

İÇİNDEKİLER

1. KISALTMALAR.....	3
2. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
3. GENEL BİLGİLER.....	7
3.1. Göz kırpma refleksinin (GKR) elde edilme yöntemi.....	11
3.2. Lezyonların topoğrafik sınıflandırılması.....	12
3.3. GKR'nin klinik uygulama alanları.....	16
3.3.1. Trigeminal sinir lezyonları.....	16
3.3.2. Periferik fasiyal nöropatiler ve aberan rejenerasyon.....	17
3.3.3. Hemifasiyal spazm.....	18
3.3.4. Beyin sapı intraaksiyal ve multifokal lezyonları.....	19
3.3.5. Lateral meduller sendrom.....	20
3.3.6. Multipl Skleroz.....	20
3.3.7. Pontoserebellar köşe tümörleri.....	21
3.3.8. Polinöropatiler.....	21
3.3.9. Kortikal,kortikobulber tutuluş ve hemisferik lezyonlar...	22
3.3.10 Ekstrapiramidal hastalıklar.....	23
3.4. Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY).....	23
3.4.1. KBY fizyopatolojisi.....	24
3.4.2. Etiyoloji.....	25
3.4.3. KBY patofizyolojisi ve biyokimyası.....	26
3.4.4. KBY klinik özellikleri.....	28
3.4.5. KBY'de polinöropati ve patogenezi.....	31
3.4.6. KBY'nin santral sinir sistemi üzerine etkileri ve GKR....	34

4. MATERYAL VE METOT.....	38
4.1. İstatistiki değerlendirme.....	40
5. BULGULAR.....	41
6. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	49
7. ÖZET.....	53
8. SUMMARY.....	55
9. KAYNAKLAR.....	57
10. TEŞEKKÜR.....	63

1. KISALTMALAR

SOS : Supraorbital sinir

GKR : Göz kırpma refleksi

EMG : Elektromyografi

KBY : Kronik böbrek yetmezliği

MS : Multipl skleroz

PNP : Polinöropati

GBS : Guillain-Barre sendromu

KİDP : Kronik inflamatuvar demyelinizan nöropati

HSMN : Herediter sensorimotor nöropati

PH : Parkinson hastalığı

HH : Huntington hastalığı

SDBY : Son dönem böbrek yetmezliği

RAS : Renin-Anjiyotensin sistemi

GFH : Glomerüler filtrasyon hızı

HD : Hemodiyaliz

PD : Periton diyalizi

TX: Transplantasyon

AMP : Adenozin monofosfat

ADP : Adenozin difosfat

PTH : Parathormon

LH : Luteinizan hormon

DTR : Derin tendon refleksi

GUP : Görsel uyarılmış potansiyel

BSUP : Beyin sapı uyarılmış potansiyeli

EEG : Elektroensefalografi

SSS : Santral sinir sistemi

BOS : Beyin omurilik sıvısı

DM : Diyabetes Mellitus

KG : Kontrol gurubu

LR1 : GKR'nin sol ipsilateral R1 yanıtı

LR2i : GKR'nin sol ipsilateral R2 yanıtı

LR2k : GKR'nin sol kontrilateral R2 yanıtı

RR1 : GKR'nin sağ ipsilateral R1 yanıtı

RR2i : GKR'nin sağ ipsilateral R2 yanıtı

RR2k : GKR'nin sağ kontrilateral R2 yanıtı

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Göz kırpma istemli, spontan ve refleks olarak yaratılabilen, göz gibi çok önemli bir organı korumaya yönelik bir devinim kompleksidir. Göz kırpma devinimi levator palpebra kasının tonik aktivitesinin geçici kaybı veya gevşemesi, göz kapakları ve periorbital bölgeyi çepeçevre saran orbikülaris oküli kasının ise hızlı-fazik kasılması ile birlikte gider. Bu resiprokal innervasyon bazı fizyolojik ayrıntıları içerse bile, hem istemli, hem de spontan ve refleks göz devinimleri için geçerlidir (1).

Supraorbital sinirin (SOS) tek taraflı olarak yüzeyel bipolar elektrotlar ile uyarılması ve yüzeyel/iğne elektrotlar ile orbikülaris oküli kaslarından iki taraflı kayıtlanması sonrasında elde edilebilen polisinpaptik refleks Göz Kırpma Refleksi (GKR) olarak bilinir (2, 3). SOS'un uyarılması ile orbikülaris oküli kaslarından elde edilen yanıtlar erken ipsilateral R1, geç bilateral R2 yanıtlarıdır (1-5). GKR'nin afferent arkını trigeminal sinirin duysal lifleri, efferent arkını ise fasiyal sinirin motor lifleri oluşturur (4-6). Klinik ve patolojik çalışmalar, R1'in pons V. kranial sinirin ana duysal çekirdeği üzerinden, R2'nin medulla oblongatada spinal çekirdek ve VII. sinir üzerinden yayıldığını ileri sürmüştür (2, 7-10).

