



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

OVERYAN SIKLUSTAKİ HORMONAL DEĞİŞİMİN PERİFERİK
SİNİR İLETİM ÇALIŞMALARINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Kübra USTAÖMER

Ankara, 2008



1993

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

OVERYAN SIKLUSTAKİ HORMONAL DEĞİŞİMİN PERİFERİK
SİNİR İLETİM ÇALIŞMALARINA ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kübra USTAÖMER

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Seyhan SÖZAY

Ankara, 2008

TEŞEKKÜR

Bizlere bu imkanı sağlayan hocamız, Başkent Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Mehmet HABERAL'a,

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden birçok şey öğrendiğim sayın hocam FTR Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Metin KARATAŞ başta olmak üzere; FTR Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri; Prof. Dr. Nur TURHAN'a, Doç. Dr. Şehri AYAŞ'a, Yrd. Doç. Dr. Nuri ÇETİN'e, Uzm. Dr. Nur COŞAR'a, Uzm. Dr. Oya ÜMİT YEMİŞCİ'ye, Uzm. Dr. Pınar ÖZTOP'a,

Fikir aşamasından yazılımına kadar tezimin hazırlanmasında bilgilerini ve desteğini esirgemeyen sayın tez danışmanım Doç. Dr. Seyhan SÖZAY'a,

Kısa bir süre de olsa çalışma fırsatı bulduğum sayın hocalarım Prof. Dr. M. Nafiz AKMAN'a, Doç. Dr. Meral BAYRAMOĞLU'na ve Uzm. Dr. Ayçe ATALAY'a,

Kapılarını her zaman için bana açık tutan, desteğini esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Hamide KART KÖSEOĞLU'na

Tezim sırasında yardımlarını esirgemeyen biyokimya laboratuvarından Uz Dr. Nilüfer BAYRAKTAR'a ve tüm biyokimya laboratuvarı çalışanlarına, kendilerini tanıma ve çalışma fırsatı bulduğum tüm doktor ve fizyoterapist arkadaşlarıma, başta acil poliklinik çalışanları olmak üzere tüm hastane çalışanlarına,

Destekleri ile tezimin hazırlanması ve yazım aşamasında yanımda olan sevgili arkadaşlarım Dr. Şeniz AKÇAY YALBUZDAĞ'a, Dr. Ayşe Banu SARIFAKIOĞLU'na ve Dr. Savaş ŞENCAN'a, Dr. Jale YÜKSEK'e ve Sibel ALAKUŞ'una,

Öğütleri ile yolumu aydınlatan merhum amcam Yakup USTAÖMER'e, sevgili şehit dayım Gürhan YARDIM'a, duaları için merhum anneanneme, emek ve sevgileri için başta anne ve babam olmak üzere tüm aileme, varlıkları ile içimi ısıtan sevgili Beril ve Selim'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Düzenli adet gören kadınlarda, bir overyan siklus boyunca farklı östrojen ve progesteron seviyeleri ile periferik sinir iletim hızlarının ve geç yanıtların nasıl etkilendiğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya düzenli menstruel sıklusa sahip 40 gönüllü sağlıklı kadın alındı. Sinir iletim çalışmaları ve geç yanıtlar, siklusun östrojen seviyesinin yüksek olduğu geç foliküler, progesteron seviyesinin yüksek olduğu mid luteal ve her iki hormonun da düşük seviyede olduğu erken luteal fazlarında ve deneklerin dominant ekstremitelerde çalışıldı. Tüm olgularda median, ulnar, tibial ve peroneal motor sinir iletim çalışmaları ile median, ulnar, radial, sural duyu, median mikst duyu sinir iletim çalışmaları, F dalgası latansı ve gastrosoleus kasından tibial sinir için H refleksi bakıldı.

Çalışma sonucunda median sinir motor iletim hızının geç foliküler dönemde erken foliküler döneme göre azaldığı ve bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p= 0,03$). Ovaryan siklusun farklı fazlarında, median motor sinir iletim hızı hariç çalışılan diğer motor, duyu ve mikst sinir iletim hızları, F dalgası latansları, distal ve proksimal motor latansları, distal duyu latansları, BKAP ve BSAP amplitüdüleri ve H refleksleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu bulgu, median sinirin duyu iletimlerinin diğer parametrelerinde istatistiksel anlamlı fark saptanamamasından dolayı rastlantısal bulgu olarak yorumlandı.

Birçok çalışmada östrojen ve progesteronun, santral sinir sistemine ve vücut elektolit metabolizmasına etkileri gösterilmiştir. Ancak bizim çalışmamıza göre periferik sinir iletim çalışmaları ve geç yanıtlar, overyan siklusun farklı hormonal özellik gösterdiği fazlarından etkilenmiyor gözükmektedir.

Anahtar kelimeler: Ovaryan siklus, periferik sinir iletim çalışmaları, geç yanıtlar, östrojen, progesteron

HORMONAL INFLUENCES ON PERIPHERAL NERVE CONDUCTION STUDIES DURING AN OVARIAN CYCLE

ABSTRACT

We aimed to investigate the influence of different levels of estrogen and progesterone during an ovarian cycle on peripheral nerve conduction studies and late responses, in women with regular menstrual cycle.

Forty healthy volunteer women with regular menstrual cycle were included in the study. Nerve conduction studies and late responses were studied at dominant extremities during high levels of estrogen in late follicular phase, high levels of progesterone in mid luteal phase and low levels of both hormones in early follicular phase of ovarian cycle. Motor nerve conduction studies of median, ulnar, tibial, peroneal nerves, F wave latency, sensory nerve conduction studies of median, ulnar, radial, sural nerves, median mixed nerve conduction studies and H reflexes of gastrosoleus muscle for tibial nerve were studied.

In our study, there was a statistically significant difference in the median motor nerve velocities between early follicular phase and late follicular phase of the ovarian cycle ($p=0,03$). There was no statistically significant difference in motor, sensory and mixed nerve conduction velocities, distal and proximal motor latencies, distal sensory latencies and CMAP and SNAP amplitudes, F wave latencies and H reflexes between phases of ovarian cycle, except a relatively slower median motor nerve conduction velocity in late follicular phase than early follicular phase. However, this result was interpreted as an incidental finding since there was no significant difference in median nerve sensory conduction studies between three measures.

The effects of estrogen and progesterone on central nervous system and electrolyte metabolism was shown in many studies. In conclusion, peripheral nerve conduction studies and late responses seem to be unaffected by hormonal differences during an ovarian cycle.

Key words: Ovarian cycle, peripheral nerve conduction studies, late responses, estrogen, progesterone

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Özet	<i>iv</i>
İngilizce özet	<i>v</i>
İçindekiler dizini	<i>vi</i>
Kısaltmalar ve simgeler dizini	<i>ix</i>
Şekiller dizini	<i>xi</i>
Tablolar dizini	<i>xii</i>
1. Giriş	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Overyan Siklus	2
2.2. Siklusun Nöroendokrin Kontrolü	3
2.2.1. Hipotalamus, GnRH Salınımı ve Kontrol Mekanizması	5
2.2.2. Hipofiz, Gonadotropin Salınımı ve Kontrol Mekanizması	5
2.2.3. Overler, Gonadal Steroid Salınımı ve Kontrol Mekanizması	6
2.2.4. Endometriyal Siklus	7
2.2.5. Ovulasyonun Saptanması	7
2.3. Östrojen	7
2.3.1. Östrojen Reseptörleri	8
2.3.2. Östojenin Fizyolojik Etkileri	9
2.3.3. Östojenin Metabolik Etkileri	9
2.3.4. Östojenin Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri	10
2.4. Progesteron	11
2.4.1. Progesteron Reseptörleri	11
2.4.2. Progesteronun Fizyolojik Etkileri	12
2.4.3. Progesteronun Metabolik Etkileri	12
2.4.4. Progesteronun Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri	12
2.5. Nörosteroidler ve Nöroaktif Steroidler	13
2.6. Periferik Sinir Sistemi	14
2.6.1. Periferik Sinir Topografisi	14
2.6.2. Kan Sinir Bariyeri	15

2.6.3.	Aksoplazmik Transport	15
2.6.4.	Periferik Sinir Tipleri	16
2.6.5.	Sinir İletimin Temeli ve Membran Kanalları	18
2.7.	Sinir İletim Çalışmaları	20
2.7.1.	Sinir İletim Çalışmalarında Temel Prensipler	20
2.7.2.	Sinir İletim Çalışmasını Etkileyen Faktörler	21
2.7.3.	Motor Sinir İletim Çalışmaları	22
2.7.4.	Duyusal Sinir İletim Çalışmaları	23
2.7.5.	Mikst Sinir İletim Çalışmaları	24
2.8.	Geç Yanıtlar	24
2.8.1.	H Refleksi	24
2.8.2.	F Dalgası	25
3.	Gereç ve Yöntemler	27
3.1.	Çalışma Grubu	27
3.2.	Demografik Veriler	27
3.3.	Elektrofizyolojik İnceleme	27
3.3.1.	Median Sinir Motor İletim Çalışması	28
3.3.2.	Median Sinir Antidromik Duyu İletim Çalışması	28
3.3.3.	Median Sinir Avuç İçi-bilek Segmenti Mikst Sinir İletim Çalışması	28
3.3.4.	Median Sinir Ön-kol Segmenti Mikst Sinir İletim Çalışması	28
3.3.5.	Ulnar Sinir Motor İletim Çalışması	28
3.3.5.	Ulnar Sinir Antidromik Duyu İletim Çalışması	29
3.3.6.	Radial sinir Duyu İletim Çalışması	29
3.3.7.	Tibial Sinir Motor İletim Çalışması	29
3.3.8.	Peroneal Sinir Motor İletim Çalışması	29
3.3.9.	Sural Sinir Duyu İletim Çalışması	29
3.3.10.	H Refleksi	29
3.3.11.	F Dalgası	30
3.4.	Hormonal Takip	30
3.5.	İstatistiksel İnceleme	31

4. Bulgular	32
5. Tartışma	38
6. Sonuçlar	42
7. Kaynaklar	43
8. Ekler	48
8.1. Ek 1. Sinir iletim çalışmaları için laboratuvarımıza ait normal değerler	48
8.2. Ek 2. Geç yanıtlar için laboratuvarımıza ait normal değerler	49

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

Apo(E)	: Apolipoprotein E
bcl2	: B cell lymphoma 2
BKAP	: Birleşik kas aksiyon potansiyeli
BSAP	: Birleşik sinir aksiyon potansiyeli
ddl	: Distal duyu latansı
DHEA	: Dihidroepiandrostenedion
dml	: Distal motor latansı
E	: Östrojen
E₁	: Östron
E₂	: Östradiol
E₃	: Östriol
ENMG	: Elektronöromiyografi
ER	: Östrojen reseptörü
ER α	: Östrojen reseptörü alfa
ER β	: Östrojen reseptörü beta
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GABA	: Gamma Amino Bütirik Asid
GnRH	: Gonadotropin salgılayıcı hormon
HDL	: Yüksek dansiteli lipoptotein
5HT-3	: 5 Hidroksi Triptamin
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü- 1
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Lüteinizan hormon
Lp (a)	: Lipoprotein (a)
mmhız	: Median sinir motor iletim hızı
MSS	: Merkezi sinir sistemi
mμ	: Milimikron
M Yanıtı	: Muscle response
NMDA	: N Metil D Aspartat
OK	: Oral kontraseptif
P	: Progesteron

PI3-k	: Fosfotidil inozitol 3- kinaz
PLC- IP3	: Fosfolipaz C-İnositol 3 fosfat
pmp25	: Periferal miyeloprotein 25
pmhız	: Peroneal motor sinir iletim hızı
PR	: Progesteron reseptörü
PR-A	: Progesteron reseptörü A
PR-B	: Progesteron reseptörü B
po	: Protein zero
SİH	: Sinir iletim hızı
SOAİİ	: Steroid olmayan anti inflammatuvar ilaçlar
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
tmhız	: Tibial motor sinir iletim hızı
TBH	: Travmatik beyin hasarı
umhız	: Ulnar motor sinir iletim hızı
VİP	: Vazoaktif intestinal peptid
VKKK	: Voltaj kapılı kalsiyum kanalları

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1. Pitüiter ve overyan hormon düzeyleri, overyan ve endometriyal sikluslar, bazal vücut ısı takibi	3
Şekil 2.2. Hipotalamo- hipofizer-overyan aks	4
Şekil 2.3. Geç yanıtların elektrofizyolojik yolu	26
Grafik 4.1. Median sinir motor iletim hızları	32
Grafik 4.2. Ulnar sinir motor iletim hızları	32
Grafik 4.3. Tibial sinir motor iletim hızları	33
Grafik 4.4. Peroneal sinir motor iletim hızları	33

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 2.1. Periferik sınırlar	18
Tablo 4.1. Periferik sınırlarda saptanan ortalama distal motor latans (dml) ve “p” değerleri	34
Tablo 4.2. Periferik sınırlarda saptanan ortalama BKAP amplitüdüleri ve “p” değerleri	34
Tablo 4.3. Periferik sınırlarda saptanan ortalama distal duyu latansları (ddl) ve “p” değerleri	35
Tablo 4.4. Periferik sınırlarda ortalama duyu ve mikst sinir iletim hızları (SİH) ve “p” değerleri	35
Tablo 4.5. Periferik sınırlarda ortalama BSAP amplitüdüleri ve “p” değerleri	36
Tablo 4.6. Periferik sınırlarda ortalama minimum F yanıtları ve “p” değerleri	37
Tablo 4.7. Gastrosoleus kasında H refleksi ve “p” değerleri	37

GİRİŞ

Ovaryumlardan salgılanan östrojen ve progesteronun sekonder seksüel karakterlerin gelişimi ve nöroendokrin (ovülasyon, menstrual siklusun düzenlenmesi) etkilerinin yanı sıra, içerdikleri steroid yapıları nedeniyle mineral, karbohidrat, protein ve lipid metabolizması üzerine etkileri vardır (1, 2). Son yıllarda ise overyan hormonların ve metabolitlerinin merkezi ve periferik sinir sistemi üzerindeki etkileri araştırılmaktadır.

Overyan hormonlar etkilerini, vücutta birçok dokuda değişen oranlarda bulunan nükleer yerleşimli östrojen ve progesteron reseptörleri üzerinden göstermektedir (1). Yapılan çalışmalarda steroid hormonların nüklear reseptörlerin yanı sıra hücre membranındaki reseptörler ile hücre içi etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (3- 6).

Steroid hormon reseptörlerinin yaygın dağılımının bilinmesi, periferik nöral hücrelerde steroid hormon sentezlendiği ve metabolize edildiğinin keşfedilmesi ile bu steroidlerin periferik sinir sisteminde de etkilerinin olabileceği düşünülmüştür (3). Yapılan çalışmalarda steroid hormonların sinir sistemi üzerinde sinaptogeneze, miyelinizasyonda, sinaptik plastisitede, nöroproteksiyonda ve bellek üzerinde olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (3). Ayrıca kadınların nörolojik hastalıklarda ve yaralanmalarda daha fazla dirençli olmaları ve daha yüksek iyileşme oranlarına sahip olması sinir sistemi üzerinde östrojenin etkisi olduğunu düşündürür (7- 15).

Overyan hormonların, merkezi ve periferik sinir sistemleri üzerindeki etkileri birçok kez araştırılmış ve östrojenin etkileri vurgulanmış olsa da özellikle periferik sinir iletim çalışmaları (sinir iletim hızları, BKAP ve BSAP amplitüdüleri, distal latansları ve geç yanıtlar) üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir.

Bu çalışmada amaç, düzenli overyan siklusa sahip sağlıklı, gönüllü bayanlarda östrojen ve progesteronun yüksek konsantrasyonlarda olduğu foliküler ve lüteal fazlar ile bu hormonların her ikisinin de düşük düzeyde olduğu menstruasyon sırasında periferik sinir iletim çalışmaları ve geç yanıtlar gibi elektrofizyolojik parametreleri incelemek ve nasıl etkilendiklerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Overyan Siklus

Hipotalamus, hipofiz bezi ve overlerin oluşturduğu reproduktif aksın dinamik ilişkisi sonucu oluşur (16- 18).

