatürde hızdaki azalmanın farklı bir süreç eklenmeksizinde belirgin olabileceğini savunan çalışmalar da vardır . Bazı çalışmalarda iletimde belirgin azalma saptanır iken amplitüdeki düşüş o kadar belirgin olmamıştır (93,94). Bu sonuç Na/K/ATPaz aktivitesinin azalması, Na akümülyasyonu ve poliol yolu akmülyasyonu sonucu görülen metabolik bozukluğa bağlanmıştır (94). Ayrıca beklendiği üzere aksonal atrofi için zaman gerekir, bu nedenle deneysel modellerde hızda, amplitüden daha önce düşme saptanması mantıklı görünmektedir (79,95).

Tip 1 ve tip 2 diyabettki nöropati süreçlerinin olası farklılıklarını araştıran çalışmalarda tip 1 de aksonal ayrışmanın , atrofının ve nodal değişikliklerin, tip 2 de ise segmental demyelinizasyonun ve Wallerian dejenerasyonun daha belirgin olduğu gösterilmiştir (96,97). Sıçanlarda oluşturulan deneysel diyabet modeli de, ketoasidozun görülmemesi, insülin tedavisi verilmemesine karşın uzun süre sağkalımın gözlenmesi gibi özellikleri ile tip 2 DMe, adacık hücre yıkımı ile diyabet geliştirildiği için ise tip 1 e benzer karakter göstermektedir. Bu nedenle bazı sıçanlar için segmental demyelinizasyonun biraz daha ön planda olmasının şaşırtıcı olmayacağı düşünülebilir. Bizim çalışmamızda da hızda daha belirgin olmak üzere hem amplitüd hemde hız değerlerinde düşme saptanmıştı. Bu bilgiler ışığında bu durum çalışmamızda gelişmiş olabilecek bir nöropati sürecinde segmental

demyelinizasyonun daha ön planda olması, hiperglisemiye bağlı metabolik etkiler belirgin henüz aksonal atrofinin ön planda olmaması ve yukarıda belirtildiği gibi amplitüd değerlerinde görülen bireysel varyasyonlar nedeni ile amplitüd takibinin analiz amacı ile uygun olmaması ile açıklanabilir.

Proksimal kayıtlama için elde edilen proksimal latans değerlerinde zaman içerisinde anlamlı uzama saptanmasına karşın distal kayıtlama latans değerlerinde görülen uzama istatistiksel anlam kazanmamıştır. Bu bulgu aslında başlangıçta tutarsızmış gibi görünmesine karşın uyarı bölgeleri arası mesafenin hemen hemen aynı olduğu göz önüne alınır ise ve proksimal latansların bu bulgular eşliğinde distal latansa göre daha fazla uzadığı kabul edilirse aslında oldukça mantıklıdır, çünkü hız azalmıştır. Sinir lifinin myelinizasyonunu dolayısı ile iletim özelliğini bozduğu bilinen bir süreçte uyarının daha uzun mesafe katettiği proksimal latanslarda zamanın daha belirgin olması akla yatkın görünmektedir.

Yukarıda proksimal kayıtlamada latanslar için belirttiğimiz mantığa benzer şekilde distal kayıtlamada da proksimal latans değerleri distal latans değerlerinden daha çok etkilenmiştir. Ancak distal kayıtlamada, proksimal kayıtlamadan farklı olarak distal latans farkları da istatistiksel olarak anlamlıdır.

Distal kayıtlama ve proksimal kayıtlama latans değerleri bu istatistiksel analizler eşliğinde karşılaştırıldığında distal kayıtlama latansları proksimal kayıtlama latanslarına oranla daha belirgin uzama göstermiştir. Çalışmamızın çıkış noktalarından biri olan distal kayıtlama ile incelenen liflerin daha ince olduğu varsayımı ile bakılacak olursa, 7 aylık sıçanlarda gelişmiş olabilecek bu deneysel diyabetik nöropati sürecinin daha ince lifleri ve distali daha ağır tutma eğiliminde olduğu söylenebilir. Bu gelişen olası nöropatinin distalde ve nispeten daha küçük çaptaki liflerde daha belirgin olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilebilir ki bu bulguda literatür ile uyumludur (98,99). Kullandığımız kayıtlama yöntemi ile bu farkın farkın ortaya konulabilmesi mümkün olmuştur. Bu bulgu farklı çaptaki liflerin özelliklerini ölçmede yeterli olduğunu yukarıda tartıştığımız kayıtlama yöntemimizin, bu liflerde gelişen farklı nöropatik süreci ortaya koyabilmekte başarılı olduğunun bir göstergesidir.

Yukarıda belirtildiği gibi çalışmamızda deneysel diyabet gelişen sıçanlarda gözlenen ileti çalışması değişimleri, sıçanlarda diyabetik nöropati sürecinin gelişmesi ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda sıçanlarda bu kadar kısa sürede ileti çalışmasında anlamlı farklılıkların görülmesi bazı sorularıda beraberinde getirmektedir;

-Diyabetik nöropatinin bu kadar kısa süre içerisinde gelişmiş olması mümkün müdür? (insanlarda klinik olarak gözlediğimiz ve yıllar gerektiren sürecin aksine sıçanlarda aylar içerisinde nöropati gelişmesi olası mıdır?).

-Elektrofizyolojik olarak saptanan bu bulguları nöropati olarak tanımlamak doğru mudur? (hipergliseminin metabolik bir yansıması olabilir mi?).

Literatürde sıçanlar ile yapılmış deneysel diyabet çalışmalarında da aylar hatta haftalar içerisinde ileti çalışmalarında farklılık saptanmıştır. Bu çalışmalar ayrıntılı olarak gözden geçirildiğinde sıçanlarda ilk 7 gün içerisinde endonörijyal kan akımı ve iletim hızında azalmanın saptandığı (93,100), ortalama 2 ayda Na-K ATPaz aktivitesinde azalmanın (94), myelin hücre sayısı ve sinir lifi çapında azalmanın (101), büyüme ilişkili proteinleri kodlayan mRNA da azalmanın (71), nörofilamanlarda hiperfosforilasyonun (70) histopatolojik olarak gösterildiği çalışmalar vardır. Sıçanlarda erken dönemde nöropatik sürecin bu kadar belirgin olabilmesi, sıçanların cins özellikleri nedeniyle hiperglisemiye insanlardan farklı yanıt vermeleri , yaşam sürelerinin kısa olması nedeni ile aylar ile ifade edilen sürecin aslında insanlarda yıllara eşdeğer olabileceği gerçeği, yada deneysel olarak geliştirilen diyabetin oldukça şiddetli olması, hipergliseminin oldukça yüksek seviyelere ulaşması ile açıklanmaya çalışılabilir. Bu bilgiler doğrultusunda çalışmamızda, deneysel diyabet gelişen sıçanlarda saptanan sinir ileti özelliklerindeki değişimlerin, gelişmiş olabilecek bir nöropati sürecini yansıtıyor olması daha olası görünmektedir. Yinede histopatolojik kanıt olmadığı sürece bu durumun olası bir nöropati olarak adlandırılması daha doğru bir yaklaşım olabilir.

İster hiperglisemiye bağlı metabolik etkiler, ister geri dönüşümsüz atrofi ve dejenerasyon süreçleri ön planda olsun, saptadığımız ileti çalışması bulguları deneysel diyabete bağlı nöronal fonksiyonda bir bozukluğun göstergesidir. Bu

nedenle bu tablonun tanımlanmasında nöropati terimi kullanılabilir. Ayrıca yukarıda belirtildiği gibi farklı çalışmalarda benzer elektrofizyolojik bulguların histopatolojik korelasyonu gösterilmiştir.

