

**T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE PERİFERAL NÖRAL
FONKSİYONUN SINIR UYARILABİLİRLİĞİ TESTLERİ İLE
ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. MUSTAFA TAHTACI

BOLU

2008

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE PERİFERAL NÖRAL
FONKSİYONUN SİNİR UYARILABİLİRLİĞİ TESTLERİ İLE
ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa TAHTACI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Harika ÇELEBİ

BOLU

2008

TEŞEKKÜR

Bu tezin planlanması, yürütülmesi ve sunuma hazırlanması aşamalarında bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanlığımı yürüten değerli hocam Prof. Dr. Harika Çelebi'ye;

Tezin her safhasında yardımlarını esirgemeyen, elektrofizyolojik incelemeleri yapan sabır ve anlayış sahibi Doç. Dr. Nebil Yıldız ve Yrd. Doç. Dr. Serpil Yıldız'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, deneyim ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof.Dr. Mehmet Soy, Doç.Dr. Ali Tamer, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kanat'a;

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım, hemşire ve tüm personele;

Büyük fedakarlıklarla yetişmemde emeği olan, hakkını ödeyemeyeceğim üyesi olmaktan gurur duyduğum aileme;

Her türlü sıkıntıda beni yalnız bırakmayan sevgili eşim Yasemin Aygöl ve kızım Fatmanur'a;

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Mustafa TAHTACI

2008

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv-v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Demir	3
2.1.1 Demir Metabolizması	3
2.1.2 Demirin Hematolojik Olmayan Etkileri	4
2.2 Demir Eksikliği Anemisi	6
2.2.1 Tarihçe	6
2.2.2 Epidemiyoloji	7
2.2.3 Etyoloji	7
2.2.4 Klinik Belirtiler	8
2.2.5 Demir Eksikliği Tanısında Laboratuvar Parametleri	10
2.2.6 Demir Eksikliğinin Evreleri	12
2.2.7 Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi	13
2.2.7.1 Oral Demir Tedavisi	13
2.2.7.2 Parenteral Demir Tedavisi	14
2.2.7.3 Demir Tedavisine Yanıt	15
2.3 Sinir Uyarılabilirlik Testleri	16
2.3.1 Tarihçe	16
2.3.2 Sinir İletiminde Nodlar ve İyon Kanalları	16
2.3.2.1 Nod ve İnternod	16
2.3.2.2 Sodyum Kanalları	17
2.3.2.3 Potasyum Kanalları	19
2.3.3 Sinir Uyarılabilirliği ve Eşik İzleme	19

2.3.4 Sinir Uyarılabilirlik Testleri	21
2.3.4.1 Güç-Süre Zaman Sabiti (SDTC) ve Reobaz	21
2.3.4.2 Supernormalite	22
2.3.5 Motor ve Duysal Sinirlerin Sinir Uyarılabilirlik Testleri Farkları	22
3. MATERYAL VE METOD	24
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
7. KAYNAKLAR	46

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALS: Amyotrofik laterel skleroz

BKAP: Bileşik kas aksiyon potansiyeli

BSAP: Bileşik sinir aksiyon potansiyeli

DEA: Demir eksikliği anemisi

DNA: Deoksiribo nükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EMG: Elektromyelografi

GABA: Gama amino bütirik asit

HBS: Huzursuz bacak sendromu

HEM: Demir protoporfirin

IR: Inward rectifier, İç doğru düzelten

İM: İntramuskuler

İV: İntravenöz

K: Potasyum

MA: Miliamper

MAO: Monoamin oksidaz

MÖ: Milattan Önce

MS: Milisaniye

MV: Milivolt

Na: Sodyum

NADH: Nikotinamid adenin dinükleotid

OEH: Ortalama eritrosit hacmi

OEHK: Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu

OEHM: Ortalama eritrosit hemoglobin miktarı

RDW: Red cell distribution width, Eritrositlerin büyüklüklerine göre dağılım genişliği

RNA: Ribo nükleik asit

SDTC: Strength Duration Time Constant, Güç süre zaman sabiti

STFR: Solubl transferin reseptörü

TKS: Tam kan sayımı

TDBK: Total demir bağlama kapasitesi

YY: Yüz yıl

ŞEKİLLER	Sayfa
Şekil 2.3.1: Miyelinize periferik sinirin boylamsal kesitinin şematize edilmesi	17
Şekil 2.3.2: Nod, paranod ve internoddaki kanallar ve dağılımları	18
Şekil 2.3.3: Toparlanma eğrisinde görülen periyotların iyon kanalları ile ilişkisi	23
Şekil 3.1: Tenar motor kayıt alanı	26
Şekil 3.2: İkinci parmak duysal kayıt alanı	26
Şekil 4.1: Grupların ortalama hemoglobin değerleri	29
Şekil 4.2: Grupların ortalama demir değerleri	30
Şekil 4.3: Grupların ortalama TDBK değerleri	31
Şekil 4.4: Grupların ortalama transferin saturasyon değerleri	32
Şekil 4.5: Grupların duysal supernormalite ortalama değerleri	33
Şekil 4.6: Grupların motor supernormalite ortalama değerleri	34
Şekil 4.7: Grupların duysal reobaz ortalama değerleri	35
Şekil 4.8: Grupların motor reobaz ortalama değerleri	36
Şekil 4.9: Grupların duysal SDTC ortalama değerleri	37
Şekil 4.10: Grupların motor SDTC ortalama değerleri	38

TABLolar	Sayfa
Tablo 2.1 Demir eksikliği anemisinin dokulara etkileri	5
Tablo 2.2 Demir eksikliği nedenleri	8
Tablo 4.1 Grupların hemoglobin, demir, TDBK, transferin saturasyonu, motor ve duysal reobaz, SDTC ve supernormalite ortalama $\pm$ standart sapma değerleri ve değerlerin tekralayan ölçümler testi ile karşılaştırılması	28
Tablo 4.2 Hemoglobin, demir, TDBK ve transferin saturasyon değerlerinin gruplar arası istatistiksel anlamlılık düzeyleri	32
Tablo 4.3 Duysal supernormalite değerlerinin gruplar arası istatistiksel olarak anlamlılık düzeyleri	34

ÖZET

Mustafa Tahtacı, Demir eksikliği anemisinde periferik nöral fonksiyonun sinir uyarılabilirliği testleri ile elektrofizyolojik olarak incelenmesi. Uzmanlık Tezi, Bolu, 2008. Demir eksikliği anemisinin (DEA) deri, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, serebral ve bağışıklık sistemi üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. DEA'nın periferik sinir sistemi membran polarizasyonuna, iyon kanal fonksiyonları ve periferik sinir paranodal/internodal koşullarına etkisi bilinmemektedir. Literatürde insanlarda DEA'nın periferik sinir fonksiyonu üzerine etkisinin invaziv olmayan sinir uyarılabilirliği testleri ile değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmada demir eksikliği anemisinin periferik sinir sistemi üzerine etkisini, etkinin demir ve iskemi ile olan ilişkisini invaziv olmayan sinir uyarılabilirliği testleri ile elektrofizyolojik olarak değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya İzzet Baysal Tıp Fakültesi Hematoloji polikliniğine başvuran oral demir tedavisi verilmesi uygun olmayan, öyküsünde periferik sinir fonksiyonlarını bozabilecek patolojisi olmayan ve periferik nöropatisi olmayan, semptomatik orta 22 (%69) ve ağır demir eksikliği anemisi olan 10 (%31) toplam 32 olgu alındı. Olguların demir açığı hesaplanarak parenteral demir tedavisi uygulandı. Bazal, parenteral demir tedavisi sonrası ve anemi düzeldikten sonra EMG ile sinir uyarılabilirlik testleri uygulandı. Median sinir motor ve duysal uyaran güç-süre/zaman sabiti (SDTC), reobaz, 8 milisaniye (ms) de duysal ve 10 ms de motor süpernormalite değerleri kaydedildi. Çalışmaya alınan olguların duysal süpernormalite testlerinde anlamlı farklılık saptanırken diğer sinir uyarılabilirliği testlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Olgulardaki süpernormalite değerlerinde düşüklüğün aneminin düzelmesinden sonra anlamlı düzelmesinin, demirden ziyade iskeminin periferik duysal paranodal potasyum (K) kanalları üzerine etkisiyle ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak, demir eksikliği anemisinde periferik sinirlerde duysal süpernormalitenin anlamlı düşük olması K kanal anormaliğine bağlanabilir. Bu durum olguların ekstremitelerinde tariflediği anormal duyum ve dizestezi gibi yakınmalarını açıklayabilir.

Anahtar kelimeler: Demir, Süpernormalite, İskemi

SUMMARY

Mustafa Tahtacı, The evaluation of peripheral neural function with nerve stimulation tests as electrophysiologic in iron deficiency anemia. Medical Speciality Thesis, Bolu, 2008. Iron deficiency anemia is known the adverse effects on skin, gastrointestinal system, cardiovascular system, cerebral and immune system. Iron deficiency anemia is not known about effect to the membrane polarisation, ion channel functions and peripheral nerve paranodal/internodal conditions. There is not a study article that iron deficiency anemia is evaluated its effect on peripheral nerve function with nerve stimulation tests not to be invasive in human beings. We aimed to evaluate the effect of iron deficiency anemia on peripheral nerve system that is associated with iron and ischemia with nerve stimulation tests not to be invasive as electrophysiologic. The study was performed on total of 32 patients making an application to Izzet Baysal Medical Faculty Haematology polyclinic, not suitable for oral iron treatment, not a pathological condition disrupting for peripheral nerve functions in history and not a peripheral neuropathy with total of 22 moderate iron deficiency anemia (69%) and total of 10 serious iron deficiency anemia (31%). Parenteral iron treatment was administered by calculating iron deficiency. Nerve stimulation tests were performed with EMG basal, after parenteral iron treatment and recovery of anemia. Median nerve motor and sensorial strength-duration/time constant (SDTC), rheobase, sensorial supernormality at 8 millisecond (ms) and motor supernormality at 10 ms values were recorded. Significant difference was detected in sensorial supernormality tests but other nerve stimulation tests was not detected significantly difference in this study population. It has been thought that significant recovery of low supernormality values after improving of anemia was connected with the effect of ischemia on peripheral sensorial paranodal potassium (K) channels instead of iron.

As a result, the significant low level of sensorial supernormality in peripheral nerves can be connected with K channel abnormality in iron deficiency anemia. This condition can explain their complains such as abnormal sensation and dysesthesia in their extremities.

Key words: Iron, Supernormality, Ischemia

1. GİRİŞ

Demir, büyüme ve gelişme için esansiyel bir elementtir. Çeşitli nedenlere bağlı olarak organizmadaki demir miktarının normal değerin altında olmasına, demir eksikliği adı verilmektedir. Anemi, demir eksikliğinin geç dönem bulgusudur, erken dönemlerde demir eksikliği bulunmasına rağmen demir eksikliği anemisi gelişmeyebilir. Demir eksikliği anemisi (DEA) ortaçağdan bu tarafa bilinmektedir. Bu dönemde Varendeus tarafından anemik hastalar için yunanca yeşil anlamına gelen klorosis tanımı kullanılmıştır. 1830 yılında Hoefer, Popp ve Foedish tarafından anemi, hipokromi ve demir eksikliği birlikteliği ifade edilmiştir (1). Demir eksikliği tüm dünyada aneminin en sık nedenidir (2). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2002 yılında iki milyar kişinin demir eksikliği anemisinden etkilendiğini rapor etmiştir (3). DEA ülkelerin gelişmişlik düzeyleri ile yakından ilgilidir. Demir eksikliğinin bilinen en sık klinik görünümü anemi olsa da son 30 yıldır hematolojik olmayan klinik bulgularıda tanımlanmaktadır (4). Demir, oksijen transportu ve hücre solunum, bakterisidal aktivite ve oksidan hasar, porfirin metabolizması, pigment metabolizması, deoksiribonükleik asit (DNA) ve ribonükleik asit (RNA) metabolizması, monoamin metabolizması, sitokrom P-450 ve ilaç metabolizması enzimleri ve miyelinojenezisde rol oynar (5).

Geleneksel elektrofizyolojik testler aksonal membran hakkında çok fazla bilgi vermezler. İnvaziv olmayan sinir uyarılabilirliği testleri membran polarizasyonunu, iyon kanal fonksiyonlarını ve periferik sinir paranodal/internodal koşullarını değerlendirmede kullanılmaktadır. Güç-zaman eğrileri ve kronaksi 1930 lu yıllarda Bean ve Lambert tarafından geliştirildi (6-7). 1970' lerde Joseph Bergman eşik ölçümlerinin aksonal uyarılabilirlik çalışmalarında kullanılmasına öncülük etti, tek bir motor ünite ait eşik değişikliklerini değerlendirdi. Sonraları, birleşik aksiyon potansiyelinin de tek ünit gibi davrandığı, duysal ve motor lifler için uygulanabilirliği gösterildi. Aksonal membran eşiğinin izlendiği kronaksi, reobaz, SDTC ve supernormalite gibi invazif olmayan sinir uyarılabilirliği testleri; son zamanlarda multifokal motor nöropati gibi pür motor blokla giden ya da karpal tünel sendromunda gelişen blokta ya da diyabetik nöropatideki sodyum (Na) kanal

fonksiyon bozukluğu gibi birçok nöromuskuler hastalık patofizyolojilerini aydınlatmada kullanılmaktadır.

Demir eksikliği anemisinin deri, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem, serebral ve bağışıklık sistemi üzerine olumsuz etkileri bilinmektedir. Literatürde demir eksikliği anemisinin membran polarizasyonu üzerine ve iyon kanal fonksiyonları üzerine etkisinin incelendiği çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, demir eksikliği anemisi olan olgularda; elektrofizyolojik olarak invazif olmayan sinir uyarılabilirliği testleriyle; membran polarizasyonunu ve iyon kanal fonksiyonlarına demir ve/veya iskemin etkilerini; demir tedavisi başlangıcı, tedavi sonu ve anemi düzeldikten sonra inceledik. Olguların bazal, parenteral demir tedavi sonu ve anemi düzeldikten sonra EMG ile periferik sinir eşik ölçümleri yapılarak motor ve duysal reobaz, supernormalite ve SDTC değerleri kaydedildi. Olgularda demirin ve/veya iskeminin periferik sinir fonksiyonu üzerine etkisini araştırmayı amaçladık ve bunu tez olarak planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 DEMİR

Demir, büyüme ve gelişme için esansiyel bir elementtir. Çeşitli nedenlere bağlı olarak organizmadaki demir miktarının normal değerinin altında olmasına, demir eksikliği adı verilmektedir. Demir eksikliğinin en belirgin sonucu anemidir. Hücresel seviyede demir bir çok süreçte görev aldığı için eksikliğinde de sinir sisteminin de aralarında bulunduğu bir çok sistem etkilenir.

2.1.1 Demir Metabolizması

Demir; kolaylıkla elektron alıp verme, ferröz (Fe^{2+}) ve ferrik (Fe^{3+}) formlara dönüşebilme özelliği olan bir elementtir. Protoporfirin yapısında yer alarak oksijen bağlayan molekül olan hemoglobin'e dahil olur. Ayrıca sitokrom ve diğer bir çok enzimin yapımı için gereklidir. Bununla beraber hidrojen peroksitin serbest iyon radikallerine dönmesi sonucu hücre membran, protein ve DNA'sına hasar verebilme özelliğindedir (8). Demir-protoporfirin (Hem) ve demir sülfid bileşimleri enzim-kofaktör olarak görev yapar. Vücutta demir dengesi çok hassas olup; demir eksikliği insanlarda en sık görülen hastalıklardan birisidir (9).

Demir karaciğer ve böbrekten aktif olarak atılmaz. Hücre içinde bulunan demir, gastrointestinal ve deri epidermal hücreleri ve kadında menstruasyon ile vücut dışına atılır. Üriner yol ile günde 0.05 mg'dan daha az demir atılımı olmaktadır. Terleme ile atılan demir miktarı oldukça düşüktür (22.5 $\mu g/L$). Yetişkin bir erkek veya menstruasyon görmeyen bir kadın da günlük demir kaybı 0.6-1.6 mg'dır. Menstruasyon gören kadın her menstruasyon sırasında ilave olarak 0.006 mg/kg/gün demir kaybeder. Nadiren menstruasyon sırasındaki kayıp 0.025 mg/kg/gün'den daha fazla olmaktadır. Gebelerde demir kaybı erkeklerin 3.5 katı fazladır (10). Eşdeğer miktarda demir'in diyetle alınması ile demir kaybı dengelenir. Gıdalardaki demirin ancak %10-20'si emilebilmektedir. Bu oran ülkelerin beslenme alışkanlıklarına göre farklılık gösterir. Demir depolarında azalma olduğunda demir emilimi 3-5 kat

artmaktadır. Demir depoları yeterli olduğunda ise demir Emilimi azalır. Bu nedenle demir dengesi primer olarak atılımın kontrolünden ziyade Emilimin kontrolü aracılığı ile olmaktadır (11).

2.1.2 Demirin Hematolojik Olmayan Etkileri

Biyokimyasal olarak; demir eksikliği sonucunda hem proteinlerinde, demir içeren enzimlerde ve demirin kofaktör olarak katıldığı reaksiyonlarda azalma görülür. Bunun sonucunda da nükleik asit biyosentezinde, oksidatif solunum ve mitokondrial fonksiyonlarda, metabolik yan ürünlerin detoksifikasyonunda ve katekolamin metabolizmasında değişiklikler oluşur. Hücresele seviyede normal organ fonksiyonunun devam ettirilmesinde demir vazgeçilmez bir element olduğu için eksikliğinde de birçok sistemi etkileyen klinik belirtilerin ortaya çıkması kaçınılmazdır (12).

Sitokrom dahil bir çok mitokondrial protein demir içerir. Bunlar hem ve non-hem demir sülfür kompleksleridir (13). Demir oksijen transportu ve hücresele solunumda rol oynayan akonitaz, süksinat dehidrogenaz, isositrat dehidrogenaz gibi bazı sitrik asit siklus enzimleri, enzim aktiviteleri için kofaktör olarak rol oynar.

Demir eksikliğinde lenfosit ve granulositlerin immun cevapları bozulabilmektedir (14). Demir eksikliğinde fagositoz normal olmakla birlikte bakterisidal aktivite azalmaktadır (15). Bakterisidal özellik gösteren bazı enzimler demir içeren enzimlerdir. Katalaz gibi bu özelliğe sahip bir enzimin herediter eksikliği tekrarlayan ağız ülserleri ve infeksiyonlara neden olabilir (16).

DNA sentezindeki en önemli enzimlerden olan ribonükleotitlerin deoksiribonükleotitlere çevrimini sağlayan ribonükleotit redüktaz, normal işlev için demire ihtiyaç duyar (17).