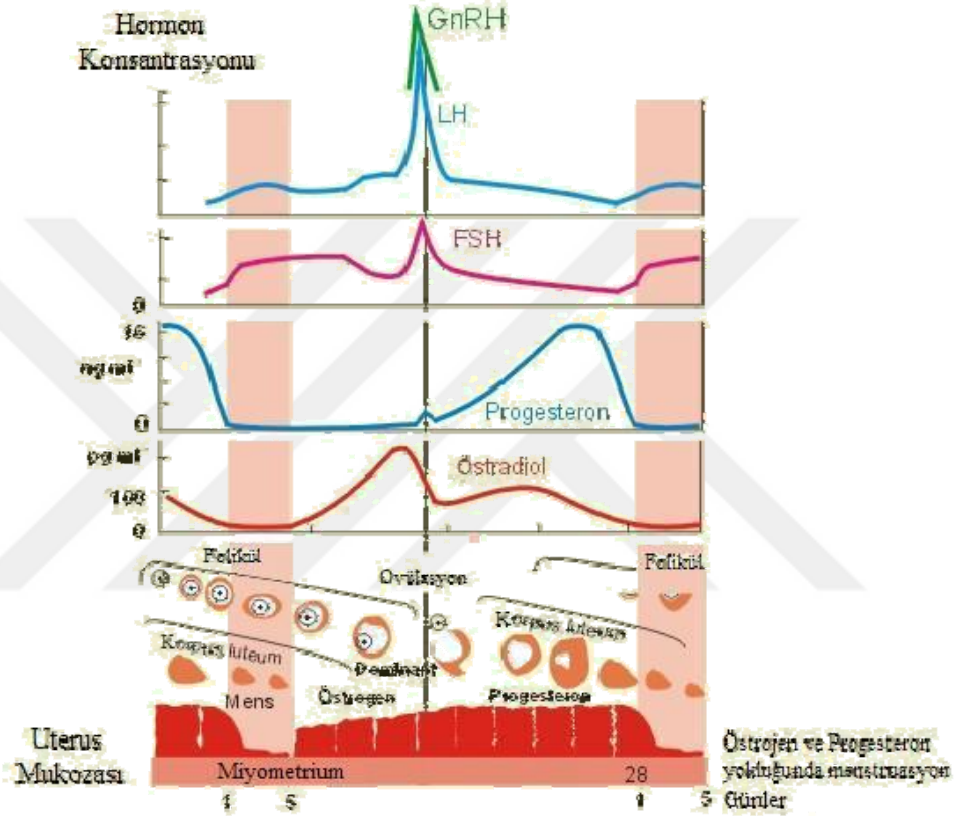
Her bir siklus, ortalama 2- 6 gün süren menstrüel kanama ile sonuçlanır (16, 19). Kanamanın ilk günü yeni bir siklusun başlangıcını belirleyen klinik referans noktasıdır (16). Siklusun uzunluğu; kanamanın başladığı ilk gün ile takip eden siklustaki menstruasyonun ilk günü arasında geçen gün sayısıdır ve ortalama 28 (22- 35) gündür (17, 18- 21).

Menstrüel siklus incelenen organa göre, overyan ve endometriyal (uterin) siklus olarak değerlendirilir (17, 19). Overyan siklus foliküler ve lüteal fazlara, uterin siklus ise bunların karşılıkları olan sırasıyla proliferatif ve sekretuar fazlara bölünür (17- 19). Ovülasyon ise Östrojen (E) pikinden 24- 36 saat, Lüteinizan hormon (LH) pikinden ise 10- 12 saat sonra, siklusun yaklaşık 14. gününde olur ve foliküler fazın bitmesini ve lüteal fazın başlamasını simgeler (16, 19- 21). Bazı kaynaklarda ovülasyon ayrı bir faz olarak da nitelendirilir (16, 20).

Foliküler faz menstrüel kanamanın ilk günü başlar ve ovülasyona kadar devam eder (18,19). Ortalama 10- 14 gün sürer (1, 19- 21). Çoğunlukla foliküler faz süresinin değişkenliği, total siklus süresini değiştiren faktördür (16, 19, 20). Bu fazda overlerde folikül gelişimi olur, gelişen folikül progresif olarak Östradiol (E₂) salgılar (1, 16- 21). Bu dönemde endometrium proliferatif fazdadır (1, 16- 20).

Lüteal faz ise ovülasyondan menstruasyon başına kadar olan süredir (1, 16- 21). Rölatif olarak sabittir ve ortalama 14 gündür (1, 16- 21). Ovülasyon ile foliküler faz boyunca E₂ üretiminden sorumlu olan dominant folikül korpus luteuma dönüşür (1, 17- 21). Korpus luteum geçici bir endokrin organdır (17- 20). Primer olarak Progesteron (P) salgılar (1, 17- 21). Daha önceden E₂ tarafından uyarılmış endometriumu fertilize olmuş ovumun implantasyonu için hazırlar (1, 16- 21). Endometrium ise bu dönemde sekretuar fazdadır (1, 16- 21).

Korpus luteum fonksiyonu lüteal fazın sonunda, ovülasyondan 9- 11 gün sonra azalmaya başlar (16- 17, 19- 21). Gebelik oluşmaz ve human koriyonik gonadotropin salgılanmaz ise P ve E₂ düzeylerinde ani düşüş olur (16- 17, 19- 21). Korpus luteum lüteolize uğrayarak ve korpus albicans denen skar dokusuna dönüşür (1, 16- 20). Endometrium ise hormonal desteğin kesilmesine bağlı olarak dökülür, menstruasyon başlar (1, 16- 21).



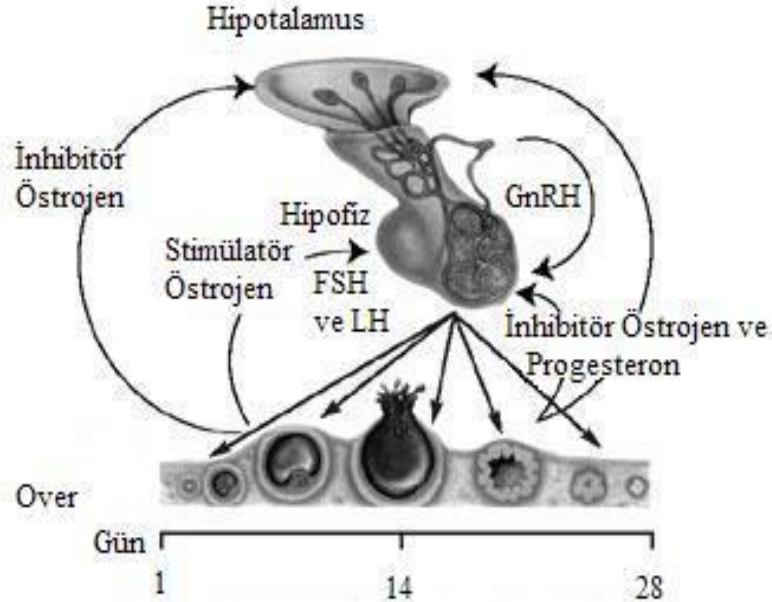
Şekil 2.4. Pitüiter ve overyan hormon düzeyleri, overyan ve endometriyal sikluslar

2.2. Siklusun Nöroendokrin Kontrolü

Doğurgan olarak aktif çağdaki kadınlardaki seksüel siklusun nöroendokrin düzenlenmesinde; hipotalamus, hipofiz ve over hormonlarının sekresyonları karmaşık pozitif ve negatif feedback mekanizmaları rol oynamaktadır (1, 16- 23).

Hipotalamustan pulsatil olarak salgılanan Gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH), hipotalamo-hipofizer portal sistem aracılığıyla hipofiz ön lobuna taşınır. GnRH etkisiyle hipofizin bazofilik gonadotrop hücrelerinden glikoprotein yapısındaki gonadotropinler (Folikül stimüle edici hormon (FSH) ve Lüteinizan hormon (LH)) salgılanır (1, 16- 23).

FSH overlerdeki primordiyal foliküllerin büyümesini ve Graaf folikülü olarak gelişmesini sağlar. Her overyan siklusta, salgılanan FSH miktarına bağlı olarak overlerdeki 10- 20 kadar primordiyal folikül uyarılır ve primer folikül adını alır. Ancak bunlardan genellikle bir tanesi tam olgunluğa ulaşır. Dominans kazanarak gelişmesini sürdüren bu folikül, boyutuyla orantılı, giderek artan miktarlarda E₂ salgılar. Dolaşımdaki E₂ düzeyinin yükselmesi, hem diğer primer foliküllerin gelişmesini engeller, hem de hipofiz üzerinde negatif geri bildirim (feedback) etkisi oluşturarak FSH salgılanmasını azaltır. Siklusun ortasına yakın dönemde yükselmeye devam eden E₂ düzeyi, hipotalamus-hipofiz üzerine bu kez pozitif geri bildirim etkisi gösterir. Bu iki yönde çalışır: Birincisi E₂'ün hipotalamus üzerindeki uzun süreli geri bildirim etkisiyle daha fazla GnRH salgılanır ve pik –zirve- oluşur, ikincisi ise hipofiz üzerindeki kısa süreli geri bildirim etkisiyle hücreler GnRH'a daha duyarlı hale gelir. Bu iki uyarı ani dalgalanmaya ve hipofizden en üst düzeyde LH ve daha düşük düzeyde FSH salgılanmasına yol açar. Bu artan FSH ve LH etkisiyle Graaf folikülü tam olgunluğa erişir. Pikten sonra 16- 24 saat içinde ovülasyon oluşur. Folikül, ovülasyonu izleyen dönemde P salgılayan korpus luteuma dönüşür. Ovülasyon sonrası döllenme meydana gelmemişse endometriyuma hormonal destek sağlayan E₂ ve P düzeyleri azalır. Buna bağlı olarak FSH üretimindeki negatif inhibisyon kalkar ve tüm siklus yeniden başlar (1, 16- 24).



Şekil 5.2. Hipotalamo- hipofizer-overyan aks

2.2.1. Hipotalamus, GnRH Salınımı ve Kontrol Mekanizması

Hipotalamus, beynin üçüncü ventrikülünün tabanını ve kısmen yan duvarlarını oluşturan, diensefalonun bir parçasıdır. İçindeki peptiderjik nöral hücreler, hem nöron hem endokrin bez özellikleri taşırlar. Hipotalamustaki arkuat nükleusta puls jeneratörü -sinyal üretici- bulunur ve yüksek konsantrasyonda GnRH nöronları içerir. Peptid yapısındaki GnRH burada üretilir (1, 16- 23).

GnRH yarılanma ömrü 2- 4 dakikadır. Nöral saat tarafından belirlenen frekanslarda (650- 120 dakikalık aralıklarla), pulsatil olarak salgılanır. overyan siklusun her bir fazında GnRH pulsalarının frekansı farklıdır. Hormon salınımının aralıklı ve pulsatil oluşu normal ovulatuvar menstrüel siklusun devam etmesi ve overyan steroid üretimi için gereklidir (1, 16- 23).

GnRH salınımının (örn puls frekansı) zamanlamasını düzenleyen kesin mekanizma net değildir. GnRH salınımı intrinsik mekanizmalar (gonadotropinlerin ve seks hormonlarının pozitif ya da negatif geribildirim etkileri) ve opioid, katekolamin ve Gamma Amino Bütirik Asid' erjik (GABA) nöronların sinaptik inputlarının karşılıklı etkileşimi ile regüle olur. GnRH pulsalarının frekansı, overyan siklusun farklı fazlarında değişmektedir. Overyan steroidler, primer olarak P, GnRH salınım frekansını etkiler. Bazı GnRH hücreleri immünreaktif steroid reseptörleri içerir. GnRH nöronları ile sinaps yapan bazı sinir hücrelerinde steroid reseptörleri vardır ve komşu glial hücreler de E ve P reseptörleri içerebilir. Steroidler bu yüzden direkt ve indirekt olarak GnRH nöronal fonksiyonu düzenlerler (1, 16- 24).

2.2.2. Hipofiz, Gonadotropin Salınımı ve Kontrol Mekanizması

Hipofiz beyin tabanında "sella Turcica"ya yerleşmiş, hipotalamusla ince bir bağlantısı olan endokrin bir bezdir. Hipofiz sapında bulunan, akım yönü hipotalamustan hipofize doğru olan bir portal sistem ile GnRH hipofizin ön kısmına gelir (1, 16- 23).

GnRH salgısı, gonadotropinlerin (FSH ve LH) sentez ve salınımının kontrolünde önemlidir (1, 16- 23).

Gonadotropin sekresyonlarının frekans ve amplitüdlerinin regülasyonunda, östrojenler primer olarak hipofiz üzerinde gonadotropin pulsalarının amplitüdünü kontrol ederek ve hipotalamus

tarafından sentezlenen GnRH pulslarının amplitüdlerine katkıda bulunarak etki ederler (1, 16-23).

2.2.3. Overler, Gonadal Steroid Salınımı ve Kontrol Mekanizması

Pubertede her overde yaklaşık 300.000 primordiyal folikül bulunur. Menopoza kadar, her ay bunların 10- 20 tanesi olgunlaşmaya başlar ve kadın cinsiyet hormonları olan E₂ ve P salgılar. Bu hormonların, başta memeler, fallop tüpleri, uterus ve vajina olmak üzere birçok vücut dokusu üzerine etkisi vardır. Overler kadın cinsiyet hormonlarının yanı sıra çok az miktarda androjen de üretir (1, 16- 23).

FSH'a cevap olarak overde primordial foliküller büyür, diferansiye olur ve artan miktarlarda E₂ salgılar. E₂ seviyesi, folikül boyutundaki büyümeye ve granüloza hücre sayısındaki artmaya paralel olarak yükselir. Yükselen E₂ düzeyleri hipofiz ve hipotalamus üzerinde negatif geribildirim etki yaparak salınan LH ve FSH miktarının azalmasına neden olur. E₂'ün bu negatif geribildirim etki ile periferal FSH sekresyonunu baskılanarak foliküllerde androjenik mikroçevre oluşturur ve dominant folikül hariç diğer foliküller atreziye gider. Daha fazla FSH reseptörüne sahip olan ve daha yüksek konsantrasyonda E üreten dominant folikül bu sayede FSH düzeyindeki azalmaya rağmen büyümesini sürdürür. FSH ve LH birlikte dominant folikülün geç foliküler dönemde olgunlaşmasını sağlar (1, 16- 23).

Midsiklusta, serum E₂ ortalama 36 saat boyunca eşik düzeyin (150- 200 pg/ml) üzerine çıkar. Bu uzun süreli E₂ yükselmesi gonadotropin salınımını inhibe etmeyip, aksine hipofizde kısa pozitif geribildirim etki ile preovulatuvar LH ve FSH yükselişini başlatır. LH düzeyi foliküler ve lüteal fazlar boyunca benzerken, frekans ve amplitüdü iki faz boyunca oldukça farklıdır. Siklus ortasındaki LH piki ile folikül rüptüre olur ve ovülasyon gerçekleşir (1, 16- 23).

Rüptüre folikül hücreleri bu dönemde lüteinize olarak korpus luteuma dönüşür. Lüteal fonksiyon LH varlığına bağlıdır. LH etkisiyle korpus luteumdan büyük miktarda P ve az miktarda E₂ sentezlenir (1, 16- 23).

Östradiolun ve progesteronun sinerjistik etki ile FSH salınımını baskılamaları ile FSH'un tüm siklustaki en düşük seviyelere inmesi lüteal fazda folikülogenezin başlamasını engeller. Hamilelik oluşmaz ise LH sekresyonu devam etmez. Korpus luteum ise 12- 16 gün içinde

geriler. Buna bağlı olarak E₂ ve P seviyeleri düşer ve menstruasyon oluşur. Menstruasyondan hemen önce FSH'daki artış, bir sonraki siklusta gelişecek oositlerin maturasyonunu başlatır (1, 16- 23).

2.2.4. Endometriyal Siklus

Östradiol ve progesteronun etkisiyle hazırlanan endometriyumun periyodik olarak dökülmesine menstruasyon denir. Genelde 22- 35 günlük -ortalama 28 gün- aralıklarla ve 1- 8 gün -ortalama 5 gün- devam eder. Birinci gün, menstrüasyonun başladığı gündür. Kanamanın bitmesi ile endometrium E₂ etkisiyle proliferer olur. 28 günlük siklusun 12- 14. günleri arasında ovülasyon, olur. Ovülasyon sonrasında proliferer olmuş endometrium P'un etkisiyle sekretuar faza geçer. Döllenme olmaz ise korpus luteum regrese olarak korpus albicansa dönüşür. E₂ ve P'un çekilmesi ile iskemiye uğrayan endometrium dökülür (1, 16- 23).

2.2.5. Ovülasyonun Saptanması

Ovülasyonun gerçekleşip gerçekleşmediği, artmış lüteal faz P düzeyi, bifazik bazal vücut ısısı takibi, idrarda LH artışının saptanması, sekretuar endometriyal biyopsi sonucu, menstrüel siklus boyunca servikal mukus sekresyonunda meydana gelen değişiklikler ve foliküler monitorizasyon gibi çeşitli yöntemlerle tespit edilebilir. Mid lüteal serum P analizi kolay, ucuz ve güvenilirdir. Siklusun 21'inci gününde ölçülen serum P düzeyinin 15nmol/ L (5ng/ml) olması ovülasyonun gerçekleşmiş olduğunun biyokimyasal kanıtıdır. Bazal vücut ısısının takibi ovülasyon saptanmasında kullanılan bir yöntemdir. Yumurtlama olduktan sonra lüteal fazda salgılanan P'un etkisiyle vücut ısısında önce kısa süreli hafif bir düşme hemen sonrasında birkaç diziyemlik yükselme meydana gelir. Bu ısı artışı olduktan sonra P salgısının devam ettiği dönem boyunca ısı yüksek kalır ve adet in oluşmasına yakın düşmeye başlar. Ancak gerek yöntemin zor uygulanırlığı, gerekse ateş, yorgunluk, uykusuzluk gibi etkenlere bağlı olarak vücut ısısının değişkenlik göstermesi nedeniyle bu yöntem ovülasyonun belirlenmesinde çok tercih edilmez (23).

2.3. Östrojen

Östrojenler androstenedion veya testosterondan, A halkasının aromatisasyonu ile sentezlenirler. Reaksiyon sitokrom P450 monooksijenaz enzim kompleksi tarafından birçok

dokuda (overyan granüloza hücrelerinde, testiküler Sertoli ve Leydig hücrelerinde, adipoz stromada, plasental sinsisyotrofoblastlarda, preimplantation blastokistlerde, kemik, çeşitli beyin bölgelerinde) katalizlenir (1- 2, 21).

İnsanlardaki en potent E₁₇ β –Östradiol (E₂)’dür, bunu östron (E₁) ve östriol (E₃) izlemektedir. Premenopozal kadında dolaşımdaki E’in ana kaynağı overler olup, ana sekresyon ürünü E₂’dür (1- 2, 16- 23).