C-4) Erişkin (7 aylık) diyabetik grup zamansal olarak 7 aylık kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Her iki grubun 3. ay proksimal kayıtlama değerleri arası fark ve distal kayıtlama değerleri arası fark anlamlıydı. Dikkat çeken nokta tüm analizlerde hız değerleri arası farkın belirgin olmasıdır. Amplitüdlere arası farklılık anlam kazanmamıştır. Bu bulgu literatürde de belirtilen amplitüd değerlerinin bireysel varyasyonunun yüksek olması nedeni ile istatistiksel analiz için uygun olmadığı (102) bilgisini destekler görünmektedir. Anlam kazanmamasına rağmen Distal kayıt proksimal latansda proksimal kayıt latans değerlerine göre daha belirgin olan fark, sürecin distalde daha belirgin olduğu varsayımını desteklemektedir.

C-5) Gruplar arası varyans farklılığını daha net ortaya koyabilmek için 7 ay STZ grubundaki sıçanların tek tek bireysel özellikleri incelendiğinde, tüm sıçanlarda diyabet ölçütü karşılanırken, 6 sıçanda ileti çalışmaları farklar gözlenirken, bir sıçanda ise ileti çalışmaları hiperglisemi ve diyabetik süreçten etkilenmemiştir.

C-6) İleti çalışmasında etkilenim saptanmayan sıçan ve kontrol grubundaki eşleniği çıkarılarak gruplar tekrar karşılaştırıldığında önceki analizde anlamsız bulunan distal kayıt proksimal latans, distal kayıt distal latans ve proksimal kayıt proksimal latans 3. ay değerleri arası farklar bu defa istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonuçlarda daha önce belirttiğimiz nöropatinin distalde daha ağır tutulum gösterdiği görüşünü destekler niteliktedir.

C-7) İleti çalışmaları değişim gözlenmeyen sıçanın maksimum glukoz değerinin guptaki diğer sıçanlardan düşük olması (311 mg /dL) ve 3. ayda belirgin olarak azalması (201 mg/dL), etkilenimin daha ağır olduğu 2 sıçanın ise en yüksek glukoz seviyelerine sahip olması (508 mg/dL, 477 mg/dL) dikkat çekicidir. Bu özellikler göz önüne alındığında gelişen olası nöropati sürecinin serum glukoz konsantrasyonu ile orantılı olabileceği sonucuna varılabilir. Ayrıca grup içi değerlendirilmede aylar içerisinde farkların daha da belirginleşmesi, yukarıda

belirtildiği gibi kontrol grubu ile aradaki farkların 3. ayda daha belirgin olması, gibi sonuçlarda bir araya getirilirse sürenin de olası nöropati sürecinin şiddeti üzerinde oldukça etkili olabileceği söylenebilir. Böylece geliştirdiğimiz deneysel diyabet modelinde ileti çalışmalarındaki etkilenimin şiddeti diyabet süresi ve hipergliseminin düzeyi ile orantılı göstermiştir. Bu bulgu literatür ile uyumludur (103,104). Ayrıca normoglisemi eğilimi görülen sıçanların bildirildiği çalışmalar (66,67,68) gözden geçirildiğinde bu çalışmalarda ayrıca normoglisemi eğilimi gözlenen bu sıçanlarda iletim hızı ve amplitüd değerlerinin de kontrol gruplarına yakın değerlerde seyrettikleri saptanmıştır. Morfometrik incelemelerde akson çapı ve myelin kalınlığı gibi parametrelerin bu grupta diyabetik gruptan daha yüksek kontrol grubundan daha az olduğu, akson sayısında ise diyabetik grup ile arada fark olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar ışığında metabolik disfonksiyon, demyelinizasyon, aksonal fonksiyon gibi parametrelerin normoglisemi eğilimi ile düzeldiği ancak atrofiye uğrayan liflerde geri dönüşümün olmadığı ileri sürülmüştür (68). Ayrıca sürece katkıda bulunan bir başka faktörün de hiperglisemi etkisinden kurtulan nöronların reinnervasyon gücünün artışı olabileceği belirtilmiştir.

7 aylık streptozotosin grubundaki bu analizler sonunda çalışma hedefleri gözden geçirildiğinde

- Deneysel diyabet gelişmiştir
- Gelişen hiperglisemi sürecinde zamansal olarak demyelinizasyon ve aksonopati geliştiğini düşündürür bulgular gözlenmiştir.
- İleti çalışmalarındaki değişimler distalde proksimale oranla daha belirgindir
- Nispeten daha ince çaplı olan lifler, süreçten daha fazla etkilenmiş görünmektedir
- Uyguladığımız kayıtlama yöntemi, farklı çaptaki liflerde gelişen etkilenimlerin özelliklerini ve farklılıklarını gösterebilme yönünde başarılı olmuştur
- İleti çalışmalarında saptanan değişim, hiperglisemi seviyesi ve süresi ile orantılı görünmektedir.

D-1) 1.5 ay STZ grubunun, 1.5 ay kontrol grubu ile 0. gün değerleri açısından karşılaştırıldığında grupların geçerli eşlenikte olduğu görüldü.

D-2) Çalışmanın ana amaçlarından birisi olan sıçanların diyabetik hale getirilmesinin gerçekleşip gerçekleşmediğini anlamak için grup içi kan glukozu değerlerinin zamansal incelenmesinde tüm sıçanlarda kan glukozunda artma gözlemlendi, 10. günde tüm grupta kan glukozu çalışma başında belirlenen diyabet ölçütü olan 300 mg/ dL değerinin üstünde idi. Bu grupta da 7 ay STZ grubuna benzer şekilde göze çarpan diğer bir nokta ise maksimum glukoz düzeyinin 10. günde olması idi. Sonraki zamanlarda glukoz seviyesinde hafif bir düşme dikkati çekmekteydi.

D-3) Yavru (1.5 aylık) grupta deneysel olarak oluşturulan diyabet modelinin zamana bağlı olarak grup içi parametrelerde yol açtığı değişiklikler incelendiğinde

Proksimal ve distal kayıtlamayla elde edilen amplitüd değerlerinde hafif bir azalma gözlenmiş, bu fark ilk ay için proksimalde anlam kazanmaya yakın değerlere ulaşırken distalde anlam kazanmıştır. Sonraki aylarda aradaki fark her iki parametre içinde anlam kazanmamıştır. Bu bulgu tüm aylar için belirgin ve anlamlı azalma gözlenen 7 aylık gruptan farklıdır. Bu farklılık çeşitli nedenlere bağlı olabilir gibi görünmektedir. Yavru sıçanlardaki olası nöropati sürecinde aksonal kayıp daha geri planda olabilir, amplitüd değerlerindeki değişkenlik ve sayıca azlık nedeni ile aradaki fark anlam kazanmıyor olabilir, aslında aksonal kayıp ve atrofi vardır ancak 1.5 ay kontrol grubunda aylar içerisinde amplitüdüdeki artış bilgisi ile birleştirildiğinde bir miktar karşılanıyor olabilir. Sonucunu en mantıklı açıklama gibi durmaktadır. Proksimalde anlam kazanmayan azalmanın distalde anlam kazanıyor olmasının bir anlamı olabilir mi? Bu soru için de farklı açıklamalar öne sürülebilir: aksonal kayıp daha ince olan distal liflerde daha belirgin olabilir, kaslar zaten daha küçük olduğu için distalde oluşabilecek bir atrofünün amplitüd değeri üzerine daha belirgin bir etkisi olabilir, distal amplitüd değerleri daha küçük olduğu için kaydedilen fark anlam kazanıyor olabilir.