En önemli monoaminlerden olan katekolamin oluşumunda işlevi olan MAO için demir gereklidir (18). Monoaminler santral ve periferel sinir sistemindeki uyumlu fonksiyon ve kolinerjik ve adrenerjik sinir sisteminin ilişkisi için gereklidir (19). Serotonin üretiminde önemli bir enzim olan triptofan hidroksilaz, kofaktör olarak

demiri kullanır. Dopamin reseptörleri demir eksikliği boyunca downregülasyona uğrayarak Gama amino bütirik asit (GABA) metabolizmasında değişikliğe neden olurlar (20-21).

Santral sinir sistemindeki oligodendroglia büyük miktarda demir içerir. Oligodendroglanın miyelinojeneziste hayati önemi vardır. Deneysel olarak hayvanlarda demir eksikliğin anormal miyelinizasyona yol açtığı gösterilmiştir (22). Demir eksikliğin dokulara etkileri tablo 2.1’de gösterilmiştir.

Tablo 2.1 : Demir eksikliği anemisinin dokulara etkileri (23)

Gastrointestinal sistem

Anoreksi, pika, pagofaji, atrofik glossit, anguler stomatit, disfaji, ösofajial zarlar, Gastrik asiditede azalma, eksüdatif enteropati-protein, albumin, immunglobulin, bakır, kalsiyum ve eritrosit kaybı
Sitokrom oksidaz ve süksinik dehidrogenaz aktivitesinde azalma
Disakkaridazlarda azalma
Kurşun ve kadmium emiliminde artış, intestinal permeabilite indeksinde artış

Merkezi sinir sistemi

Psikomotor ve zihinsel fonksiyon bozuklukları, algılamada azalma, yorgunluk ve aktivite azalışı
İrritabilite ve iletişim bozuklukları, uzun dönemde mental ve motor test skorlarında gerilik

Kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi

Taşikardi ve kardiyak output’da artış, miyokardiyel hipertrofi, kalp yetmezliği, sistolik üfürüm
Dijitale tolerans da artış, dakika ventilasyon değerlerinde artış

Kas-İskelet sistemi

Miyogloblin ve sitokrom C’de azalma
Egzersiz performansında azalma (kısa süreli yoğun çalışmada)
Fiziksel performansta azalma (uzun süreli çalışmada)
Mitokondrial alfa-gliserofosfat oksidaz aktivitesinde azalma ve egzersizde hızlıca doku laktik asidozu gelişmesi
Kemiklerde radyolojik değişiklikler, kırık iyileşmesine olumsuz etki

İmmun sistem

İnfeksiyonu artıran kanıtlar

Demir eksikliği olanlarda solunum sistemi infeksiyonlarında artış
Lökosit transformasyonunda yetmezlik, granulositlerin savunması
İnce barsakta myeloperoksidaz aktivitesinde azalma, deri hipersensitivitesinde azalma
Demir eksikliği olan hayvanlarda infeksiyona duyarlılıkta artış

İnfeksiyonu azaltan kanıtlar

Bakteriyel infeksiyon sıklığında azalma, demir yükü fazla olanlarda infeksiyon sıklığında artış
Demir tarafından nonpatojenik bakterilerin çoğalmasının artması

Hücrel değişiklikler

Eritrositlerde

İneffektif eritropoez, eritrosit ömrünün kısalması, otohemoliz, hücre rijiditesinde artış
Sulfidril inhibitörlerine duyarlılıkta artış, Hem üretiminde azalma, globin ve alfa zincir sentezinde azalma
Glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitesinde azalma
Glikoliz hızında artış, Nikotinamid adenin dinukleotid (NADH), methemoglobin redüktaz artış
Serbest eritrosit protoporfirininde artış, kemik iliğinde DNA ve RNA sentezinde bozukluk

Diğer dokularda

Hem içeren enzimlerde azalma (sitokrom C, sitokrom oksidaz)
Demir bağımlı enzimlerde azalma(süksinik dehidrogenaz, akonitaz), Monoamin oksidazda (MAO) azalma
Üriner norepinefrin atılımında artış
DNA, RNA, protein ve hücre büyümesi değişiklikleri
Plazma çinko azalması

2.2. DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİ

DEA, vücuda giren demirin hemoglobin yapımı için yetersiz olması şeklinde tanımlanabilir. Demir eksikliği dünyada aneminin en sık görülen nedenidir. Hastalık yaşamın her döneminde görülmekle birlikte küçük çocuklarda ve doğurganlık çağındaki kadınlarda daha sıktır. Genellikle alınan demir miktarı ile gereksinim arasındaki dengesizlik esas nedendir. Çocuklarda hızlı büyüme, gebelikte artan demir gereksinimi, menstrüasyon, demir eksikliğine neden olan fizyolojik nedenlerdir. Dünyanın her ülkesinde demir eksikliği bildirilmekle birlikte, sıklığı toplumdan topluma değişmektedir.

2.2.1 Tarihçe

Demir eksikliği anemisinin klinik belirtilerinin çok eski zamanlarda tanımlandığı anlaşılmıştır. Günümüze kadar gelmiş en eski el yazması olan Mısır tedavi el kitabı Papirus Ebers’de Milat’tan önce 1500’lerde solukluk, dispne ve ödemle karakterize bir hastalık tarif edilmiştir. Ortaçağ tarihçileri bu eski zamanlardan kalma ancylostomal anemiyi demir eksikliğinin bir formu olarak tanımlamışlardır. 16. yüzyıl (yy) ortalarından sonra chlorosis ya da yeşil hastalık olarak Avrupalı bilim adamları tarafından çok iyi biliniyordu. Fransa’da 17.yy’ın ortalarında bu hastalığın tedavisinde demir tuzları kullanılmaya başlandı. Çok geçmeden demir Sydenham tarafından chlorosisin spesifik tedavisi olarak önerildi. 1830–1930 yılları arasında 100 yıl boyunca chlorosis tedavisinde etkili olmayan dozlarda demir kullanıldı. 20.yy başında chlorosisin kandaki demir miktarının düşmesi ve hipokromik eritrositlerin ortaya çıkması ile karakterize olduğu saptandı. Demir eksikliği ve demir metabolizması ile ilgili esas çalışmalar bu yüzyılda yapılmıştır (24).

2.2.2 Epidemiyoloji

Demir eksikliği anemisi dünyada en sık görülen anemidir. DSÖ verilerine göre gelişmekte olan ülkelerdeki kadın ve çocukların yarısında, erkeklerin ise %25’nde demir eksikliği anemisi mevcuttur. DSÖ’ü 2 milyar kişiden daha fazla kişide demir eksikliği olduğunu rapor etmektedir (25). Gelişmekte olan ülkelerde alım azlığı ve parazitik infeksiyonlara bağlı olarak gelişen kronik kan kaybı en önemli nedenlerdir. Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan en geniş araştırma olan Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması’nın 1988-1994 yıllarındaki sonuçlarına göre demir eksikliği 50 yaştan küçük erkeklerde %1 den azdır. 50 yaş üzerinde %2-4, 12-19 yaş grubundaki menstruasyon gören genç kızlarda %9-11 ve postmenapozal kadınlarda %5-7’dir (26). Demir eksikliği infantlarda ve yeni yürümeye başlamış çocuklarda %9 oranında olup üçte biri anemi ile birliktelik gösterir. Anemi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. Ülkemizde yapılan çeşitli araştırmalara göre doğurgan çağıdaki kadınlarda %40-50’ler civarında anemi saptanmış olup en büyük sebebi demir eksikliği oluşturmaktadır (27). Ülkemizde de 1974 yılında ulusal düzeyde yapılan bir beslenme araştırmasında ülke genelinde kentlerde yaşayan kadınlarda %51, gebelerde ve emzikli kadınlarda %71 oranında anemi saptanmıştır (28). Ülkemizde infantlar ve çocukluk çağında demir eksikliği oranı sıktır (29). Antalya ve Kayseri’de kadınlar üzerinde yapılan araştırmalarda anemi oranı %33 ve %39’dur (29-30).

2.2.3 Etyoloji

Demir eksikliği artmış fizyolojik demir gereksiniminin karşılanamadığı ya da demir dengesini olumsuz yönde etkileyen patolojik faktörlerin varlığında oluşur. Tablo 2.2’de demir eksikliği anemisinin nedenleri gösterilmektedir .

Tablo 2.2: Demir eksikliği nedenleri (30)

1. Artmış gereksinim Gebelik Süt verme Gelişme yaşları 2. Yetersiz demir alımı Besinsel Vejetaryen Yaşlılar Emilim bozuklukları Aklorhidri Mide cerrahisi Çölyak hastalığı Pika	3. Artmış demir kaybı Reprodüktif sistem Menoraji-metroraji İntrauterin kontraseptif aletler Gastrointestinal sistem Kanama Özefajitis, özefagus varisleri Hiatal herni Peptik ülser İnflamatuvar barsak hastalığı Hemoroidler Mide, kolon karsinomları Hereditör anjiyodisplazi Hemorajik telenjektazi Divertikülozis Parazitolar Üriner sistem Kronik böbrek yetmezliği Hemoglobinüri Ataksal gece hemoglobinürisi Kronik kan verenler(donörler) Hemostaz bozuklukları Solunum sistemi İdiyopatik pulmoner fibrozis
--	--

2.2.4 Klinik Belirtiler

Anemiler kan hemoglobin konsantrasyonuna göre hafif, orta ve ağır olmak üzere 3 gruba ayrılır. Hemoglobin konsantrasyonu 10,0-10,9 gr/dl ise hafif anemi, 7,0-9,9 gr/dl ise orta anemi, 7,0 gr/dl altında ise ağır anemi olarak adlandırılır (1).

Klinik bulgular genelde aneminin derecesine bağılı olarak çok çeşitlilik göstermektedir (31). Demir depolarının boşalmaya başladığı dönemde hiç bir klinik bulgu olmayabilir. Solukluk göze çarpan en önemli bulgulardandır. Bunun dışında hafif eksiklikler rastlantısal olarak laboratuvar incelemeleri sırasında belirlenmektedir.

Demir eksikliğindeki angular stomatitis, glossitis, sideropenik disfaji ile birlikte olan postkrikoit ösafajial zar, hücresel proliferasyon ve farklılaşmanın yetersiz olmasıyla açıklanabilir (32). Deride prematür saç kaybı, alopesi areata, saçların beyazlaması, follikülit, akne ve tırnak gelişiminde gerileme görülebilir. Koilonoşi demir eksikliğinin bilinen en iyi klinik bulgularındandır.

Zayıf kortikal cevap, azalmış dikkat, okul başarısında düşme demir eksikliği anemili olgularda bildirirmiştir (33). Bu bozukluklar demir replasmanı sonrası kısmen düzelmiştir. Demir eksikliği anemisinde depresyon, uyku ritminde düzensizlik ve mental uyanıklıkta azalma da görülebilir (34). Çalışmalar demir eksikliğinin hızlı etkili kas fonksiyonu etkilediğini göstermektedir (35). Demir eksikliğinde iş performansı azalmakta ve demir tedavisini takiben bunun düzeldiği vaka kontrollü çalışmada gösterilmiştir (36). Kalpte, sistolik zaman intervalinde, pre-ejeksiyon periyodu, sol ventrikül ejeksiyon sabiti oranında düşme, DEA'de, miyokardiyal disfonksiyonun göstergesidir (37). Bu oran demir replasmanını takip eden günlerde hemoglobin değişiminden önce düzelmektedir. Benzer olarak anormal ST segment depresyonu parenteral demir tedavisini takiben geri dönmektedir (38).

Kronik mukokutanöz kandidiazlı hastalarda demir eksikliği olanlarda demir tedavisi ile klinik iyileşmenin sağlandığı bildirilmiştir (39). Çalışmalar demir eksikliğinde; hücre immunitesi, fagositoz, bakteri öldürme ve humoral immunitede bazı değişikliklerin olduğunu göstermektedir (40). Buna karşın demir, bazı mikroorganizmaların büyümesi için hayati öneme sahiptir. Afrika popülasyonunda demir replasmanını takiben sıtma insidansının arttığı gösterilmiştir (41).

2.2.5 Demir Eksikliği Anemisi Tanısında Laboratuvar Parametreleri

Demir eksikliği ve anemiyi belirlemede bir çok laboratuvar parametresi kullanılmaktadır (42). Rutin tam kan sayımı (TKS) değerlendirmenin parçası olarak gereklidir. TKS'da; hemoglobin, hematokrit, ortalama eritrosit hacmi (OEH) , ortalama eritrosit hemoglobin miktarı (OEHM), eritrosit hacmi başına ortalama hemoglobin konsantrasyonu (OHK), eritrosit büyüklüklerine göre dağılım hacmi (RDW) görülebilir (43). TKS günümüzde çoğunlukla otomatik hücre sayım cihazlarıyla yapılmaktadır. Bu cihazların verdiği eritrosit indeksleri anemi tanısında ilk basamağı oluşturur. Diğer önemli bilgi demir profilinin ölçümü ile elde edilebilir. Bunlar serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TDBK), indirekt olarak transferrin düzeylerinin ölçümü ve serum ferritinidir. Hemoglobin sentezi için geçerli demiri yansıtan laboratuvar ölçümleri serum demiri, total demir bağlama kapasitesi (TDBK) ve transferrin saturasyon yüzdesidir (TS).

Hemoglobin: Hemoglobin, kanda parçalanmış eritrositlerin fotometrik yöntemle potasyum ferrosiyenid tarafından siyanoheemoglobine dönüşmesi ile ölçülmektedir (44-45). Hemoglobin miktarı çoğunlukla g/dl olarak verilir. DSÖ'ne göre hemoglobin değerinin erkeklerde 13 g/dl, kadınlarda 12 g/dl altında olması anemi olarak tanımlanmaktadır (46).

Hematokrit: Kan sayımı cihazlarında hematokrit ölçülmemekte, MCV ve eritrosit sayımından faydalananarak hesaplanmaktadır. Değerler % olarak verilir.

Ortalama Eritrosit Hacmi: Direk olarak empedans veya ışık saçılması yöntemiyle ölçülmektedir. Normal eritrositlerin hacimleri 80-100 fl'dir. 80 fl altındaki eritrositler mikrositik, 100 fl üzerindeki değerlerde ise makrositik olarak kabul edilir. Demir eksikliği anemisinde eritrositler mikrositiktir.

Ortalama Eritrosit Hemoglobini Miktarı: Eritrosit içindeki ortalama hemoglobin miktarını gösterir. Normal değeri 30-34 pikogramdır. OEHM düşük olması eritrositlerin hipokromik olduğunu gösterir. DEA'de OEHM azalır.

Ortalama Eritrosit Hemoglobin Konsantrasyonu: Eritrosit içindeki hemoglobinin yüzde olarak ifadesidir. Normal değeri % 30-36 arasındadır. Kan sayımı aletinin sağlıklı çalışıp çalışmadığını kontrol etmeye yarayan bir parametredir (2).

Eritrositlerin Büyüklüklerine Göre Dağılım Genişliği: Eritrosit histogramlarından elde edilen istatistiksel bir değerdir. Eritrositlerin büyüklüklerine göre dağılım genişliğini göstermektedir. Başka bir deyişle anizositozun objektif bir göstergesidir. Talasemi taşıyıcılarında eritrositler mikrositiktir, yani anizositoz demir eksikliğindeki kadar belirgin olmayıp RDW normaldir. RDW'nin % 15'den fazla oluşuna mikrositoz eşlik ederse demir eksikliği düşünülmelidir (47).

Retikülosit Sayısı (Ret): Retikülosit sitoplazmasında RNA kalıntıları bulunmaktadır. Krezil mavisi ile vital boyama yapılarak RNA artıkları mikroskopta belirlenebilir. Retikülositlerin normal değeri % 1-2'dir. Fakat hematokriti düşük hastalarda sağlıklı değere ulaşmak için düzeltilmiş retikülosit sayısını vermek daha doğrudur. Anemilerin başlangıç sınıflandırılmasında doğru retikülosit sayımı anahtar rolü oynar. Demir eksikliği anemisinde normal veya çok az artmış retikülosit değerleri bulunur. Retikülositoz, demir tedavisini takiben 7-12. günde oluşur (48). Demir tedavisine yanıtın en erken göstergesidir.

Periferik Kan Yayması: Periferik kan yayması eritrosit yapım defektleri hakkında önemli bilgi sağlar. Eritrosit indekslerini tamamlayıcı olarak, kan yayması aynı zamanda hücre değişiklikleri (anizositoz) ve şekil değişiklikleri (poikilositoz)'ndeki farklılıkları belirtir. Anizositoz derecesi genellikle RDW veya hücre boyutları dağılımı ile bağlantılıdır. Poikilositoz kemik iliğinde eritrosit öncülerinde olgunlaşma defektini veya dolaşımdaki eritrositlerdeki parçalanmayı düşündürür. Kan yayması aynı zamanda polikromazi gösterebilir; eritrositler normalden hafifçe daha büyüktürler ve Wright-Giemsa boyasıyla grimsi mavi renkte görünür. DEA'de eritrositlerde merkezi solukluk alanı eritrosit çapının yarısından fazla ve eritrositler tipik lenfosit çekirdeğinden daha küçüktür (49).

Serum Demir Düzeyi: Serum demiri, demir bağlama kapasitesi ve transferin satürasyonu değerleriyle belirlenebilmektedir. Serum demirinin tamamına yakın bölümü transferrine bağlı olarak taşınmakta olup gün içinde değişiklikler göstermektedir. Serum demiri ölçümü için örnek sabah saati, 8 saatlik açlık sonrası,

oral demir preparatı kullanmakta olan hastalarda ilacın 24 saat kesilmesini takiben parenteral demir kullanmakta olan hastalarda ilacın 2-3 hafta kesilmesini takiben alınmalıdır (48).

Total Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK): Transferinin bağladığı demir miktarına TDBK denir. Serum demiri gibi diurnal değişiklik göstermez (50). Fakat inflamasyon, kronik enfeksiyon, maligniteler, karaciğer hastalıkları, nefrotik sendrom ve malnutrisyon TDBK değerlerini azaltırken; oral kontraseptif kullanımı ve gebelik TDBK değerlerini artırır (51).

Transferrin Satürasyonu: Serum demirinin TDBK'ne oranını göstermektedir. Demir eksikliğinde ve enfeksiyonlarda düzeyleri azalmıştır. %10'nun altında olması DEA'nin kesin göstergesidir (52).

Serum Ferritin Düzeyi: Normal koşullar altında depo demirini yansıtmaktadır. Düzeyinin 12 ng/dl'den az olması demir eksikliği tanısını akla getirmelidir. Maalesef ferritin bir akut faz reaktanı olduğundan ateş, enflamatuvar hastalık, enfeksiyon ve diğer stres hallerinde düzeyi yükselmektedir (1).

Solubl Transferin Reseptörü (STFR): STFR'nin plazmadaki miktarı kemik iliğindeki eritropoietik aktiviteyi gösterir (53). DEA, talasemi taşıyıcılığı ve refrakter anemi gibi eritropoezin arttığı durumlarda STFR düzeyi artar (53).