2.3.1. Östrojen Reseptörleri

İki tip östrojen reseptörü (ER) vardır; ER α ve ER β . Her iki ER, E’e bağımlı nükleer transkripsiyon faktörleridir. ER α çoğunlukla kadın üreme yollarında olmak üzere meme bezlerinde, hipotalamusta, endotel hücrelerinde ve vasküler düz kasta bulunur. ER β ise yüksek oranda prostat ve overlerde, daha düşük oranda akciğer, beyin, kemik ve damar yapıda bulunur. Östrojenik etkiler çoğunlukla dolaşan hormonlara bağlıdır, ama lokal üretilen E’lerin de önemli etkileri olabileceği bildirilmiştir. Östrojenler merkezi sinir sisteminde (MSS) ve diğer dokularda aromatazlar ile androjenlerden sentezlenebilir ve üretildikleri bölgenin yakınında lokal etki gösterirler (1- 2, 17, 19- 21).

Steroid hormonlar gen düzeyinde spesifik reseptörü ile etkileştiğinde nükleusta transkripsiyonu artırıp azaltabilir. Bu steroidlerin klasik etki mekanizmasıdır ve nöral sistemlerde steroid hormonun direkt genomik etkisi ile oluşur (1, 21, 25). Nöronlar üzerindeki koruyucu etkinin sadece E₂ ile mi yoksa E₂’in ER üzerinden etkisi ile mi olduğu araştırılmış, E’nin hipoksiye bağlı mitokondriyal apoptotik mekanizmalarını inhibe ettiği ve bu etkinin ER üzerinden gerçekleştiği gösterilmiştir (26). ER- α ’nın insülin ve IGF- 1 ile aktive edilen PI3-k sinyal yolu ile etkileşip beyinde nöroprotektif etki gösterdiği düşünülmektedir (27). Östradiol neurosteroidogenezi stimüle etmek için membran ER ve tip 1a metabotropic glutamat reseptörleri üzerinden de etki gösterir ve fosfolipaz C-İnositol 3 fosfat (PLC- IP3) yolunu aktive eder (28).

Östradiol aynı zamanda membrana bağlı sinyal yollarını aktive ederek böylelikle gen ekspresyonunu düzenleyerek ve nöronlarda fonksiyonel değişiklikler ile beyni çeşitli hasarlanmalardan korur. Dendritik gelişme, nöronal survi ve sinaptik plastisiteden L- tipi voltaj kapılı kalsiyum kanalları (VKKK) sorumludur (29). Östrojene bağlı L tipi VKKK’na

kalsiyum girişinin artırılması, hızlı hücre içi sinyal iletimi ile beraber sinaptik plastisitenin modülasyonuna, nöroproteksiyonu ve hafıza oluşumuna katkıda bulunmaktadır (29).

2.3.2. Östojenin Fizyolojik Etkileri

Pubertal değişikliklerde ve sekonder seksüel karakterlerinin gelişiminde etkilidir. Overde foliküllerin gelişimini artırır. Vajina, uterus ve fallop tüplerinin büyüme ve gelişmesine, meme büyümesine, vücut kontürlerinin biçimlenmesine, iskelet yapısının şekillenmesine, uzun kemiklerin pubertedeki ani büyümesi ve epifizlerin kapanmasına, aksiler ve pubik kılların büyümesine, genital bölgenin pigmentasyonuna neden olur. Tuba uterinaların proliferasyon ve diferensiyasyonu stimüle ederken motilitesini de artırır. Miyometriumda ritmik kontraksiyonları artırır. Gebelikte uterustaki büyüme, öncelikle E'e bağlıdır. Gebelikte ilk trimester sonrası meme başı ve areolanın pigmentasyonuna neden olur. Memelerde duktus gelişimini sağlarlar. Serviksin müsküler yapıda olmayan dokuları da E'den etkilenir ve serviks yumuşar ve epitelden mukus salgılanır. Servikal mukusu, miktarını ve su içeriğini artırarak daha ince, akışkan ve alkali yaparlar. Vajinal epitel E etkisi ile kornifiye olur, kat sayısı ve glikojen içeriği artar. Vajina ortamının asiditesinin düzenlenmesinden de sorumludur. Vajinada damarlanmayı artırır ve P'larla birlikte kas tonusunu sağlar. Libidoyu artırır (1, 19, 21- 24).

Endometrium proliferasyonunu sağlarlar, ancak sekresyonun sağlanması için P'a gereksinim vardır. Östrojen yokluğunda, endometriyum atrofikleşir (1, 19, 21- 24).

2.3.3. Östrojenin Metabolik Etkileri

Metabolik etkilerin çoğu direkt olarak reseptör aracılığı ile olsa da diğer bölgelerdeki sekonder etkiden de kaynaklanabilir. Kemik, vasküler endotel, karaciğer, santral sinir sistemi, gastrointestinal trakt ve kalp gibi reproduktif sistem harici birçok dokuda düşük düzeylerde her iki E reseptörü bulunur. Kemik kütlesi üzerinde pozitif etkisi vardır. Her iki cinste kemik büyümesi ve epifiz kapanmasını etkilerler. Genel olarak serum trigliseridlerini hafifçe artırırken, total serum kolesterol düzeyleri hafifçe azaltırlar. En önemli etkileri HDL düzeyini artırıp, LDL ve Lp(a) düzeylerini azaltmalarıdır. Kolesterol sekresyonunu artırıp ve safra asidi salgısını azaltarak safra içeriğini değiştirirler. Hafifçe açlık kan şekeri ve insülin düzeylerini düşürse de karbohidrat metabolizmasına major bir etkisi yoktur. Özellikle hormon bağlayan

ve pıhtılaşma sisteminde yer alan birçok serum proteinini etkilerler. Kortikosteroid bağlayıcı globülin, tiroksin bağlayıcı globülin ve seks hormon bağlayıcı globülinin plazma düzeylerini artırır. Koagülasyon faktörleri II, VII, IX, X, antikoagülasyon faktörleri ve faktör XII'yi artırırken, protein C, protein S, and antitrombin III' ü azaltarak pıhtılaşmayı artırıcı etki gösterirler. Plazminojeni artırır. Platelet adhezyonunu azaltır. Yüksek konsantrasyonlarda antioksidan aktiviteye sahiptir. Süperoksit dismutazı etkileyerek LDL oksidasyonunu inhibe ederler. Damar duvarına etkileri ile nitrik oksit üretimini artırır. Bütün bu değişiklikler ile vazodilatasyona yol açarlar. Vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederken endotel hücre büyümesini desteklerler (1, 2, 21).

Östrojenler intravasküler sıvının ekstrasellüler boşluğa kaybını artırarak ödem oluştururlar. Plazma hacminde azalma ise böbreklerde kompensatuvar sodyum ve tuz tutulumuna neden olur. Uzun süreli E kullanımı plazma renin, anjiyotensin-converting enzim ve endotelin- 1 ve Anjiyotensin II reseptörü ekspresyonunu azaltır (2).

2.3.4. Östrojenin Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

Östrojenin -Şizofreni, Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı gibi- mental ve nörodejeneratif hastalıkların modülasyonunda, hasar sonrasında nöroprotektif olarak, aksonal büyüme ve sinaptogenezin artırılmasında, periferik sinir rejenerasyonunun stimülasyonunda olumlu etkileri vardır. (8, 30- 38). Bellek üzerinde olumlu etkileri vardır ve hipokampusta nöroprotektif özellik gösterirler. Nöroprotektif etkide ve uzun dönem potensiyasyonun artırılmasında östrojenin hipokampal nöronlara hızlı Ca^{++} girişini sağlayarak etkili olduğu gösterilmiştir (29). Yaşlanma, yaşa bağlı hastalıklar (diabetes mellitus, hipertansiyon) ve adrenokortikal steroidlerin aşırı salınımı hipokampusta patolojik bir ortam oluştururken, E_2 bu parametreleri normale çevirir (27). İnme gibi kronik nörolojik hastalıklarda östrojenin apolipoprotein E (apoE) ve reseptörünü (LDL reseptör ilişkili protein) düzenlemesi ile koruyucu etki gösterir. (39). Güçlü antioksidan etkisi ile otoprotektif fonksiyon korunur, A beta üretimi ve nörotoksitesisi azaltılır, eksitotoksitesite azalır, antiapoptotik faktör bcl2 ekspresyonu artar, mitojenle aktive olan protein kinaz yolağı aktive olur. Östradiol astrositlerde progesteron sentezini stimüle ederek propriyoseptif davranışın fasiliteasyonunda rol oynar (28).

Östrojenin otonomik regülasyonda etkisi olabileceğine dair bir çalışmada Minson ve arkadaşları menstrual siklus sırasında barorefleks duyarlılığındaki değişimleri incenlemiş ve östrojenin yüksek olduğu dönemde barorefleks duyarlılığın arttığını, progesteronun ise bu etkiyi antogonize ettiğini bildirmişlerdir (40). Başka bir çalışmada Şahiner ve arkadaşları tarafından 30'u hormon replasman tedavisi alan 60 postmenopozal kadında sempatik deri yanıtları çalışılmış ve östrojenin spinal kord düzeyindeki sempatik sinir havuzuna belirgin inhibitör etki gösterdiği öne sürülmüştür (41).

2.4. Progesteron

İnsanlardaki en önemli progestindir. Hormonal etkilerinin yanı sıra E, androjen ve diğer adrenal steroidlerin prekürsörüdür. Steroid salgılayan bütün dokularda steroid biyosentezinde önemli bir ara üründür. (2). Kadınlarda foliküler fazda ve esas olarak lüteal fazda sentezlenir. Overlerde, testislerde ve adrenalde kolesterolden sentezlenir. Esas olarak korpus luteumdan ve büyük miktarda plasentadan salgılanırlar (1, 16- 24).

Başlıca korpus luteumdan salgılanır ancak gebelik boyunca plasenta tarafından da salgılanır. Progesteron yapımı foliküler fazda 0.9 ng/ml, korpus luteumun en gelişmiş döneminde 18– 20 ng/ml'dir (17, 20, 23). Dolaşımda % 40'ı transkörtine, % 50'si albumine bağlıdır, ancak % 1– 2'si serbesttir (1, 21).

2.4.1. Progesteron Reseptörleri

Diğer steroid hormonlar gibi nükleer reseptörlere bağlanırlar. Progesteron reseptörü (PR)'nin iki izoformu (PR-A ve PR-B) tek bir genin ürünüdür. PR-A ve PR-B'nin biyolojik aktiviteleri farklıdır ve bu aktivite hedef gene bağlıdır. Çoğu hücrede, PR-B P'un stimülatör etkisini gösterirken; PR-A, PR-B'yi kuvvetli inhibe eder ve diğer steroid reseptörlerin transkripsiyonel inhibitörüdür. Ko-aktivatörler ve ko-repressörler, PR-A ve PR-B ile farklı şekilde aktive olurlar, bu yüzden her iki izoformu farklı aktiviteler gösterir (1).

Progesteronlar genomik ve genomik olmayan reseptörler dışında, NMDA reseptörleri, GABA_A reseptörleri üzerinden de etki göstermektedir (42, 43).

2.4.2. Progesteronun Fizyolojik Etkileri

Hedef organlar uterus, memeler ve beyindir. Prolifere olmuş endometriumu olgunlaştırarak sekresyon fazına sokar ve endometriyal ER'ni azaltır. Progesteron genital organlar ve memeler üzerinde de etkilidir, ancak dokuların aynı anda ya da önceden östrojen ile duyarlılık kazanması gereklidir. Progesteron, östrojenin dokular üzerindeki etkisini düzenler. Vajina epitelinin gelişimini yavaşlatır ve hücreler daha az glikojen içerir. Serviks sekresyonlarını yoğunlaştırarak servikal mukusu kalınlaştırır. Serviks tonusunu artırıcı etkisi vardır. Myometrial hücrelerin uyarılabilirliğini ve oksitosine duyarlılığını azaltarak, gebeliğin devamını sağlar. Memelerin alveolobular gelişimini uyarır, E etkisi ile hazırlanmış duktusların farklılaşmasını, laktasyonda memenin sekretuar fonksiyonunun devamını sağlar. Siklus sonunda P'daki ani azalma menstruasyonu başlatır (1, 21).

2.4.3. Progesteronun Metabolik Etkileri

Metabolik etkiler çeşitlidir. Bazal insülin düzeylerini ve karbohidrat alımı sonrası insülin salınımını artırır da normal koşullarda glukoz toleransını değiştirmez. Ancak uzun dönem kullanımda glukoz toleransını azaltabilir. Karaciğerde glikojen depolanmasını sağlar. Ketogeneze yatkınlığı artırır. Protein metabolizmasına etkileri azdır. Lipoprotein lipaz aktivitesini artırarak yağ depolanmasına neden olur. LDL'yi artırır. P, derialtı yağ dokusunda artışa yol açar (1, 2, 21, 35).

Renal tübüllerde aldosteronla yarışarak etkisini azaltır. Progesteron etkisiyle sodyum reabsorpsiyonunun azalması adrenal korteksten mineralokortokoid salınımına neden olur. Birçok amino asidin plazma düzeyini azaltır ve idrarda nitrojen atılımını artırır (2).

2.4.4. Progesteronun Sinir Sistemi Üzerindeki Etkileri

Progesteron birçok santral sinir sistemi fonksiyonunu etkilemesinin yanı sıra travmatik beyin hasarı (TBH) ve inme sonrası iyileşmeyi destekleyici ve artırıcı rol oynayabilir. Bu özeliği ile TBH ve diğer nöronal hastalıklarda etkin bir tedavi olabilir (44). Deneysel serebral iskemi, travmatik beyin hasarı modellerinde eksojen olarak her iki hormonun verilmesinden sonra sonuçlarda iyileşme bildirilmiştir. Erkeklere hasar döneminde bu hormonların verilmesi ile nöroprotektif etki gözlenmiştir (8). Allepregnenalonun (progesteron metaboliti) beyinin

rejeneratif özelliğini koruyabileceği ve Alzheimer Hastalığı ve benzer patolojilerde progresyonu düzenleyebileceği düşünülmektedir (45).

Progesteronun nöroprotektif etkisi çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır (46, 47). Nöroprotektif etki multifaktöriyeldir; hasarın tipi ve ciddiyetinin yanı sıra hormonun tipi ve konsantrasyonuna da bağlıdır (46). Membran stabilize edici etkisi ile lipid peroksidasyonunun neden olduğu hasarı azaltır. Nöron hipereksitabilitesini baskılayarak nöronları koruyucu etki gösterir (48).

Progesteronun, myelin yapımında rol alan protein zero (po) ve periferik miyeloprotein 25 (pmp25) transkripsiyonunu ve sentezini artırarak, miyelinizasyona katkıda bulunduğu bilinmektedir (3). Leonelli ve arkadaşları tarafından, Streptozosine bağlı diyabetik nöropatide, 1 ay progesteron ve derivelerinin kullanımı ile sinir iletim hızının, termal eşiğin, deri innervasyon yoğunluğunun normale dönüşü, Na(+) K(+) ATP'az aktivitesinde düzelmeye, miyelin proteinlerine ait mRNA düzeylerinde artma gözlenmiş, nöroaktif steroidlerin diyabetik nöropatide koruyucu olabileceğini ileri sürülmüştür (47).

Progesterona bağlı olarak normal menstrüel siklusta, ovülasyonla korele olarak bazal vücut ısısında yaklaşık 0.6°C (1°F) artış olur (1, 25). Ancak mekanizması net değildir. Lüteal fazda ve gebelikte solunum merkezlerinin karbondioksit ventilatuvar cevabını artırır ve arteriyel ve alveolar parsiyel karbondioksit basıncını azaltır. MSS üzerinde depresan ve hipnotik etki gösterebilir (25).

2.5. Nörosteroidler ve Nöroaktif Steroidler

Baulieu ve arkadaşlarının çalışmalarında, santral ve periferik sinir sistemlerinde kolesterolden steroid sentez eden enzimler gösterilmiştir. Sinir sistemi kaynaklı bu steroidlere nörosteroidler denir. Nörosteroidler, periferik kortikosteroidler ve gonadal steroidlere ise nöroaktif steroidler adı verilmektedir (49- 58).

Nöroaktif steroidlerin etkileri santral sinir sisteminde sınırlı değildir. Periferik sinir hasarı ile SSS'de nörosteroid sentezi arasında ilişki vardır. Siyatik sinirin hasarlanması sonrası spinal kordda ve orta beyinde nörosteroid sentezi değişmektedir. Periferik sinirler nöroaktif steroidleri sentez edebildikleri gibi metabolize de edebilmektedirler (49- 59).

Steroidlerin hücre içi reseptörlerine bağlanarak genler üzerinden etkili oldukları bilinmektedir. Neurosteroidlerin etkilerini açıklamada klasik nüklear reseptörler tek başına yeterli değildir. Membrana bağlı reseptörlerin varlığı ve veya steroidler arası etkileşim ve diğer moleküller için membran reseptörleri varlığı, nüklear reseptörlerin fonksiyonu ile etkileştiği düşünülmektedir (49- 60).