Proksimal ve distal kayıtlamayla sağlanan sürelerde distalde daha belirgin uzama saptanmıştır. Süredeki bu uzama olası nöropati sürecinin doğası gereği farklı lifleri farklı oranlarda etkilemesine bağlı olabileceği gibi amplitüd değerlerinde de belirttiğimiz gibi nöropatik yıkım süreci ile gelişimsel yapım süreci gibi iki farklı

mekanizmanın birlikte işliyor olmasının belki de M yanıtını oluşturan lifler arası iletim farklılıklarını belirginleştirmesine bağlı olabilir. Distaldeki uzamanın proksimalden daha belirgin olması: değerler daha küçük olduğu için kayıtlanan farkın anlam kazanmasına, nöropatinin distalde daha belirgin olmasına bağlı olabilir.

Proksimal ve distal kayıtlama alan değerleri için aylar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç amplitüddeki azalmanın ve süredeki uzamanın alan değerleri üzerinde birbirinin eksikliğini tamamlamış olmasına bağlı olabilir.

Proksimal kayıtlama hız değeri ortalamasında azalma göze çarpmaktadır ve başlangıç değeri ile karşılaştırılmasında 1. ay için anlamlı sonuç saptanır iken 2. ve 3. aylar ile karşılaştırılmasında anlamlı olmayan ancak sınırda değerler saptanmıştır. Bu bulgular proksimal hız değerlerinde bir azalmanın olduğunu ancak istatistiksel açıdan 7. ay diyabette görülen azalma kadar anlam kazanmadığını göstermektedir. İki grup arasında neden böyle bir farklılık var? Bu soruya birkaç olası yanıt verilebilir: yavru sıçan diyabetik grubunda demyelinizasyon erişkinler kadar belirgin değildir, sayının az olması ve grup içi değerlerin varyans yüksekliği nedeni ile sonuç bu grupta anlamlı değildir, aslında demyelinizasyon vardır ancak yavru sıçanlar için kontrol grubunda gösterildiği gibi myelinizasyon süreci devam ettiği için bir miktar dengeleniyor olabilir. Bu açıklamalar içerisinde son ifade en mantıklısı gibi görünmektedir. Burada şöyle bir soru akla gelebilir; myelinizasyon henüz tam değilse ve süreç devam ediyorsa bu sürecin baltalanması durumunda kaybın daha belirgin olması gerekmez miydi? Bu soruya diyabetik polinöropatinin demyelinizan değil demyelinizan bir hastalık olması nedeni ile olasılıkla demyelinizasyon ve myelinizasyon süreçleri birlikte devam ediyor olabilir şeklinde bir yanıt verilebilir. Farkın ilk ay için anlam kazanır iken sonraki aylarda anlamını yitirmesi ilk ay içinde yapısal değil işlevsel bir nöropatinin ön planda olduğunu düşündürülebilir.

Distal kayıtlama hız ortalama değerlerinde proksimal hıza benzer şekilde azalma vardır ancak istatistiksel olarak daha çok anlam kazanmıştır. Bu durum yukarıda farklı bulgular nedeni ile defalarca vurguladığımız gelişmiş olması olası nöropati sürecinin distalde daha belirgin ve ağır olması görüşünü destekler niteliktedir.

Proksimal kayıtlamada elde edilen proksimal ve distal yanıt latanslarında belirgin uzama gözlenmiş ve bu fark istatistiksel anlam kazanmıştır. Demyelinizasyon sürecinde latans değerlerinde uzamanın beklediğimiz bir bulgu olduğunu söylemiştik ve bu görüş 7 ay STZ grubunda desteklenmişti. Ancak 7 ay STZ grubunda her iki kayıtlama bölgesi için de proksimal latans değerlerinde uzamanın distale göre daha belirgin olduğu saptanmış ve bu bulgu hızdaki düşme ile uyumlu olarak değerlendirilmişti. Bu grupta ise proksimal kayıtlama bölgesi için ayrı ayrı kaydedilen distal ve proksimal yanıtların latanslarında benzer uzama oranları gözlenmiştir. Bu farkın nedeni demyelinizasyon ile belirginleşen latans uzamasının yanında sıçan büyüdükçe ekstremitede gözlenen uzama nedeni ile distal latanslarda da uzamanın belirginleşmesi olabilir.

Distal kayıtlama ile ölçülen proksimal latans değerlerinde, distal latans değerlerine göre daha belirgin uzama gözlenmiştir ve istatistiksel olarak daha fazla anlam kazanmıştır. Bu durum hızdaki düşüş ile uyumludur ancak proksimal kayıtlama için söylediğimiz sıçanın ekstremitesindeki uzamaya bağlı olarak distal latanslarında uzaması görüşüne ters düşmektedir. Aynı sıçanın ekstremitesi proksimal için uzarken distal için böyle bir uzama yokmuş gibi görünmesi mantıksız durmaktadır. Ekstremitedeki uzamanın ayak intrinsek kaslarının kayıtladığı distal kayıtlama için gastroknemiusdan kayıtladığı proksimale oranla daha az farklılığa yol açması akla yatkındır, ayrıca distal için nöropatinin daha ağır olduğu varsayılır ise demyelinizasyonun bu fizyolojik etkinin önüne geçmesi olasıdır.

Bu bulgular gözden geçirildiğinde amplitüd ve hız değerlerinde 7 aylık sıçan grubunda oldukça anlamlı olan farkların bu grupta daha az anlamlı çıkması dikkat çekicidir.

D-4) Yavru diyabetik grup, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 3. ayda, grupların proksimal kayıtlama hız değerleri, distal kayıtlama hız değerleri ve distal kayıt proksimal latans değerleri arasında anlamlı fark gözlenmiştir, diğer parametrelerde gözlenen farklar istatistiki anlam kazanmamıştır.

Daha önce de belirttiğimiz gibi deneysel çalışmalardaki zorluklara karşın hız değerleri belirgin farklılık göstermektedir. Distal kayıt proksimal latansda daha belirgin olan fark patolojik sürecin distalde daha belirgin gerçekleştiği varsayımını desteklemektedir.

D-5) 1.5 ay STZ grubundaki sıçanların tek tek bireysel özellikleri incelendiğinde tüm sıçanlarda diyabet ölçütü karşılanırken, 2 sıçanda ileti çalışmaları hiperglisemi ve diyabetik süreçten etkilenmemiştir.

D-6) 1.5 ay STZ grubunda diyabetik süreçten etkilenmemiş görünen 1. ve 3. sıçanın değerleri ile kontrol grubundaki eşlenikleri olan 1. ve 3. sıçanın değerleri çıkarıldıktan sonra her iki grup, beşer sıçan üzerinden, istatistiksel olarak anlam kazanmaya yakın çıkan değerler açısından tekrar karşılaştırıldı. Önceki karşılaştırmada anlamsız olan proksimal kayıt ve distal kayıt amplitüd, 3. ay değerleri arasındaki farklar bu karşılaştırmada istatistiksel olarak anlam kazandı.