Kemik İliği Muayenesi: Kemik iliği aspirasyon yayma ve iğne biyopsisi kemik iliği bozukluklarında yararlıdır. Demir eksikliği anemisi tanısında şüphe varsa demir eksikliği, kemik iliği aspirasyonu veya biyopside demir boyasıyla gösterilebilir.

2.2.6 Demir Eksikliğinin Evreleri

Vücutta demir yetersiz olduğunda önce demir kemik iliğinde azalır ve RDW artar. Sonra demir transportu azalır ve bu durum serum demir düzeyinin azalmasıyla kendini gösterir. Sonra da eritropoez etkilenecek MCV'nin düştüğü ve kırmızı hücre protoporfirin konsantrasyonunun arttığı hipokrom mikrositer anemi gelişir. Demir kaybı sırasıyla bazı değişikliklere veya belli evrelere yol açar (1).

Evre I: Demir kaybı, demir alımından fazlaysa bu negatif demir dengesi ile demir deposu (kemik iliği demir içeriği ile temsil edilir) giderek boşalır. Hemoglobin ve serum demiri normal kalmasına karşın serum ferritin yoğunluğu düşer. Demir deposu azalırken, diyetle alınan demirin emiliminde ve demir bağlama kapasitesinde kompensatuvar artış olur.

Evre II: Kaybolan demir depoları kemik iliği tarafından karşılanamaz. Plazma transferrin düzeyi artarken serum demir yoğunluğu düşer, eritrosit yapımı için gerekli hazır demir giderek azalır. Transferrin saturasyonu $< \% 10$ olduğunda eritropoez bozulmuştur. Serum ferritin reseptör yoğunluğu yükselir.

Evre III: Eritrosit ve eritrosit indeksleri normal bir anemi tarif edilir.

Evre IV: Mikrositoz ve sonra hipokromi bulunur.

Evre V: Demir eksikliği dokuları etkileyerek klinik semptom ve belirtilere yol açar.

2.2.7 Demir Eksikliği Anemisi Tedavisi

Demir eksikliği anemisi bir bulgudur. Demir eksikliğine başlıca yaklaşım boşalmış olan depo demirinin yerine konulmasıdır. Ancak unutulmamalıdır ki demir eksikliği anemisinde mutlaka altta yatan bir sebep mevcuttur. Bu sebep ortaya konulmadan yapılacak tedavinin başarısız olması kaçınılmazdır.

2.2.7.1 Oral Demir Tedavisi

Demir oral, intramusküler (i.m) ya da intravenöz (i.v) yolla verilebilir. Oral demir olarak en sık tercih edilen demir preparatı ferröz sulfattır (28). Eşdeğer miktarda verilen ferröz glukonat ve ferröz fumarat ile de tedavi etkindir (54). Gerekli doz elementer demir olarak hesaplanmalıdır. Erişkinlerde en iyi cevap günde 200 mg elementer demirin kullanılması ile elde edilir. Demir tedavisi aç karnına yapılmalıdır. Tok karnına yapılan tedavide demir emilimi azalacaktır. Demir tedavisi hastalarda, hemoglobin düzeyi normale geldikten sonra en az 6 ay devam etmelidir. Bazı yazarlar düşük doz demir tedavisinin etkin olabildiğini tanımlasalarda son zamanlarda yapılan

çalışmalar düşük doz demir tedavisinin demir düzeyini artırmakla beraber anemiye olan etkisinin daha kısıtlı olduğunu rapor etmektedirler (55). Oral demir tedavisi alan hastaların %12'nde başlıca yan etkileri karın üst kısmında yanma, bulantı, karında kramp ve ishaldir. Ferröz sulfat, fumarat veya glukonat tuzları arasında yan etki olarak farklılık yoktur. Yan etkileri azaltmak amacı ile geliştirilen enterik demir preparatlarının bir farklılık oluşturmadığı gibi aklorhidrisi olan hastalarda emilim bozukluğuna sebep olduğu bilinmektedir (56). Demir eksikliği olan hastalarda oral demir tedavisine yanıt elde edilmediği zaman tanı yanlışlığı, hastalığı komplike eden ilave tablo, uygunsuz doz ve şekil, demir kaybının devam etmesi ve demir emiliminin bozuk olduğu düşünülmelidir (1,57).

2.2.7.2. Parenteral demir tedavisi

Parenteral demir tedavisi sırasıyla; ağır DEA varsa, oral verilen preparatlar tolere edilemiyorsa, düzgün ilaç kullanamayan hastalara, kan kaybı fazla ve oral ilaçla karşılanamadığı durumlarda, ülseratif kolit gibi oral demir alımı ile hastalığın alevlendiği durumlarda, malabsorpsiyonu olan hastalarda ve hemodiyaliz hastalarında tercih edilmelidir (50).

Günümüzde demirin parenteral olarak kullanılan dekstran kompleks, sodyum ferik glukonat ve demir sükroz olmak üzere üç formu vardır. Demir sükrozun bileşiminde bulunan üç değerlikli demir, demir hidroksit sakkaroz makromoleküler kompleksidir. İntravenöz uygulamayı takiben söz konusu kompleks, başlıca karaciğerde demir ve sükroza ayrışır. Demir kısmen hemoglobin, miyoglobin ve demir içeren enzimlerin biyosentezinde kullanılırken kısmen de ferritin şeklinde depolanır. Yapılan klinik çalışmalarda i.v. yoldan uygulanan demir hidroksit sakkaroz kompleksi ile oral yoldan uygulanan solubl preparatlara oranla daha hızlı hematolojik yanıt elde edildiği görülmüştür (58). Kompleksin yapısında bulunan bağ, sakkarozdan oluşmuş olup dekstran içermez. Spesifik anti-dekstran antikorları ile etkileşime girerek dekstranlara bağlı olarak gelişen anafilaktik reaksiyonlara neden olmaz. İntravenöz ferik hidroksit sükroz kompleksi, uygulamadan sonra, retiküloendotelial sistemde demir ve sükroza ayrışır. Sükroz kısmı temel olarak idrar ile atılır. Dört

saatte alınan sükrözün %68'i, 24 saatte ise %75'i idrar ile uzaklaşır. Her dozdaki uygulamada ise verilen demirin en fazla %5'i 24 saatlik idrarda atılabilmektedir. Hastalarda nadiren hipotansiyon, ekstremitte krampları, bulantı, kusma, diyare ve kaşıntı gözlenebilir. Ferrik hidroksit sükröz kompleksi uygulanan hastalarda nadiren de olsa anafilaktik şok, bilinç kaybı, kollaps, hipotansiyon, dispne, konvülsiyon ile karakterize ölümcül olabilen aşırı duyarlık reaksiyonları gelişebilmektedir. Bu tip reaksiyonlar demir karbonhidrat kompleksi içeren pek çok preparatın kullanılması sırasında gözlenmektedir. Bu nedenle i.v yoldan ferrik hidroksit sükröz kompleksi uygulaması sırasında da önlem olarak kardiyopulmoner resusitasyon için gerekli donanımlar hazır bulunmalıdır. Her ne kadar ferrik hidroksit sükröz kompleksi ile yapılan klinik çalışmalarda ölümcül aşırı duyarlık reaksiyonları bildirilmemişse de ferrik hidroksit sükröz kompleksi ve tüm i.v demir preparatlarının uygulanması sırasında ilgili hekimlerin dikkatli olması önerilir. İnfüzyon olarak; her bir ferrik hidroksit sükröz kompleksi, uygulamadan önce 100 ml % 0.9'luk NaCl çözeltisi ile dilüe edilmeli ve hazırlanan solüsyon en az 15 dakikada 100 mg demir uygulanacak şekilde hastalara verilmelidir. İnfüzyon olarak uygulama, hipotansif atak gelişme riskini azaltır. Hastalara verilecek demir miktarı aşağıdaki formülle hesaplanabilir (1). Parenteral demir tedavisinin, hastane ortamı ve uzman hekimlerce uygulanması uygun olur (59).

Verilecek demir miktarı= hasta kilosu (kg) x (normal hemoglobin değeri (gr/dl)-hasta hemoglobini değeri (gr/dl))x2.4+500 mg

2.2.7.3 Demir Tedavisine Yanıt

Demir eksikliği anemisi olan hastalarda demir tedavisi ile subjektif yanıt çok hızlı elde edilir. En erken hematolojik cevap tedavinin başlangıcından itibaren 7-12 gün içinde retikülosit cevabının elde edilmesidir (47). Hastalarda yaklaşık iki ay içinde hemoglobin düzeyi normale gelir. Hemoglobin değerlerinin normale gelmesinden sonra eritrosit indeksleri düzelmeye başlar. Dil üç ay sonra, tırnaklar ise 3-6 ay içinde normale gelir. Küçük ve orta çaptaki postkrikoid membranlar demir tedavisi ile düzelirken büyük membranlar dilatasyon tedavisine ihtiyaç duyabilir (60).

2.3. SİNİR UYARILABİLİRLİK TESTLERİ

2.3.1 Tarihçe

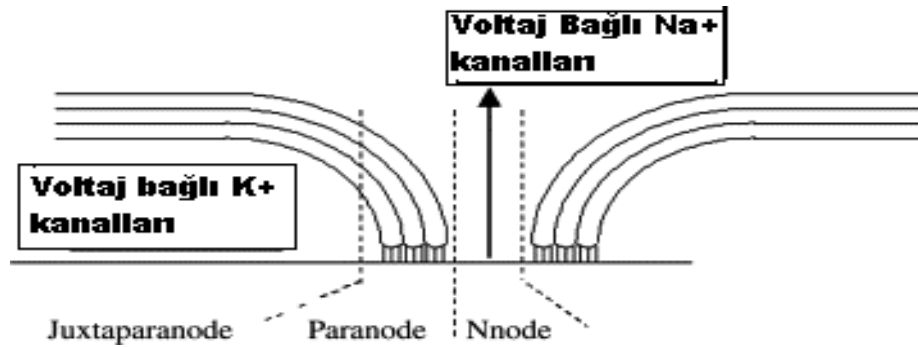
Sinir uyarılabilirlik testlerinin tarihi sinir ileti çalışmalarından önce başlamıştır. 1930'lu yıllarda güç-zaman eğrileri ve kronaksinin kullanımı geliştirilmiştir (6,7). Ritchie 1944'de denerve kaslara ait sinir liflerinde güç-süre eğrilerinin dramatik farklı olduğunu göstermiştir (61). İnsan periferik sinirleri üzerine ilk çalışma 1952 yılında Kugelberg tarafından yapılmıştır (62). 1968'de Seneviratne ve Peiris, sifngomanometre ile oluşturdukları iskeminin insan duysal sinirleri uyarılabilirliği üzerine etkisini incelemişlerdir (63). 1970' de Joseph Bergman insan motor aksonlarında eşik ölçümünün aksonal uyarılabilirlik çalışmalarında kullanımına öncülük etmiştir (64). Sinir ileti çalışmalarında sinir uyarılabilirliği testleri, önemli bilimsel başarılar getirsede, testin uygulanmasındaki zorluk nedeniyle uzun yıllar bu testler ihmal edilmiştir. 1979'da Ramond *thresold hunter* olarak adlandırılan bir yöntem geliştirmiş ise de; 1983 de Bostock ve arkadaşlarının geliştirdiği "Threshold tracking" yöntemi bunlar içinde uygulanması ve anlaşılması en kolayı olmuştur (65) . *Threshold tracking* (eşik izleme) yöntemi aksonal uyarılabilirliğin değerlendirme yöntemi olarak 1990'lardan beri klinik çalışmalarda uygulanmaya başlanmıştır.

2.3.2 Sinir İletiminde Nodlar ve İyon Kanalları

2.3.2.1 Nod ve İnternod

Miyelinize sinirde, myelin kılıf katlantıları akson boyunca myelin kılıfları arasında geçitler oluşturularak, sinirin etrafını sıkıca sarar. Miyelinize sinirde iki myelin segmentinin birbirine ekleneceği yerde oluşan düğümsel yapıya Ranvier nodu adı verilir. Ranvier nodları voltaj değişikliği ile açılan sodyum (Na) kanallarının yoğun olduğu bölgelerdir (66). Sinir sinyallerinin iletimi nodlar arası

şıçrayarak olur. Ranvier nodları arası bölge internodal bölge olarak adlandırılır. Anatomik olarak iki nod arasındaki 1 milimetrelık mesafenin 1-2 μm 'sini nod oluşturuken geri kalan 1000 kat mesafeyi internod oluşturur. İnternodların başlıca işlevleri, istirahat membran potansiyelini sağlamak ve hastalıklı bir sinirde, sinir uyarılabilirliğini etkilemektir (67). Her bir internod, paranod ve jukstaparanod olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Miyelinize periferik sinirde, Ranvier nodunun boylamsal kesiti Şekil 2.3.1'de şematize edilmiştir.



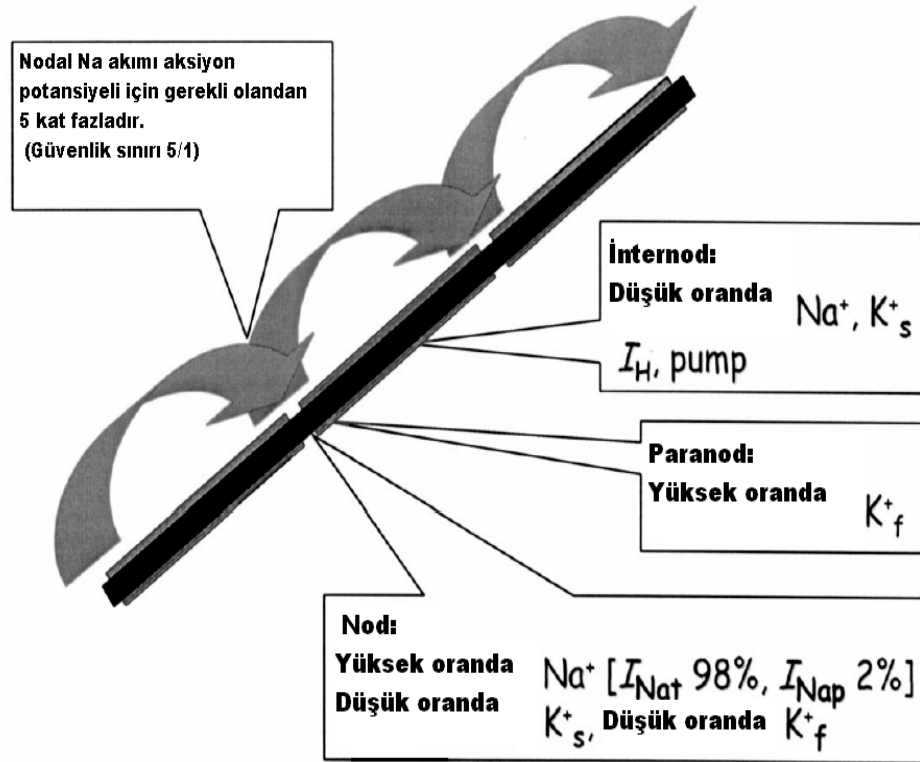
Şekil 2.3.1 : Miyelinize periferik sinirin Ranvier Nodu bölgesinden boylamsal kesitinin şematize edilmesi. Nodera ve ark (68)'ndan değiştirilerek alınmıştır.

Nodların genel olarak önemi, aksonal uyarılabilirliği belirleyen kanal dağılımlarının farklı olmasıdır. Temel olarak noda voltaja bağlı Na kanalları, persistant Na kanalları, potasyum (K) kanalları, Na-K-ATPase pompası ile internodda yavaş ve hızlı K kanalları ile Na kanalları, içe düzelter (IR) kanalları ile Na-K-ATPase pompası bulunmaktadır. Aksonal uyarılabilirliği belirleyen nod, paranod ve internoddaki kanallar ve dağılımları şekil 2.3.2'de gösterilmiştir.

2.3.2.2 Sodyum Kanalları

İyon kanalları sinir iletiminin en temel öğelerindendir. Bu kanallar membran proteinlerinden oluşan ve membran yapısında yer alan hücre zarı boşluklardır. Na kanalları bir aksiyon potansiyeli sırasındaki ilk hızlı membran depolarizasyonundan sorumludur. Bir aksonun nodal segmentinde Na kanal yoğunluğu internodal

membrandan 30 kat daha yoğundur. İnsan periferik sinir sisteminde, transient ve persistent olmak üzere fonksiyonları farklı iki ayrı Na kanalı tanımlanmıştır. Ranvier nodunda % 98 oranında olan klasik/transient Na kanalı depolarizasyonla açılır ve hemen inaktive olur.



Şekil 2.3.2: Aksonal uyarılabilirliği belirleyen nod, paranod ve internoddaki kanallar ve dağılımları (Na^+ = Voltaj bağlı Na kanalı, K_s^+ = Yavaş K kanalı, I_H = İç düzelten kanallar, pump = Na-K-ATPase pompası, K_f^+ = Hızlı K kanalı, Na_p = Persistent Na kanalları). Burke ve ark.(67)'ndan değiştirilerek alınmıştır.

Persistent Na^+ akışı iç membran 10-20 milivolt (mv) daha negatif olduğunda aynı hızda aktive olur, inaktivasyonu minimaldir, istirahat potansiyeli sırasında bile hafif Na içe sızıntısı devam eder (69). Yüzde beşden daha az yoğunlukta olan persistent kanallar, yavaş inaktifleşen kanallar olup, membran polarizasyonun derecesini ve sinir lifi uyarılabilirliğini belirler (70). Güç süre zaman sabiti,

toparlanma eğrisi, eşik değeri stimulus cevap eğrisi gibi sinir uyarılabilirliği testlerinin çoğu Na kanal fonksiyonuna bağlıdır.

2.3.2.3 Potasyum Kanalları

Sodyum kanallarına oranla potasyum kanallarının yaklaşık % 30'u yavaş kinetiktir ve istirahatte açıktır. Kalanlarının açık olup olmaması membran potansiyeline yada metabolik faktörlere göre değişir. Genel olarak hızlı ve yavaş kanallar ve içe doğru (İR) kanallar olmak üzere üçe ayrılırlar (71) . Mükrekkep balığında depolarizasyondan birkaç milisaniye sonra açılan hızlı potasyum kanalları repolarizasyonu tetiklerler (72). Ancak, memeli miyelinli aksonunda potasyum kanallarının rolü ihmal edilebilir düzeydedir (73). Bunun yerine, repolarizasyon voltaja bağlı sodyum kanallarının ve persistan kanallardaki sızıntının kapanmasına ya da inaktivasyonuna bağlı olmaktadır (74). Yavaş K kanalları dominant olarak Ranvier nodunda bulunur. Yavaş hareketleri şıçrayıcı iletimdeki etkilerini sınırlar. Asıl önemleri istirahat membran potansiyelini sürdürebilmesidir. Yavaş K kanalları aksonal membranın aşırı uyarıma maruz kalmasını, membran uyarılabilirliğini hiperpolarizasyonla azaltarak önlemektedir. Hızlı potasyum kanalları miyelinli aksonlarda juksta-paranodal bölgede saklıdır. Bu kanallar supernormal periyod için depolarizasyonu sınırlar. Depolarizan elektrotonus, hızlı K kanallarının ortaya çıkardığı bir fonksiyon olup, eşik akımın başlangıç seviyesine hızlı akomadasyonunu sağlar. Üçüncü tip potasyum kanalı olan içe doğru düzelten K kanalları internodal bölgede bulunur (75). İR K kanalları aşırı Na girişi ve K çıkışı sonucu gelişen hiperpolarizasyonu kompanse eder. Bozulmuş İR K kanalı egzersiz sonrası oluşan hipoeksitabiliteye neden olur.