Pregnenolon ve pregnenolon sülfat, 3 α 5 α tetrahidrodeoksikortikosteron, dihidroepiandrostenedion (DHEA) ve DHEA-sülfat, androsteron ve 3 α androstenadiol gibi steroidlerin; klasik genomik yol dışında, hücre yüzeyinde bulunan reseptörler yolu ile etki gösteren nöroaktif steroidler olduğu bildirilmiştir (49, 61). Ayrıca P, E₂ ve testosteron gibi klasik steroidler de nöroaktiftir; 5HT-3 reseptörlerinde, ligand kapılı iyon kanallarında ya da farklı glutamat reseptörlerinde işlevsel antagonist olarak davranabilirler (49, 62). Östrojenler nöron büyümesi ve sinaps gelişimini artırmak suretiyle nörotrofik ve nöron koruyucu etkiler gösterirler. Progesteronun da nöroaktif bir steroid olarak, GABA-A reseptörlerinde agonist etkiyle sedatif, hipnotik, anksiyolitik, anesteziik, antikonvülzan etkileri vardır (49, 63).

2.6. Periferik Sinir Sistemi

2.6.1. Periferik Sinir Topografisi

Periferik sinir, konnektif doku tabakalarıyla çevrili duyu, motor ve sempatik liflerden oluşur. Motor nöron spinal kordun ön boynuzunda yer alırken, duyu siniri hücre gövdesi dorsal kök gangliyonunda yer alır. Bu hücre gövdeleri, dorsal ve ventral spinal köke aksonlar göndererek vertebral foramenden çıkan spinal sinire katılırlar. Motor ve duyu sinirlerin içinde miyelinli/miyelinsiz lif oranı $\frac{1}{4}$ ' tür. Miyelinli lifler akson boyunca schwann hücrelerince kaplanmış olup, Ranvier nodu adı verilen miyelinsiz aralıklarla kesintiye uğrar. Schwann hücresinin çift bazal membranı miyelini oluşturmak üzere konsantrik olarak aksonu sarar. Miyelinsiz aksonlarda elektrik impulsların iletimi voltaj bağımlı depolarize olan iyon kanallarıyla gerçekleşir ve iletim hızları 2- 2,5m/sn arasındadır. Miyelinli liflerde ise bir Ranvier nodunun depolarizasyonu ile impulslar sıçrayıcı tarzda yayılır. Bu nedenle iletim hızları internodal mesafeyle ilişkili olup 3- 150m/sn arasında değişir (64- 66).

Miyelinli ve miyelinsiz lifler fasiküller halinde perinöral hücre tabakaları ve konnektif doku ile çevrilmiştir. Fasiküller içindeki konnektif doku matriksi endonörium olarak isimlendirilir.

Fasiküller arasındaki konektif doku da internal epinörium olarak isimlendirilmiştir. Sinirin tüm fasikülerinin çevresinde eksternal epinörium, onun da dışında mesonörium bulunur. Mesonöriumun gevşek adventisya tabakası, ekstremite hareketi sırasında sinirin kaymasına olanak sağladığı için önemli bir yapıdır (64- 66).

2.6.2. Kan Sinir Bariyeri

Kan sinir bariyeri, perinöriumun iç tabakaları, endonöral damarların endotelyal hücreleri tarafından oluşturulur. Bu hücrelerin sıkı bağlantıları vardır. Böylece endonöral alanda ayrıcalıklı bir bölge oluşturulur. Endonöral ve perinöral aralıkta lenfatik drenaj yoktur. Kan sinir bariyeri, fasiküller içindeki sinir liflerine fizyolojik olarak dengeli bir ortam sağlar. Kan sinir bariyeri toksik, iskemik ve mekanik etkilerle bozulabilir (64).

2.6.3 Aksoplazmik Transport

Periferik sinir sisteminde, 50- 100µm çapında küçük bir perikaryon, uzunluğu 1 metreye varan kendi aksonunun bütünlüğünü hem elektrofizyolojik hem de metabolik olarak korur. Aksonun uç segmentlerinin beslenmesi perikaryondan sağlanır, bu karışık bir sistem olan aksonal transport ile olur. Böylece aksonlar hem aksiyon potansiyeli ve impulsları kendi distallerine taşırlar hem de trofik ve diğer maddelerin akışına hizmet ederler. Bunların hızı günde birkaç mm'den birkaçyüz mm'ye kadar değişebilir. Bunların çoğu sentrifugal yani hücre gövdesinden distale doğrudur. Ancak bazı partiküller sentripedal yani perikaryona doğru (retrograd) da gidebilirler. Aksonal transport, akson bütünlüğünün devam ettirilmesinde önemli bir role sahiptir. Aksonal geçiş günde 0,2- 200 mm arasında değişmektedir:

I- En hızlı aksonal transport: Günde 240 mm ve üzerinde olan geçişler için kullanılır. Bu hızla iletilen maddelerin başında membran yapı taşları ve transmitter vezikülleri gelir.

II- Günde 40 mm civarında olan transport: Genellikle mitokondri komponentleri bu hızla taşınır.

III ve IV- Günde 2-8 mm hızda olan aksonal transport: Aktin- Miyozin gibi proteinler, glikolitik enzimler, kalmodulin ve diğer temel maddeler bu hızla geçirilir.

V- En yavaş iletilen gruptur. Günde yaklaşık 1 mm hızla iletilir. En çok sitoskeleton proteinleri, nörofilaman proteinleri ve tubuliler bu hızda geçirilir (64, 65).

2.6.4. Periferik Sinir Tipleri

İnsan periferik sinirleri içinde biri miyelinli diğerleri miyelinsiz olmak üzere iki temel tipte sinir lifi bulunur.

Miyelinli sinir lifleri 1- 15 hatta 20 milimikron (m μ) çapında olabilirler. Bunlara A lifleri adı verilir. Geleneksel olarak impulsları iletme hızlarına ve çaplarına göre miyelinli A lifleri de kendi içlerinde subgruplara ayrılırlar. Bunlar alfa (α), beta (β) ve delta (δ) lifleri olarak adlandırılırlar. A α lifleri en geniş çaplı ve en hızlı ileten liflerdir; A δ lifleri ise en küçük çaplı ve en yavaş ileten miyelinli lif grubunu oluştururlar. Diğerleri bu iki grup arasında yer alırlar (65).

Duysal lifler ve kas afferent sinirlerini içine alan ikinci bir sınıflama da vardır. Grup I sinir lifleri en geniş çaplı ve en hızlı iletenlerdir. Çapları 10- 18 m μ arasında değişir. Kastaki gerilme reseptörleri olan kas içciklerinden gelen refleks afferentler bu gruba dahildir ve grup IA adını alırlar. Bunlar ENMG'de H refleksi ve tendon refleksi kayıtlamaları ile kolaylıkla izlenir. Tendonlardaki golgi tendon reseptörlerinden kalkan refleks afferentler de bu grup içindedirler ve grup IB adını alırlar (65).

Deriden kalkan duyu lifleri ve kıl köklerinden kalkan afferent sinir lifleri 6- 12 m μ çapında olup grup II'yi oluştururlar. Kas içciklerindeki ikincil sonlanmaların devamı olan grup II kas afferentleri de bu gruptadır. Grup I liflerine göre iletim hızları daha yavaştır (65).

Grup III ise başlıca deri ve derialtı dokulardan kalkan ve özellikle ağrı duyumu ile ilgili olan afferent lifleri kapsar, 1- 6 m μ çapındadırlar. 10- 25 m/sn gibi en yavaş iletim hızına sahip olan miyelinli liflerdir (65).

Bazen miyelinsiz C lifleri Grup IV olarak adlandırılırlar (65).

Efferent motor lifleri ise temelde alfa ve gamma efferent lifleri olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Alfa efferent lifleri çizgili kasların bilinen klasik ekstrasfuzal liflerini innerve ederler

ve spinal motor nöronların aksonal uzantılarıdır. Çapları 9- 17 µm arasındadır, çok hızlı iletirler. Bu bakımından Grup IA ve Grup IB refleks afferentleri ile karşılaştırılabilecek durumdadırlar. Gamma efferentler ise ön boynuzdaki gamma motonöronların aksonal uzantılarıdır. Bunlar çizgili kas içindeki iğciklerin intrafuzal liflerinin innerve ederler ve kasın gerilmesini ayarlarlar. Gamma efferentler de başlıca iki gruba ayrılırlar; bunlar gamma I (dinamik gamma) efferentler ile gamma II (statik yavaş gamma) efferentlerdir. Gamma efferentlerin hızlı olanları 4- 8 µm, yavaş olanları 2- 6 µm çapındadırlar. Bunlar arasında yer alan beta motonöronlardanda söz edilmektedir. İşlevleri tam belli değildir. Hem ektrafuzal hem de intrafuzal lifleri inerve ettikleri öne sürülmüştür (65).

Klinik ve elektrofizyolojik olarak periferik sinir liflerini motor, duysal ve refleks lifler olarak 3 gruba ayırmak mümkündür: Motor lifler kaslara giden alfa efferentlerdir. Duysal lifler ise, başlıca deri, deri altı ve eklemlerden gelen grup II ve kısmen de grup III afferent liflerinden oluşur. Refleks lifler ise başlıca grup IA kas iğciği afferentleri ile grup IB tendon afferentlerini kapsarlar. Bunlar miyotatik refleksin afferent kolunu yaparlar (65).

Fonksiyonel açıdan deriden ve derin dokulardan kalkan A-delta veya grup III lifleri, miyelinsiz C lifleri, grup II kas afferentleri hep birlikte fleksör refleks afferentler (FRA) adı ile anılırlar. Fleksör refleks afferentler genellikle ağrı duyumunun ve ilişkili savunma refleksinin oluşmasında önemli rol oynarlar. Ayrıca derideki ter bezlerini inerve eden sudomotor miyelinsiz C lifleri de klinik ENMG açısından önemlidir. Bunlar sempatik postganglioner lifler olmakla beraber, transmitter olarak asetilkolin ve VİP kullanırlar, sudomotor/sempatik deri yanıtları bu efferent sinirler sayesinde elde edilir. Otonomik sinir sistemindeki miyelinli preganglioner lifler B- lifleri grubu içine girerler (65).

Tablo 2.1. Periferik sinirler (Ertekin 1977)

Özel adı ve sinonimi	Çapı (m μ)	Aksonun sonlandığı yer
A alfa efferenti	9- 17	Ekstrafuzal kas lifleri
γ efferenti		
Hızlı γ (dinamik)	4- 8	
Yavaş γ (statik)	2- 6	Kas içiği intrafuzal kas lifleri
Grup I A kas afferenti	10- 18	Kas içiği birincil sonlanması (annülospiral sonlanmalar)
Grup IB tendon afferenti	10-18	Golgi Tendon Organı
Grup II deri afferenti (A- α - β)	6- 12	Kıl kökü, Paccini korpüskülü, Meissner cisimciği
Grup II eklem afferenti	6-12	Eklem reseptörü
Grup II kas afferenti	4-10	Kas içiği ikincil sonlanmaları
Grup III deri afferentleri (A- δ)	1-6	Deri, derialtı sinir uçları, nosiseptör
Kas eklem Grup III afferentleri	1-6	Kas ve eklem içi serbest uçlar
Grup IV ya da Miyelinsiz C-lifleri		Serbest sinir uçları
Postganglionik otonomik efferentler	0,2- 2 0,2- 1	Ekstremitte damarları, vb

2.6.5. Sinir İletimin Temeli ve Membran Kanalları

İyon kanalları sinir iletiminde en temel biyolojik özelliklerden biridir. İyon kanalları membran proteinlerinden oluşan, membranda yer alan, delik veya huni şeklindeki hücre zarı boşluklarıdır. Kanallar nörotransmitter madde veya membran istirahat potansiyelindeki bir değişimle aktive olurlar. Membran istirahat potansiyeli değişimi ile aktive olan kanal grubu, Voltaj Kapılı Kanal (VKK) olarak da anılırlar. Periferik sinirlerde iyon kanalları çok değişik şekillerde olabilirler. Bazı kanallar çok yavaş çalışırken, diğerleri daha hızlı çalışırlar ve membran potansiyelinde değişim yaparlar. Bazıları da farklı iyonlara bağımlı olarak seçicilik gösterirler. Sodyum kanalları seçici ve kinetik olarak hızlı çalışır ve hızla negatif bir aksiyon potansiyelinin patlamasına yol açarlar. Potasyum kanalları ise seçici olmakla beraber, kinetik olarak yavaştır ve daha yavaş bir aşağı defleksiyon fazı gösterirler (65).

Yapılan alışmalar sonucunda periferik sinirlerde iyon kanalları konusunda klasik bilinenlere ek olarak aksiyon potansiyeli oluşturabilen yeni kanallar keşfedilmiştir. Eksitabilite özelliğine sahip hücrenel taraftaki iyon kanalları ile miyelin kılıfı altındaki kanallar bulunmuştur. Bunların dışında glia ve Schwann hücrelerinde de voltaja bağımlı iyon kanallarının olduğu keşfedilmiştir. Bu durum Schwann hücreleri ve gliaların sinir dokusunu izole etmekten öte rolleri olduğunu düşündürmektedir (65).

Miyelinli Aksonlarda Na⁺ Kanalları

Sodyum kanalları Ranvier boğum ve düğümünde yüksek sıklıkta bulunurlar, bir aksiyon potansiyeli sırasında ilk hızlı membran depolarizasyonundan sorumludurlar. İnternodal membranda sodyum kanalları yoğun olarak bulunur. Nodal membrana göre 1/30 oranında fazladır (65).

Nodal Membrandaki K⁺ Kanalları

Klasik elektrofizyolojik özellikleri olan ve aksiyon potansiyelinin repolarizasyonu ile ilgili olan K⁺ kanalı dışında iki farklı tip vardır. Biri yavaş alışan K⁺ kanalıdır. Diğer internodal bölgede bulunur. Bunların bir kısmı miyelin kılıfı altına gizlidir. Bu bölgede nodal bölgeye göre 1/6 oranında daha fazladırlar. Yavaş K kanalları da Ranvier boğumu hizasında en fazladırlar, internodal membranda 1/31 oranında azalırlar (65).

Miyelinsiz Aksonlarda Membran Kanalları

Miyelinsiz aksonlarda tıpkı sodyum ve potasyum kanallarına benzer şekilde hızla içeri ve geçikmiş dışarı akımların bulunduğu kanıtlanmıştır. Miyelinsiz liflerde Na⁺ kanalları daha fazladır (65).

Schwann Hücrelerinde İyon Kanalları

Voltaja bağlı Na⁺- K⁺ kanalları eksitabl hücre varlığını gösteren biyolojik işaretlerdir. Glial hücrelerde bazıları aksondakine benzeyen voltaja bağlı iyon kanalları da vardır. Schwan hücreleri sodyum kanallarına rağmen aksiyon potansiyeli üretemezler. Schwann hücre membranlarında ie ve dışa düzenleyici K⁺ kanalları bulunmuştur (65).

Bunun dışında Schwann hücresinde kalsiyum ile aktive olan katyon seçici kanal ve anyon selektif kanal da bulunmuştur (65).

2.7. Sinir İletim Çalışmaları

Periferik sinir sisteminde aksiyon potansiyeli yayılımının başlaması ve uyarı bölgesinden belli bir uzaklıkta sinir yanıtının kayıt edilmesi olarak tanımlanabilir. Bir impulsun motor veya duysal bir sinir boyunca ilerleme hızı duyarlı olarak ölçülebilir. Sinir iletim çalışması, sinirlerin fizyolojik veya fizyopatolojik durumlarını yansıtır. Motor duyu ve mikst sinir iletim çalışmaları olmak üzere üç çeşit sinir iletim çalışması vardır (67- 69).

2.7.1. Sinir İletim Çalışmalarında Temel Prensipler

Basit bir dille hastaya uygulanacak işlem açıklanmalıdır. İşlemin yapılacağı ekstremitte rahat bir şekilde pozisyonlanmalıdır. Deri ısı ölçülmelidir. Deri direnci elektrod ile deri arasına uygun jel sürülerek azaltılmalıdır. Toprak elektrod, stimülatör ile katod elektrodu arasında konmalıdır. Siniri lokalize etmek için motor sinir iletim çalışması, duysal ve mikst sinir iletimlerinden önce uygulanmalıdır. Elektrik stimülasyonu ağrılı olduğundan stimülasyona en düşük şiddette başlamalı ve uyarın şiddeti giderek artırılmalıdır. Saniyede 1 uyarın verilmesi genellikle iyi tolere edilir. Stimülasyon süresi ise 0,05 msn olmalıdır. Gerekirse değiştirilebilir (67- 69).

Rutin çalışmalarda genellikle supramaksimal uyarın kullanılır. Bir uyarın maksimal uyarının %20- 33'ünün üzerinde ise supramaksimal uyarın olarak isimlendirilir (67- 69).

Kayıt almak için aktif, referans ve toprak olmak üzere üç elektrod gereklidir. Aktif elektrod E1, referans elektrod E2 olarak adlandırılır. Kolaylıkla yerleştirilebilmesi ve yer değiştirilebilmesi, depolarizasyonun yaygınlığını daha iyi değerlendirmesi nedeniyle genellikle yüzeyel elektrod kullanılır (67- 69).

2.7.2. Sinir İletim Çalışmasını Etkileyen Faktörler

Fizyolojik faktörler: Sinir iletim çalışmasını etkileyen fizyolojik faktörler cinsiyet, yaş, parmakların çapı, boy, ısıdır (67- 69).

Isının azalması ile amplitüd artar, sinir iletimi azalır. Sıcaklığın her 1°C azalması motor ileti hızında 1.1- 2.4 m/sn, duyu ileti hızında 0.76- 2.3 m/sn azalmaya motor distal latansda ise 0.2 msn uzamaya neden olur. Birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) ve birleşik sinir aksiyon potansiyeli (BSAP) amplitüdüleri muhtemelen temporal dispersiyonun azalması sonucu ısı azalması ile artış gösterirler (67- 70).