R1 ve R2, özellikle R2 beyin sapında geniş bir nöral ağ organizasyonu içinde yer aldıklarından beyin sapı hastalıklarından sıklıkla etkilenirler. Başlıca etkilenme alanları fasiyal ve trigeminal sinir lezyonları ile pons ve bulbus tutuluşlarıdır (1, 4).

GKR, çalışmaları son yüzyılın orta yarılarında itibaren göze çarpmaktadır. Rutin EMG pratiğine girmiş ve yararı kanıtlanmış bir elektrodyagnostik testtir. İdiyopatik fasiyal sinir paralizisinin değerlendirilmesi ve prognozunun tayini açısından sık olarak kullanılmaktadır (1, 4, 11, 12). Ayrıca; trigeminal sinir lezyonları (1, 2, 4, 13, 14), hemifasiyal spazm (1, 2, 4, 11, 15), fasiyal kasların sinkinezisi (6, 16), fasiyal paralizi sonrası gelişen aberan rejenerasyon (4, 16) , beyin sapı ve spinal kordun

multifokal lezyonları (1, 4, 17, 18), lateral medullar sendrom (9, 10, 19), multipl skleroz (1, 4, 8, 20, 21), pontoserebellar köşe tümörleri (17, 22) , polinöropatiler (23-26), kortikal, kortikobulber tutulum ve hemisferik lezyonlar (1, 4, 27-29), ekstrapiramidal hastalıklar (1) gibi klinik durumlarda da çalışılabilmektedir. Bu temel klinik durumların haricinde hidrosefali (30), migren (31), antiepileptik ilaçların etkileri (32), Miller Fisher sendromu (33), sefalik tetanoz (34), Meige sendromu (35) gibi spesifik alanlarda da çalışılmıştır.

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), periferik ve santral sinir sistemini hastalığın diğer sistemler üzerindeki olumsuz etkisinden daha sık olarak etkilemektedir (36-38). KBY'de periferik nöropati prevalansı, böbrek yetersizliğinin şiddet ve süresine bağlı olarak % 10 ile % 80 arasında değişmektedir (36, 38-40, 41). Üreminin, toksik etkileri bilinen metabolik komponentlerinin ve de dializ ile ilişkili metabolik değişikliklerin beyin ve beyin sapında bazı bölgelerde değişiklikler yaptığı bilinmektedir (26, 36-38, 42). KBY'nin santral sinir sistemindeki etkilerinin belirlenebilmesi için birçok elektro-fizyolojik metot kullanılmıştır (43-45). Bu elektro-fizyolojik metotlardan olan GKR ile ilişkili çalışmalar yetersiz sayıdadır (26, 42, 46). Dolayısıyla KBY'nin santral etkilerinin net olarak gösterilebileceği bir yöntem olan GKR çalışmalarının sonuçlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması tam olarak mümkün olmamaktadır.

Bu düşünceden yola çıkarak, KBY olarak takip edilen 35 hemodiyaliz, 35 periton diyalizi hastasında, KBY'nin periferik ve santral etkilerini, hemodiyaliz ve periton diyalizinin periferik ve santral etkilerinin farklılıklarının olup olmadığını elektro-fizyolojik yöntemler kullanarak araştırmayı planladık.

3. GENEL BİLGİLER

Herhangi bir uyarıya karşı gelişen istem dışı tepkiye refleks denir (47). GKR ise çok değişik uyarılarla ortaya çıkabilen bir reflekstir. Kornea refleksi, glabellar bölgeye refleks çekici ile vurma, aniden gelen yüksek tonlu bir gürültü, aniden verilen parlak bir ışık veya yüz derisine ağırlı uyarın verilmesi, irkilme reaksiyonları göz kırpmaya deviniminin oluşmasına sebep olur. Ancak GKR'nin özellikle afferent yolları ve santral sinir sistemi (SSS) içindeki nöral mekanizmaları uyarana göre farklılık gösterir. Çok eskiden beri bilinen ve klinik kullanımı olan bu refleksin, refleks çekici ile ortaya çıkarılan tipini ilk kez 1896'da Overend tanımlamıştır (1, 5). 1944'te Weddel ve arkadaşları fasiyal paralizili vakaların değerlendirilmesi amacıyla ilk EMG çalışmasını yapmışlardır (48). İlk kez 1952'de Kugelberg tarafından hem elektriksel hem de mekanik uyarı ile elde edilen yanıtlar EMG yöntemi ile analiz edilmiştir (5). 1962'de Rushworth konuyu daha ayrıntılı olarak incelemiş ve yöntemin kliniğe uygulanmasını göstermiştir. 1970'li yıllardan itibaren konuya olan ilgi artmış ve rutin EMG pratiğine girmiştir (1, 49).