D-7) Yavru (1.5 aylık) grupta da erişkin gruba benzer şekilde sinir ileti çalışmaları, diyabetik süreçten etkilenmeyen 2 sıçanın maksimum glukoz değerinin guptaki diğer sıçanlardan düşük olması ve 3. ayda belirgin olarak azalması dikkat çekicidir. Bu bulgular, yavru sıçanlarda gelişen olası diyabetik nöropati sürecinin de hiperglisemi süresi ve şiddetinden erişkinlere benzer şekilde etkilendiğinin bir göstergesidir.

Yavru (1.5 aylık) STZ grubu için çalışma hedefleri gözden geçirilirse

- Deneysel diyabet gelişmiştir
- İleti çalışmalarında demyelinizasyonu ve aksonal dejenerasyonu düşündürür bulgular saptanmıştır.
- Gelişen olası nöropati süreci, distalde proksimale oranla daha belirgindir, görece daha ince çaplı olan lifler bu süreçten daha çok etkilenmiş görünmektedir.
- Uyguladığımız kayıtlama yöntemi farklı çaptaki liflerde gelişebilecek bir nöropatinin özelliklerini ve farklılıklarını göstermede geçerlidir.
- İleti çalışmalarında gözlenen etkilenimin şiddeti hiperglisemi ile orantılıdır

D-8) Yavru ve erişkin sıçanlarda deneysel diyabete bağlı gelişen ileti özelliklerindeki değişim sürecinin olası farklılıkları gösterebilmek amacı ile streptozotosin ile deneysel diyabet geliştirilen 1.5 aylık ve 7 aylık sıçan grupları aralarında karşılaştırıldı.

Her iki grubun 0. gün için, proksimal kayıtlama ile elde edilen hız değerleri arasında ve distal kayıtlama ile elde edilen hız değerleri arasında anlamlı fark vardı (1.5 ay grubunda değerler daha düşük). Bu fark aylar içerisinde anlamını yitirmektedir. Bu bulgu kontrol gruplarının hız değerlerinin kıyaslanması ile saptanmış olana benzerdir. Kontrol grubunda yavru sıçanların iletim hızlarında zamanla görülen artış, değerlerin 3. ayda erişkin değerlerine yaklaşmasına yol açmıştır. Bu kontrol grubu için doğal karşılanabilir ancak diyabetik grupta bu değerlerin aylar içerisinde birbirine yaklaşması ancak 2 şekilde açıklanabilir: ya erişkin grupta görülen demyelinizasyon daha ağır olmalı, yada yavru sıçanlarda olası nöropatik süreçte demyelinizasyonun rolü daha geri planda olmalıdır.

Proksimal ve distal kayıtlama amplitüd değerleri arasında aylar içerisinde giderek azalan bir fark göze çarpmaktadır. Amplitüd değerleri arasındaki farkın giderek azalması bu açıdan kontrol grupları arası kıyaslamaya benzerdir. Kontrol grubundaki bulgu doğal karşılanabilir. Diyabetik gruplar arası böyle bir ilişkinin olması ancak yavru ve erişkin diyabetik gruplarda olası nöropati sürecinde aksonal dejenerasyonun yavrulara göre erişkinlerde daha ön planda olması ile açıklanabilir.

Bu iki grubun analizi ile diyabetik süreçten yavru ve erişkin sıçanların etkilenme biçimleri arasında önemli bir farklılık olup olmadığının gösterilmesi amaçlanmıştır. Ancak burada bazı zorluklar vardı:

-Her iki grubun kontrol grupları arası analizler 0. gün değerlerinin farklı olduğunu göstermekteydi

-7 ay kontrol grubunun değerleri aylar arasında anlamlı fark göstermezken, 1.5 ay kontrol grubunda bazı değerlerde gelişimin devam etmesine paralel olarak aylar arasında anlam kazanan farklılıklar gözlenmekteydi.

Bu özellikler göz önüne alındığında her iki STZ grubu arası yapılacak bir analizde bulunacak sonuçların ne kadarının her iki grup diyabet sürecinin etkilerine, ne kadarının ise grup içi zamansal ve bireysel(yaş gibi) özelliklere bağlı olabileceğini öngörebilmek olanaksızdır. Bu zorlukların aşılabilmesi için diyabetik grupların kendi kontrol grupları ile olan farkları hesaplandı ve bu değişim açısından birbiri ile karşılaştırıldı

Bu amaçla öncelikle 1-2 grup(7 aylık kontrol ve STZ) ve 3-4 grup(1.5 aylık kontrol ve STZ) verileri arası sayısal farklar 0. gün, 1 ay,2. ay ve 3. ay için hesaplandı. Her iki grupta bu farkların analizinde hiçbir veri için anlamlı sonuç saptanmamıştır. Bu bulgu hem yavru hemde erişkin sıçanlarda STZ nin periferik sinir üzerine etkilerinin hemen hemen benzer şekilde geliştiğinin bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

Son olarak tüm gruptaki veriler gözden geçirildiğinde, distal kayıtlama ve proksimal kayıtlama hız değerleri arasında proksimal kayıt değerlerinin daha büyük olması biçiminde anlamlı fark olması, çalışma başında hedeflenen, farklı çaptaki liflerin uyguladığımız yöntem ile kayıtlanabilirliğini kanıtlamaktadır. Distal kayıtlama ile elde edilen değerlerde yukarıda defalarca belirtildiği gibi nöropatinin distalde daha ağır olabileceğini düşündürecek sonuçların saptanması, gelişen nöropatinin distalde ve nispeten daha küçük çaptaki liflerde daha belirgin olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilebilir ki bu bulguda literatür ile uyumludur (98,99). Hatta literatürde diyabet kliniği gelişmeden önce bile C tipi lif değişikliklerinin saptanabileceği bildirilmiştir (99). Ancak literatürde daha küçük çaplı liflerin gösterilmesi amacı ile daha çok epidermal biopsi gibi farklı yöntemler kullanılmıştır (98,99). Bu yöntem elbetteki farklı türdeki lifleri gösterdiği için daha anlamlı ve sonuçları daha çarpıcıdır. Ancak sonuçların benzer olması nedeni ile günlük uygulama açısından daha pratik olan yöntemimiz farklı çaptaki lifleri tutulum özelliklerinin araştırılması açısından bir ön tarama alternatifi olarak düşünülebilir.

VI-SONUÇ

Çalışmanın hedefleri tek tek gözden geçirilecek olursa:

Sıçanlarda sinir iletim çalışmaları için net referans değerlerden söz edilemese bile laboratuara özel referans aralıklar oluşturulabilir ancak bunun için oldukça sayıda sıçanın incelendiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır

Distal ve proksimal kayıtlama yöntemleri ile elde edilen hız değerleri arasındaki farkın anlamlı olması, bu iki bölgeye giden sinir lifleri arasındaki çap farkının bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Bu bulgu bu kayıtlama yönteminin aynı periferik sinirin farklı kas grubuna giden farklı çaptaki lifleri arasındaki iletim farklılıklarını saptamak açısından geçerli olduğunu gösterir.

Yavru sıçanlarda 4-5 aya kadar gözlenen iletim hızı ve amplitüd değerlerindeki artış, aksonal gelişim, periferik organizasyon ve myelinizasyon sürecinin devam ettiğinin bir göstergesi olabilir. Hızdaki artış benzer yaştaki sıçanlar için literatür ile uyumludur.