Yirmi yaşından sonra ileti hızlarında hafif ve önemsiz yavaşlamalar ortaya çıkar ancak 60 yaşından sonra yavaşlama daha belirgin olur ve 60- 80 yaşlarında iletim hızı normalin 10m/sn kadar altında olabilir (67- 69).

Sinir lifleri arasındaki anatomik varyasyonlar sinir iletim bulgularının yanlış yorumlanmasına neden olabilir (67- 69).

Sinir iletim hızları (SİH) proksimalde distalden, üst ekstremitelerde alt ekstremitelerden daha hızlıdır (67- 69).

Boy uzunluğu sinir iletim çalışmaları için önemli bir değişken değildir ancak F yanıtı ve H refleksi gibi geç yanıtlatansları etkileyebilen en önemli fizyolojik değişkendir (67- 69).

Teknik Faktörler: Sinir iletim çalışmasını etkileyen teknik faktörler arasında elektrodlar arası mesafe, yüzeyel elektrod kullanımı sırasında aktif ve referans elektrodların yerleşimine bağlı faktörler, filtreler, amplifikasyon, süpürüm hızı, ortalama akım (averajlama), stimülatörler, ölçüm sayılabilir. Komşu sinirin uyarılmış olması, anormal innervasyon, stimülasyon şiddetinin ve süresinin arttığı durumlarda diğer sinirlerin de uyarılmış olması önemli teknik faktörlerdendir (67- 69).

Duyu aksiyon potansiyeli elde edilirken aktif ve referans elektrodlar arası mesafe en az 4 cm olmalıdır. Amplitütteki azalma elektrodlar arası mesafe ile doğru orantılıdır. Motor aksiyon potansiyelinin elde edilmesinde ise optimal bir aralık olması gerekli değildir (67- 69).

2.7.3. Motor Sinir İletim Çalışmaları

Motor iletim çalışmalarında BKAP amplitüdü motor sinirdeki iletimi, nöromuskuler kavşağı, ve kas liflerini değerlendirir. Bir motor siniri tek ve supramaksimal bir uyarıyla uyarma ve o sinir tarafından innerve olan bir kasa yerleştirilen yüzeysel ve veya iğne elektrodlar yoluyla kasta oluşan BKAP kaydetmeye dayanır. Bu bileşik kas aksiyon potansiyeline uyarılmış potansiyel veya M yanıtı (muscle response) da denir (67- 69, 71).

Motor sinir ileti çalışmalarının ölçülebilir parametreleri şunlardır;

Latans: Uyarı verildikten sonra kas aksiyon potansiyeli oluşana kadar geçen süredir. İmpulsun sinirin uyarı noktasından akson terminali ile nöromuskuler kavşağa geçişi ve kas liflerinin depolarizasyonuna kadar geçen sürenin tümüdür ve milisaniye (msn) olarak ölçülür. Kayıt alınan kasa en yakın yani distal uyarıya yanıtın oluşmasına kadar geçen süre distal latans, daha proksimal uyarıların oluşturduğu yanıtı kadar geçen süre proksimal latans olarak adlandırılır (67- 69, 71).

Amplitüd: Uyarıyla aktive olan kas liflerinin kaba bir toplamını temsil eder. Yüzeysel elektrodla uygun teknikle elde edilen bir BKAP tüm kas liflerinin toplam aksiyon potansiyelini gösterir. İlk defleksiyonu negatif olan basit difazik şekle sahiptir. Amplitüd çoğunlukla izoelektrik hat ile negatif pik arası daha az olarak da ilk negatif pik ve sonraki pozitif pik arası mesafe olarak ölçülür (67- 69, 71).

Alan: BKAP alanı geleneksel olarak izoelektrik hat ile negatif pik arasındaki bölgedir. Depolarize olacak kas lifi sayısını gösteren başka bir ölçüttür (67- 69, 71).

Süre: BKAP süresi genellikle izoelektrik hat üzerinde ilk defleksiyondan izoelektrik hattın ilk kesildiği yere (negatif pik süre) kadar ölçülür. Süre kas lifinin hangi miktarda ve ne kadar eş zamanlı ateşlendiğini ölçer (67- 69, 71).

Sinir iletim hızı: Motor sinir iletim hızı en hızlı liflerin iletim hızını gösterir. Hızın azalması için motor sinir liflerinin çoğunun hızının azalması gerekir. Bir periferik sinirin motor iletim hızı, siniri iki veya üç farklı noktadan uyararak oluşturdukları aksiyon potansiyelleri latansları değerlendirilerek hesaplanır. Uyarım yerleri arasındaki mesafe, distal latans ve proksimal

latans arası farka bölününce iletim hızı bulunur. Bu yöntem anatomik olarak uygun sinirlere uygulanır (67- 69, 71).

Aktif elektrod her zaman kasın motor noktasına konmalıdır. İskelet kasında motor nokta genellikle kasın orijini ve insersiyosu arasındaki orta noktadadır. Referans elektrodu ise elektriksel olarak inaktif olduğu varsayılan, kas ile tendon birleşme bölgesinin hemen distaline konur (67- 69, 71).

2.7.4. Duyusal Sinir İletim Çalışmaları

Duyusal bir sinir bir noktasından uyarılarak başka bir noktasından tüm aksonların aksiyon potansiyeli olan duyusal sinir aksiyon potansiyeli kaydedilebilir (67- 69, 71).

BSAP kaydı, impulslar sinirde iki yönlü yayıldığından ortodromik ve antidromik olarak yapılabilir. Duyusal sinir iletim çalışmalarında sinirin proksimalden uyarılması ve distalden kayıt alınması ile yapılan iletim tipine fizyolojik iletme ters olmasından dolayı antidromik iletim denilmektedir. Eğer kayıt elektrodu proksimale konur ve uyarı distalden yapılırsa bu tip iletme ortodromik iletim adı verilir. Ortodromik yöntem, duyusal sinir impulslarının gidiş yönüne fizyolojik olarak aynı yönde uyarımla yapılır. Sinir distalden uyarılır. Mesafe eşit tutulduğunda her iki yöntemde latans aynıdır. Antidromik yöntemle daha yüksek amplitüdü BSAP elde edilir. Ancak motor liflerin de uyarımından dolayı ortaya çıkabilen kas yanıtları duyusal potansiyelleri etkileyebilir. Duyusal sinir iletim tekniği en çok median, ulnar, radial ve sural sinirler için kullanılır (67- 69, 71).

Bu tip iletim fizyolojik iletim ile uyumludur. Motor iletim çalışmalarında ise iletim daima ortodromik olmaktadır. Çünkü fizyolojik olarak motor uyarımlar kası proksimalden distale doğru geçer (67- 69, 71).

Duyusal sinir iletiminin ölçülebilir parametreleri şunlardır;

Latans: Sinir impulsunun uyarı noktasından kayıt noktasına ulaşması için geçen iletim süresidir. Duyusal sinir iletiminde iletim zamanı latansa eşittir. Duyusal sinir iletim hızı mesafenin doğrudan latansa bölünmesiyle bulunur. Latans ilk negatif potansiyelin başlangıcından veya tepe noktasından ölçülebilir. Tepe noktasının latans olarak ölçülmesi

daha sık kullanılan yöntemdir. Pik latans ilk negatif pikin orta noktasıdır. Pik latans ölçümü özellikle başlangıcın belirsiz olduğu veya stimulus artefaktı olduğunda ve küçük potansiyelerde daha avantajlıdır. Ekstremitelerde distalindeki düşük ısı da latans uzaması nedeni olabilir (67- 69, 71).

Amplitüd: İzoelektrik hat ile negatif pik arası ölçülür. Uyarıyla aktive olan büyük sinir liflerinin kaba bir toplamıdır. Yüzeysel elektrodlarla değerlendirildiğinde kayıt elektrodunun sinire olan uzaklığından çok etkilenir, bu yüzden ılımlı bozukluklara duyarlı değildir (67- 69, 71).

Süre: Sinirdeki çeşitli geniş çaplı duyu liflerinin iletim zaman farklılıklarının sonucudur ve temporal dispersiyonun bir göstergesidir. Potansiyelin başlamasından izoelektrik hattın ilk kesilmesine kadar olan süredir ve izoelektrik hattı kesen ilk ve son defleksiyon arası süre olarak da ölçülebilir (67- 69, 71).

Sinir İletim Hızı: Hızlı miyelinli kutanöz duyu liflerinin hızını gösterir. Latans ilk pozitif tepeden ölçüldüğünde iletim hızı en hızlı ileten duyu liflerinin, sıklıkla yapıldığı gibi ilk negatif tepeden ölçüldüğünde de daha yavaş ileten duyu liflerinin iletim hızlarını temsil eder. Ekstremitedeki ısı düşüklüğü iletim hızının azalmasına neden olabilir (67- 69, 71).

2.7.5. Mikst Sinir İletim Çalışmaları

Sinirin distalden uyarılıp sinir aksiyon potansiyelini proksimalden kaydedilmesiyle elde edilir. Kullanılan yöntemler, fizyolojik özellikler ve iletim hızlarının hesaplanması duyu sinirlerindeki gibidir ve klinik anlamları da aynıdır (67- 69, 71).

2.8. Geç Yanıtlar

2.8.1. H Refleksi

İsmi refleksi ilk defa ortaya çıkaran Hoffmann'dan alır. Duyusal afferenti, sinapsı ve motor efferenti olan monosinaptik gerçek bir reflekstir. Tibial sinirin popliteal fossadan uyarılması ile gastrosoleus kasında değerlendirilir ve bu kasta aşıl refleksinin elektrofizyolojik karşılığıdır. Bu refleksin afferenti Ia duyu sinir lifleri, efferenti ise alfa motor sinir lifleridir. Uzun

sürelili submaksimal uyarı verildiğinde selektif olarak Ia lifleri aktive olabilir. H refleksi ilk olarak 25- 30 ms gibi bir latansta ortaya çıkar, uyarı verilmeye devam edilirken amplitüdü artar, latansı azalır. Stimulus artarken M yanıtı (M response) da ortaya çıkmaktadır, M yanıtı büyüdükçe H yanıtı küçülerek kaybolur. Erişkinlerde popliteal fossadan tibial sinirin uyarılması ve gastrosoleus kasından kayıt alınması ile elde edilir. Yanıtın latans ve amplitüd ölçümleri yapılır. Rutin klinik uygulamada amplitüdden çok latansı önemlidir. H refleksi latansı grup Ia duysal afferent liflerin aktive olması için gereken zaman, bu liflerden medulla spinalise, medulla spinalisten alfa motor aksonu boyunca nöromuskuler bileşkeye ve kas lifleri boyunca da kayıt yerine aksiyon potansiyelinin ulaşması için gereken zamanı kapsar. Latans yaş, ekstremitte uzunluğu veya boy uzunluğuna göre değişir. Periferik sinir bozukluklarının değerlendirilmesinde değeri kısıtlıdır (68, 69, 71, 73- 75).

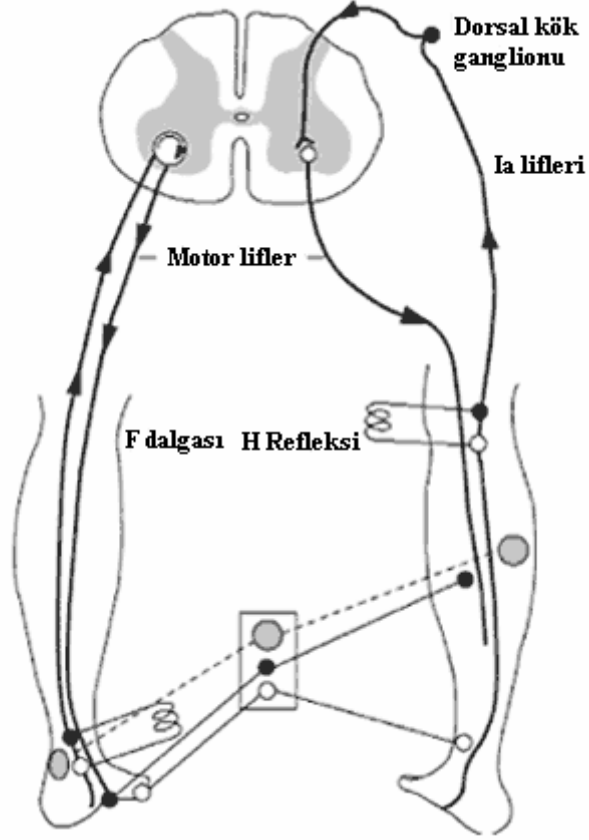
2.8.2. F Dalgası

F dalgası direkt motor potansiyelden (M yanıtından) sonra ortaya çıkan geç motor cevaptır. Proksimal uyarı ile M yanıtı artarken, F dalgası azalır. Sinir gövdesinde meydana getirilen bir impuls bir taraftan fizyolojik yönüyle giderken diğer taraftan ters yönde antidromik olarak α motor nöron somalarına doğru gider. Bu uyarıyla eksite olan nöronların periferik kaslara impuls göndermesi ile F dalgası oluşur. Distalden başlayıp spinal seviyeye ulaşan ve oradan tekrar distaldeki kasa kadar gelen bir devre oluşur. Özellikle periferik sinirlerin en proksimal segmenti boyunca motor iletinin değerlendirilmesine imkan sağlar (68, 69, 71, 73- 75).

Her bir F dalgası farklı latansda, konfigürasyonda ve amplitüttedir, çünkü her bir stimülasyon ile farklı önboynuz hücresi aktive olur. Uyarı artefaktı ile potansiyelin başlangıcı arasındaki mesafenin ölçülmesi latansı verir. Birçok ölçüm yapılarak minimum ve maksimum latanslar elde edilir. F yanıtlarının en kısa olanı F minimum olarak adlandırılır ve F yanıtını oluşturan motor sinir liflerinin en kalın olanı ve en hızlı iletkenleri hakkında bilgi sağlar. F minimum en sık kullanılan ve en iyi standardize olmuş parametredir. Sinirin distal segmentindeki maksimal ileti hızı ile minimal F latansı arasında bir korelasyon vardır (68, 69, 71, 73- 75).

Latans boy veya ekstremitte uzunluğu ile değişir. Uyarı ve kayıt yerine de bağlıdır. İletim mesafesi ne kadar fazla olursa, latans da o kadar fazla olur. Yaş ile de ilişkilidir (68, 69, 71, 73- 75).

Biribirini takip eden uyarılar sonucu potansiyeller arası birkaç ms'nlik latans farkları vardır. Bu yüzden yeterli bir klinik çalışma için 10 veya daha fazla F yanıtı, kayıt edilir (68, 69, 71, 73- 75).



Şekil 2. 6. Geç yanıtların elektrofizyolojik yolu

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grubu

Çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümünde 40 gönüllü kadın denek katılımı ile yapıldı. Gönüllü denekler bilinen yakınması olmayan, düzenli adet gören reproduktif dönemdeki kadınlardan oluşturuldu. Periferik nöropatisi ve diabetes mellitus, kronik böbrek yetmezliği, kronik alkolizm gibi polinöropati yapan sistemik hastalığı olan, el ve ayaklarda uyuşma, kuvvet kaybı yakınmaları ve bulguları olan, siklus sırasında anormal kanaması olan, siklus uzunluğu çok uzun veya çok kısa olan, siklus boyunca steroid olmayan anti inflammatuvar ilaçlar (SOAİİ), oral kontraseptif (OK) gibi ovülasyonu engelleyebilecek ilaç kullananlar, travma veya aşırı strese maruz kalanlar, depresif semptom ve bulguları olanlar çalışma dışında bırakıldı. Katılımcılar ayrıca siklus uzunluğu ve düzeni yönünden sorgulandı. Deneklere çalışmanın amacı ve nasıl yapılacağı hakkında bilgi verilerek yazılı onayları alındı.

3.2. Demografik Veriler

Katılımcıların yaşları 21- 43 yıl (ort. 24,10 \pm 5,08), boyları 1,49- 1,75 m (ort. 1,61 \pm 0,05), vücut ağırlıkları 40- 95,8 kg (ort. 61,92 \pm 10,92), vücut kitle indeksleri 15,62- 38,38 kg/m² (ort. 23,54 \pm 4,45), siklus süresi 25- 31 /gün (ort. 28,26 \pm 1,72) arasında idi.

3.3. Elektrofizyolojik İnceleme

Çalışma günleri belirlenirken siklusun özellikle son üç ay içindeki düzeni ve uzunluğu göz önüne alındı. Ovaryan siklus uzunluğundan (22- 35 gün) ortalama 14 gün olan lüteal faz uzunluğu çıkartılarak foliküler fazın uzunluğu ile erken ve geç folliküler dönem hesaplandı. Progesteronun yüksek seviyede olduğu midlüteal dönem saptandı. Menstruasyon sırasında erken foliküler faza denk gelen dönemde ilk elektrofizyolojik çalışma yapıldı. Foliküler fazın son gününde ovülasyonun olduğu ve östradiolün ovülasyondan 1- 2 gün önce en yüksek düzeyinde olduğu bilindiğinden ikinci elektrofizyolojik çalışma hesaplanan ovülasyon tarihinden 1-2 gün önce yapıldı. Üçüncü çalışma ikinciden 10 gün sonra, beklenen menstruasyon tarihinden 5 gün önce yaklaşık olarak siklusun 20- 25. günlerinde yapıldı.

Siklus uzunluğu 28 gün kabul edildiğinde elektronrografik çalışmalar siklusun 3, 13 ve 23. günlerinde yapıldı. Sinir iletim çalışmaları ve F yanıtı latansı kırk katılımcıda değerlendirildi. (67, 71, 79- 81).