GKR, SOS'un tek taraflı olarak yüzeyel bipolar elektrotlar veya mekanik olarak uyarılması ve yüzeyel/iğne elektrotlar ile orbikularis oküli kaslarından iki taraflı kayıtlanması sonrasında elde edilebilen polisınaptik bir reflekstir (2, 3). Bu uyarıma sonrası kaydedilen yanıtlar, ipsilateral R1 ve R2, kontrilateral R2 yanıtı olarak adlandırılır (1-5). GKR'nin afferent arkını trigeminal sinirin duysal lifleri, efferent arkını ise fasiyal sinirin motor lifleri oluşturur (4-6).

Trigeminal sinir baş, yüz, ağız boşlukları ve nazal boşlukların duysal; çiğneme kaslarının da motor ve proprioseptif innervasyonunu sağlar. Trigeminal sinirin efferent motor lifleri pons'ta yer alan nükleus motorius nervi trigemini'den başlar ve bu nükleus her iki traktus kortikobulbaristen bilateral lifler alır. Sinüs kavernozausun lateralinde bir

dura cebi içinde yer alan trigeminal ganglion (semilunar ganglion, gasser ganglionu)'da bulunan hücrelerin periferik uzantıları duysal lifleri oluştururlar. Bu lifler pons'un lateral kısmına ulaşırlar ve pons'tan içeri girerler. Trigeminal gangliona ulaşan üç trigeminal dal oftalmik, maksiller ve mandibuler sinirler olarak adlandırılır. Oftalmik dal kafa, burun ve orbita civarının derisini innerve eder ve en iyi orbita üst duvarında süperior orbital fissür hizasında uyartılır. Maksiller dal şakak, üst dudak kısmen de yanak bölgesinin derisini innerve eder. Mandibuler dal hem duysal hem motor lifler taşır; kulak önü, alt çene derisinin duysal innervasyonunu sağlar ve çiğneme kaslarını innerve eder. Trigeminal sinirin intramedüller lifleri ve bunların çekirdekleri mezensefalondan servikal omurilik üst kısımlarına kadar geniş bir alana yayılmıştır. Başlıca üç nükleus ön plandadır:

- 1) Esas duysal pons çekirdeği
- 2) Spinal trakt çekirdeği (pontobulber)
- 3) Mezensefalik çekirdek

Duysal liflerin % 50'si pons çekirdeğinde, % 50'si spinal traktus çekirdeğinde sonlanır. Esas duysal pontin çekirdek hafif dokunma duyusunun algılanmasını sağlar. Spinal trigeminal çekirdekte oftalmik lifler ventrolateral, maksiller lifler ara pozisyonda, mandibuler lifler de dorsomediyal yerleşimlidir. Bu çekirdek yüzün ağrı ve ısı duyusunun algılanmasını sağlar. Mezensefalik çekirdeğe trigeminal kaslardan gelen proprioseptif afferent sinir liflerinin santral uzantıları doğrudan ulaşır (1, 4, 50-52).

Fasiyal sinir ise uzun bir seyir izler. Ponsun 1/3 alt kısmında yer alan motor çekirdekten itibaren:

- 1) Ponsdaki fasiyal motor çekirdek ve intramedüller uzantılar,

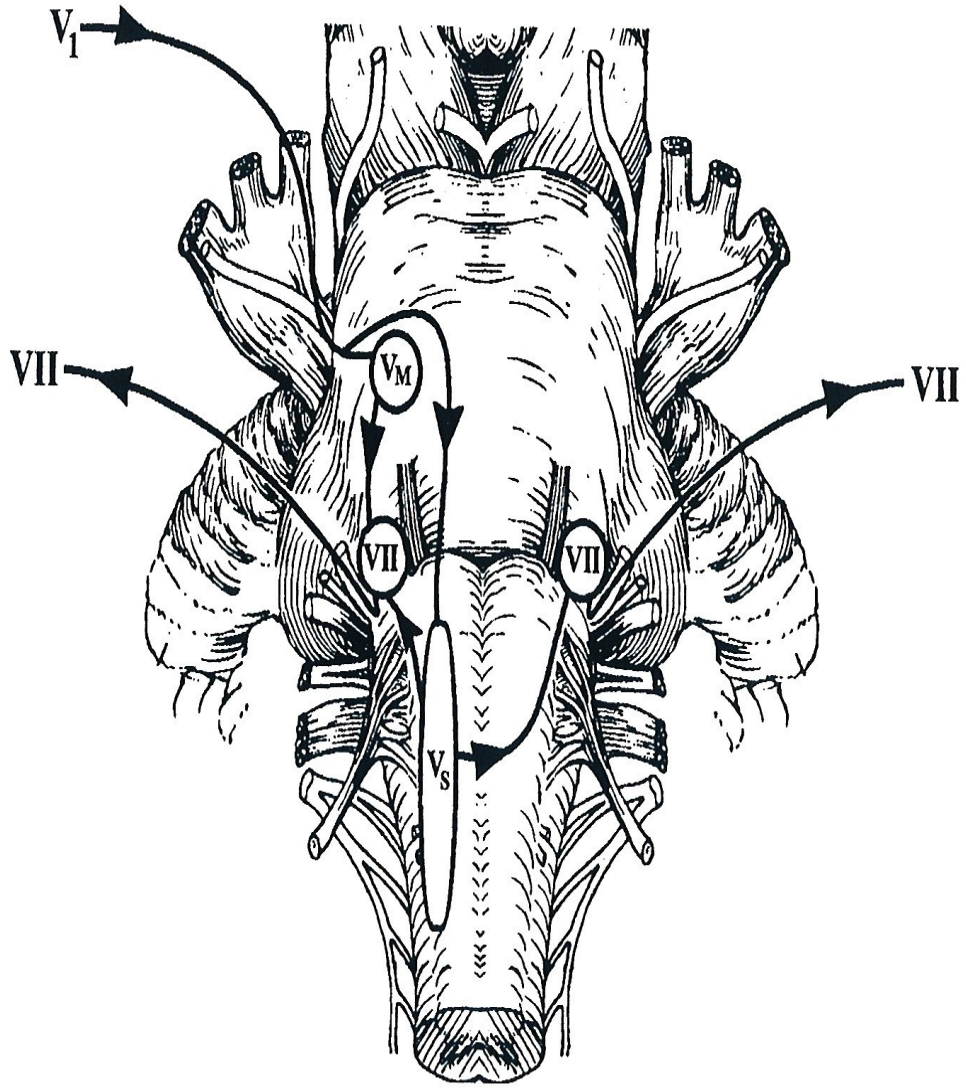
2) İntrakraniyal motor kökler ve temporal kemikte meatus akustikus internus'a kadar seyreden fasiyal segment,

3) Temporal kemik içinde seyreden intratemporal segment,

4) Foramen stylomastoideustan çıktıktan sonraki ekstrakraniyal segmentlerden oluşmuştur (4, 50, 51).

GKR'nde trigeminal sinir uyarımı ile ortaya çıkan R1 yanıtı temel olarak pontin trigeminal çekirdek aracılığı ile dönmektedir. Oysa R2 doğrudan veya ağırlıklı olarak spinal trigeminal çekirdekten fasiyal motor çekirdeğe dönerek oluşmaktadır (1, 4, 6, 29, 53).

R1 göz kırpma refleksi, A-beta grubu, ekstroseptif, orta çaplı myelinli, trigeminal afferent sinir lifleri ile taşınan kutanöz kökenli oligosinaptik bir reflekstir. Trigeminal afferentler ponsta esas duysal nükleusa varırlar, oradan ipsilateral fasiyal çekirdeğe taşınarak fasiyal orbikülaris oküli motor nöronlarını eksite ederler. Refleksin motor yolu fasiyal sinirdir. Orbikülaris oküli kası uyarılınca R1 refleksi ortaya çıkar. R2 göz kırpma refleksi, A-delta grubu, nosiseptif, ince myelinli trigeminal afferentleri ile taşınır. R2 refleks yolu ile ilgili lifler spinal trigeminal nukleusun kaudaline varmadan önce pons ve medulla oblangatanın dorsolateral bölgesindeki spinal traktusa ve oradan retiküler formasyon içinde fasiyal nukleuslara polisınaptik medüller yollar ile iletilir (1-4, 6, 50, 51, 53, 54) (Şekil 1).