Streptozotosin uygulanan her iki grupta tüm sıçanlarda diyabet gelişmiştir. Gözlenen hiperglisemi 10. günde maksimum değerde olup aylar içerisinde azalma eğilimindedir. Bu nedenle deneysel sıçan modelinde diyabetin kontrolü için 10. günde ölçüm yapılmasının daha uygun olacağı söylenebilir. Zaman içerisinde gözlenen normoglisemi eğilimi bazı sıçanlarda belirgindir. Bu bulgu literatür ile uyumludur ve kalan pankreas ada hücrelerinin fonksiyonlarının artmasının bir sonucu olabilir.

Yavru ve erişkin sıçanlarda STZ ile gelişen hiperglisemi seviyeleri benzerdir

Hipergliseminin gruplar üzerine olan etkisi incelendiğinde her iki grupta da gelişen olası bir nöropatiyi yansıtan, genel olarak aksonal yıkım ve demyelinizan karakteri düşündürülen ileti çalışması bulguları saptanmıştır. Gruplarda ileti çalışmaları hiperglisemik süreçten etkilenmeyen sıçanların verileri çıkarılarak tekrar

incelendiğinde bu bulgu daha belirgindir. Erişkin sıçan grubunda grup içi analizde belirgin olan farklar yavru grubunda kontrol grubu ile kıyaslamada belirgindir. Bu nedenle yavru sıçanlarda yapılacak çalışmalarda, henüz devam eden gelişim sürecinin, sonuçlar üzerine olan etkisini ortadan kaldırmak için kontrol grubu ile analiz daha kullanışlı olabilir.

Tüm analizler gözden geçirildiğinde, deneysel elektrofizyolojik çalışmalarda, hız değerlerinin takibi oldukça kullanışlıdır. Amplitüd, süre, alan ve latans değerlerinin bireysel analizi oldukça değerlidir, ancak bireyler arası çeşitlilik nedeni ile gruplararası takipte kullanılabilirliği daha azdır.

Gelişen olası nöropatinin şiddeti, hiperglisemi süresi ve şiddeti ile orantılı bulunmuştur. Bu bulgu literatür ile uyumludur.

Her iki grup sıçanın diyabetik süreçten etkilenmeleri açısından aralarında elektrofizyolojik olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgu her iki yaş grubu içinde sürecin benzer işlediğinin bir göstergesi olabilir ancak bu konuda özellikle morfometrik incelemeleri de içeren ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Gelişen olası nöropati distalde ve daha küçük çaptaki liflerde daha belirgin olma eğilimindedir ki bu bulgu literatür ile uyumludur.

Uyguladığımız kayıtlama yöntemi, nöropati gibi süreçlerde, distal-proksimal bölgeleri ve farklı çaptaki liflerin tutulum özelliklerini göstermede başarılı olmuştur. Bu nedenle, bu özelliklerin gösterilebilmesini sağlayan yöntemimiz daha küçük çaptaki liflerin değerlendirilebilmesi için uygulanan protokollere alternatif bir ön tarama testi olarak önerilebilir.

VII-ÖZET

Diyabetik Sıçanlarda Aynı Periferik Sinir İçerisindeki Farklı Çaplardaki Liflerin İletim Parametrelerinin İncelenmesi

Dr. Çağdaş Erdoğan

Distal simetrik polinöropati diyabette en sık görülen nöropati tipidir. Farklı çaptaki lifleri farklı oranlarda tutabildiği için, geniş bir klinik ve elektrofizyolojik spektrum görülebilir. Bu durum tanısal bazı güçlüklerle neden olur. Rutin ileti çalışmaları ile DSP saptanamayabilir. Tüm çaptaki lifleri ayrı ayrı inceleyen yöntemler, maliyetleri ve uzun zaman gereksinimleri nedeniyle rutin pratik için uygun değildir.

Aynı periferik sinir içerisinde birlikte seyreden ancak farklı kaslara giden sinir liflerinin çapları, uyardıkları kasın büyüklüğüne bağlıdır. Bu durumda aynı uyarı bölgeleri arasında uyarılan tek bir sinirden farklı kaslarda kayıt alınır ise farklı sinir liflerin ileti özellikleri gösterilebilir.

Yaşamın erken dönemlerine myelinizasyon henüz tamamlanmamıştır. Bu nedenle farklı yaş gruplarında nöropati süreci farklı olabilir.

Çalışmamızın amaçları,

- Kullandığımız proksimal-distal kayıtlama yöntemi ile, farklı çaptaki liflerin, ileti özelliklerinin gösterilebilirliğinin araştırılması,
- Farklı yaş gruplarında diyabetik nöropati sürecinin özelliklerinin incelenmesi ve birbiri ile kıyaslanması,
- Hiperglisemi şiddeti ve süresinin nöropati süreci üzerine etkilerinin gösterilmesi olarak belirlenmiştir.
- Ayrıca gelişen nöropatinin distal-proksimal ve küçük lif-büyük lif tutulum özelliklerinin ortaya konmasında, farklı çaptaki liflerin kayıtlanabilmesi amacı ile geliştirdiğimiz yöntemin yeterliliği ve kullanılabilirliği araştırılmıştır.

Bu amaçla, yavru ve erişkin 2 farklı rat grubu kontrol ve diyabetik olarak ayrılmıştır. Diyabet intraperitoneal uygulanan streptozotocin ile sağlanmıştır. Farklı çaptaki liflerin ileti özelliklerinin gösterilebilmesi amacı ile siyatik sinir siyatik çukur ve popliteal fossadan uyarılmıştır, gastroknemius(proksimal) ve ayak intrensek kaslarından(distal) kayıt alınmıştır. Her kayıtlama bölgesi için amplitüd, süre, latans alan ve iletim hızı değerleri ölçüldü.

Distal ve proksimal kayıtlama bölgelerinde ölçülen hız değerleri arasındaki anlamlı fark, bu iki bölge arasındaki lif çap farkının bir göstergesidir. Bu bulgu kullandığımız kayıtlama yönteminin aynı periferik sinirin farklı çaptaki liflerini kayıtlamadaki etkinliğini gösterir.

Yavru sıçanlarda iletim hızlarında ve amplitüdlere gözlenen artış, bu yaş grubu için aksonal gelişim ve myelinizasyon sürecinin bir göstergesidir.

Streptozotosin uygulanan tüm sıçanlarda deneysel diyabet gelişmiştir. Yavru ve erişkin sıçanlarda STZ ile gelişen hiperglisemi seviyeleri benzerdir.

Her iki grupta ileti çalışmalarında aksonal ve demyelinizan tutulumu düşündürülen bir süreç gözlenmiştir. Bu sürecin şiddeti, hiperglisemi süresi ve şiddeti ile orantılıdır.

Bu olası nöropatik süreç distalde ve daha küçük çaptaki liflerde daha belirgindir. Kullandığımız kayıtlama yöntemi, nöropati sürecinin bu özelliklerinin gösterilebilmesinde başarılı olmuştur.

Her iki diyabetik grup arasında anlamlı elektrofizyolojik farklılık saptanmamıştır. Bu bulgu her iki yaş grubu içinde sürecin benzer işlediğinin bir göstergesi olabilir.

VIII-SUMMARY

Evaluating The Conduction Parameters Of Different Diametered Fibers In The Same Peripheral Nerve, In Diabetic Rats.