3.3.1. Median Sinir Motor İletim alışması: Aktif yüzeyel disk elektrod abduktor pollis brevis kasının göbeğine, referans elektrod ise metakarpofalengeal eklem hemen distaline tendon üzerine yerleştirildi. Distal stimülasyon el bileğinde, aktif elektroda 8 cm mesafeden; proksimal stimülasyon ise antekübital bölgenin medialinden uygulandı. Distal motor latansı, motor iletim hızı ve bileşik kas aksiyon potansiyel amplitüdleri kaydedildi (67, 71, 79- 81).

3.3.2. Median Sinir Antidromik Duyu İletim alışması: Aktif yüzük elektrod proksimal interfalengeal eklem üzerinde, referans yüzük elektrod distal interfalengeal eklem üzerinde olacak şekilde 3. parmağa yerleştirildi. Distal uyarım yüzeyel stimülatör katodu aktif elektrodan 12 cm uzakta olacak şekilde; proksimal uyarım ise antekübital bölgenin medialinden gerçekleştirildi. Distal duyu latansı, duyu iletim hızı ve bileşik sinir aksiyon potansiyel amplitüdleri kaydedildi (67, 71, 79- 81).

3.3.3. Median Sinir Avuç İçi-bilek Segmenti Mikst Sinir İletim alışması: Aktif yüzeyel disk kayıt elektrodu el bileği orta kesimine proksimal el bilek çizgisinin proksimaline, referans kayıt elektrod ise aktif elektrodun 3- 4 cm proksimaline yerleştirildi. Stimülatör anod 2. parmağın metakarpofalengeal eklemi üzerinde, katod avuç içinde olacak şekilde yerleştirilerek uyarı verildi. Mikst sinir iletim hızı ve bileşik sinir aksiyon potansiyel amplitüdü kaydedildi (67, 71, 79- 81).

3.3.4. Median Sinir n-kol Segmenti Mikst Sinir İletim alışması: Aktif yüzeyel disk kayıt elektrodu dirsekte brakial nabızın hemen lateraline, referans kayıt elektrod ise aktif elektrodun 3- 4 cm proksimaline yerleştirildi. Stimülatör proksimal el bilek çizgisinin proksimaline yerleştirilerek katod aktif elektroda bakacak şekilde yerleştirilerek uyarı verildi. Mikst sinir iletim hızı ve bileşik sinir aksiyon potansiyel amplitüdü kaydedildi (67, 71, 79- 81).

3.3.5. Ulnar Sinir Motor İletim alışması: Aktif yüzeyel elektrod abduktor digiti minimi kasının göbeğine, referans elektrod ise metakarpofalengeal eklem hemen distaline yerleştirildi. Distal uyarı aktif elektrodun 8 cm proksimalinden; proksimal stimülasyon ise

ulnar oluktan verildi. Ulnar sinir distal motor latansı, motor iletim hızı ve bileşik kas aksiyon potansiyel amplitüdüleri kaydedildi (67, 71, 79- 81).

3.3.5. Ulnar Sinir Antidromik Duyu İletim Çalışması: Aktif yüzük kayıt elektrodu proksimal falanks üzerinde referans elektrod distal falanks üzerinde olacak şekilde 5. parmağa yerleştirildi. Distal uyarım yüzeyel stimülatör katodu aktif elektrodun 12cm uzakta olacak şekilde; proksimal uyarım ise dirsekte ulnar oluktan verildi. Distal duyu latansı, duyu iletim hızı ve bileşik sinir aksiyon potansiyel amplitüdüleri kaydedildi (67,71,79-81).

3.3.6. Radial Sinir Duyu İletim Çalışması: Aktif yüzeyel kayıt elektrodu elin dorsal yüzünde ekstansör pollicis longus tendonunu kesen radial sinir duyu dalı üzerine, referans elektrod ise 2. metakarp başının lateraline yerleştirildi. Stimülasyon aktif elektrodun 13- 14 cm proksimalinden radiusun lateral kenarından verildi (67, 71, 79- 81).

3.3.7. Tibial Sinir Motor Çalışma: Abdüktör hallucis brevis kasından kayıt alındı. Aktif elektrod naviküler çıkıntının 1cm proksimal ve inferioruna referans elektrod 1. metatarsal eklem üzerine yerleştirildi. Distal uyarı medial malleol arka ve yukarisından, proksimal uyarı popliteal fossa orta kısmından verildi. Distal motor latansı, motor iletim hızı ve bileşik kas aksiyon potansiyel amplitüdüleri kaydedildi (67, 71, 79- 81).

3.3.8. Peroneal Sinir Motor İletim Çalışması: Ekstansör digitorum brevis kasından kayıt alındı. Ayak dorsalinde kasın göbek kısmı üzerine aktif elektrod yerleştirilirken referans elektrod 5. parmağın metatarsofalangeal eklemi üzerine yerleştirildi. Distal uyarı ayak bileğinde tibialis anterior tendonunun hemen lateralinden, proksimal uyarı fibular başın iki parmak aşağısından ve lateralinden verildi. Distal motor latansı, motor iletim hızı ve bileşik kas aksiyon potansiyel amplitüdüleri kaydedildi (67, 71, 79- 81).

3.3.9. Sural Sinir Duyu İletim Çalışması: Lateral ayak bileğinden kayıt alındı. Aktif elektrod lateral malleol ile tibialis anterior tendonu arasına yerleştirildi. Referans elektrod 3- 4 cm distaline yerleştirilir. Baldır lateralinden aktif elektroda 14cm mesafeden uyarı verildi. Sinir iletim hızı ve BSAP amplitüdüleri elde edildi (67, 71, 79- 81).

3.3.10. H Refleksi: Aktif elektrod soleus kası üzerine gastrocnemius kaslarının göbek kısmından iki parmak aşağısına, referans elektrod aşil tendonu üzerine yerleştirildi. Aktif

elektrod (katod) proksimalde olacak şekilde popliteal fossadan posterior tibial sinir submaksimal olarak uyarıldı (73- 75).

3.3.11. F Dalgası: İlgili motor sinir iletim çalışmalarında kullanılan aktif ve referans elektrod yerleşiminde, aynı uyarı bölgelerinden anot katod yönü ters çevirilerek çalışıldı (73- 75).

Tüm elektrofizyolojik incelemeler oda sıcaklığı 25 °C üzerinde olacak şekilde yapıldı. Tüm hastalarda cilt ısısı Medelec® cilt termometresi kullanılarak el dorsumundan ölçüldü, cilt ısısı 32 °C olacak şekilde kontrol edilerek gerçekleştirildi. Cilt ısısı düşük olduğunda sıcak uygulama ile cilt ısısının 32 °C'ye artışı sağlandı. Motor iletim çalışmalarında, latans ve hız hesaplamalarında başlangıç latansları ve izoelektrik hat-negatif tepe amplitüdüleri ölçüldü. Tüm duyu ve mikst sinir iletim çalışmalarında supramaksimal uyarı ile elde edilen ardışık 8 potansiyel averajlanarak kayıt yapıldı. Kayıtlar Medelec® Synergy Multimedia EMG/EP cihazı (Oxford Instruments)'nda alındı. Kliniğimize ait laboratuvar normal değerleri Ek1 ve Ek2'de verilmiştir.

Çalışma saatleri her bir katılımcı için mümkün olduğunca standardize edilmeye çalışıldı. Ancak deneklerin hastane personeli olması ve vardiyalı çalışmaları ve haftasonuna denk gelen günler nedeniyle, standardizasyon bireye özgü düzenlendi. Eğer denek ilk çalışmaya sabah saatlerinde katılmış ise diğer iki çalışma yine aynı saatlerde yapıldı. Her bir denekte üç elektrofizyolojik çalışma da aynı cihazda ve aynı uygulayıcı tarafından çalışıldı. Sonuçları etkilememesi için tekrarlayan ölçümler bir önceki ölçümden bağımsız olarak yapıldı. Elektrofizyolojik kayıtlar çalışmanın tamamlanmasından sonra analiz edildi. Analizde teknik hatalara bağlı ölçümler ve eksik veriler dışlandı.

3.4. Hormonal Takip

Kırk katılımcıdan 24' ü kan örneği vermeyi kabul etti. Katılımcılardan menstruasyonun 3. gününe denk gelen erken foliküler dönemde, östrojenin pik yaptığı geç foliküler dönemde, siklusun 13. gününde ve progesteronun yüksek olduğu mid lüteal fazın 23. gününde hormon düzeyleri için kan örneği alındı. Siklusun 28 günden uzun veya kısa olduğu durumlarda lüteal faz rölatif olarak sabit (14 gün) olarak kabul edilerek ölçüm yapılacak günler katılımcıya özel belirlendi. Elektrofizyolojik çalışma ile eşzamanlı alınan kan örnekleri santrifüjlenerek plazma ve serum ayrıştırıldı. Serum örnekleri soğuk zincirde saklandı. Örnekler çalışma

tamamlandıktan sonra toplu halde çalışıldı. Östrojen ve progesteron düzeylerindeki siklik değişimler ve ovulasyonu kanıtlayan mid lüteal progesteron artışı 24 katılımcıda gösterildi. Hormonal değerlendirme yapılamayan 16 katılımcıda ise ovulasyonun olduğu varsayılarak belirlenen günlerde elektrofizyolojik çalışma yapıldı.

Bu araştırma için Etik Kurul'un onayı alınmıştır. Etik Kurul onay tarihi: 12/03/2008, karar sayısı 08/30.

3.5. İstatistiksel İnceleme

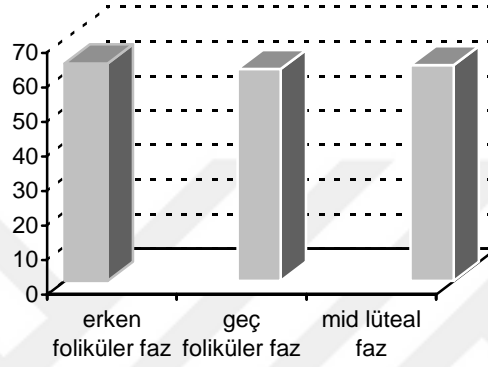
Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, United States) paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistik olarak ortalama \pm standart sapma kullanıldı.

Tekrarlı ölçümler için, ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varlığı, tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile incelendi. Ölçümler arasında anlamlı fark saptandığında, hangi ölçümlerin bu farklılığı yarattığını bulabilmek için Bonferroni Düzeltmeli çoklu karşılaştırma testi kullanıldı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

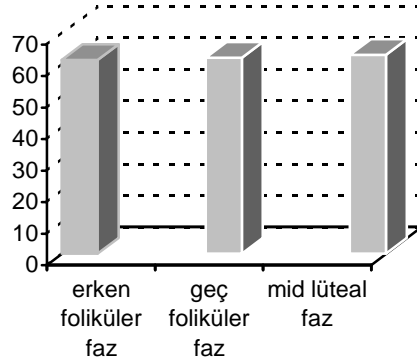
4. BULGULAR

Median motor iletim hızları 37 katılımcıda değerlendirilmeye alındı. Ortalama median sinir motor iletim hızı (mmhız) erken foliküler fazda $63,05 \pm 3,72$ m/sn, geç foliküler fazda $61,45 \pm 3,35$ m/sn, midlüteal fazda $62,56 \pm 4,12$ m/sn bulundu. Östrojen ve progesteronun düşük olduğu erken foliküler faz ile östrojenin yüksek olduğu geç foliküler fazda median sinir motor iletim hızlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p= 0,03$).



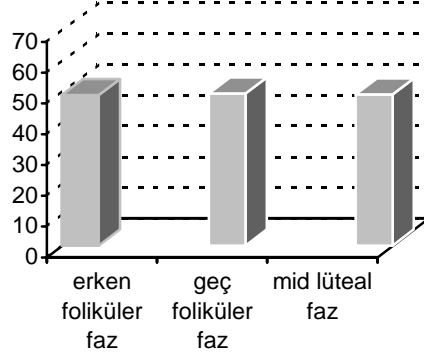
Grafik 4.1. Median sinir motor iletim hızları

Katılımcıların 36'sında ulnar motor sinir iletim hızı (umhız) için ortalama değerler erken foliküler fazda $61,56 \pm 4,42$ m/sn, geç foliküler fazda $62,28 \pm 4,40$ m/sn, mid lüteal fazda $63,18 \pm 5,52$ m/sn olarak bulundu. Ulnar sinir motor iletim hızları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p= 0,19$).



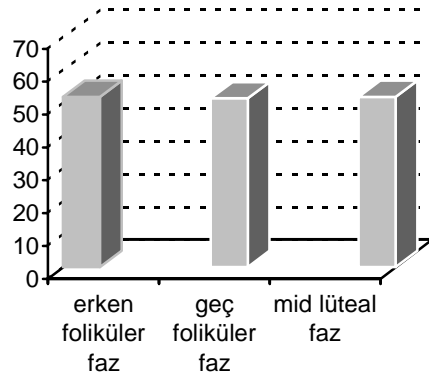
Grafik 4.2. Ulnar sinir motor iletim hızları

Tibial sinir motor iletim hızları, 37 katılımcıda, (tmhız) üç ölçüm için sırasıyla $49,02 \pm 3,54$ m/sn, $49,54 \pm 3,02$ m/sn, $49,24 \pm 3,05$ m/sn olarak bulundu. Ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p= 0,53$).



Grafik 4.3. Tibial sinir motor iletim hızı

Ortalama peroneal sinir iletim hızları (pmhız) $51,89 \pm 3,13$ m/sn, $51,46 \pm 2,55$ m/sn, $51,94 \pm 2,75$ m/sn idi. Otuz yedi katılımcı değerlendirilmeye alındı. Erken foliküler, geç foliküler ve lüteal fazlarda elde edilen bu yanıtlar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p= 0,33$).



Grafik 4.4. Peroneal sinir motor iletim hızı

Median, ulnar, tibial ve peroneal sinirlerin distal motor latansları overyan siklusun fazlarından etkilenmedi. Tablo 4.1.

Tablo 4.1. Periferik sinirlerde saptanan ortalama distal motor latans (dml) ve “p” değerleri

	Katılımcı sayısı	Erken Foliküler Faz	Geç Foliküler Faz	Mid Lüteal Faz	“p”
Median dml	37	3,10 ± 0,35	3,15 ± 0,49	3,10 ± 0,30	0,59
Ulnar dml	36	2,76 ± 0,36	2,72 ± 0,30	2,77 ± 0,35	0,64
Tibial dml	37	3,48 ± 0,48	3,47 ± 0,45	3,47 ± 0,43	0,97
Peroneal dml	37	3,85 ± 0,47	3,75 ± 0,48	3,83 ± 0,40	0,30

BKAP amplitüdüleri için fazlar arasında istatiksels anlamlı fark saptanmadı. Tablo 4.2.

Tablo 4.2. Periferik sinirlerde saptanan ortalama BKAP amplitüdüleri ve “p” değerleri

	Katılımcı sayısı	Erken Foliküler Faz	Geç Foliküler Faz	Mid Lüteal Faz	“p”
Median sinir distal BKAP	37	10,23 ± 2,87	13,34 ± 19,73	10,95 ± 7,08	0,42
Ulnar sinir distal BKAP	36	11,09 ± 2,56	10,9 ± 2,28	11,37 ± 3,74	0,44
Tibial sinir distal BKAP	37	14,84 ± 3,70	15,37 ± 4,07	15,11 ± 3,48	0,47
Peroneal sinir distal BKAP	37	8,82 ± 3,30	8,45 ± 3,13	8,84 ± 2,97	0,47

Median ve ulnar sinirlerin distal duyu latansları üzerinde östrojen veya progesteron düzeylerinin etkisi bulunamadı. Tablo 4.3.

Tablo 4.3. Periferik sinirlerde saptanan ortalama distal duyu latansları (ddl) ve “p” değerleri

	Katılımcı sayısı	Erken Foliküler Faz	Geç Foliküler Faz	Mid Lüteal Faz	“p”
Median sinir ddl	37	2,87 ± 0,21	2,81 ± 0,22	2,88 ± 0,21	0,10
Ulnar sinir ddl	37	2,93 ± 0,26	2,84 ± 0,21	2,91 ± 0,28	0,31

İncelenen her bir sinir için duyu ve mikst duyu sinir iletim hızları arasında erken foliküler, geç foliküler ve lüteal fazlarda istatistiksel anlamlı farka rastlanmadı. Tablo 4.4.

Tablo 4.4. Periferik sinirlerde ortalama duyu ve mikst sinir iletim hızları (SİH) ve “p” değerleri

SİH	Katılımcı sayısı	Erken Foliküler Faz	Geç Foliküler Faz	Mid Lüteal Faz	“p”
Median aib	37	42,06 ± 3,12	43,08 ± 3,28	41,88 ± 2,91	0,058
Median mikst ortodromik	35	59,14 ± 3,81	58,59 ± 3,82	58,46 ± 3,89	0,48
Median antidromik parmak-bilek	37	42,06 ± 3,12	43,08 ± 3,28	41,88 ± 2,91	0,058
Median antidromik. önkol	37	61,90 ± 3,89	62,20 ± 4,25	62,71 ± 3,45	0,47
Ulnar antidromik parmak-bilek	31	41,22 ± 3,74	42,45 ± 3,12	41,53 ± 3,72	0,29
Ulnar antidromik önkol	31	62,64 ± 3,89	63,84 ± 3,48	63,65 ± 4,49	0,35
Radial duyu	34	46,77 ± 4,77	46,41 ± 3,80	47,16 ± 4,21	0,70
Sural duyu	37	41,39 ± 3,31	41,58 ± 3,14	41,39 ± 2,96	0,90

Katılımcılarda BSAP amplitüdlerinde ölçümler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı
Tablo 4.5.