SEKİL 1: GKR'nin afferent arkı olan trigeminal sinirin birinci dalı (V1) hem V. kranial sinirin ana duyu nükleusu (Vm) ile orta ponsta hem de V. kranial sinirin spinal nükleusu (Vs) ile medullada sinaps yapar. Erken R1 potansiyeli, ana duyu nükleusu ve ipsilateral fasiyal motor nükleusu (VII) arasında disinaptik bağlantı yaparak ortaya çıkar. Geç R2 potansiyeli ise ipsilateral ve kontralateral fasiyal nükleus (VII) ve V. Kranial sinirin spinal nükleusu arasında multisinaptik bağlantı yaparak meydana gelir. Hem R1 hem R2'nin efferent yoluna ise orbikularis okuli kaslarını innerve eden fasiyal sinir aracılık eder.

3.1. GÖZ KIRPMA REFLEKSİNİN ELDE EDİLME YÖNTEMİ

Hasta yeterli oda ısısının sağlandığı bir ortamda gözleri açık veya yarı-kapalı, rahat bir halde sırtüstü pozisyonunda yatar. Yüzey elektrotları siniri uyarmak için veya uyarılmış aksiyon potansiyellerini kayıt için kullanılır. Kayıt elektrotu, orbikularis okuli kasının lateral üst veya alt kısmına yerleştirilir. Bunun yanına bir referans elektrotu konur. Sabit akım ünitesi kullanılarak supraorbital, infraorbital veya mental sinir bir taraftaki foramene yerleştirilmiş katot vasıtasıyla uyarılır. SOS uyarımında 0.1-0.2 msn süreli, dik açılı elektriksel şoklar uygulanır. Akım şiddeti ağrı eşiğinin altında olmalıdır. Akım şiddeti tüm yanıtların tam, net ve maksimal olmasını sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. Refleks yanıtlar eş zamanlı olarak her iki taraftaki orbikularis okuli kasında kayıt edilir (1-4).

Başlangıçta kullanılan düşük akım giderek artırılıp maksimal ve yaklaşık sabit yanıt elde edilmeye çalışılır. Kişiler arasında amplitüt değerleri 50- 1500 mV gibi geniş bir aralıkta değişebileceğinden amplitütün önemli olmadığı vurgulanmaktadır (54). R1 kararlı olmaz veya uyarılmazsa 5 msn'lik aralıklarla şokların şiddeti arttırılabilir. Böylece en kısa latans saptanır. Normal kişilerde % 5 - 10 oranında R1 yanıtı elde edilemeyebilir veya zayıf olarak elde edilebilir. Bu gibi durumlarda çift uyarı yapılması daha iyi olur. 5 sn'lik aralıklarla iki uyarı uygulanır. İlk uyarı eşik altı, ikincisi ise supramaksimal olup, yanıt latansları ikinci uyarıdan ölçülür (1, 4).

Kugelberg (5), R1 yanıtının latansını 12 ms ve R2 yanıtlarının latansını ise 21-40 ms aralığında saptamıştır. Kimura (11), yaşları 7-86 arasında değişen 83 kişilik normal kontrol gurubunda, ilk yanıtın latansını 10.5 ± 0.8 ms ve ikinci yanıtın latansını ise ipsilateral tarafta 30.5 ± 3.4 ms, kontrlateral tarafta 30.5 ± 4.4 ms bulmuştur. Shahani ve Young (6) R1 yanıtının latansını 10-15 ms ve R2 yanıtının latansını ise 20-45 ms aralığında tespit etmiştir. Normal kişilerde, taraflar arasında R1 latansındaki farkın en çok 1.2 ms, tek tarafın uyarılması sonucu ipsilateral ve kontrlateral elde edilen R2 latans farkının en çok 5 ms ve aynı tarafın

ipsilateral ve kontrlateral R2 latans farkının ise en çok 7 ms olabileceği belirtilmiştir. Latanslar için en üst sınır, R1 için 13 ms, ipsilateral R2 için 41 ms ve kontrlateral R2 için 44 ms olarak tespit edilmiştir (3, 4).

3.2. LEZYONLARIN TOPOGRAFİK SINIFLANDIRMASI

R1 ve R2 potansiyel latanslarının gecikmesinde veya kaybında GKR anormal olarak kabul edilir. Anormallik birçok paternde olabilir. Özel bir paternin tanımlanması lezyonun lokalize edilmesine yardımcı olur (2-4, 6, 54). GKR uygulamalarından sonra elde edilen yanıtlara göre temel anormal paternler ve lezyonların topografik ilişkileri şöyle sınıflandırılmıştır:

1) Normal patern: SOS'un iki yanlı olarak uyarılması ile her iki orbikularis oküli kaslarında kaydedilen normal latanslı ipsilateral R1 ve bilateral R2 yanıtları (Şekil 2).