2.3.3 Sinir Uyarılabilirliği ve Eşik İzleme

Uyarılabilirliğin karşılığı aksiyon potansiyeli oluşturabilme özelliğidir (76). Genel anlamda uyarılabilirlik, hücre membranının polaritesini ani ve kısa süreli değiştirebilmesi ve tekrar eski potansiyeline dönebilmesidir. Aksonun uyarılabilirliği ateşleme eşikinin yansımasıyla elde edilen elektrik akımıyla dolaylı olarak ölçülebilir

(77). Belirli sayıdaki voltaja bağlı Na kanalının açıldığı membran potansiyeline eşik potansiyel denilir. Aksondaki uyarılabilirliği belirleyen noddaki voltaja bağlı Na kanallarının varlığıdır. Çeşitli fizyolojik ve patolojik durumlarda Na kanallarının nicelik ve niteliksel değişiklikleri ve membrandaki miyelin ve aksonun oluşturduğu pasif özelliklerindeki değişim nedeniyle aksonal uyarılabilirlik de değişebilmektedir. Aksonal uyarılabilirliğin ölçülmesi temel olarak belirli bir yanıtın elde edilmesi için gerekli stimulus şiddetinin ölçülmesine dayanmaktadır. Eşik izlemede ise tüm odak sabit bir yanıtın elde edilmesi için gerekli uyarı şiddetindedir. Bir başka deyimle amaç uyarı şiddetindeki değişimi ölçmektir. Eşik izleme yönteminde karma sinir, rutin ileti çalışmalarında olduğu gibi uyarılmakta, supramaksimal yanıtın belirli oranının elde edilmesi için gerekli uyarı şiddeti ölçülmektedir. Dayanılan temel ilke, aksonun membran potansiyelindeki değişiklik ile uyarı eşiğindeki değişikliğin eş değer olmasıdır. Yani membran potansiyelindeki değişim dolaylı olarak eşikteki değişikliğin ölçülmesi ile anlaşılmaktadır. Eşiğe ulaşmak için uzun süreli uyarıda düşük akım şiddeti gerekirken, kısa süreli uyarıda yüksek şiddette akım vermek gerekir. Aralarındaki bu ilişki matematiksel olarak tanımlanabilir. Aktiviteye bağlı uyarılabilirlik değişiklikleri de eşik izleme yöntemi ile değerlendirilmektedir. Supramaksimal bir uyarıdan sonra aksonun uyarılma özelliklerinde üç fazlı değişim görülür. Önce uyarılabilirliğin zorlaştığı refrakter dönem oluşur. Bu dönemi voltaja bağlı Na kanalları belirler. Bu dönme ardından tamamen pasif membran özelliklerinden kaynaklanan, uyarılabilirliğin arttığı supernormal dönem ve son olarakta yavaş potasyum kanallarının belirlediği subnormal dönem saptanır (66). Eşik izleme yöntemi bahsedilen farklı uyarı ve kayıt düzenlemeleri ile aksonun nodunda bulunan voltaja bağlı Na kanalları, yavaş K kanalları, Na-K-ATPase, internodda bulunan hızlı ve yavaş K kanalları, IR kanallarının fonksiyonları konusunda bilgi edinmemizi sağlayarak klinik elektrofizyolojiye yeni bir bakış açısı kazandırmıştır.

Tek akson için, eşik belli bir zamanın en az % 50 si içinde aksonu uyaran değer olarak belirlenir. Ancak klinik pratikte, bileşik kas aksiyon potansiyeli (BSAP) ve bileşik sinir aksiyon potansiyeli (BSAP) eşik izleme, tek akson değerlendirmelerine göre daha sonuç vericidir. Maksimum yanıtın belli bir yüzdesi sıklıkla da % 40'ı hedef olarak belirlenir. Hedeflenen değer için gereken uyarın,

amplitüd değışikliği ile elde edilir. Eşik değerin mutlak değeri aynı kişide ölçümden ölçüme, kişiden kişiye önemli değışiklikler gösterebilir. O nedenle aynı kişide iki farklı uyaran süresinde (0,1 ms ve 1 ms) elde edilen eşik (I_{0,1} ve I_{1,0}) değeri Weiss formülüne uyarlanarak reobaz ve güç-süre zaman sabiti (SDTC) hesaplanabilmektedir (78). Weiss formülü aşağıda gösterilmiştir.

$$SDTC \text{ (ms)} = 0,1 \times (I_{0,1} - I_{1,0}) / (I_{1,0} - 0,1 \times I_{0,1})$$

$$Reobaz \text{ (mA)} = (I_{1,0} - 0,1 \times I_{0,1}) / 0,9$$

Sinir lifinin uyarılabilirliğini gösteren supernormalite tekniği için uyaranlar arası ortalama sürenin 5-10 ms olduğu iki uyaranla eşik değerin %40'na ulaşılmaya çalışılır. Supernormalite fazının tepe yaptığı süre, median ve peroneal motor aksonlar için ortalama 7 ms'dir (79).

2.3.4 Sinir Uyarılabilirlik Testleri

İntakt insan aksonlarında membran potansiyelini ölçmek mümkün değildir. Fakat dolaylı olarak membran uyarılabilirliği ile indirek olarak membran potansiyeli hakkında fikir edinilebilir. SDTC, reobaz, supernormalite, refraktör periyod, subnormalite, eşik elektrotonus ve geç ilave sinir uyarılabilirlik testlerinden bazılarıdır. Aşağıda tez çalışmamızda kullanılan sinir uyarılabilirliği testlerinin genel özellikleri anlatılmaya çalışıldı.

2.3.4.1 Güç-Süre Zaman Sabiti (SDTC) ve Reobaz

Uyarı süresini artırarak kas uyarılmasının sağlamak için gereken asgari potansiyele yani reobaza ulaşana kadar BKAP veya BSAP'nin amplitüdünü elde etmek için gereken akım orantısal olarak azalır (80). SDTC, reobaz akımını iki kat güçlendiren uyarının süresidir. Reobaz ve SDTC her ikisi nodal membranın özelliğinden etkilenir. Reobaz hiperpolarizasyonla artan ve depolarizasyonla azalan nodal membran uyarılabilirliğinden etkilenir. Depolarizasyon persistant kanallar

boyunca Na akımını azaltır ve reobazı düşürür. Duysal sinirlerin reobazı motor sinirlerin reobazına göre daha düşüktür (80). Persistent Na kanallarının artışı veya nodun depolarize olması uzun SDTC ve düşük reobaza neden olur (67).

2.3.4.2 Supernormalite

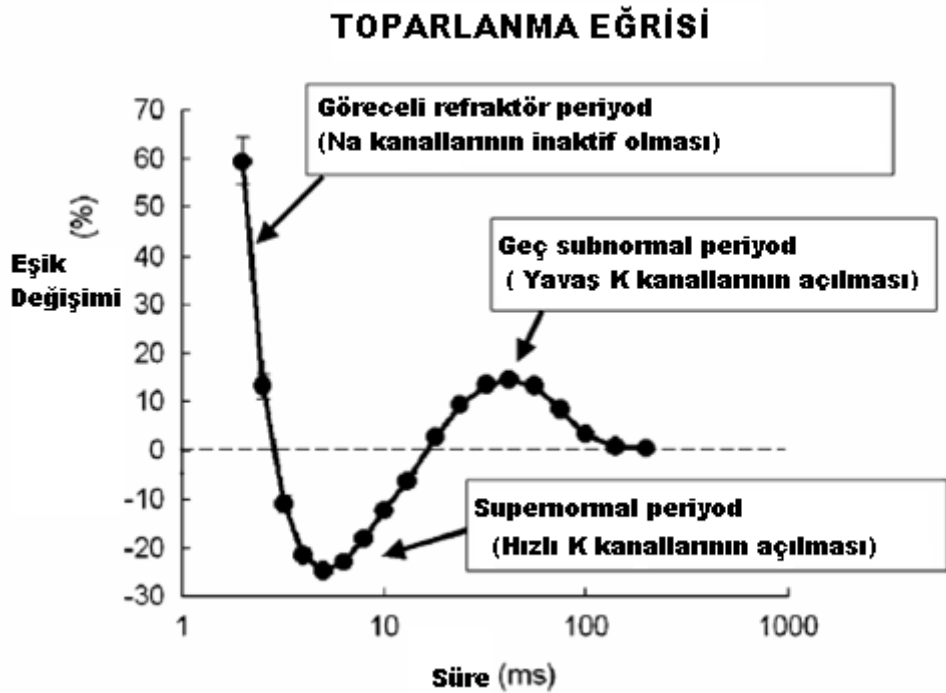
Sinir lifi depolarize olduktan sonra istirahat evresine geçmeden, toparlanma eğrisi adı verilen evre oluşur. Toparlanma eğrisi sinir uyarılabilirliğinin arttığı supernormal periyod veya uyarılabilirliğin azaldığı göreceli refrakter periyod ve geç subnormal periyodu içerir. Toparlanma eğrisi, supramaksimal uyararı izleyerek 2-200 ms aralıklarda geometrik olarak % 40 BKAP veya BSAP yanıtını veren test uyaran değişiklikleri belirlenir.

Göreceli refraktör periyod Na kanallarının kapanması ilişkilidir. Ortalama 4 ms süren göreceli refraktör periyotda aksonu uyarmak için daha güçlü bir uyaran vermek gerekir (81). Göreceli refraktör periyodun sonlanmasıyla 10-30 ms süren akson uyarılabilirliğinin arttığı dolayısıyla eşik için daha düşük uyarının gerektiği supernormal periyot başlar. Supernormalite çoğunlukla hızlı K kanallarının açılması ile ilişkilidir (82,83). Supernormal periyodu takiben başlayan geç subnormal periyotta, aksonun uyarılabilirliği taban seviyeye döner ve eşik akım tekrar artar. Bu periyotta ortalama 45 ms'de maksimum eşığe çıkar ve yavaş K kanallarının açılması ile ortalama 100 ms'de taban seviyeye döner. Toparlanma eğrisi ve periyotların iyon kanalları ile ilişkisi şekil-2.3.3'de gösterilmiştir.

2.3.5 Motor ve Duysal Sinirlerin Sinir Uyarılabilirlik Testleri Farkları

İnsan duysal ve motor aksonları arasında sayılı farklılıklar bildirilsede, bunların pek azı sinir uyarılabilirlik çalışmalarından elde edilen verileri anlamada işe yararmaktadır. Üst ekstremité kutanöz afferentleri, üst ekstremité motor aksonları kıyasla daha düşük supernormalite ve geç subnormalite özelliği gösteririr (84). Duysal sinirler motor sinirlere kıyasla daha uzun SDTC'ye ve daha düşük reobaza sahiptir. Bunun nedeni motor sinirlerde duyu sinirlerine kıyasla yavaş inaktive edici

persistant Na kanallarının, toplam nodal Na kanallar iletimine daha fazla katkıda bulunmasıdır (85). Duysal sinir aksonları uzun süren hiperpolarize akımlara daha fazla uyum sağlar. Bu duysal sinirlerdeki İR kanallarının daha yoğun olmasına bağlanmaktadır. İstirahat membran potansiyelini düzenleyen Na-K-ATPaz pompası duysal sinirlerde daha aktiftir (86). Sonuç olarak motor ve duysal sinirlerin her biri hastalıklarda özgün bir hassasiyet göstermektedir. Örneğin demiyelinizan nöropatilerde aktivite bağımlı iletim blokları motor sinirlerde daha yaygın gözlenir. Bunun nedeni motor sinirlerde İR kanallarının iletiminin az olması dolayısıyla aktiviteyle indüklenen hiperpolarizasyona daha kolaylık sağlanmasıdır. Bir başka patolojik durum olan post tetanik parestezide, duysal sinirlerde geçici artmış sinir uyarılabilirliği gözlenir. Bunun nedeni duysal sinirlerde persistant Na kanalları ve İR kanallarının daha yoğun bulunmasıdır (87).



Şekil 2.3.3: Toparlanma eğrisinde görülen periyotların iyon kanalları ile ilişkisi. Nodera ve ark. (68)'ndan değiştirilerek alınmıştır.

3.MATERYAL VE METOD

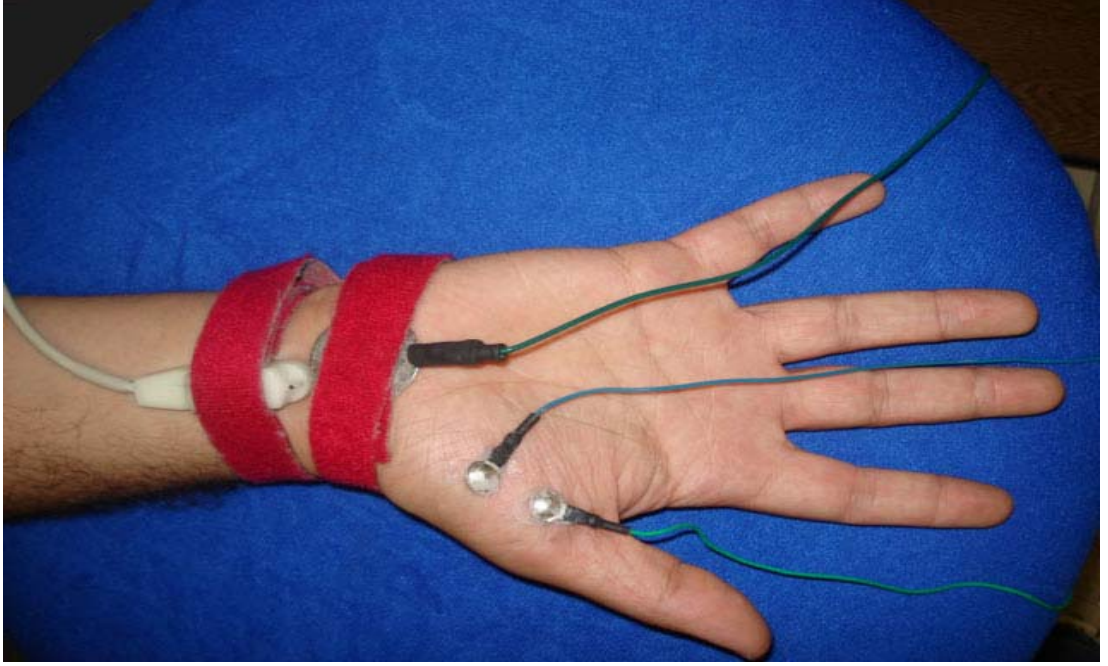
Bu çalışma Klinik ve Laboratuar Araştırmaları Etik Kurul Alt Kurulu 2006/100-66 sayılı onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya Eylül 2006- Ağustos 2007 tarihleri arasında İzzet Baysal Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji polikliniğine başvuran orta ve ağır demir eksikliği anemili, parenteral demir tedavisi verilmesi gereken ve EMG’de tuzak nöropati ve polinöropati tesbit edilmeyen 32 olgu alındı. Diyabet, megaloblastik anemiye yol açan folik asit ve B12 vitamin eksikliği, alkolizm, üremi, parkinson hastalığı, amiloidoz, polinöropati, kronik myelopati, gebelik, hipotiroidi, hipoglisemi, kronik venöz yetmezlik, lumbosakral pleksopati, romatoid artrit, sjögren sendromu gibi otoimmün hastalıklar, elektrofizyolojik incelemeleri etkileyen ilaç kullanımı (antikonvülzan, serotonin geri alımın inhibitörleri, nöroleptikler, sedatif ilaçlar, antihistaminik ve kafein ihtiva eden ilaçlar) gibi nöromüsküler fonksiyonları bozabilecek nedenler dışlama kriterleri olarak belirlendi.

Çalışmaya toplam 33 olgu alındı. Bir olgu, parenteral demir tedavisi sırasında hipotansiyon gelişmesi nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan 30’u kadın, 2’si erkek toplam 32 hastanın ortalama yaşları 33.87 ± 9.76 yıl (18-52 arası) idi. Çalışmaya katılan her kişiden bilgilendirilmiş onam alındı. Hastalar parenteral demir tedavisi verilmek ve etyolojisi araştırılmak üzere İzzet Baysal Tıp Fakültesi İç Hastalıkları servisine yatırıldı. Parenteral verilecek demir miktarı tüm olgular için ayrı olarak hesaplandı. Parenteral demir tedavisi için hastalara periferik damar yolu açıldı. Demir tedavisi için ferrik hidroksit sükroz kompleksi (venofer) kullanıldı. Hesaplanan dozun her 100 mg’ı 100 cc % 0.9 NaCl ile dilue edilerek 500 mg/gün dozunda ortalama beş saatlik sürede infüzyon olarak uygulandı. İnfüzyon boyunca hastalar yan etkiler açısından yakın takip edildi. Olgulardan bazal, parenteral demir tedavisi sonrası (tedavi başlangıcından ortalama 7 gün sonra) ve anemi düzeldikten sonra (ortalama 3 ay sonra) tam kan sayımı, demir, TDBK, retikülosit, periferik yayma incelemeleri için kan örnekleri alındı. Bulunan demir ve TDBK değerleri ile transferin saturasyonları hesaplandı. Bazal, parenteral demir tedavisi sonrası ve anemi düzeldikten sonra vücut sistemlerinin sorgulanması ve fizik muayeneleri yapıldı.