Dr. Çağdaş Erdoğan

Distal symmetric polyneuropathy is the most common type of neuropathy in diabetes. Because different diametered nerve fibers can be involved in different ratios, a wide range of clinical and electrophysiological spectrum could be seen. DSP may not be detected in routine conduction studies. The methods that investigate different diametered fibers separately are not proper for routine practice because of their costs and the long time they needed.

The diameter of the nerve fibers, that are in the same peripheral nerve but goes to different muscles, depend on the size of muscles they innervate. So when a nerve is stimulated between the same stimulation sites, if the recordings are taken from different muscles, the conduction properties of different nerve fibers should be demonstrated.

The myelination is not completed in early life. So, neuropathy developed in different age groups may have different processes.

The aims of this study are, to investigate

- The demonstrability of the conduction properties of different diametered fibers with the proximal – distal recording method we used,
- Properties of the neuropathic process in different age groups and to compare them,
- The effects of the duration and level of hyperglycemia on the neuropathic process
- And moreover, to find out the usability and the capability of the recording method we used on measuring the distal-proximal and the small fiber-large fiber involvement characteristics of the neuropathy developed.

With this purpose two different rat groups of young and adult were separated into control and diabetic groups. Diabetes was induced by the intraperitoneal

administration of streptozotocine. To show the conduction properties of different diametered fibers siatic nerve was stimulated from the siatic notch and popliteal fossa and recordings was taken from gastrocnemius(proximal) and the intrinsec foot muscles(distal). Amplitude, duration time, latency, area and conduction velocity was recorded for each recording sites.

The significant difference between the conduction velocity parameters measured from the distal and proximal recording sites, is an indication of the difference of the diameters of nerve fibers for this recording sites. This data demonstrate the effectiveness of the recording method we used on recording different nerve fibers of the same peripheric nerve.

The increasment seen in the conduction velocities and amplitudes of the young rats may be an indication of the axonal development and myelinization process for this age group.

All of the rats, which were administrated STZ, developed experimental diabetes. The hyperglycemia levels were similar in the young and adult rat groups.

In nerve conduction studies, the characteristics of an axonal and demyelinating involvement was seen in both goupes. The degree of the involvement was depended to the duration and level of hyperglycemia.

The probable neuropathic process was more significant in the distal segments and in the smaller diametered fibers. The recording method we used had succeded to show these properties of this neuropathic process.

There were no significant electrophysiological differences between two diabetic groups. This data should be an indicator of the similar process in different ages.

IX-KAYNAKLAR

- 1-Netter FH(çeviri editörü Emre M).The Netter collection of medical illustrations, cilt 1 sinir sistemi.İstanbul: Güneş Kitabevi, 2007.
- 2-Wuerker RB, McPhedran AM, Henneman E.Properties of motor units in a heterogeneous pale muscle(gastrocnemius) of the cat.J Neurophysiol 1965; 28: 85-99.
- 3-Henneman E, Olson CB.Relations between structure and function in the design of skeletal muscles.J Neurophysiol 1965; 28:581-598.
- 4-Yılmaz L, Bodur H. Periferik sinirlerin anatomi ve fizyolojisi. Akyüz G(editör), Elektrodiagnostik, içerisinde.Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:33-61.
- 5-Yıldırım M.Klinik Nöroanatomi.İstanbul: Güneş Kitabevi, 2000.
- 6-Arıncı K, Elhan A.Anatomi.Ankara: Güneş Kitabevi, 1995.
- 7-Greene EC.Transactions of the American Philosophical Society volume XXVII, Anatomy of the rat.New York: Hafner Publishing Company, 1963.
- 8-McPhedran AM, Wuerker RB, Henneman E.Properties of motor units in a homogeneous pale muscle(soleus) of the cat.J. Neurophysiol 1965; 28: 71-84.
- 9-Hursh JB.Conduction velocity and diameter of nerve fibers.Amer J Physiol 1939; 127: 131-139.
- 10-Özaras N. Sinir ve kasın elektriksel özellikleri.Akyüz G(editör), Elektrodiagnostik, içerisinde.Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:9-13.

- 11-Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. International criteria for the diagnosis of diabetes and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1985 Nov-Dec;8(6):562-7.
- 12-American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997 Jul; 20(7):1183-97.
- 13-National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039-57.
- 14-Zimmer P, Dowse G, Finch C, Serjeantson S, King H. The epidemiology and natural history of NIDDM lessons from South Pacific. *Diabetes Metabo Rev* 1990 Mar;6(2):91-124.
- 15-Zimmer P, Taft P, Guinea A, Guthrie W, Thoma K. The high prevalence of Diabetes mellitus on a central Pacific Island. *Diabetologia* 1977 Apr;13(2):111-5.
- 16-Eisenbarth GS. Type 1 diabetes mellitus; a chronic autoimmune disease. *N Eng J Med* 1986 May 22;314(21):1360-8.
- 17-Efendic S, Östenson CG. Hormonal response and future treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM). *J Inter Med* 1993 Aug; 234(2):127-38.
- 18-Thomas PK. Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997 Sep; 46 Suppl 2:S54-7.
- 19-American Diabetes Association, American Academy of Neurology. Consensus Statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1988 Jul-Aug; 11(7):592-7.
- 20-Brown MJ, Asbury AK. Diabetic Neuropathy. *Ann Neurol* 1984; 15:2-12.

- 21-Watkins PJ.The natural history of the diabetic neuropathies.QJ Med 1990; 77: 1209-18.
- 22-Longstreth GF.Diabetic thoracic polyradiculopathy: ten patients with abdominal pain.Am J Gastroenterol 1997 Mar; 92(3):502-5.
- 23-The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of diabetic neuropathy.Ann Intern Med 1995 Apr 15; 122(8):561-8.
- 24-Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM, Fuller JH, Plater M, Ionescu-Tirgoviste C, Nuber A, Poza G, Ward JD.Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study.Diabetologia 1996 Nov; 39(11):1377-84.
- 25-Cabezas-Cerrato J.The prevalence of clinical diabetic polyneuropathy in Spain: a study in primary care and hospital clinic groups.Neuropathy Spanish Study Group of the Spanish Diabetes Society (SDS).Diabetologia 1998 Nov; 41(11):1263-9.
- 26-Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, Wilson DM, O'Brien PC, Melton LJ, Service FJ.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 1993Apr; 43(4):817-24.
- 27-Neil HA, Thompson AV, John S, McCarthy ST, Mann JI.Diabetic autonomic neuropathy: the prevalence of impaired heart rate variability in a geographically defined population.Diabet Med 1989 Jan-Feb; 6(1):20-4.
- 28-Ziegler D, Gries FA, Mühlen H, Rathmann W, Spüler M, Lessmann F. Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral

diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacan Multicenter Study Group. *Diabetes Metab* 1993; 19(1 Pt 2):143-51.

29-Fedele D, Coscelli C, Santeusano F, Bortolotti A, Chatenoud L, Colli E, Landoni M, Parazzini F. Erectile dysfunction in diabetic subjects in Italy. Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile nei Diabetici. *Diabetes Care* 1998 Nov; 21(11):1973-7

30-Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH, Stensel V, Forsberg RC, Smith DG. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. Results of the Seattle Prospective Diabetic Foot Study. *Diabetes Care* 1997 Jul; 20(7):1162-7.

31-UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998 Sep 12; 352(9131):837-53.

32-Young MJ, Breddy JL, Veves A, Boulton AJ. The prediction of diabetic neuropathic foot ulceration using vibration perception thresholds. A prospective study. *Diabetes Care* 1994 Jun; 17(6):557-60.