Tablo 4.5. Periferik sinirlerde ortalama BSAP amplitüdüleri ve “p” değerleri

	Katılımcı sayısı	Erken Foliküler Faz	Geç Foliküler Faz	Mid Lüteal Faz	“p”
Median aib	37	94,18 ± 40,19	100,81 ± 35,76	98,35 ± 38,07	0,64
Median mikst ortodromik	35	27,97 ± 9,57	29,61 ± 12,99	29,51 ± 10,53	0,64
Median antidromik III. parmak bilek	37	97,73 ± 34,80	98,98 ± 32,90	94,72 ± 40,37	0,77
Median antidromik Önkol	37	68,30 ± 23,68	77,10 ± 60,99	68,56 ± 24,96	0,46
Ulnar antidromik V. parmak bilek	31	68,22 ± 30,24	62,14 ± 31,39	68,03 ± 34,64	0,47
Ulnar antid önkol	31	49,36 ± 24,19	45,03 ± 21,35	48,80 ± 24,54	0,54
Radial	34	40,74 ± 15,77	43,56 ± 16,29	43,11 ± 12,75	0,40
Sural	37	19,75 ± 9,59	19,06 ± 7,68	19,34 ± 7,13	0,87

Median, ulnar, tibial ve peroneal sinirler için overyan siklusun fazları arasında anlamlı fark bulunmadı. Tablo 4.6.

Tablo 4.6. Periferik sinirlerde ortalama minimum F yanıtları ve “p” değerleri

F _{min}	Katılımcı sayısı	Erken Foliküler Faz	Geç Foliküler Faz	Mid Lüteal Faz	“p”
Median sinir	37	23,16 ± 1,19	23,46 ± 1,28	23,38 ± 1,60	0,20
Ulnar sinir	37	24,45 ± 6,14	23,33 ± 1,28	23,36 ± 1,42	0,28
Tibial sinir	37	43,79 ± 3,25	43,71 ± 3,16	44,28 ± 3,41	0,07
Peroneal sinir	36	42,80 ± 2,96	42,74 ± 2,73	42,51 ± 2,88	0,66

H refleksi yanıtı östrojen ve progesteron düzeylerinden etkilenmiyor bulundu. Tablo 4.7.

Tablo 4.7. Gastrosoleus kasında H refleksi ve “p” değerleri

	Katılımcı sayısı	Erken Foliküler Faz	Geç Foliküler Faz	Mid Lüteal Faz	“p”
H refleksi	35	23,32 ± 9,07	23,48 ± 0,90	24,04 ± 7,99	0,26

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, bir overyan siklusun östrojen ve progesteronun bazal seviyede, östrojenin yüksek ve progesteronun yüksek seyrettiği dönemleri, sinir iletim çalışmaları ve geç yanıtlar ile değerlendirildi. Karşılaştırılan parametreler arasında sadece östrojenin yüksek seyrettiği geç foliküler fazdaki median sinir motor iletim hızı, her iki hormonun da düşük seviyede olduğu erken foliküler faza göre yavaş bulundu.

Gonadal hormonlar nöronal morfoloji ve fizyolojiyi düzenleyecek nöroaktif özelliklere sahiptir (3- 15, 26- 63). Daha önce santral ve periferik sinir sistemleri üzerinde yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda östrojen ve veya progesteronun veya derivelerinin nöronları koruyucu, antioksidan, eksitotoksisteyi azaltarak miyelinizasyonu artırıcı etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (3- 15, 26- 63). Birçok prelinik ve klinik modelde östrojenin nöroeksitator, prokonvülzan; progesteronun ise nöroinhibitör, antikonvülzan etkisi vurgulanmaktadır (85- 88).

Son yıllarda gonadal steroidlerin sinir fizyolojisi ve fonksiyonları üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. Steroid hormonlarının merkezi ve periferik sinir sistemi dokularında da sentezlenmesi ile nörosteroid; over ve adrenal kaynaklı steroidler ile neurosteroidlerin sinir dokuları üzerinde etki gösterdiğinin keşfedilmesi ile nöroaktif steroid kavramları ortaya atılmıştır (3- 15, 26- 63).

Nöroaktif steroidler, Schwann hücresi fonksiyonunda transkripsiyon faktörleri sunumunun modülasyonu, Schwan hücre proliferasyonunun düzenlenmesini, multilamellar miyelin yapısının devamlılığında miyelin proteinlerin -miyelin proetin zero, peripheral myelin protein 22- sunumunun artırılmasını sağlar (3, 79- 84). Böylelikle farklı patolojilerle hasarlanmış periferik sinirlerde koruyucu ve rejenere edici özellik gösterir (79, 83, 84). Nöropatinin birçok deneysel modelinde (yaşlanma, diabet, fiziksel hasar) periferik sinirlerdeki biyokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel değişiklikleri geri döndürebilirler (3, 47).

Nöroaktif steroidlerin periferik sinirlerdeki reseptörleri klasik ve klasik olmayan reseptörler olarak sınıflandırılmaktadır (49- 60). Klasik steroid reseptörleri hücre genomunda yer alır ve transkripsiyonu düzenler (17, 20, 21, 23). Klasik olmayan reseptörler ise hücre membranında yerleşmiş olup ikincil haberci sistemler ile hücre içinde etkilerini gösterirler (49- 60). Çeşitli

periferik sinir yaralanmalarında deneysel olarak verilen overyan steroidlerin hücre içi ve membran reseptörleri düzeyinde etki göstererek sinir iyileşmesine, miyelinizasyonuna katkıda bulunduğu gösterilmiştir (79, 81, 83, 84). Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu iki reseptör sisteminin yanı sıra nörosteroidlerin farklı mekanizmalar ile periferik sinirlere etki edebileceği gösterilmiştir (49, 61- 63).

Nöroaktif steroidlerin periferik sinirler üzerindeki etkileri çoğunlukla deneysel travma (örn. periferik sinir hasarı) modellerinde, hücre kültürlerinde ve patolojik durumlarda (örn. tümör, periferik nöropati) çalışılmıştır. Nöroaktif steroidlerin patolojik modeller üzerindeki olumlu etkilere sahip olduğu gözlenmiştir (83- 87). Ancak overyan siklus gibi özellik gösteren fizyolojik süreçlerde periferik sinirlerde morfolojik ve biyokimyasal değişiklikler ve periferik sinir iletim çalışmalarının seyri araştırılmamıştır. Normal bir overyan siklustaki hormonal değişimlerin periferik sinir fizyolojisini ne şekilde ve hangi yollarla etkileyebileceği araştırılmamıştır.

Literatürde yapılan çalışmalar çoğunlukla in vitro ortamlarda, overektomize deney hayvanlarında, postmenopozal kadınlarda nadiren de erkekler üzerinde eksojen neuroaktif steroidler ve plasebo kullanarak deneysel ortamda kontrollü olarak çalışılmıştır. Çalışmamız ise üreme çağındaki düzenli siklus sırasında overyan hormonların dalgalanma gösterdiği - dominant hormonun yanı sıra diğer hormonun da etki gösterdiği, gonadal hormonların bazal düzeye düşse de etkilerinin tamamen ortadan kalkmadığı- diğer endokrin etkilerin dışlanamayacağı koşullarda yapılmıştır. Ayrıca stres, infeksiyon, ilaç kullanımı ve benzeri durumlarda santral mekanizmalar ve ovulasyonun olmaması ile siklusun hormonal düzeni etkilenebilmektedir.

Mineralokortikoid özellikleri nedeniyle, östrojen renin antogonisti etkisiyle su ve tuz tutulumu ile ödeme neden olabilirken, progesteron ise diüretik etkisi gösterebilir (1, 2). Geç foliküler fazda su ve tuz tutulumu nedeniyle, mid luteal fazda ise progesteron diüretik etkisiyle sinir iletim çalışmalarında etkilenme olabilir (1, 2). Östrojen ile sinir iletimlerinde yavaşlama, amplitüdlere azalma, geç yanıtlarda ve latanslarda uzama; progesteron ile sinir iletim hızında artma, amplitüdlere büyüme, geç yanıtlar ve latanslarda azalma beklenebilir. Çalışmamızda sinir iletim çalışmalarının tüm parametreleri ve geç yanıtların normal değerlerde olması, ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmaması normal bir overyan siklus sırasında hormonların fizyolojik ve metabolik özellikleri ile sinir iletiminde değişikliğe yol açmadığını

düşündürebilir. Ancak bu çalışmada moleküler düzeyde periferik sinirlerin hangi steroid hormondan, hangi hormon düzeyinden, hangi reseptörler üzerinden, hangi mekanizmalar ile ne şekilde etkilendiğinin araştırılmadığı akılda tutulmalıdır.

Yapılan çalışmalarda progesteron ve derivelerinin miyelinli ince liflerde <5 µm- sayıca belirgin artış sağladığı gösterilmiştir (89). Sinir iletim çalışmalarında progesteronun etkisiyle beklenmekte olan sinir iletim çalışmalarındaki olası değişiklikler ENMG'nin daha çok kalın miyelinli lifleri değerlendirmesi nedeniyle gözlenmemiş olabilir. Ancak geç yanıtlar arasında da fark saptanmaması bu iddiayı desteklememektedir.

Çalışma ile östrojen ve progesteronun birebir etkileri yerine fazlar sırasındaki hormonal dalgalanmanın etkileri değerlendirilmektedir. Siklusun başlangıcında erken foliküler fazda her iki overyan hormon da bazal seviyededir. Geç foliküler fazda dominant folikülün etkisiyle giderek artan miktarlarda salgılanan E_2 ve belirgin bir artış göstermeyen P salınımı vardır. Ovulasyondan sonra korpus luteumun oluşması ile progesteron miktarı belirgin bir şekilde artarken Östrojen miktarı azalır ancak bazal düzeye dönmeyip sabit bir düzeyde salgılanmaya devam eder. Progesteronun mid luteal fazda fizyolojik etki açısından baskın hormon olduğu bilirse de östrojenin fizyolojik etkisi tamamen ihmal edilemez.

Overyan siklus üzerinde yapılan çalışmalarda farklı yöntemlerde foliküler ve lüteal fazlar belirlenmiştir. Bunlardan en çok kullanılanları midlüteal progesteron gösterilmesi ve serum hormon düzeylerinin ölçümüdür. Çalışmamızda katılımcılardan 24'de serum hormon düzeyleri ile fazlar doğrulanırken, kalan 16'da gün hesabı ile fazlar hesaplandı. Gün hesabı ile fazlar doğru saptanabilirse de ovulasyon hakkında bilgi veremez.

Ovülasyon ile birlikte progesteron artışının termojenik etki göstererek bazal vücut ısısını ortalama $0,6^{\circ}C$ artırdığı ve cilt ısısının artması ile sinir iletim hızının değiştiği bilinmektedir. Çalışmamız sırasında cilt ısısı $32^{\circ}C$ 'da tutulduğundan, progesteronun termojenik etkisi dikkate alınmayarak sinir iletim hızlarında düzeltme yapılmadı. Fakat uygulayıcıya ve katılımcıya ait faktörler, oda ısısı ve cilt ısısı gibi faktörler sabit tutularak ile teknik faktörler en aza indirilmeye çalışıldı ve uygun olmayan yanıtlar uygun koşullarda tekrarlandı veya değerlendirilme dışı bırakıldı.

Toesca ve arkadaşları tarafından transvers karpal ligamanda ve fleksör tendon sinoviyada gonadal steroidlere ait reseptörler tanımlanmıştır. (90). Gonadal steroidlerin mineralokortikoid ve ödem yapıcı etkileri bilinmektedir (1, 2, 25). Çalışmamızda median sinir iletim çalışmaları sinirin en çok tuzaklandığı karpal tünelde ödeme bağlı olası değişiklikler açısından incelendi. Ancak median sinir için motor ve duyu latanslarda, avuç içi bilek ve parmak bilek segmentlerindeki duyu ve mikst duyu SİH'da, BKAP ve BSAP amplitüdlerinde hormonal değişimler ile fark saptanmadı. Bu yüzden geç foliküler fazda, median motor SİH'daki yavaşlama rastlantısal bir bulgu olarak kabul edildi.

Sonuç olarak; bu çalışma overyan steroidlerin normal bir siklusta sinir iletimleri ve geç yanıtlara etkisini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışma sırasında mümkün olduğunca sabit tutulsa da teknik faktörler, hastaya ait faktörler sinir iletim çalışmalarını etkileyebilir. Hormon düzeylerinin yüksek olduğu dönemlerde ölçümler yapılırsa da bu düzeylerin fizyolojik sınırlar içinde olduğu, ölçülen fazda düzeyi düşük olan gonadal steroidin de bir takım etkilere sahip olabileceği, farklı overyan fazlarda periferik sinirlerin moleküler düzeyde nasıl etkilendiğinin bilinmediği unutulmamalıdır. Ayrıca periferik sinir iletimleri ve geç yanıtlar ile gonadal steroidler arasında istatistiksel ölçümler ile anlamlı etkilenme saptanmadığından, elektrofizyolojik ölçümlerde overyan siklus fazı dikkate alınmamalıdır.

6. SONUÇLAR

1. Geç foliküler fazda östrojenin yüksek olduğu preovulatuvar dönemde median sinir motor iletim hızı östrojen ve progesteronun düşük olduğu erken foliküler faza göre istatistiksel anlamlı farklı bulundu ($p=0,03$). Bu fark rastlantısal bulgu olarak kabul edildi.
2. Median sinir 3. parmak antidromik duyu iletim hızları arasında erken foliküler, geç foliküler ve mid lüteal fazlarda bulunan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,058$).
3. Overyan hormonların erken foliküler, geç foliküler ve midlüteal fazlardaki fizyolojik hormonal değişimlerinin periferik sinirlerin sinir iletim hızları, BKAP ve BSAP amplitüdüleri, distal latansları, geç yanıtları üzerinde etkisi yoktur ($p> 0,05$).

7. KAYNAKLAR

1. Hormones and Hormone Antagonists.57. Estrogens and Progestins. Section XII. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (Brunton LL, Lazo JS, Parker KL eds). 11th Edition. McGraw Hill. 1541-1572, 2006.
2. Golfien A. The gonadal hormones & inhibitors. Basic & clinical pharmacology (Katzung BG, ed). 7th edition. Stamford, Connecticut. McGraw Hill. 653- 683, 1998.
3. Roglio I, Giatti S, Pesaresi M, Bianchi R, Cavaletti G, Lauria G, Garcia-Segura LM, Melcangi RC. Neuroactive steroids and peripheral neuropathy. Brain research reviews Mar (52): 460-469, 2008.
4. Melcagni RC, Garcia-Segura LM, Mensah-Nyagan AG. Neuroactive steroids: state of the art and new perspectives. Cell Mol Life Sci Mar 65(5): 777-797, 2008.
5. Leonelli E, Ballabio M, Consoli A, Roglio I, Magnaghi V, Melcangi RC. Neuroactiverosteroids: A therapeutic approach to maintain peripheral nerve integrity during neurodegenerative events. J Mol Neuroscience 28(1): 65-76, 2006.
6. Raz L, Khan MM, MAhesh VB, Vadlamudi RK, Brann DW. Rapid estrogen signaling in the brain. Neurosignals 16(2-3): 140-153, 2008.
7. Cyr M, Calon F, Morissette M, and Di Paolo T. Estrogenic modulation of brain activity: implications for schizophrenia and Parkinson's disease. J Psychiatry Neurosci 27: 12-27, 2002.
8. Roof RL, Hall ED. Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone. J Neurotrauma 17: 367-388, 2000.
9. Brann D, Dhandapani K, Wakade C, Mahesh V, Khan M: Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: basic mechanisms and clinical implications. Steroids 72(5): 381-405, 2007.
10. Lang JT, McCullough LD. Pathways to ischemic neuronal cell death: are sex differences relevant? Journal of Translational Medicine 6:33, 2008.
11. McCullough L, Hurn P: Estrogen and ischemic neuroprotection: an integrated view. Trends Endocrinol Metab 14(5): 228-235, 2003.
12. Alonso de Leciñana M, Egido J. Estrogens as neuroprotectants against ischemic stroke. Cerebrovasc Dis 21(Suppl 2): 48-53, 2006.
13. Bushnell C. Stroke and the female brain. Nat Clin Pract Neurol 4: 22-33, 2008.
14. Czlonkowska A, Ciesielska A, Gromadzka G, Kurkowska-Jastrzebska I. Estrogen and cytokines production - the possible cause of gender differences in neurological diseases. Curr Pharm Des 11(8): 1017-1030, 2005.
15. Simpkins JW, Singh M. More than a decade of estrogen neuroprotection. Alzheimers Dement Jan 4(1 Suppl 1): 131-136, 2008.
16. Oral E, Kumbak B. Normal menstrüel siklus folikülogenez- ovulasyon- menstruasyon. Jinekoloji (Beksaç M S, ed). 1'inci baskı. Ankara. Vol. 1, 78- 94, 2006.
17. Ünlü C, Berker B. Adet siklusu. Reprodüktif endokrinoloji ve infertilite (Çolgar U, ed). 1. baskı. İstanbul. 9- 19, 2006.
18. Bourgeois EF, Mullin PA, Veljovich DS. Menstrual cycle and dysfunction. Obstetrics and gynecology recall (Bourgeois EF, ed). First edition. Baltimore. 318- 329, 1997
19. Palter SF, Olive DV. Üreme fizyolojisi. Novak Jinekoloji. (Erk A, ed). 13.'cü baskı. İstanbul. 149-172, 2004.
20. Regulation of menstrual cycle. Clinical gynecologic endocrinology and infertility (Soeroff L, Fritz MA, eds.). Seventh edition. Philedelphia. 187- 231, 2005.
21. Female physiology before pregnancy and female organs. Guyton and Hall: Textbook of medical physiology. (Guyton AC, Hall JE, eds). 11th edition. 1011- 1015, 2005.