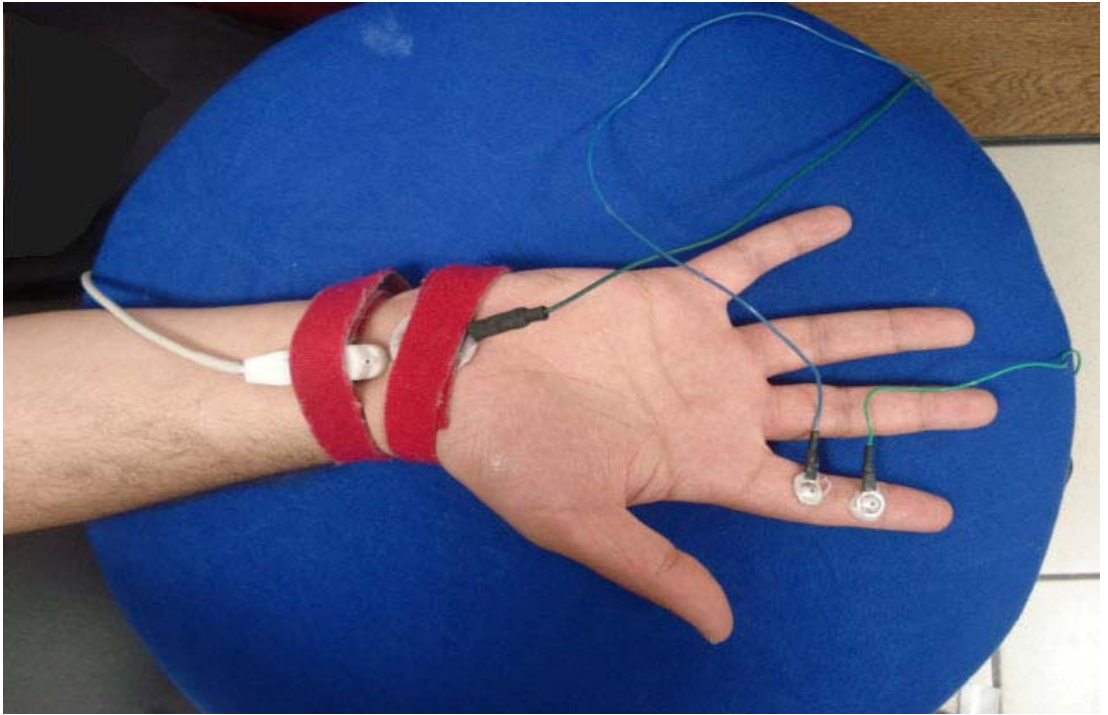
Olgular parenteral demir tedavisi başlangıcı, parenteral demir tedavisi sonrası (ortalama yedinci günde) ve anemi düzeldikten sonra (ortalama üçüncü ayda) elektrofizyolojik inceleme için İzzet Baysal Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG Laboratuvarı'na alındı. İncelemeler Nicolet Viking IV kanal elektromiyografi cihazı ile gerçekleştirildi. EMG kayıtları standart Ag-AgCl (10 mm çapında Nihon Kohden, NM-312S) elektrodları ile yapıldı. Gün içerisinde 08:00-19:00 saatleri arasında kayıtlar alındı. Kayıtların yapıldığı oda ısısı 24 ± 1 °C idi. İyi havalandırılan ve normal aydınlatılan odada hasta EMG sedyesi üzerinde sırtüstü yatar pozisyonda ve deri ısısı 32 °C' nin üzerinde iken incelemeler yapıldı. İncelemeye katılan kişilere gözlerinin açık tutmaları, derin solumamaları, öksürmemeleri, konuşmamaları, kol ve bacaklarını işlem sırasında oynatmamaları söylendi. Elektrofizyolojik inceleme kayıtları için damar yolunun kullanılmadığı ekstremiteler tercih edildi. Hastaların tibial motor, sural duysal, tibial F latans, medial motor, median duysal ve median F latans kayıtları alındı. Hastalarda supramaksimal impulsun iki farklı uyaran süresinde (0,1 ms ve 1 ms) elde edilen eşik değerleri karşılaştırılarak değerlendirme yapıldı. Motor değerlendirme için sağ bilekten medyan sinire uygulanan supramaksimal uyarı Abduktör Pollicis Brevis kası üzerine uyan tenar kastan kaydedildi. Kaydedilen eşik değerinin %40'na 0,1 ms ve 1 ms'de ulaşmaya çalışıldı. Duysal değerlendirme için sağ bilekten medyan sinire uygulanan supramaksimal uyarı ikinci parmak proksimal falanksına uyan kastan kaydedildi. Kaydedilen eşik değerinin %40'na 0,1 ms ve 1 ms'de ulaşmaya çalışıldı. Kaydedilen uyarma değerleri Weiss formülünde kullanılarak medyan motor ve duysal SDTC, Reobaz değerleri bulundu (78).

Motor supernormalite için sağ bilekten medyan sinire 1 ms ve 10 ms'de olmak üzere iki uyaran verildi. Abduktör Pollicis Brevis kası üzerine uyan tenar kastan 10 ms'de kaydedilen uyaran ile motor eşik değerinin % 40'na ulaşmaya çalışıldı. 10 ms'de kaydedilen uyaran ve eşik değerinin % 40'na ulaşan tek uyaran karşılaştırıldı. Duysal supernormalite için sağ bilekten medyan sinire 1 msn ve 8 msn'de olmak üzere iki uyaran verildi. 8 ms'de sağ ikinci parmak proksimal falankstan kaydedilen uyaran ile duysal eşik değerinin % 40'na ulaşmaya çalışıldı. 8 ms'de kaydedilen uyaran ve eşik değerinin % 40'na ulaşan tek uyaran karşılaştırıldı. Tüm hastaların bazal, parenteral demir tedavisi sonrası ve anemi düzeldikten sonraki motor ve duysal SDTC, reobaz ve supernormaliteleri kaydedildi.

Sinir uyarılabilirlik testleri için motor ve duysal kayıt yerlerimiz şekil 3.1 ve şekil 3.2’ de gösterilmiştir.



Şekil 3.1: Tenar motor kayıt alanı



Şekil 3.2 : İkinci parmak palmar duysal kayıt alanı

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16.0 for Windows programı kullanıldı. Olguların tedavi başlangıcı, parenteral demir tedavisi sonrası ve anemi düzeldikten sonraki hemoglobin, demir, TDBK, transferin saturasyonu, reobaz, SDTC ve supernormalite değerlerinin karşılaştırmasında tekrarlayan ölçümlerde multivariate analiz kullanıldı. Multivariate analiz ile gruplar arasında farklılık tesbit edilmesi durumunda farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek üzere “post hoc” Bonferroni test uygulandı. Motor ve duysal sinirlerin supernormalite, reobaz ve SDTC değerlerinin tedavi başlangıcında, tedavi sonrası ve anemi düzeldikten sonra ikili karşılaştırılmasında Independent-T testi kullanıldı. Olguların Supernormalite ve hemoglobin değerleri arasındaki ilişki lineer regresyon korelasyon analizi ile karşılaştırıldı. Tüm ölçüm değerleri ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. $P<0.05$ olan değeri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1 Genel Özellikler

Çalışmaya alınan 32 olgunun 30'u kadın, 2'si erkekti. Olguların ortalama yaşları 33.87 ± 9.76 yıl (sınır; 18-52 arası) idi.

Olgular bazal (Grup 1), parenteral demir tedavisi sonrası (Grup 2) ve anemi düzeldikten sonra (Grup 3) olmak üzere üç grupta incelendi. Grupların ortalama hemoglobin (gr/dL), demir ($\mu\text{g/dL}$), TDBK (mg/dL), motor ve duysal Reobaz (mA), SDTC (ms) ve supernormalite (%) değerleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1: Grupların ortalama hemoglobin, demir, TDBK, transferin saturasyonu, motor ve duysal reobaz, SDTC ve supernormalite değerleri

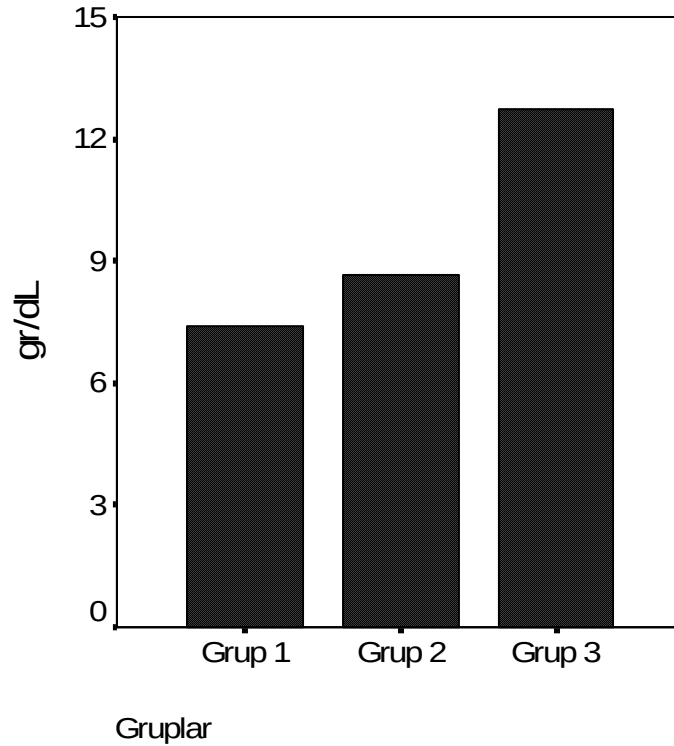
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	P*
Hemoglobin (gr/dL)	7,4 $\pm$ 1,15	8,7 $\pm$ 0,94	12,7 $\pm$ 0,71	0,000
Demir ($\mu\text{g/dL}$)	8,3 $\pm$ 3,	58,6 $\pm$ 23,2	67,1 $\pm$ 26,1	0,000
TDBK (mg/dL)	363 $\pm$ 21,9	347 $\pm$ 47,8	322 $\pm$ 44,3	0,000
Transferrin Saturasyonu (%)	2,29 $\pm$ 0,86	16,87 $\pm$ 5,81	20,77 $\pm$ 7,99	0,000
Motor Reobaz (mA)	3,84 $\pm$ 1,86	3,51 $\pm$ 1,36	3,64 $\pm$ 1,34	0,586
Motor SDTC (mS)	0,25 $\pm$ 0,05	0,25 $\pm$ 0,10	0,25 $\pm$ 0,03	1,000
Motor Supernormalite (%)	12,6 $\pm$ 4,8	12,28 $\pm$ 3,61	12,81 $\pm$ 3,51	0,653
Duysal Reobaz(mA)	2,89 $\pm$ 1,41	2,72 $\pm$ 1,05	3,02 $\pm$ 1,39	0,516
Duysal SDTC (mS)	0,29 $\pm$ 0,06	0,31 $\pm$ 0,07	0,29 $\pm$ 0,06	0,243
Duysal Supernormalite (%)	9,25 $\pm$ 4,21	11,75 $\pm$ 3,99	14,46 $\pm$ 4,36	0,000

*:Tekrarlayan ölçümlerde multivariat analiz. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$. Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

TDBK: Total demir bağlama kapasitesi, SDTC: Strenght Duration Time Constant

4.2 Anemi parametrelerinin karşılaştırılması

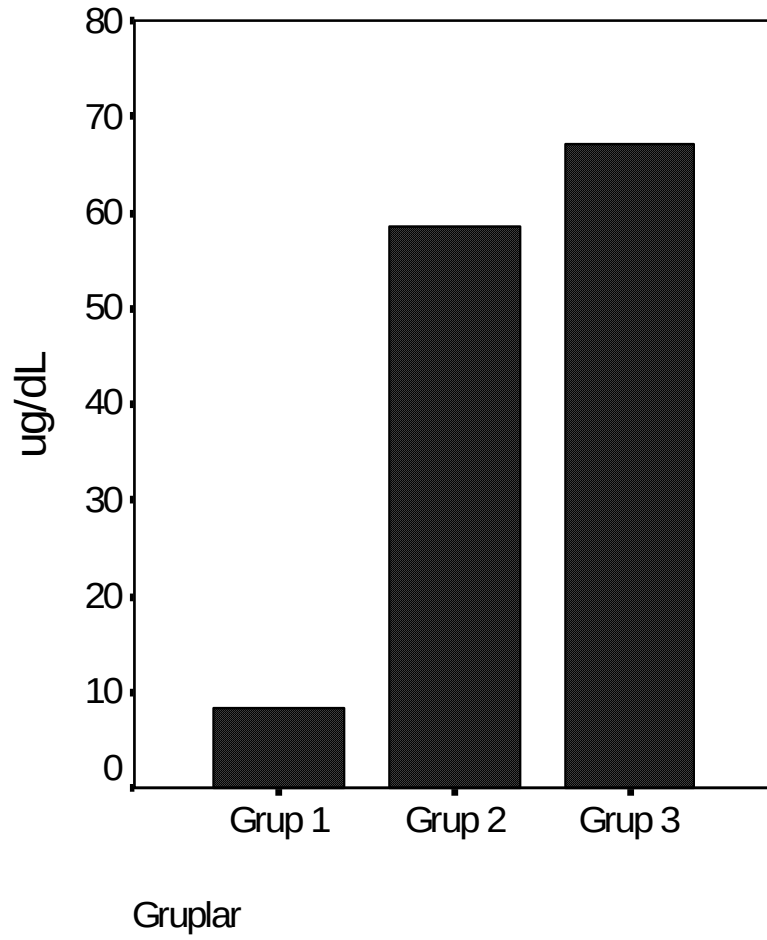
Hemoglobin değerinin parenteral demir tedavisi sonunda başlangıca göre anlamlı olarak yükseldiği, tedavi sonrası ortalama üçüncü ayda en yüksek değere ulaştığı görüldü (Tablo 4.2) Grupların ortalama hemoglobin değerleri Şekil 4.1’de grafik olarak gösterilmiştir.



Şekil 4.1: Grupların ortalama hemoglobin değerleri

Gruplar demir değerleri açısından karşılaştırıldığında, parenteral demir tedavisiyle demir değerlerinde anlamlı bir artış olduğu saptandı (tekrarlayan ölçümlerde multivariat analiz, $p < 0,0001$). Demir düzeylerinin, tedaviyle bazale göre anlamlı düzeyde artmaya başladığı ($p < 0.0001$) ve anemi düzeldiğinde de tedavi bitimine göre anlamlı olmasa da ($p < 0.469$) artmaya devam ettiği görüldü (Tablo 4.1 ve Tablo 4.2).

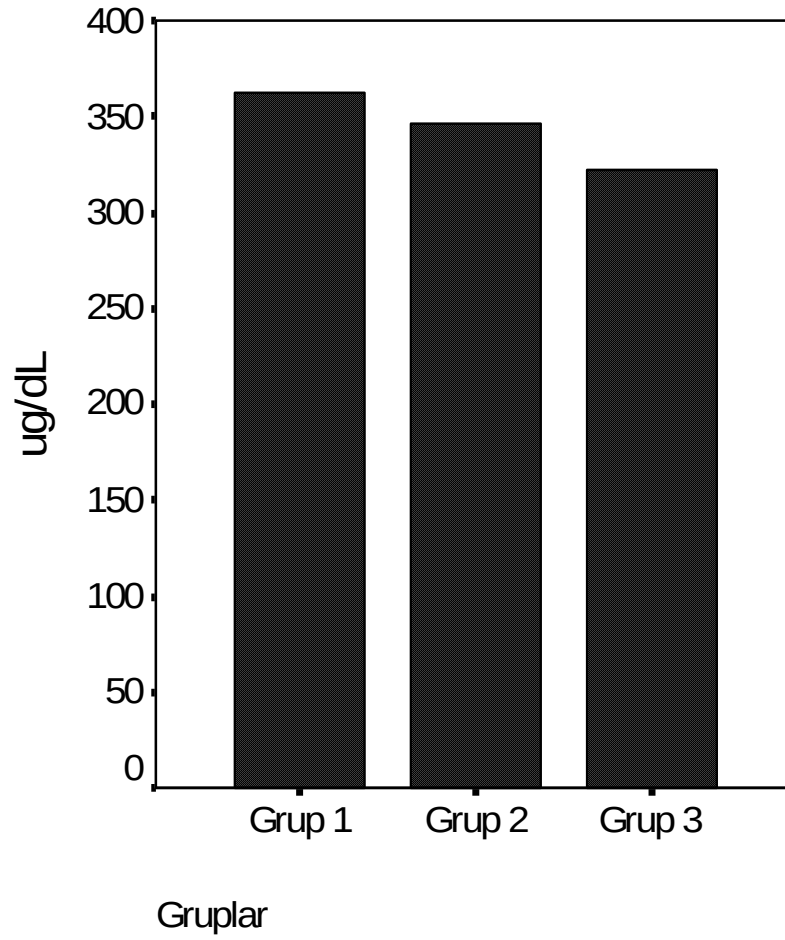
Grupların ortalama demir değerleri Şekil 4.2’de grafik olarak gösterilmiştir.



Şekil 4.2: Grupların ortalama demir değeri

Olgular TDBK açısından karşılaştırıldığında TDBK düzeylerinde tedavi sürecinde anlamlı değişiklikler izlendi (tekrarlayan ölçümlerde multivariat analiz, $p < 0,000$). Grupların ortalama TDBK değeri Şekil 4.3’de grafik olarak gösterilmiştir.

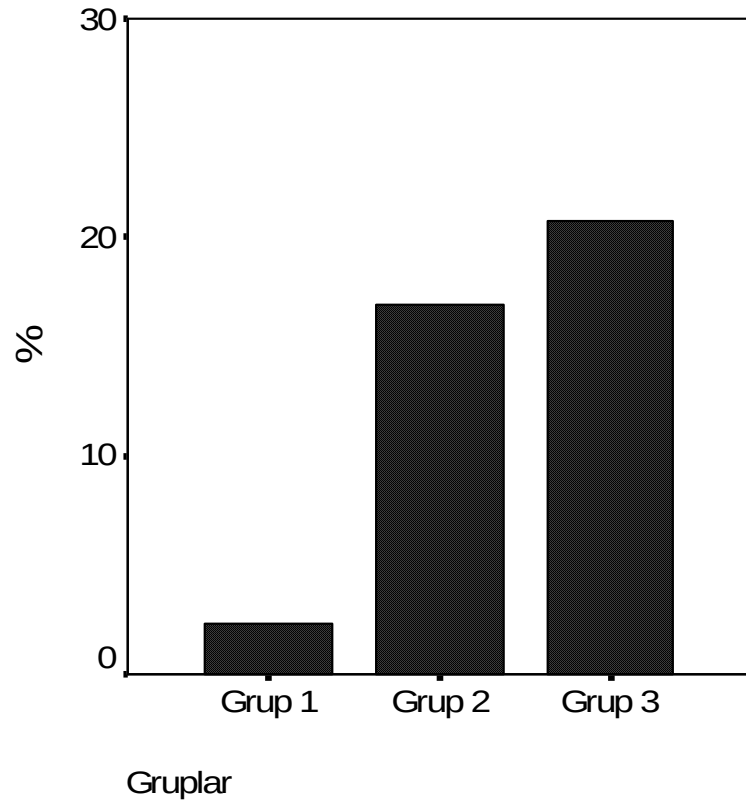
TDBK düzeylerinde demir tedavisi bitiminde bazale göre anlamlı değişiklik saptanmazken (Bonferroni, $p < 0.200$) hemoglobin değeri normale geldiğinde tedavi bitimine (Bonferroni, $p < 0.012$) ve bazale göre (Bonferroni, $p < 0,0001$) anlamlı düşüş saptandı (Tablo 4.2).