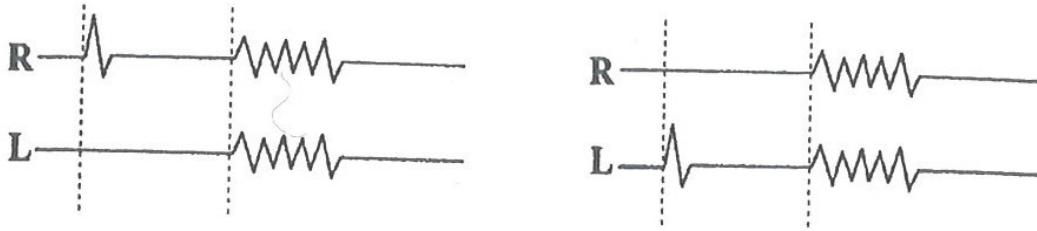
2) Tek taraflı trigeminal lezyon: Etkilenmiş tarafın uyarılması ile aynı taraflı tüm potansiyelerde gecikme veya kayıp, etkilenmemiş tarafın uyarılması ile ipsilateral R1 ve R2, kontrlateral R2 potansiyellerinin normal olarak elde edilmesi (Şekil 3 ve 4).

3) Tek taraflı fasiyal lezyon: Etkilenmiş tarafın uyarılması ile ipsilateral R1 ve R2 potansiyellerinde gecikme veya kayba karşın kontrlateral R2 potansiyelinin normal elde edilmesi; etkilenmemiş tarafın uyarılması ile ipsilateral R1 ve R2 potansiyellerinin normal olarak elde edilmesine karşın kontrlateral R2 potansiyelinin gecikme veya kaybı (Şekil 5 ve 6).

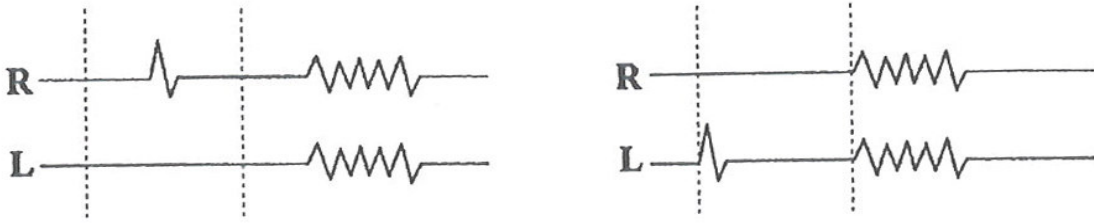
4) Tek taraflı midpontin lezyon (V.sinirin ana duyusal nükleus lezyonu ve/veya ipsilateral fasiyal sinir nükleusunun meduller internöron lezyonu): Etkilenmiş tarafın uyarılması ile ipsilateral R1 gecikmesi veya kaybı ile birlikte ipsilateral ve kontrlateral R2 potansiyelinin normal elde edilmesi; etkilenmemiş tarafın uyarılması ile tüm potansiyellerin normal olarak elde edilmesi (Şekil 7).

5) Tek taraflı meduller lezyon (Spinal trakt ve V.sinir nükleus lezyonu ve/veya ipsilateral fasiyal sinir nükleusunun meduller internöronlarının lezyonu): Etkilenmiş tarafın uyarılması ile R1 ve kontrlaterale R2 potansiyellerinin normal olarak elde edilmesine karşın ipsilateral R2 potansiyelinin kaybı veya geç elde edilmesi; etkilenmemiş tarafın uyarılması ile ipsilateral R1 ve R2 potansiyellerinin normal olarak elde edilmesine karşın kontrlaterale R2 potansiyelinin gecikmesi veya kaybı (Şekil 8).

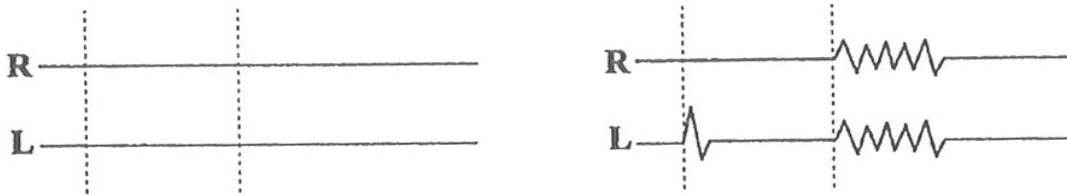
Medullada kontrlaterale fasiyal sinirin meduller internöronlarını etkileyen daha büyük lezyonlarda , etkilenmiş tarafın uyarılması ile normal R1 potansiyel yanıtına karşın ipsilateral ve kontrlaterale R2 potansiyellerinin her ikisinin de gecikme veya kaybı ile etkilenmemiş tarafın uyarılması ile benzer potansiyel paternlerinin elde edilmesi söz konusudur.