33-Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995 Jul 13; 333(2):89-94.

34-Töyry JP, Niskanen LK, Mäntysaari MJ, Länsimies EA, Uusitupa MI. Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes* 1996 Mar; 45(3):308-15.

35-Vague P, Dufayet D, Coste T, Moriscot C, Jannot MF, Raccach D. Association of diabetic neuropathy with Na/K ATPase gene polymorphism. *Diabetologia* 1997 May; 40(5):506-11.

- 36-Behse F, Buchthal F, Carlsen F.Nerve biopsy and conduction studies in diabetic neuropathy.*J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977 Nov; 40(11):1072-82
- 37-Said G, Slama G, Selva J.Progressive centripetal degeneration of axons in small fibre diabetic polyneuropathy.*Brain* 1983 Dec; 106(Pt 4):791-807.
- 38-Bischoff A.Morphology of diabetic neuropathy.*Horm Metab Res Suppl* 1980; 9:18-28.
- 39-Malik RA, Newrick PG, Sharma AK, Jennings A, Ah-See AK, Mayhew TM, Jakubowski J, Boulton AJ, Ward JD.Microangiopathy in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and the severity of neuropathy.*Diabetologia* 1989 Feb; 32(2):92-102.
- 40-Giannini C, Dyck PJ.Ultrastructural morphometric abnormalities of sural nerve endoneurial microvessels in diabetes mellitus.*Ann Neurol* 1994 Sep; 36(3):408-15
- 41-Beggs J, Johnson PC, Olafsen A, Watkins CJ.Innervation of the vasa nervorum: changes in human diabetics.*J Neuropathol Exp Neurol* 1992 Nov; 51(6):612-29
- 42-Bradley JL, King RH, Muddle JR, Thomas PK.The extracellular matrix of peripheral nerve in diabetic polyneuropathy.*Acta Neuropathol (Berl)* 2000 May; 99(5):539-46.
- 43-Dyck PJ, Sherman WR, Hallcher LM, Service FJ, O'Brien PC, Grina LA, Palumbo PJ, Swanson CJ.Human diabetic endoneurial sorbitol, fructose, and myo-inositol related to sural nerve morphometry.*Ann Neurol* 1980 Dec; 8(6):590-6.
- 44-Smith BE, Dyck PJ.Subclinical histopathological changes in the oculomotor nerve in diabetes mellitus.*Ann Neurol* 1992 Sep; 32(3):376-85.

- 45-Dyck PJ, Norell JE, Dyck PJ. Microvasculitis and ischemia in diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Neurology* 1999 Dec 10; 53(9):2113-21.
- 46-Schmidt RE, Plurad SB, Parvin CA, Roth KA. Effect of diabetes and aging on human sympathetic autonomic ganglia. *Am J Pathol* 1993 Jul; 143(1):143-53.
- 47-Stevens MJ, Lattimer SA, Kamijo M, Van Huysen C, Sima AA, Greene DA. Osmotically-induced nerve taurine depletion and the compatible osmolyte hypothesis in experimental diabetic neuropathy in the rat. *Diabetologia* 1993 Jul; 36(7):608-14.
- 48-Mayer JH, Tomlinson DR. Prevention of defects of axonal transport and nerve conduction velocity by oral administration of myo-inositol or an aldose reductase inhibitor in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1983 Nov; 25(5):433-8.
- 49-Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Recognition and uptake of human diabetic peripheral nerve myelin by macrophages. *Diabetes* 1985 Jun; 34(6):553-7.
- 50-Yagihashi S, Kamijo M, Watanabe K. Reduced myelinated fiber size correlates with loss of axonal neurofilaments in peripheral nerve of chronically streptozotocin diabetic rats. *Am J Pathol* 1990 Jun; 136(6):1365-73.
- 51-The 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 Sep 30; 329(14):977-86.
- 52-UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998 Sep 12; 352(9131):854-65.

- 53-Boulton AJ, Drury J, Clarke B, Ward JD. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1982 Jul-Aug; 5(4):386-90.
- 54-Krolewski AS, Laffel LM, Krolewski M, Quinn M, Warram JH. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995 May 11; 332(19):1251-5.
- 55-Ertekin C. Sentral ve periferik EMG anatomi- fizyoloji- klinik. İzmir: Meta Basım, 2006.
- 56-Preston DE, Shapiro BE. *Electromyography and Neuromuscular Disorders Clinical-Electrophysiologic Correlations* 1998: 25-27.
- 57-Ofluoğlu D. Sinir iletim çalışmaları. Akyüz G(editör). *Elektrodiagnoz, içerisinde.* Ankara: Güneş Kitabevi, 2003:63-84..
- 58-Oh JD. *Clinical Electromyography Nerve Conduction Studies* second edition. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993
- 59-Ozden H, Kabay B, Guven G, Acikalin MF, Erbis H, Alatas O. Interleukin-10 gene transfection of donor pancreas grafts protects against rejection after heterotopic pancreas transplantation in a rat model. *Eur Surg Res* 2005 Jul-Aug; 37(4):220-7.
- 60-Nolan MS, Lindsey NJ, Savas CP, Herold A, Beck S, Slater DN, Fox M. Pancreatic transplantation in the rat. Long-term study following different methods of management of exocrine drainage. *Transplantation* 1983 Jul; 36(1):26-33.
- 61-Paulson PE, Wiley JW, Morrow TJ. Concurrent activation of the somatosensory forebrain and deactivation of periaqueductal gray associated with diabetes-induced neuropathic pain. *Exp Neurol* 2007 Dec; 208(2):305-13.

- 62- Awad AS. Role of AT1 receptors in permeability of the blood-brain barrier in diabetic hypertensive rats. *Vascul Pharmacol* 2006 Sep; 45(3):141-7.
- 63- Oguzhanoglu A, Erdogan C, Tabak E, Cenikli U. Comparison of conduction velocities of nerve fibers to smaller and larger muscles. *International Journal of Neuroscience* (yayın aşamasında).
- 64- Hendriksen PH, Oey PL, Wieneke GH, van Huffelen AC, Gispen WH. Hypoxic neuropathy versus diabetic neuropathy. An electrophysiological study in rats. *J Neurol Sci* 1992 Jul; 110(1-2):99-106.
- 65- Stanley EF. Sensory and motor nerve conduction velocities and the latency of the H reflex during growth of the rat. *Exp Neurol* 1981 Mar; 71(3):497-506.
- 66- Li Z, Karlsson FA, Sandler S. Islet loss and alpha cell expansion in type 1 diabetes induced by multiple low-dose streptozotocin administration in mice. *J Endocrinol* 2000 Apr; 165(1):93-9.
- 67- George M, Ayuso E, Casellas A, Costa C, Devedjian JC, Bosch F. Beta cell expression of IGF-I leads to recovery from type 1 diabetes. *J Clin Invest* 2002 May; 109(9):1153-63.
- 68- Kennedy JM, Zochodne DW. Experimental diabetic neuropathy with spontaneous recovery: is there irreparable damage? *Diabetes* 2005 Mar; 54(3):830-7.
- 69- Medori R, Autilio-Gambetti L, Jenich H, Gambetti P. Changes in axon size and slow axonal transport are related in experimental diabetic neuropathy. *Neurology* 1988 Apr; 38(4):597-601.
- 70- Fernyhough P, Gallagher A, Averill SA, Priestley JV, Hounsom L, Patel J, Tomlinson DR. Aberrant neurofilament phosphorylation in sensory neurons of rats with diabetic neuropathy. *Diabetes* 1999 Apr; 48(4):881-9.