Şekil 4.3: Grupların ortalama TDBK değerleri

Gruplar arasında transferin saturasyonu açısından anlamlı farklılık saptandı (Tekrarlayan ölçümlerde multivariat analiz, $p < 0,0001$, Tablo 4.1). Grupların ortalama transferin saturasyon değerleri Şekil 4.4’de grafik olarak gösterilmiştir.

Bazalde düşük olan transferin saturasyon düzeyleri demir tedavisi tamamlandığında ve anemi düzeldiğinde bazale göre anlamlı düzeyde artış saptandı (Bonferroni, her biri için $p < 0,0001$). Grup 2 ve grup 3 arasında transferrin saturasyon değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Bonferroni, $p < 0,065$).



Şekil 4.4: Grupların ortalama transferin saturasyon değerleri

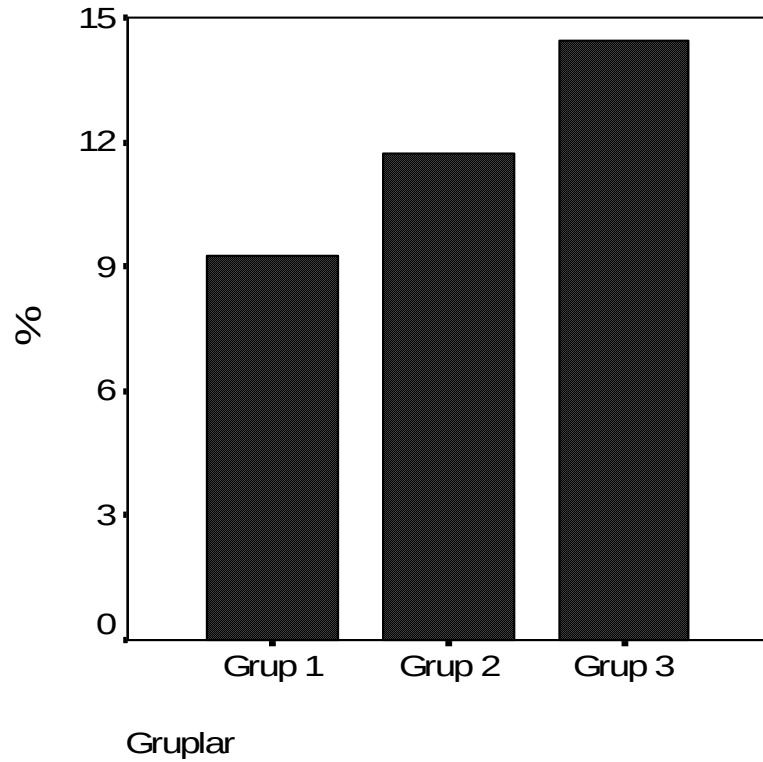
Tablo 4.2: Hemoglobin, demir, TDBK ve transferin saturasyon değerlerinin gruplar arası istatistiksel anlamlılık düzeyleri (Bonferroni testi, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$)

		Grup 2	Grup 3
Hemoglobin	Grup 1	0,000	0,000
	Grup 2	-	0,000
Demir	Grup 1	0,000	0,000
	Grup 2	-	0,469
TDBK	Grup 1	0,200	0,000
	Grup 2	-	0,012
Transferrin Saturasyonu	Grup 1	0,000	0,000
	Grup 2	-	0,065

TDBK; Total demir bağlama kapasitesi

4.3 Supernormalitelerin Karşılaştırılması

Gruplar arası duysal süpernormalite değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı farklılık saptandı (tekrarlayan ölçümlerde multivariat analiz, $p<0,0001$, Tablo 4.1). Grupların duysal süpernormalite ortalama değerleri Şekil 4.5’de grafik olarak gösterilmiştir.



Şekil 4.5: Grupların duysal süpernormalite ortalama değerleri

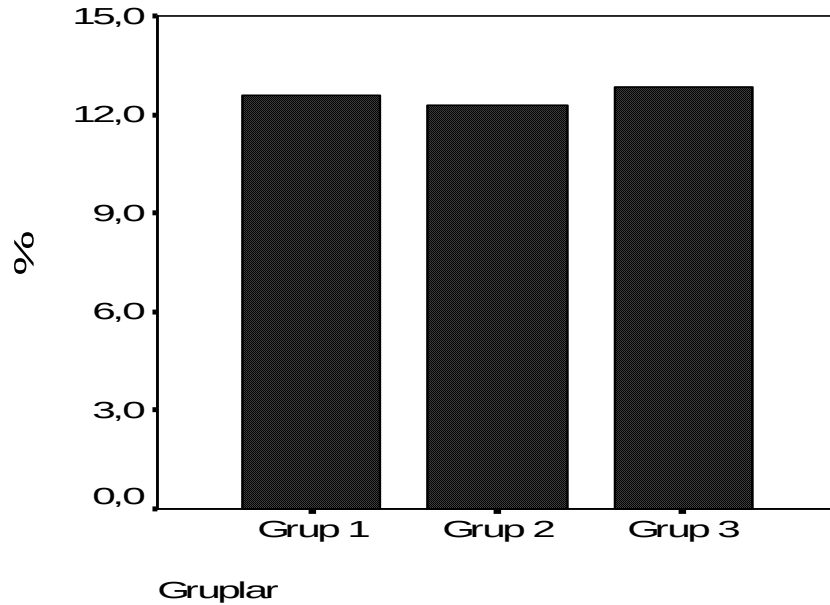
Gruplar arası duysal süpernormalitelerin tekrarlayan ölçümler analizi simple contrast ile değerlendirilmesinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Anemi düzeldikten sonra ve parenteral demir tedavisi sonrası kaydedilen süpernormalite değerleri, tedavi başlangıcına göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4.1, Tablo 4.3) .

Tablo 4.3: Duysal supernormalite değerlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılık düzeyleri (Bonfferoni testi, anlamlılık düzeyi $p<0.05$)

		Grup 2	Grup 3
Duysal	Grup 1	0,010	0,001
Supernormalite	Grup 2	-	0,001

Duysal supernormalite ve hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon hesaplandı (Spearman'nın rho'su; 0,499 $p<0,001$). Hemoglobin değerindeki artışın en belirgin olduğu ortalama üçüncü ayda duysal supernormalitenin en yüksek değere ulaştığı saptandı. Olguların bazal hemoglobin değerine göre anemileri sınıflandırıldığında, 22 olgu (%68,8) orta anemili ve 10 olgu (%31,3) ağır anemiliydi. Orta ($10,1\pm4,43$) ve ağır anemili ($7,4\pm3,13$) olguların supernormaliteleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Independent-T test, $p>0,05$).

Motor supernormalite değerlerinde parenteral demir tedavisi bitiminde ve aneminin düzelmesiyle istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo 4.1, tekrarlayan ölçümlerde multivariat analiz, $p<0,653$). Grupların motor supernormalite ortalama değerleri Şekil 4.6'da grafik olarak gösterilmiştir.

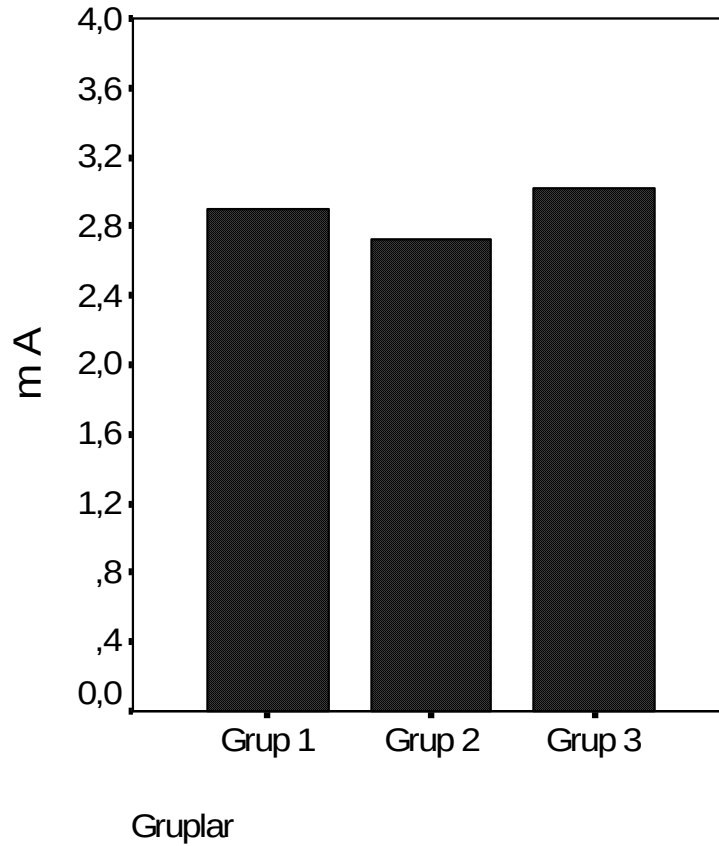


Şekil 4.6: Grupların motor supernormalite ortalama değerleri

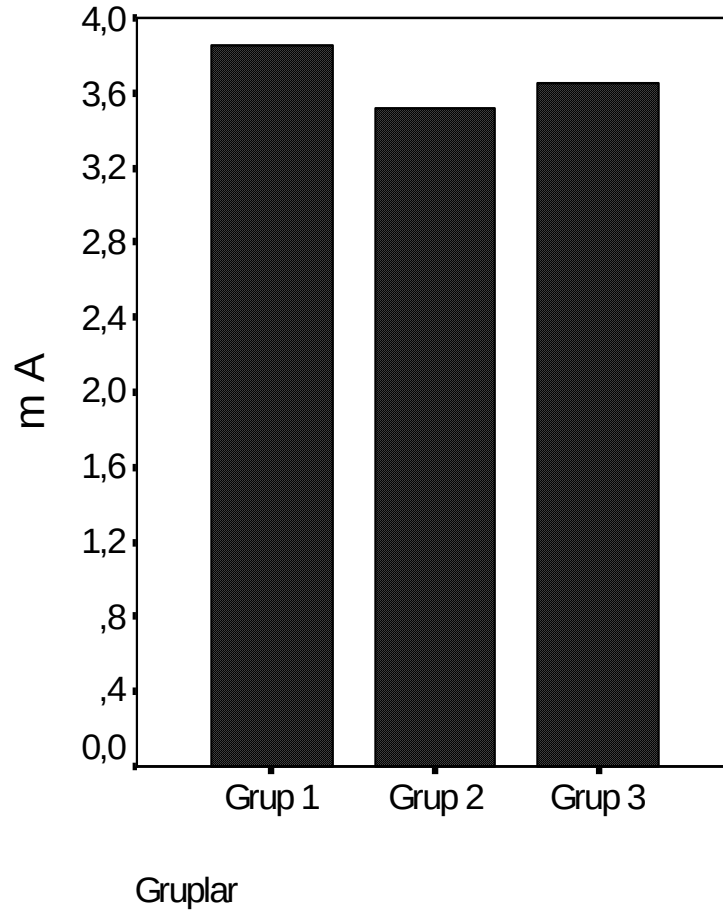
Demir eksikliği anemisi olan olgularda demir tedavisinden önce duysal supernormalite değerlerinin ($9,25 \pm 4,1$) motor supernormalite değerlerine ($12,6 \pm 4,8$) göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (Independent-T test, $p < 0,04$). Parenteral demir tedavisi bitiminde ve anemi düzeldikten sonraki dönemde motor süpernormalite değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Independent-T testi; sırasıyla, $p < 0,579$, $p < 0,100$).

4.4. Reobazların karşılaştırılması

Gruplar arasında duysal ve motor reobaz değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla; $p < 0,516$, $p < 0,586$, Tablo 4.1). Grupların duysal reobaz ortalama değerleri Şekil 4.7’de ve motor reobaz ortalama değerleri şekil 4.8’de grafik olarak gösterilmiştir.



Şekil 4.7: Grupların duysal reobaz ortalama değerleri



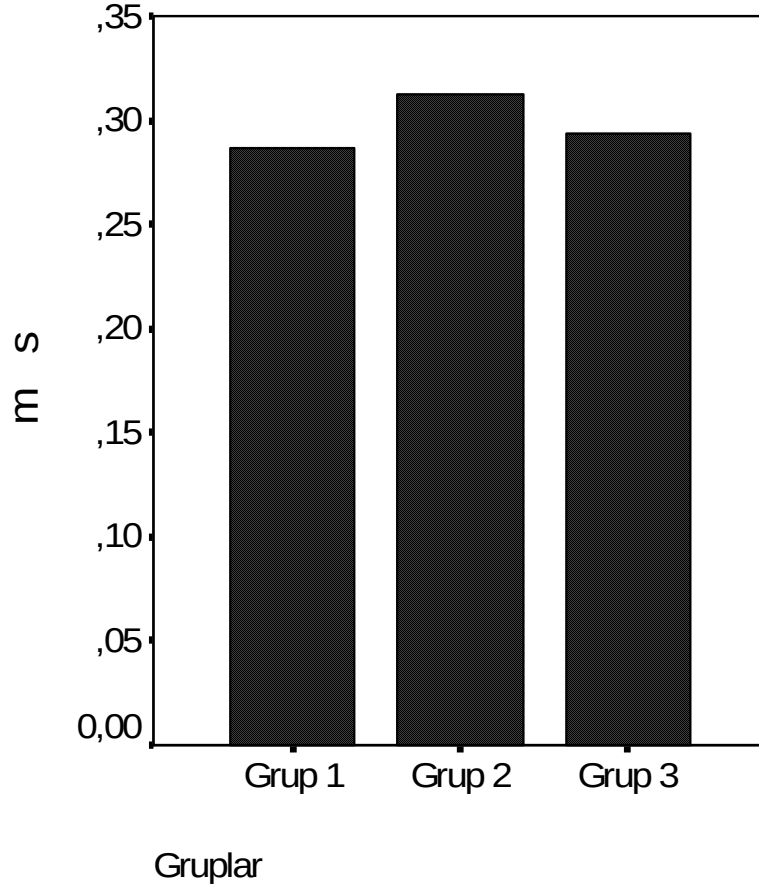
Şekil 4.8: Grupların motor reobaz ortalama değerleri

Demir eksikliği anemili olgularda demir tedavisinin ve aneminin düzelmesinin duysal ve motor reobaz değerlerinde önemli bir değişiklik oluşturmadığı görülürken bazal duysal reobaz değerlerinin ($2,89 \pm 1,41$) motor reobaz değerlerine ($3,84 \pm 1,86$) göre anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (Independent-T testi; $p < 0,024$).

Parenteral demir tedavi bitiminde duysal reobaz değerleri ($2,72 \pm 1,05$) motor reobaz değerlerine göre ($3,51 \pm 1,36$) anlamlı olarak daha düşük bulunurken (Independent-T testi; $p < 0,012$) anemi düzeldiğinde motor ve duysal reobaz değerleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Independent-T testi; $p < 0,072$).

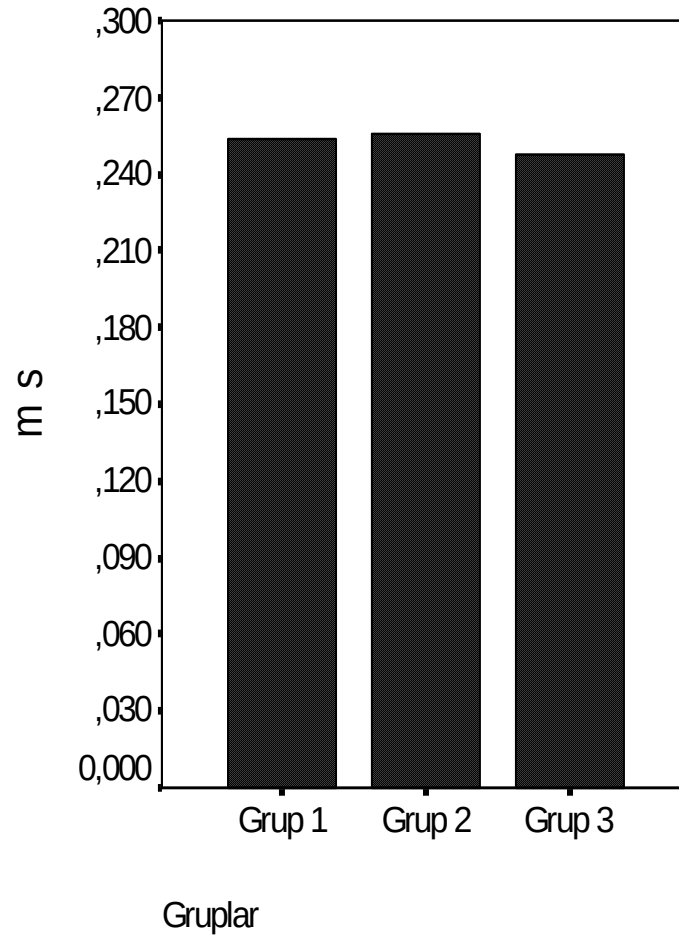
4.5. SDTC'lerin Karşılaştırılması

Grupların duysal SDTC ortalama değerleri Tablo 4.1 ve grafik olarak da şekil 4.9'da gösterilmiştir. Parenteral demir tedavisi ve aneminin düzeltilmesinin duysal SDTC değerlerinde anlamlı değişime neden olmadığı görüldü (Tablo 4.1, tekrarlayan ölçümlerde multivariat analiz; $p<0,243$).



Şekil 4.9: Grupların duysal SDTC ortalama değerleri

Grupların motor SDTC ortalama değerleri Şekil 4.10'da grafik olarak gösterilmiştir. Motor SDTC değerleri, gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermedi (tekrarlayan ölçümlerde multivariat analiz; $p<0,756$, Tablo 4.1). Parenteral demir tedavisi ve aneminin düzeltilmesi motor SDTC değerlerinde anlamlı bir değişime neden olmadı.



Şekil 4.10: Grupların motor SDTC ortalama değerleri

Bazal, paranteral demir tedavi bitiminde ve anemi düzeldiğinde duysal SDTC değerleri (sırasıyla; $0,29 \pm 0,06$, $0,31 \pm 0,07$, $0,29 \pm 0,06$), motor SDTC değerlerine (sırasıyla: $0,25 \pm 0,05$, $0,25 \pm 0,10$, $0,25 \pm 0,03$) göre anlamlı olarak daha yüksekti (Independent-T testi, sırasıyla; $p < 0,033$, $p < 0,012$, $p < 0,002$).

TARTIŞMA

Demir pek çok canlı için esansiyal bir element olup yaşamsal öneme sahiptir. Elektron alıp verme özelliği nedeniyle oksijen taşınması, enerji yapımı, DNA, RNA ve protein sentezinde yer alır. Pek çok enzimin yapı ve fonksiyonu için gereklidir.