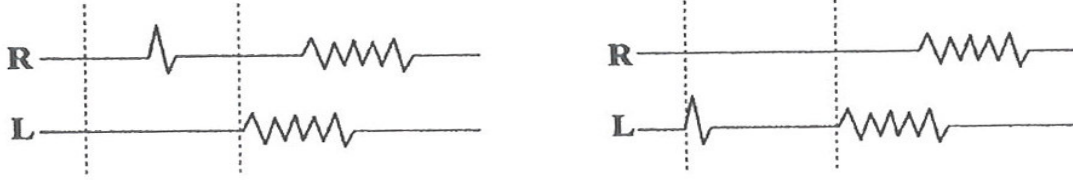
ŞEKİL 2 : Normal patern; SOS'un iki yanlı olarak uyarılması ile her iki orbikularis oküli kaslarında kaydedilen normal latanslı ipsilateral R1 ve bilateral R2 yanıtları.



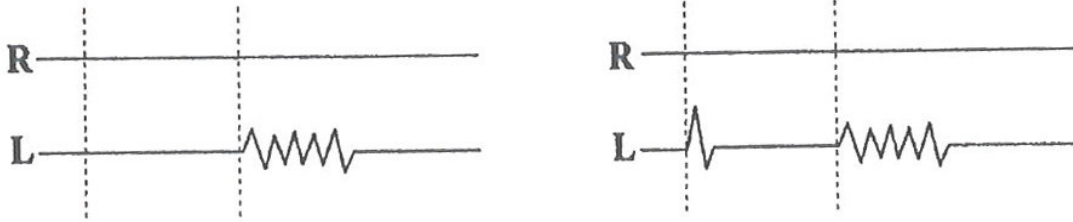
ŞEKİL 3 : İnkomplet sağ trigeminal lezyon; etkilenmiş sağ tarafın uyarılması ile etkilenmiş taraftaki ipsilateral R1 ve R2 ile kontrateral R2 yanıtlarının geç elde edilmesi ve etkilenmemiş tarafın uyarılması ile tüm potansiyel yanıtlarının normal latanslı olarak elde edilmesi.



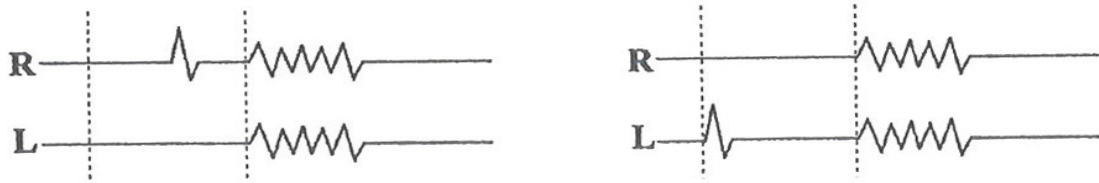
ŞEKİL 4 : Komplet sağ trigeminal lezyon; etkilenmiş sağ tarafın uyarılması ile tüm potansiyellerin kaybı ve etkilenmemiş tarafın uyarılması ile tüm potansiyellerin normal elde edilmesi.



SEKİL 5 : İnkomplet sağ fasiyal lezyon; etkilenmiş tarafın uyartılması ile ipsilateral R1 ve R2 yanıtlarının gecikmesine karşın kontrlateral R2 yanıtının normal elde edilmesi ve etkilenmemiş tarafın uyartılması ile ipsilateral R1 ve R2 yanıtlarının normal elde edilmesi ile birlikte kontrlateral R2 yanıtının gecikmiş olarak elde edilmesi.



SEKİL 6 : Komplet sağ fasiyal lezyon; etkilenmiş tarafın uyartılması ile ipsilateral R1 ve R2 yanıtlarının kaybına karşın kontrlateral R2 yanıtının normal olarak elde edilmesi ve etkilenmemiş tarafın uyartılması ile ipsilateral R1 ve R2 yanıtlarının normal olarak elde edilmesine karşın kontrlateral R2 yanıtının kaybı.



SEKİL 7 : Sağ midpontin lezyon; etkilenmiş tarafın uyartılması ile gecikmiş veya elde edilememiş R1 yanıtlarına karşın ipsilateral ve kontrlateral R2 yanıtlarının normal olarak

elde edilmesi ve etkilenmemiş tarafın uyartılması ile tüm yanıtların normal olarak elde edilmesi.