22. Vardar G. Menstrüel siklus. Klinik bilimlere giriş IX.1. baskı. Ankara. 233- 247, 1997
23. Şatıroğlu H. Hipotalamus- hipofiz- over hormonları.253- 259, 1997.
24. (<http://www.saglik.gov.tr/extras/aileplanreh/bolum6.pdf>) Erişim tarihi 1/ 10/2008.
25. Morissette M, Le Saux M, D'Astous M, Jourdain S, Al Sweidi S, Morin N, Estrada-Camarena E, Mendez P, Garcia-Segura LM, Di Paolo TJ. Contribution of estrogen receptors alpha and beta to the effects of estradiol in the brain. *Steroid Biochem Mol Biol Feb* 108(3-5): 327-338, 2008.
26. Devoto VM, Giusti S, Chavez JC, de Plazas SF. Hypoxia induced apoptotic cell death is prevented by oestradiol via oestrogen receptors in the developing nervous system. *J neuroendocrinol Mar* 20(3): 375-380, 2008.
27. González C, Díaz F,Alonso A. Neuroprotective effects of estrogens: cross-talk between estrogen and intracellular insulin signalling. *Infect Disord Drug Targets. Mar* 8(1): 65-67, 2008.
28. Micevych PE, Chaban V, Ogi J, Dewing P, Lu JK, Sinchak K: Estradiol stimulates progesterone synthesis in hypothalamic astrocyte cultures. *Endocrinology* 148: 782–789, 2007.
29. Sarkar SN, Huang RQ, Logan SM, Yi KD,Dillon GH, Simpkins JW. Estrogens directly potentiate neuronal L-type Ca²⁺ channels. *Proc Natli Acad Sci U S A. Sep* 30 105(39): 15148-15153, 2008.
30. Murashov AK, Islamov RR, McMurray RJ, Pak ES, Weider DA. Estrogen increases retrograde labeling of motoneurons: evidence of a non genomic mechanism. *Am J Physiol Cell Physiol* 287: 320-326, 2004.
31. Toran-Allerand CD, Singh M, and Setalo G Jr. Novel mechanisms of estrogen action in the brain: new players in an old story. *Front Neuroendocrinol* 20: 97–121, 1999.
32. Tanzer L, Sengelaub DR, and Jones KJ. Estrogen receptor expression in the facial nucleus of adult hamsters: does axotomy recapitulate development? *J Neurobiol* 39: 438–446, 1999.
33. Islamov RR, Hendricks WA, Katwa LC, McMurray RJ, Pak ES, Spanier NS, and Murashov AK. Effect of 17 β -estradiol on gene expression in lumbar spinal cord following sciatic nerve crush injury in ovariectomized mice. *Brain Res* 966: 65–75, 2003.
34. Islamov RR, Hendricks WA, Jones RJ, Lyall GJ, Spanier NS, and Murashov AK. 17 β -Estradiol stimulates regeneration of sciatic nerve in female mice. *Brain Res* 943: 283–286, 2002.
35. Dhandapani K and Brann D. Protective effects of estrogen and selective estrogen receptor modulators in the brain. *Biol Reprod* 67: 1379–1385, 2002.
36. Cyr M, Calon F, Morissette M, Grandbois M, Di Paolo T, and Callier S. Drugs with estrogen-like potency and brain activity: potential therapeutic application for the CNS. *Curr Pharm Des* 6: 1287–1312, 2000.
37. Culmsee C, Vedder H, Ravati A, Junker V, Otto D, Ahlemeyer B, Krieg JC, Rieglstein J. Neuroprotection by estrogens in a mouse model of focal cerebral ischemia and in cultured neurons: evidence for a receptor-independent antioxidative mechanism. *J Cereb Blood Flow Metab* 19: 1263–1269, 1999.
38. Beyer C and Karolczak M. Estrogenic stimulation of neurite growth in midbrain dopaminergic neurons depends on cAMP/protein kinase A signalling. *J Neurosci Res* 59: 107–116, 2000.
39. Struble RG, Cady C, Nathan BP, McAsey M. Apolipoprotein E may be a critical factor in hormone therapy neuroprotection. *Front Biosci* May 1;13: 5387-5405, 2008.
40. Minson CT, Halliwill JR, Young TM, Joyner MJ. Influence of the menstrual cycle on

- sympathetic activity, baroreflex sensitivity, and vascular transduction in young women. *Circulation*. 101: 862-868, 2000.
41. Sahiner T, Aktan E, Kaleli B, Oguzhanoglu A. The effects of postmenopausal hormone replacement therapy on sympathetic skin response. *Maturitas*. Sep 20 30(1): 85-88, 1998.
 42. Baulieu EE, Schumacher M, Koenig H, Jung-Testas I, Akwa Y. Progesterone as a neurosteroid: actions within the nervous system. *Cell Mol Neurobiol* 16: 143–154, 1996.
 43. Brinton RD, Thompson RF, Foy MR, Baudry M, Wang JM, Finch CE, Morgan T E, Stanczyk FZ, Pike CJ, Nilsen J. Progesterone Receptors: Form and Function in Brain *Front Neuroendocrinol*. May 29(2): 313–339, 2008.
 44. Stein DG. Brain damage, sex hormones and recovery: a new role for progesterone and estrogen? *Trends Neurosci* 24: 386–91, 2001.
 45. Wang JM, Irwin RW, Liu L, Chen S, Brinton RD. Regeneration in a degenerating brain: potential of allopregnanolone as a neuroregenerative agent. *Curr Alzheimer Res Dec* 4(5): 510-517, 2007.
 46. Hara Y, Ochiai N, Abe I, Ichimura H, Saijilafu, Nishiura Y. Effect of progesterone on recovery from nerve injury during leg lenthening in rats. *J Bone Joint Surg Br* 89(6): 830- 835, 2007.
 47. Leonelli E, Bianchi R, Cavaletti G, Caruso D, Crippa D, Garcia-Segura LM, Lauria G, Magnaghi V, Roglio I, Melcangi RC. Progesterone and its derivatives are neuroprotective agents in experimental diabetic neuropathy: a multimodal analysis. *Neuroscience* 144(4): 1293- 1304, 2007.
 48. Roof RL, Hall ED. Gender differences in acute CNS trauma and stroke: neuroprotective effects of estrogen and progesterone. *J Neurotrauma* May 17(5): 367-388, 2000
 49. Panzica GC, Melcangi RC. The endocrine nervous system: Source and target for neuroactive steroids. *Brain Res Rev* Mar 57(2): 271-276, 2008.
 50. Akwa Y, Young J, Kabbadj K, Sancho MJ, Zucman D, Vourc'h C, Jung-Testas I, Hu ZY, Le Goascogne C, Jo DH, Corpéchet C, Simon P, Baulieu EE and Robel P, Neurosteroids: Biosynthesis, metabolism and function of pregnenolone and dehydroepiandrosterone in the brain. *J Steroid Biochem Mol Biol* 40: 71–81, 1991.
 51. Baulieu EE, Robel P. Neurosteroids: A new brain function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 37: 395–403, 1990.
 52. Melcangi RC, Panzica GC. Neuroactive steroids: old players in a new game. *Neuroscience* 138: 733–739, 2006.
 53. Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci* 22: 410–416, 1999.
 54. Kartalçı Ş, Eşel E. Nörosteroidler: Psikofarmakolojik ve Davranışsal Etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 14: 38-49, 2004.
 55. Melcangi RC, Cavarretta IT, Ballabio M, Leonelli E, Schenone A, Azcoitia I, Garcia-Segura LM, Magnaghi V. Peripheral nerves: a target for the action of neuroactive steroids. *Brain Res Rev* 48: 328–338, 2005.
 56. Paul SM, Purdy Rh. Neuroactive steroids. *FASEB J*; 6: 2311-2322, 1992.
 57. Ramirez VD, Zheng J. Membrane sex steroid receptors in the brain. *Front Neuroendocrinol* 17: 402-439, 1996.
 58. Baulieu EE. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psyconeuroendocrinology* 23: 963-987, 1998.
 59. Patte-Mensah, and Mensah-Nyagan AG. Peripheral neuropathy and neurosteroid formation in the central nervous system. *Brain Res Rev* 57: 453–458, 2008.

60. Gee K. Steroid modulation of the GABA/benzodiazepine receptor-linked chloride ionophore. *Mol. Neurobiol* 2: 291–317, 1988.
61. Beyer C, Karolczak M. Estrogenic stimulation of neurite growth in midbrain dopaminergic neurons depends on cAMP/protein kinase A signalling. *J Neurosci Res* 59: 107–116, 2000.
62. Cardona-Gomez GP, Mendez P, DonCarlos LL, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. Interactions of estrogen and insulin-like growth factor-I in the brain: molecular mechanisms and functional implications. *J Steroid Biochem Mol Biol* 83: 211–217, 2002.
63. Barnabe-Heider F, Miller FD. Endogenously produced neurotrophins regulate survival and differentiation of cortical progenitors via distinct signaling pathways. *J Neurosci* 23: 5149–5160, 2003.
64. Mackinnon SE. Pathophysiology of nerve compression. *Hand Clin* 18: 231–241, 2002
65. Ertekin C. Periferik sinir fizyolojisi ve nöropatiler. Bölüm 3. Sentral ve periferik EMG. İzmir. 73-153, 2006.
66. Yılmaz L, Bodur H. Periferik sinirlerin anatomi ve fizyolojisi. *Elektrodiyagnoz*. (Akyüz G, ed). Ankara, Güneş Kitabevi. 33-61, 2003.
67. Ofluoğlu D. Sinir iletim çalışmaları. *Elektrodiyagnoz*. (Akyüz G, ed) Ankara. Güneş Kitabevi. 63-84, 2003.
68. Akyüz M. *Elektrodiyagnoz. Tıbbi rehabilitasyon*. (Oğuz H, Dursun E, Dursun N, ed) İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi. 281-311, 2004.
69. Ball RD. Electrodiagnostic evaluation of peripheral nervous system. *Rehabilitation medicine: principles and practice*. (de lisa JA, Gans BM, eds) Philadelphia. JB Lippincott Co. 321-371, 1998.
70. Denys EH. The influence of temperature in clinical neurophysiology (AAEM Minimonograph no16). *Muscle Nerve* 18: 799-811, 1991.
71. Oh SJ. Nerve conduction techniques. General concept of electrodiagnostic studies in neuromuscular diseases. *Clinical electromyography, nerve conduction studies*. (Oh SJ, ed.) Third edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. Basic section 1.4. 37-53, 2003.
72. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and neuromuscular disorders. Basic conduction studies. Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Butterworth Heinemann. 25-45, 2005.
73. Preston DC, Shapiro BE. Late responses. Electromyography and neuromuscular disorders. Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Butterworth Heinemann. 47-58, 2005.
74. Fisher MA. H reflexes and F waves: physiology and clinical applications (AAEM Minimonograph no13). *Muscle nerve* 15: 1223-1233, 1992.
75. Müslümanoğlu L. Refleks çalışmaları. *Elektrodiyagnoz*. (Akyüz G, ed) Ankara. Güneş kitabevi. 85-103, 2003.
76. Oh SJ. Anatomical guide for common nerve conduction studies. General concept of electrodiagnostic studies in neuromuscular diseases. *Clinical electromyography, nerve conduction studies*. Third edition. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. Basic section 1.5 Basic section 1.5. 54-78, 2003.
77. Preston DC, Shapiro BE. Routine upper extremity and facial nerve conduction techniques. Electromyography and neuromuscular disorders. Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Butterworth Heinemann. 117-143, 2005.
78. Preston DC, Shapiro BE. Routine lower extremity nerve conduction techniques. Electromyography and neuromuscular disorders. Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Butterworth Heinemann. 145-160, 2005.

79. Melcangi RC, Magnaghi V, Cavarretta I, Zucchi I, Bovolin P, D'Urso D, Martini L. Progesterone derivatives are able to influence immunolocalized in the rat peripheral nervous system and myelin protein 22 and Po gene expression: possible glia, *Histochem J* 30: 731–739, 1998.
80. Magnaghi V, Cavarretta I, Galbiati M, Martini L, Melcangi RC. Neuroactive steroids and peripheral myelin proteins. *Brain Res Rev* 37: 360–371, 2001.
81. Melcangi RC, Magnaghi V, Galbiati M, Ghelarducci B, Sebastiani L, Martini L. The action of steroid hormones on peripheral myelin proteins: A possible new tool for the rebuilding of myelin? *J Neurocytol* 29: 327–339, 2000.
82. Melcangi RC, Magnaghi V, Cavarretta I, Zucchi I, Bovolin P, D'Urso D, Martini L. Progesterone derivatives are able to influence peripheral myelin protein 22 and P0 gene expression: Possible mechanisms of action. *J Neurosci Res* 56: 349–357, 1999.
83. Melcangi RC, Magnaghi V, Cavarretta I, Martini L, Piva F. Age-induced decrease of glycoprotein P0 and myelin basic protein gene expression in the rat sciatic nerve. Repair by steroid derivatives. *Neuroscience* 85: 569–578, 1998.
84. Magnaghi V, Veiga S, Ballabio M, Gonzalez LC, Garcia-Segura LM, Melcangi RC. Sex-dimorphic effects of progesterone and its reduced metabolites on gene expression of myelin proteins by rat Schwann cells. *J Peripher Nerv Syst* 11: 112–119, 2006.
85. Velisek L, Velísková J. New avenue of research: antiepileptic drug and estradiol neuroprotection in epilepsy. *Recent Patents CNS Drug Discov Jun*; 3(2): 128-137, 2008.
86. Velísková J, Velisek L, Galanopoulou AS, Sperber EF. Neuroprotective effects of estrogens on hippocampal cells in adult female rats after status epilepticus. *Epilepsia* 41 Suppl 6: 30-35, 2000.
87. Galanopoulou AS, Alm EM, Velísková J. Galanopoulou AS, Alm EM, Velísková J. Estradiol reduces seizure-induced hippocampal injury in ovariectomized female but not in male rats. *Neurosci Lett May* 22; 342(3): 201-205, 2003.
88. Wojtál K, Trojnar MK, Czuczwar SJ. Endogenous neuroprotective factors: neurosteroids. Review. *Pharmacol Rep May-Jun* 58(3): 335-340, 2006.
89. Melcangi RC, Azcoitia I, Ballabio M, Cavarretta M, Gonzalez LC, Leonelli E, Magnaghi V, Veiga S, Garcia-Segura LM. Neuroactive steroids influence peripheral myelination: a promising opportunity for preventing or treating age-dependent dysfunctions of peripheral nerves. *Progress in Neurobiology* 71: 57–66, 2003.
90. Toesca A, Pagnotta A, Zumbo A, Sadun S. Estrogen and progesterone receptors in karpal tunnel syndrome. *Cell Biol Int*: 1-5, 2007.

8. EKLER

EK 1. Sinir iletim çalışmaları için laboratuvarımıza ait normal değerler

Periferik sinir segmenti	Distal latans ort ± SS (msn)	Distal amp ort ± SS (mV/μV)	İletim Hızı ort ± SS (m/sn)
Median motor	3,36 ± 0,32 (ÜS: 4,00)	9,02 ± 3,08 (AS: 4,25)	56,96 ± 3,3 (AS: 50,3)
Median antidromik duyu	2,89 ± 0,26 (ÜS: 3,41)	171 ± 39,86 (AS: 10)	58,62 ± 3,91 (AS: 50,6)
Median mikst duyu (Ayuç içi-bilek)		77,03 ± 29,92 (AS: 32,4)	44,15 ± 4,11 (AS: 35,9)
Median mikst duyu (Ön kol)	2,89 ± 0,26 (ÜS: 3,41)	171 ± 39,86 (AS: 10)	58,62 ± 3,91 (AS: 50,6)
Ulnar Motor	2,87 ± 0,29 (ÜS: 3,45)	9,6 ± 2,75 (AS: 4,32)	62,56 ± 4,46 (AS: 53,6)
Ulnar antidromik duyu	2,93 ± 0,24 (ÜS: 3,41)	53,35 ± 33,37 (AS: 11)	63,42 ± 4,6 (AS: 54,2)
Radial duyu		30,7 ± 11,65 (AS: 10,9)	50,0 ± 4,53 (AS: 40,94)
Peroneal motor	4,27 ± 0,46 (ÜS: 5,23)	6,75 ± 2,33 (AS: 2,16)	50,61 ± 3,71 (AS: 43,13)
Tibial motor	4,15 ± 0,54 (ÜS: 5,23)	13,92 ± 3,65 (AS: 5,56)	50,22 ± 4,22 (AS: 41,68)
Sural duyu		23,35 ± 10,98 (AS: 9,86)	41 ± 3,46 (34,08)

EK 2. Geç yanıtlar için laboratuvarımıza ait normal değerler

Periferik sinir segmenti	F _{min} latansı Ort ± SS	Üst sınır (msn)
Median sinir	24,69 ± 1,59	27,87
Ulnar sinir	24,99 ± 1,71	28,41
Peroneal sinir	45,18 ± 3,94	53,06
Tibial sinir	46,11 ± 3,7	53,51

	H-M Latansı Ort ± SS	Üst sınır (msn)
Gastrosoleus H- refleksi	23,93 ± 1,68	27,29