- 71- Mohiuddin L, Fernyhough P, Tomlinson DR.Reduced levels of mRNA encoding endoskeletal and growth-associated proteins in sensory ganglia in experimental diabetes.Diabetes 1995 Jan; 44(1):25-30.
- 72- Ebendal T.Function and evolution in the NGF family and its receptors.J Neurosci Res 1992 Aug; 32(4):461-70.
- 73- Ernfors P, Lee KF, Kucera J, Jaenisch R.Lack of neurotrophin-3 leads to deficiencies in the peripheral nervous system and loss of limb proprioceptive afferents.Cell 1994 May 20; 77(4):503-12.
- 74- Ishii DN.Implication of insulin-like growth factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy.Brain Res Rev 1995 Jan; 20(1):47-67.
- 75- Brewster WJ, Fernyhough P, Diemel LT, Mohiuddin L, Tomlinson DR.Diabetic neuropathy, nerve growth factor and other neurotrophic factors.Trends Neurosci 1994 Aug; 17(8):321-5.
- 76- Tomlinson DR, Fernyhough P, Diemel LT.Role of neurotrophins in diabetic neuropathy and treatment with nerve growth factors.Diabetes 1997 Sep; 46 Suppl 2:S43-9.
- 77- Crosby SR, Tsigos C, Anderton CD, Gordon C, Young RJ, White A.Elevated plasma insulin-like growth factor binding protein-1 levels in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with peripheral neuropathy.Diabetologia 1992 Sep; 35(9):868-72.
- 78- Scott JN, Clark AW, Zochodne DW.Neurofilament and tubulin gene expression in progressive experimental diabetes: failure of synthesis and export by sensory neurons.Brain 1999 Nov; 122 (Pt 11):2109-18.

- 79- Zochodne DW, Sun HS, Cheng C, Eyer J. Accelerated diabetic neuropathy in axons without neurofilaments. *Brain* 2004 Oct; 127(Pt 10):2193-200.
- 80- Dyck PJ. New understanding and treatment of diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992 May 7; 326(19):1287-8.
- 81- Veves A, Malik RA, Lye RH, Masson EA, Sharma AK, Schady W, Boulton AJ. The relationship between sural nerve morphometric findings and measures of peripheral nerve function in mild diabetic neuropathy. *Diabet Med* 1991 Dec; 8(10):917-21.
- 82- Said G, Goulon-Goeau C, Lacroix C, Moulouguet A. Nerve biopsy findings in different patterns of proximal diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1994 May; 35(5):559-69.
- 83- Younger DS, Rosoklija G, Hays AP, Trojaborg W, Latov N. Diabetic peripheral neuropathy: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of sural nerve biopsies. *Muscle Nerve* 1996 Jun; 19(6):722-7.
- 84- King RH, Llewelyn JG, Thomas PK, Gilbey SG, Watkins PJ. Diabetic neuropathy: abnormalities of Schwann cell and perineurial basal laminae. Implications for diabetic vasculopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1989 Jul-Aug; 15(4):339-55.
- 85- Herrmann DN, Ferguson ML, Logigian EL. Conduction slowing in diabetic distal polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2002 Aug; 26(2):232-7.
- 86- Sima AA, Lattimer SA, Yagihashi S, Greene DA. Axo-glial dysjunction. A novel structural lesion that accounts for poorly reversible slowing of nerve conduction in the spontaneously diabetic bio-breeding rat. *J Clin Invest* 1986 Feb; 77(2):474-84.

- 87- Sima AA, Nathaniel V, Bril V, McEwen TA, Greene DA. Histopathological heterogeneity of neuropathy in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes, and demonstration of axo-glial dysjunction in human diabetic neuropathy. *J Clin Invest* 1988 Feb; 81(2):349-64.
- 88- Seok Bae J, Sik Park S, Kim M, Joon Kim B. Conduction slowing in painful versus painless diabetic neuropathy. *J Clin Neurosci* 2007 Jan; 14(1):22-6.
- 89- Feinberg DM, Preston DC, Shefner JM, Logigian EL. Amplitude-dependent slowing of conduction in amyotrophic lateral sclerosis and polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1999 Jul; 22(7):937-40.
- 90- Wilson JR, Stittsworth JD Jr, Kadir A, Fisher MA. Conduction velocity versus amplitude analysis: evidence for demyelination in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1998 Sep; 21(9):1228-30.
- 91- Sharma KR, Cross J, Farronay O, Ayyar DR, Shebert RT, Bradley WG. Demyelinating neuropathy in diabetes mellitus. *Arch Neurol* 2002 May; 59(5):758-65.
- 92- Gorson KC, Ropper AH, Adelman LS, Weinberg DH. Influence of diabetes mellitus on chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2000 Jan; 23(1):37-43
- 93- Kalichman MW, Dines KC, Bobik M, Mizisin AP. Nerve conduction velocity, laser Doppler flow, and axonal caliber in galactose and streptozotocin diabetes. *Brain Res* 1998 Nov 9; 810(1-2):130-7.
- 94- Cameron NE, Cotter MA, Jack AM, Basso MD, Hohman TC. Protein kinase C effects on nerve function, perfusion, Na(+), K(+)-ATPase activity and glutathione content in diabetic rats. *Diabetologia* 1999 Sep; 42(9):1120-30.

- 95- Scott JN, Clark AW, Zochodne DW. Neurofilament and tubulin gene expression in progressive experimental diabetes: failure of synthesis and export by sensory neurons. *Brain* 1999 Nov; 122 (Pt 11):2109-18.
- 96- Sima AA, Zhang W, Xu G, Sugimoto K, Guberski D, Yorek MA. A comparison of diabetic polyneuropathy in type II diabetic BBZDR/Wor rats and in type I diabetic BB/Wor rats. *Diabetologia* 2000 Jun; 43(6):786-93.
- 97- Sima AA, Kamiya H. Diabetic neuropathy differs in type 1 and type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2006 Nov; 1084:235-49.
- 98- Pittenger GL, Ray M, Burcus NI, McNulty P, Basta B, Vinik AI. Intraepidermal nerve fibers are indicators of small-fiber neuropathy in both diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care* 2004 Aug; 27(8):1974-9.
- 99- Vinik AI, Suwanwalaikorn S, Stansberry KB, Holland MT, McNitt PM, Colen LE. Quantitative measurement of cutaneous perception in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1995 Jun; 18(6):574-84.
- 100- Cameron NE, Cotter MA, Low PA. Nerve blood flow in early experimental diabetes in rats: relation to conduction deficits. *Am J Physiol* 1991 Jul; 261(1 Pt 1):E1-8.
- 101- Kennedy JM, Zochodne DW. The regenerative deficit of peripheral nerves in experimental diabetes: its extent, timing and possible mechanisms. *Brain* 2000 Oct; 123(Pt 10):2118-29.
- 102- Sugimoto K, Murakawa Y, Sima AA. Diabetic neuropathy-a continuing enigma. *Diabetes Metab Res Rev* 2000 Nov-Dec; 16(6):408-33.
- 103- Franklin GM, Kahn LB, Baxter J, Marshall JA, Hamman RF. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *Am J Epidemiol* 1990 Apr; 131(4):633-43.

104-Harris M, Eastman R, Cowie C.Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the U.S. population.Diabetes Care 1993 Nov; 16(11):1446-52.