Demir eksikliği, aneminin dünyada en sık görülen nedenidir (1). Demir eksikliği anemisi, kemik iliğinde eritropoezin sürdürülebilmesi için gerekli olan demirin yetersizliğinin sebep olduğu anemi olarak tanımlanmaktadır. Demir eksikliğinin en belirgin sonucu anemidir. DEA’nde tüm anemilerde görülen anemiye ikincil genel klinik bulgular olabileceği gibi hiçbir klinik bulgu olmaksızın rutin laboratuvar incelemeleri sırasında da tanı konulabilir. Aneminin neden olduğu doku düzeyinde iskemi, hastalarda aneminin klinik semptomlarına neden olur. Çalışmamıza orta ve ağır anemili olguları alarak demir ve iskeminin her ikisinin periferik sinir uyarılabilirliği üzerine etkisini incelemeyi amaçladık. Sinir uyarılabilirliği testleri bazal ve anemi düzeldikten sonra uygulanarak iskeminin etkisi, retikülositozun olduğu evrede de uygulanarak demirin bir element olarak periferik sinir fonksiyonu üzerine etkisi araştırıldı.

İntranöronal demir, oksidasyon-redüksiyon veya elektron transportu, nörotransmitterlerin sentez ve paketlenmesi, nörotransmitterlerin diğer demir içeren proteinlere uptake ve degradasyonunu direk ve indirek değiştirme yoluyla peroksidaz redüksiyonu, aminoasit metabolizması ve lipid desaturasyonu ile membran fonksiyonunu değiştirerek beyin fonksiyonlarını etkileyebilir (88). Demir oksidasyon-redüksiyonda görev almasına rağmen, DEA’li hayvanların mitokondrialarındaki sitokrom konsantrasyonları kontrol grubundan farksız bulunmuştur (89). Demir tirozin hidroksilaz, triptofan hidroksilaz, ksantin oksidaz ve ribonükleozid redüktaz enzimlerinin kofaktörüdür (90). Dolayısıyla DEA’nin olgularda bu enzimlerin aktivitesini azaltabileceği düşünülebilir. Buna karşın diyet kısıtlaması ile beyin demir seviyeleri azaltılan ratlarda, tirozin hidroksilaz ve triptofan hidroksilaz aktivitesinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (91). Genel olarak santral sinir sistemindeki nörotransmitterlerin incelendiği diğer çalışmalarda da demir eksikliğinin nörotransmitterler üzerine hatırı sayılır bir etkisi bulunamamıştır (92,93). Demirin

merkezi sinir sistemi üzerine etkisinin moleküler düzeyde izah edilmesiyle ilgili birçok çalışma mevcutken periferik sinir sistemi üzerine bu yönde çalışma bulunmamaktadır.

Huzursuz Bacak Sendromu (HBS), hastalarda, bacaklarını hareket ettirme dürtüsüyle ortaya çıkan, duysal ve motor semptomlarla seyreden, kronik bir hastalıktır (94). Hastalar, parestezi veya disestezi nedeniyle, bacaklarını sallama dürtüsü duyarlar ve bacak sallamakla veya yataktan kalkıp yürümekle rahatladıklarını ifade ederler. HBS'lu olguların birçoğunda demir eksikliği anemisi saptanmaktadır (95,96). Literatürde serum ferritin değeri 50 ng/ml altında olan HBS'li olgulara demir replasmanı önerilmektedir (97). HBS ve demir eksikliği anemisi birlikteliği olan olgularda, periferik sinir fonksiyonun klasik EMG ile değerlendirildiği çalışmada demir eksikliği anemisinin periferik sinir fonksiyonu üzerine etkisinin olmadığı bildirilmektedir (98).

Klinik elektrofizyolojide periferik sinir fonksiyonlarının değerlendirilmesi ileti hızı ve ileti bloğunun saptanması üzerine dayandırılmıştır. Bu parametreler temel olarak miyelin kılıfın fonksiyonlarını yansıtır ve periferik sinirin aksonuna ait parametreler klasik ileti hızı çalışmalarında değerlendirilemez. Bu tez çalışmasında demirin periferik sinir sistemi membran polarizasyonuna, iyon kanal fonksiyonlarına ve periferik sinir paranodal/internodal koşullarına etkisi sinir uyarılabilirlik testleriyle değerlendirilmeye çalışıldı.

Sinir uyarılabilirlik testleri birçok hastalığın patofizyolojisini aydınlatmak için son on yıldır kullanılmaktadır. Reobaz, supernormalite, geç subnormalite, refraktör periyod, SDTC, eşik elektrotonus ve geç ilave gibi sinir uyarılabilirlik testleriyle periferik sinir nod, paranod ve internodal koşullar değerlendirilebilmekte, dolayısıyla hastalıkların iyon kanalları üzerine etkisi hakkında fikir yürütülebilmektedir (68).

Sinir uyarılabilirliğinin klasik ölçümü, belirli uyaran sürelerinde aynı uyaran yanıtını elde etmek için uyaran yoğunluğundaki varyasyonu gösteren güç-zaman eğrileri ile olur. Aksonun güç-zaman eğrileri, reobaz ve STDC'dir. Reobaz, uyarı süresini artırarak kas uyarılmasının sağlamak için gereken asgari potansiyeldir. Reobaz nodal membranın fonksiyonunu yansıtır. Reobaz, membran potansiyeli, impedans, kapasitans ve myelinden yoksun aksonal membrandaki değişikliklerden

etkilenir (99). Çalışmamızda olguların bazal (Grup 1), parenteral demir tedavi sonrası (Grup 2) ve anemi düzeldikten sonraki (Grup 3) duysal ve motor reobazlar değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Demir ve aneminin her birinin reobaz üzerinde azalma ve artma yönünde bir etkisi olmadığı tespit edildi.

SDTC (Güç-süre zaman sabiti= Strength Duration Time Constant), reobaz akımını iki kat güçlendiren uyarının süresidir. SDTC, nodal membranın özelliğinden etkilenir. Periferik sinir nodunda Na kanalları yüksek yoğunlukta bulunur. Teorik olarak SDTC ölçümü indirek olarak noddaki aksonal membranda bulunan voltaj bağlı olmayan dahili persistant Na kanalları hakkında bilgi verir (100,101). SDTC’de oluşan değişiklik esas olarak Na kanal fonksiyonu ile ilişkilidir. SDTC periferik sinir sistemini etkileyen hastalıkların fizyopatolojisini aydınlatmak klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. İlk olarak Mogyoros ve arkadaşları (102) karpal tünel sendromlu hastalarda motor ve duysal aksonların SDTC’lerini incelemişlerdir. Yine Mogyoros ve arkadaşları (101) amyotrofik lateral sklerozlu (ALS) hastaların motor aksonlarında uzun SDTC ve düşük reobaz kaydetmişler; ALS’li hastaların motor aksonlarında persistant Na kanallarının iletkenliğinin fazla olduğunu bulmuşlar ve bu durumu hastalardaki fasikülasyonların ektopik aktivitesiyle ilişkilendirmişlerdir. Kazanılmış nöromyotonilerin incelendiği çalışmada, motor aksonların SDTC’lerin uzadığı, duysal SDTC’da değişimin olmadığı gösterilmiştir (103). Hipergliseminin aksonal uyarılabilirlik üzerine etkisinin incelendiği yeni bir çalışmada, diyabetiklerde SDTC normal bireylere göre uzun iken, hiperglisemi durumunda SDTC belirgin olarak kısaldığı tesbit edilmiştir (104). Hiperglisemi durumunda persistant Na kanalları iletiminde belirgin azalmanın, aksonal membranın Na gradienti azalması, doku asidozu ve diğer metabolik faktörlere bağlı olabileceği ileri sürülmektedir. Misawa ve arkadaşlarının (105) 2006’da yaptığı bir çalışmada aldoz redüktaz inhibisyonun diyabetik hastalarda nodal Na kanal akımını artırarak yavaşlamış sinir iletimini artırdığını bildirmişlerdir. Ülkemizde Yerdelen ve arkadaşlarının (106) alkolik hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada, duysal aksonlarda motor aksonlara kıyasla kısa SDTC ve yüksek reobaz saptanmıştır.

Çalışmamızda demir ve aneminin motor ve duysal SDTC üzerine etkisi değerlendirildi. Tedavi sonu yani retikülositozun olduğu kan demirinin en yüksek

olduğu evre ile bazal arasında SDTC açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde demirin iyon kanalı üzerine etkisinin incelendiği in vivo ve in vitro çalışma bulunmamaktadır. Tez çalışmamızda, santral sinir sistemi dahil bir çok organ sistemi üzerine etkisi olduğu bilinen demirin, element olarak Na kanalı üzerine etkisinin olmadığı sonucuna varıldı.

Anemi, hemoglobin miktarının hastanın yaş ve cinsiyetine göre normal kabul edilen değerlerin altında olmasıdır. İskemi ise organ veya hücrelerin normal fonksiyonunu sürdürebilmesi için gerekli olan kan akımının azalması durumudur. Anemi ağırlık derecesi artışı doku iskemisini de artırmaktadır. Çalışmamıza hafif anemili değil de orta ve ağır anemili olguları alarak, iskeminin duysal ve motor aksonal uyarılabilirliği üzerine etkisinin daha belirgin kaydedilebileceği düşünüldü. Bazal, parenteral demir tedavisi sonrası ve anemi düzeldikten sonraki SDTC değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmaması, aneminin oluşturduğu iskeminin SDTC üzerine etkisinin olmadığını düşündürmektedir.

Literatürde iskeminin SDTC üzerine etkisinin incelendiği çalışmalar bulunmaktadır. Baker ve Bostock (107), periferik sinirde iskeminin Na kanal inaktivasyonunu bildirmişlerdir. İskemin SDTC üzerine etkisini incelendiği çalışmalarda, iskemi periyodu boyunca Na pompası inhibisyonu ve K akümüasyonu ile membran depolarizasyonu olduğu ve aksonal uyarılabilirliğin arttığı; iskeminin devamı ile Na pompasının hiperaktivasyonu sonucu membran hiperpolarizasyonuna bağlı uyarılabilirlikte azalma olduğu bildirilmektedir (108,109). İskemide persistant Na kanal iletiminin artmasına bağlı SDTC uzamakta, iskemi sonrası ise SDTC kısalmaktadır. Çalışmamızda literatür verilerinden farklı olarak anemi evresinde ve anemi düzeldikten sonra kaydedilen motor ve duysal SDTC'ler arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bunun nedeni önceki iskemi SDTC çalışmaları ile bizim çalışmamızın yöntemlerinin farklı olmasına bağlı olabilir. Önceki çalışmalarda anemik olgulardan ziyade deneysel olarak kısa süreli iskemi oluşturulmuş olgular incelenmiştir. Olgularda iskemi, dirsek üzerinden sfingomanometre kafının 200 mmHg üzerinde belirli bir süre tutularak oluşturulmaya çalışılmıştır. Çalışmamızdaki olgular ise anemiye ikincil iskemisi olan olgulardır. Önceki çalışmalarda kaydedilen SDTC değerleri, akut iskemiyeye cevap olarak oluştuğu için uzamış olabilir. Periferik sinir aksonları akut iskemiyeye yanıt olarak Na kanal iletimini artırarak, uzun SDTC

oluşturabilir. Bizim çalışmamızda olguların anemi nedeniyle akut iskemiden ziyade kronik bir iskemiye maruz kaldıkları düşünülürse, SDTC değerlerinde değişme olmaması bir adaptasyon yanıtı olarak düşünülebilir. Periferik sinir aksonları iskemiye akut ve kronik evrede farklı yanıt veriyor olabilir.

İnsan duysal sinirleri, motor sinirlere kıyasla daha uzun SDTC ve daha düşük reobaz özelliği gösterir. Buna neden olan motor sinirlerde duyu sinirlerine kıyasla yavaş inaktive edici persistant Na kanallarının, iletme daha fazla katkıda bulunmasıdır (85). Çalışmamızın her evresinde duysal sinirlerin SDTC değerleri motor sinirlere göre anlamlı olarak daha uzun bulundu.

Depolarize olan sinir lifi istirahat evresinden önce toparlanma evresi olarak adlandırılan evreye girer. Toparlanma eğrisinde Na kanallarının kapandığı aksonu uyarmak için güçlü uyarının gerektiği göreceli refraktör periyod, sinir uyarılabilirliğinin arttığı supernormal periyod ve yavaş K kanallarının açıldığı, uyarılabilirliğin azaldığı subnormal periyod bulunur. Göreceli refraktör periyodun sonlanmasıyla 10-30 ms süren supernormal periyod başlar.

Supernormal periyod eşik için daha düşük uyarının gerektiği evredir. Supernormal periyod büyük oranda paranodal hızlı K kanallarına bağlıdır (82,83). Supernormalite, periferik sinir sistemini etkileyen hastalıkların fizyopatolojisini aydınlatmak için klinik çalışmalarda kullanılmaktadır. Hemodiyaliz tedavisi gören kronik renal yersizlikli olgularda, supernormalitede azalma, bildirilmiştir (110,111). ALS'lu hastalarda eşik ölçümleri yapılmış; aksonal hiperpolarizasyonla uyumlu olarak, eşikte yükselme, supernormalitede artma, SDTC de anlamlı azalma tespit edilmiştir (112). Hipokalemik periyodik paralizili bir olgu, atak sırasında incelenmiş. Bulgular axonal hiperpolarizasyonla uyumlu bulunmuş ve supernormalitede artış kaydedilmiştir (113).

İskemi, elektrojenik Na-K pompasını paralyze ederek intraselüler Na ve ekstraselüler K'da artışa yol açar. İskemik depolarizasyon aksonal uyarılabilirliği artırır. Mogyoros ve arkadaşları iskemide supernormalitenin azaldığını ve SDTC uzadığını bildirmektedir (100). Çalışmamızda demir ve aneminin neden olduğu iskeminin, supernormalite üzerine etkisi incelendi. Parenteral demir tedavisi sonu (Grup2) ve anemi düzeldikten sonraki (Grup 3) supernormalite değerleri bazal

(Grup1) değerlere göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,01$). Grup 3 supernormalite değerleri Grup 2 supernormalite değerlerine göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,05$). Grup 3 ve Grup 2 duysal supernormalite değerleri arasında anlamlı farklılık saptanırken transferin saturasyonlarında anlamlı farklılığın olmaması demirden ziyade iskeminin supernormalite üzerine etkisi olduğunu düşündürebilir. Demirin supernormalite üzerine etkisini, anemisi olmayan demir eksikliği olan olguların dahil edildiği çalışmalarda daha objektif olarak değerlendirmek mümkün olabilir. Demirin duysal ve motor supernormalite üzerine, dolayısıyla hızlı K kanalları üzerine etkisinin olmadığı sonucuna varıldı. İskemik evrede supernormalitelerin daha düşük bulunması, iskemiye bağlı hızlı K kanallarının inaktivasyonuna bağlandı. Mogyoros ve arkadaşlarının iskemi ve supernormalite ilişkisinin incelendiği çalışmalarında, sfingomanometre ile oluşturulan akut iskeminin etkisini araştırmışlardır (100). Biz çalışmamızda, anemi ile oluşan kronik iskeminin supernormaliteye etkisini ve kronik iskemi düzeldikten sonra supernormalite değişimini inceledik. Kronik iskemide bulduğumuz sonuçlar, akut iskemi ile benzerlik göstermekteydi. Sonuç olarak kronik iskeminin de, hızlı K kanallarını inaktive ederek supernormaliteyi azalttığı sonucuna varıldı. Çalışmamızda iskemi öncesi ve sonrası motor supernormalite değerlerinde değişiklik saptanmaması, kronik iskemide motor sinirlerin daha belirgin adaptasyon sağladığını düşündürmektedir.

Duysal sinirler motor sinirlere kıyasla daha düşük supernormalite özelliği gösterir (84). Bizim çalışmamızda da, grup 1'de duysal supernormalite değerleri motor supernormalite değerlerine göre anlamlı olarak daha düşük tespit edildi ($p<0,05$). Grup 2 ve grup 3'te duysal ve motor supernormalite değerlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. İskemin düzeltilmesinin duysal sinir supernormalite değerlerinde motor sinire göre anlamlı artış sağlaması, duysal sinirlerde K kanal duyarlılığının belirgin artmasını ve/veya yeni özellik kazanmasını düşündürmektedir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada demir ve aneminin periferik sinir iyon kanal fonksiyonlarına etkisi, sinir uyarılabilirlik testleriyle elektrofizyolojik olarak değerlendirilmiştir. DEA’li olguların bazal, parenteral demir tedavisi sonrası ve anemi düzelmesini takiben motor ve duysal supernormalite, SDTC ve reobaz değerleri kaydedilerek, demir ve aneminin periferik sinir Na ve K kanal fonksiyonlarına etkisi incelenmiştir. Demir elementinin ve iskeminin duysal ve motor periferik sinir Na kanalları üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Çalışmada anemin oluşturduğu iskeminin duysal periferik sinir K kanal fonksiyonunu etkilediği saptanmıştır. Anemi varlığı, muhtemelen, K kanallarının açılmasını azaltarak duysal sinir kolay uyarılabilirliğini azaltmaktadır. Bu durum anemik olgulardaki parestezik yakınmaları açıklamaktadır. Parestezi ve dizestezi yakınması olan hastalarda etyolojik değerlendirmede anemi de yer almalıdır. Aneminin periferik motor sinir K kanallarına etkisi bulunmamıştır. Çalışmada demir elementinin duysal ve motor K kanalları üzerine etkisinin olmadığı görülmüştür. Motor ve duysal sinirlerin uyarılabilirlik testleri ile birbirleriyle karşılaştırılmasında, duysal sinirlerin SDTC değerleri motor sinirlere göre anlamlı yüksek bulundu. Bu sonuç motor sinirlerde yavaş inaktive edici persistant Na kanallarının iletme daha az katkıda bulunmasına bağlandı. Motor ve duysal sinir supernormalite değerlerinin birbirleriyle karşılaştırılmasında, literatürle uyumlu olarak bazal duysal supernormalite değerleri anlamlı düşük bulunurken, parenteral demir tedavisi sonrası ve aneminin düzeldiği evrede farklılık saptanmadı. İskemin düzeltilmesinin duysal sinir supernormalitesinde motor sinire göre anlamlı artış sağladığı saptandı. Bu artış duysal sinirlerde K kanal duyarlılığının değişmesi ve/veya yeni özellik kazanmasını düşündürmektedir. Moleküler düzeyde yapılacak çalışmalar iskeminin duysal K kanal üzerindeki etkisi hakkında daha detaylı bilgilerin elde edilmesini sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Andrews NC. Iron Deficiency and Related Disorders. Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B (editors): Wintrobe's Clinical Hematology 11. Baskı, Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004: 979-1009.
2. Virgil F. Hairbanks. Iron-deficiency anemia. Joseph J. Mazza (editor). Manual of Clinical Hematology. 3. baskı, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 17-38.
3. Carley A. Anemia: when is it iron deficiency? *Pediatr Nurs*. 2003;29: 127-133.
4. Oski FA. The non haematological manifestations of iron deficiency. *Am J Dis Child* 1979;133:315-22.
5. Ghosh K. Non haematological effects of iron deficiency - A perspective. *Indian J Med Sci* 2006;60:30-37.
6. Bean JW. An attempt to use chronaxie as a measure of excitability. *Am J Physiol* 1934;107:275-83.
7. Lambert EF, Skinner BF, Forbes A. Some conditions affecting intensity and duration thresholds in motor nerve, with reference to chronaxie of subordination. *Am J Physiol* 1933;106:721-37.
8. Gutteridge JM. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem Biol Interact*. 1994;91:133-40.
9. Andrews NC Disorders of iron metabolism. *N Eng J Med* 1999; 341:1986-1995.
10. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA*. 1997;277:973-6.
11. Hallberg L, Rossander-Hultén L. Iron requirements in menstruating women. *Am J Clin Nutr*. 1991;54:1047-58.
12. Prasad AN and Prasad C. Iron deficiency; non- hematological manifestations. *Prog Food Nutr Sci* 1991;15:255-283.
13. Maguire JJ, Davies JK, Dallman PR, Packer L. Effects of Iron deficiency on iron sulphur proteins and bioenergetic functions of skeletal muscle mitochondria. *Biochem Biophys Acta* 1982;679:210-20.
14. Viteri F. Iron deficiency in children. New possibilities for its control. *Pediatrics*. 1994;53:49-60.
15. Chandra RK, Saraya AK. Impaired immunocompetence associated with iron deficiency. *J Pediatr*. 1975;86:899-902.
16. Tallar HS, Miyamoto H. Three cases of progressive oral gangrene due to lack of catalase in the blood. *Jap J Otol* 1948;51:163-5.
17. Brittenham GM, Weiss G, Brissot P, Laine F, Guillygomarc'h A, Guyader D, et al Clinical consequences of new insights in the pathophysiology of disorders of iron and heme metabolism. *Haematology Am Soc Hematol Educ Program* 2000;39-50.
18. Sourkes TL. Influence of specific nutrients on catecholamine synthesis and metabolism. *Pharmacol Rev* 1973;24:359-79.
19. Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal unctioning. *J Nutr* 2001;131:568-80.

20. Taneja V, Mishra K, Agarwal KN. Effect of early iron deficiency in the rat on gamma amino butyric acid shunt in brain. *J Neuro Chem* 1986;46:1670-4.
21. Pinero DJ, Nan-Qi L, Connor JR, Beard JL. Alteration in brain iron metabolism in response to dietary; iron changes. *J Nutr* 2000;130:254-63.
22. Yu GS, Steinkirchner TM, Rao GA, Larkin EC. Effect of prenatal iron deficiency on myelination in rat pups. *Am J Pathol.* 1986;125:620-4.
23. Lanzkowsky P. Iron-Deficiency Anemia. In:Lanzkowsky Manuel of Pediatric Hematology and Oncology. New York. Churchill Livingstone. 2000:33-49.
24. Foirbanks VF, Beutler E. Iron Deficiency. Williams Hematology 5th edition USA Mc Grow-Hill. 1995;46:490-506
25. Bozkurt Aİ, Koçoğlu F, Beydağı H ve ark. Gaziantep kent merkezinde yaşayan 15-49 yaş kadınlarda anemi prevalansı. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 1995;20:244-248.
26. Köksal O. Türkiye 1974 Beslenme-Sağlık ve Gıda Tüketimi Araştırması. Ankara: Aydın Matbaası; 1977.
27. Bolaman Z. Demir eksikliği anemisi. 6. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi kongre program ve bildiri özetleri kitabı. Antalya, 2004:50-57.
28. Aktekin M., Erengin, K.H. 15-49 yaş grubu kadınlarda demir eksikliği anemisi, araştırma özetleri. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı. Antalya,1994: 56.
29. Çetinkaya F, Öztürk Y, Günay O ve ark et al: Kayseri Doğumevine Başvuran 15-24 Yaş Grubu Kadınların Sağlık Durumlarının Saptanması. III. Ulusal Halk Sağlığı Günleri Özet Kitabı. Kayseri, 1993;303-310.
30. Ülkü B, Anemiler. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri;Anemiler Sempozyumu. 2001;25:23-32
31. Nas Y. Çocuklarda akut infeksiyon sırasında demir eksikliği anemisinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi İstanbul: Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 2006:1-75.
32. Khosla SN. Cricoid Webs - incidence and follow up study in Indian patients. *Postgrad Med J* 1984;60:346-8
33. Bruner A, Joffe A, Duggan A, Casella J, Brandt J. Randomized study of Cognitive effects of iron supplementation in non anemic iron deficient adolescent girls. *Lancet* 1996;348:992-6.
34. Mehta BC, Thatte S. Mental alertness improves with iron therapy in iron deficiency anemia before hemoglobin rise. *Indian J Hematol* 1989;7:7-9
35. Davies KJ, Maguire JJ, Brooks GA, Dallman PR, Packer L. Muscle mitochondrial bioenergetics, oxygen supply and work capacity during dietary deficiency and repletion. *Am J Physiol* 1982;242:418-27
36. Mann SK, Kaur S, Bains K. Iron and energy supplementation improves physical work capacity of female college students. *Food Nutr Bull* 2002;23:57-64.
37. Mehta BC, Iyer HK. Systolic time intervals in Iron deficiency anemia - What do they reflect? *Indian J Hematol* 1987;5:97-102.

38. Mehta BC, Panjwani DD, Jhala DA. Electrophysiologic abnormalities of heart in Iron deficiency anemia. Effect of iron therapy. *Acta Hematol* 1983;70:189-93.
39. Herskho C, Peto TEA, Weatherall DJ. Iron and infection. *Br Med J* 1988;296:660-4.
40. Swarupmitra S, Sinha AK. Polymorphonuclear function in nutritional anemias, phagocytosis and bacterial killing. *Indian J Med Res* 1982;75:295-64.
41. Murray MJ, Murray AB, Murray MB, Murray CJ, The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections. *Br Med J* 1978;2:1113-5.
42. Akgunes E. Çocuklarda Demir Eksikliği Tarama Testi Olarak Eritrosit İndekslerinden Rdw ve Mcv'nin İrdelenmesi. Uzmanlık tezi İstanbul: Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi. *Aile Hekimliği* 2004;1-85.
43. Yıldız İ. Kan sayımında otomasyon parametreleri. *Anemiler*. Soysal T, Soykan LY (Editörler), İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Yayınları, İstanbul 2001:117-125.
44. Köroğlu A. Otomatik kan sayım ilkeleri ve sonuçların yorumlanması. *Hematoloji birinci basamak kursu eğitim kitabı*, ed: Yücel Tangün, Türk Hematoloji Derneği, izmir, 2000; 11-22.
45. Felgar ER, Ryan DH Automated analysis of blood cells. Ronald Hoffman ve ark (editors). *Hematology, Basic principles and practice*. 4. baskı, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:2673-2684.
46. DeMaeyer E, Adiels-Yagman M. The prevalence of anaemia in the world. *World Health Stat Q* 1985;38:302-16
47. Kalayoglu S. Demir eksikliği anemisi. Büyüköztürk K (editör). *İç Hastalıkları*. 1. Baskı, İstanbul: Nobel, 2007:603-609.
48. Ginder GD. Microcytic and hypochromic anemias. Goldman L, Ausiello D (editors). *Cecil Medicine*. 23. Baskı, Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008:1187-1194.
49. Sipahi T. Nutrisyonel anemilerde yenilikler. Türk Hematoloji Derneği. http://www.thd.org.tr/doc/kurs_pdf/9_MSEK_09.pdf. Erişim: 31.08.2008.
50. Beaton GH, Corey PN, Steele C. Conceptual and methodological issues regarding the epidemiology of iron deficiency and their implications for studies of the functional consequences of iron deficiency. *Am J Clin Nutr* 1989;50:575-88.
51. Fielding J. Serum Iron and Iron Binding Capacity. Cook JD (editor). *Methods in Hematology*. 1. baskı, New-york: Churchill Livingstone 1980;2:15-37.
52. Matsuda A, Misumi M, Shimada T, et al. Soluble transferrin receptor and its ratio to erythroblasts in bone marrow may be a new diagnostic tool to distinguish between aplastic and refractory anemia. *Acta Haematol* 2004;111:138-42.
53. Regab L, Ibrahim HA, Eid AS et al. Suitability of soluble transferrin receptor for the clinical diagnosis of different types of anaemia in children. *East Mediterr Health J* 2002;8:298-307.
54. Kavakli K, Yilmaz D, Cetinkaya B, Balkan C, Sözmen EY, Sağın FG. Safety profiles of Fe²⁺ and Fe³⁺ oral preparations in the treatment of iron deficiency anemia in children. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;21:403-10.

55. Tavil B, Sipahi T, Gökçe H, Akar N. Effect of twice weekly versus daily iron treatment in Turkish children with iron deficiency anemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2003;20:319-26.
56. Walker SE, Paton TW, Cowan DH, Manuel MA, Dranitsaris G. Bioavailability of iron in oral ferrous sulfate preparations in healthy volunteers. *CMAJ*. 1989;141:543-7.
57. Kaltwasser JP, Schwarz-van de Sand W. Oral iron therapy. Bioavailability and therapeutic effectiveness of ferrous iron in effervescent tablets in posthemorrhagic iron deficiency anemia. *Dtsch Med Wochenschr*. 1989;114:1188-95.
58. Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO, Mazey RM, McMurray S; for the United States Iron Sucrose (Venofer) Clinical Trials Group. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney Int*. 2005 Dec;68:2846-56.
59. Kane RC. Intravenous Iron Replacement with Sodium Ferric Gluconate Complex in Sucrose for Iron Deficiency Anemia in Adults. *Currents Therapeutics Research*. 2003;64:263-268.
60. Enomoto M et al. Plummer-Vinson syndrome successfully treated by endoscopic dilatation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:2348-51.
61. Ritchie AR. The electrical diagnosis of peripheral nerve injury. *Brain* 1944; 67:314.
62. Kugelberg E. Facial reflexes. *Brain* 1952;75:385-96.
63. Seneviratne KN, Peiris OA. The effect of ischaemia on the excitability of human sensory nerve. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1968;31:338-47.
64. Bergmans J. The Physiology of Single Human Nerve Fibres. PhD thesis Belgium: University of Louvain. 1970.
65. Bostock H. The strength-duration relationship for excitation of myelinated nerve: computed dependence on membrane parameters. *J Physiol*. 1983;341:59-74.
66. Corfas G, Velardez MO, Ko CP, Ratner N, Peles E. Mechanisms and roles of axon-Schwann cell interactions. *J Neurosci* 2004;24:9250-60.
67. Burke D, Kiernan MC, Bostock H. Excitability of human axons. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1575-85.
68. Nodera H, Kaji R. Nerve excitability testing and its clinical application to neuromuscular diseases. *Clin Neurophysiol*. 2006;117:1902-16.
69. Kiernan MC, Lin CS, Andersen KV, Murray NM, Bostock H. Clinical evaluation of excitability measures in sensory nerve. *Muscle Nerve*. 2001;24:883-92.
70. Kaji R, Nodera H. Puffer fish poisoning, Guillain-Barre syndrome and persistent sodium channels. *Ann Neurol*. 2005;57:309.
71. Gutman GA, Chandy KG, Adelman JP et al; International Union of Pharmacology. International Union of Pharmacology. XLI. Compendium of voltage-gated ion channels: potassium channels. *Pharmacol Rev*. 2003;55:583-6.
72. Hodgkin AL, Katz B. The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J Physiol*. 1949;108:37-77.
73. Awiszus F. Effects of paranodal potassium permeability on repetitive activity of mammalian myelinated nerve fiber models. *Biol Cybern*. 1990;64:69-76.

74. Beckstein O, Biggin PC, Bond P, Bright JN, Domene C, Grottesi A, Holyoake J, Sansom MS. Ion channel gating: insights via molecular simulations. *FEBS Lett.* 2003;555:85-90.
75. Guo D, Ramu Y, Klem AM, Lu Z. Mechanism of rectification in inward-rectifier K⁺ channels. *J Gen Physiol.* 2003;121:261-75.
76. Uysal H. Aksonal Uyarılabilirlik ve Klinik Uygulmadaki Yeri. Sentral ve Periferik EMG. Ertekin C. İzmir, Meta Basım, 2006; 88-92.
77. Bostock H, Cikurel K, Burke D. Threshold tracking techniques in the study of human peripheral nerve. *Muscle Nerve* 1998;21:137-58.
78. Weiss G. Sur la possibilite de rendre comparables entre eux les appareils servant a l'excitation electrique. *Arch Ital Biol* 1901;35:413-46.
79. Kuwabara S, Cappelen-Smith C, Lin CS-Y, Mogyoros I, Bostock H, Burke D. Excitability properties of median and peroneal motor axons. *Muscle Nerve* 2000;23:1365-1373.
80. Mogyoros I, Kiernan MC, Burke D. Strength-duration properties of human peripheral nerve. *Brain.* 1996 ;119:439-47.
81. Kiernan MC, Burke D, Andersen KV, Bostock H. Multiple measures of axonal excitability: a new approach in clinical testing. *Muscle Nerve* 2000;23:399-409.
82. David G, Modney B, Scappaticci KA, Barrett JN, Barrett EF. Electrical and morphological factors influencing the depolarizing after-potential in rat and lizard myelinated axons. *J Physiol.* 1995;489:141-57.
83. Baker M, Bostock H, Grafe P, Martius P. Function and distribution of three types of rectifying channel in rat spinal root myelinated axons. *J Physiol.* 1987;383:45-67.
84. Kiernan MC, Mogyoros I, Burke D. Differences in the recovery of excitability in sensory and motor axons of human median nerve. *Brain.* 1996;119:1099-105.
85. Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Grill SE, Demirci M, Hallett M. Differences between the time constant of sensory and motor peripheral nerve fibers: further studies and considerations. *Muscle Nerve* 1998;21:48-54.
86. Lin CS, Kuwabara S, Cappelen-Smith C, Burke D. Responses of human sensory and motor axons to the release of ischaemia and to hyperpolarizing currents. *J Physiol* 2002;541:1025-39.
87. Kiernan MC, Lin CS, Burke D. Differences in activity-dependent hyperpolarization in human sensory and motor axons. *J Physiol* 2004;558:341-9.
88. Ke Y, Qian ZM. Brain iron metabolism: neurobiology and neurochemistry. *Prog Neurobiol.* 2007;83:149-73.
89. Mackler B, Person R, Miller LR, Finch CA. Iron deficiency in the rat: effects on phenylalanine metabolism. *Pediatr Res.* 1979;13:1010-1.
90. Youdim MB, Green AR, Bloomfield MR, Mitchell BD, Heal DJ, Grahame-Smith DG. The effects of iron deficiency on brain biogenic monoamine biochemistry and function in rats. *Neuropharmacology.* 1980;19:259-67.
91. Ashkenazi R, Ben-Shachar D, Youdim MB. Nutritional iron and dopamine binding sites in the rat brain. *Pharmacol Biochem Behav.* 1982;17:43-7.

92. Li D. Effects of iron deficiency on iron distribution and gamma-aminobutyric acid (GABA) metabolism in young rat brain tissues. *Hokkaido Igaku Zasshi*. 1998;73:215-25.
93. Youdim MB, Green AR. Iron deficiency and neurotransmitter synthesis and function. *Proc Nutr Soc*. 1978;37:173-9.
94. Acar S, Gencer AM. Huzursuz bacak sendromunda genetik. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005;51:156-160.
95. Ekbom KA. Restless legs syndrome. *Neurology* 1960;10:868-73.
96. O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing* 1994;23:200-3.
97. Earley CJ, Connor JR, Beard JL, Malecki EA, Epstein DK, Allen RP. Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in restless legs syndrome. *Neurology* 2000;54:1698-700.
98. Akyol A, Kiylioglu N, Kadikoylu G, Bolaman AZ, Ozgel N. Iron deficiency anemia and restless legs syndrome: is there an electrophysiological abnormality? *Clin Neurol Neurosurg*. 2003;106:23-7.
99. Priori A, Cinnante C, Pesenti A, et al. Distinctive abnormalities of motor axonal strength-duration properties in multifocal motor neuropathy and in motor neurone disease. *Brain* 2002;125: 2481–2490.
100. Mogyoros I, Kiernan MC, Burke D, et al. Excitability changes in human sensory and motor axons during hyperventilation and ischaemia. *Brain* 1997; 120: 317–325.
101. Mogyoros I, Kiernan MC, Burke D, et al. Strength-duration properties of sensory and motor axons in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 1998; 121: 851–859.
102. Mogyoros I, Kiernan MC, Burke D. Strength-duration properties of sensory and motor axons in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 1997;20:508–510.
103. Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR. Strength-duration properties of peripheral nerve in acquired neuromyotonia. *Muscle Nerve*. 1999;22:823-30.
104. Misawa S, Kuwabara S, Ogawara K, Kitano Y, Hattori T. Strength-duration properties and glycemic control in human diabetic motor nerves. *Clin Neurophysiol*. 2005;116:254-8.
105. Misawa S, Kuwabara S, Kanai K, Tamura N, Nakata M, Sawai S, Yagui K, Hattori T. Aldose reductase inhibition alters nodal Na⁺ currents and nerve conduction in human diabetics. *Neurology*. 2006;66:1545-9.
106. Yerdelen D, Koc F, Uysal H. Strength-duration properties of sensory and motor axons in alcoholic polyneuropathy. *Neurol Res*. 2008;16.
107. Baker M, Bostock H. Depolarization changes the mechanism of accommodation in rat and human motor axons. *J Physiol*. 1989;411:545-61.
108. Bostock H, Baker M, Grafe P, Reid G. Changes in excitability and accommodation of human motor axons following brief periods of ischaemia. *J Physiol*. 1991;441:513-35.
109. Grosskreutz J, Lin C, Mogyoros I, Burke D. Changes in excitability indices of cutaneous afferents produced by ischaemia in human subjects. *J Physiol*. 1999;518:301-14.
110. Kiernan MC, Walters RJ, Andersen KV, Taube D, Murray NM, Bostock H. Nerve excitability changes in chronic renal failure indicate membrane depolarization due to hyperkalaemia. *Brain*. 2002;125:1366-78.

111. Krishnan AV, Phoon RK, Pussell BA, Charlesworth JA, Bostock H, Kiernan MC. Neuropathy, axonal Na⁺/K⁺ pump function and activity-dependent excitability changes in end-stage kidney disease. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:992-9.
112. Vucic S, Kiernan MC. Abnormalities in cortical and peripheral excitability in flail arm variant amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:849-52.
113. Kuwabara S, Kanai K, Sung JY, Ogawara K, Hattori T, Burke D, Bostock H. Axonal hyperpolarization associated with acute hypokalemia: multiple excitability measurements as indicators of the membrane potential of human axons. *Muscle Nerve.* 2002;26:283-7.