SEKİL 8 : Sağ meduller lezyon; etkilenmiş tarafın uyartılması ile R1 ve kontrateral R2 yanıtlarının normal olarak elde edilmesine karşın ipsilateral R2 yanıtlarının kaybı veya gecikmesi ve etkilenmemiş tarafın uyartılması ile ipsilateral R1 ve R2 potansiyellerinin normal olarak elde edilmesine karşın kontrateral R2 yanıtlarının kaybı veya gecikmiş olarak elde edilmesi.

3.3. GKR'NİN KLİNİK UYGULAMA ALANLARI

GKR klinik uygulamalarda, refleksi arkı kıran periferik ve santral bağlantılar nedeniyle santral lezyonlarda değişime uğramakta ve klinik tanıya yardımcı bulgular verebilmektedir. Bu bulgular birçok nörolojik bozuklukta tanımlanmıştır/tanımlanmaktadır. Nörolojik bozukluklarda tanımlanan GKR anormallikleri birçok kategoride sınıflandırılmakla birlikte kabaca on grupta ele alınabilir:

3.3.1.) Trigeminal sinir lezyonları: GKR, afferent arkını oluşturduğu için trigeminal sinir iletimini test etmek için kullanılabilir. Elektro-fizyolojik patolojiler klinik olarak etkilenmemiş görülen divizyonlarda da saptanabilir. İdiyopatik trigeminal nevraljide refleksi yanıtlar normaldir. Ancak trigeminal nevraljiyi taklit eden, fakat sinir trasesi üzerinde olup, sinire baskı yapan lezyonlarda, o taraftaki R1 ve bazen de hem R1 hem de R2 de latans uzaması olur veya yanıtlar ortadan kalkar. Trigeminal sinirin distalinden retrogasserian ve trigeminal kök

giriş zonuna dek olan lezyonlarda bu tip ipsilateral R1 ve kısmen de R2 tutuluşu ortaya çıkar. Trigeminal afferent tutuluşun çok belirgin olduğu ileri dönemlerde kontrlatel R2 latansı da uzayabilir. Yaygın duyusal nöropati ve ganglionopatilerde trigeminal sinir de tutulabilir ve tutuluş genellikle R1 ve R2 latans uzaması şeklinde bilateraldir. Ancak tek yanlı basılarda olduğu gibi R1 latans uzaması veya yanıt yitimi daha ön düzeydedir. Unilateral trigeminal sinir tutuluşlarının en sık görülen nedenleri olarak travma, dental girişimler sırasında zedelenme, enfeksiyon hastalıkları, konnektif doku hastalıkları, kafa tabanı veya fasiyal kemik tümörlerinin basısı, orta-arka çukur nörinom veya meningiomlar ve vasküler anomaliler sayılabilir. Diffüz polinöropatilerde sıklıkla bilateral tutulum söz konusu olmakla birlikte KİDP ve ileri diyabetik PNP'ler de subklinik tutulum iki yanlı GKR latanslarında uzama olarak saptanabilir (1-6, 13, 14, 53, 54).

3.3.2.) Periferik fasiyal nöropatiler ve aberan rejenerasyon: Fasiyal sinir lezyonlarında klasik EMG'de distalde fasiyal sinir motor iletim zamanı, M-yanıtı amplitüdü ve mimik kaslarda iğne EMG özelliklerine bakılır. GKR yöntemi ile fasiyal sinirin ulaşılması imkansız daha proksimal bölgeleri ve proksimal motor lifleri fasiyal sinir çekirdeğinden itibaren incelenebilir. Bell felcinde hastalığın başından itibaren GKR anormallikleri saptanabilir. İpsilateral uyarımda R1 ve R2 anormallikleri saptanabilir. Normal taraftan uyarımla da kontrlatel orbikularis okuli de benzer anormallikler ortaya çıkabilir. Her iki uyarımda da trigeminal sinir impulsları normal olarak fasiyal çekirdeklere getirildiği halde fasiyal sinirin Fallop kanalı içindeki fokal lezyonu sonucu GKR anormallikleri ortaya çıkmaktadır. Total fasiyal sinir dejenerasyonunda ise fasiyal sinir uyarılamaz ve ipsilateral GKR yanıtları alınmaz. Ancak trigeminal sinir sağlam olduğu için kontrlatel R2 yanıtı elde edilir. Etkilenmemiş taraftaki fasiyal ve trigeminal sinirin uyarımı ile etkilenmiş yandaki R2 yanıtı elde edilemez (1-6, 11, 12, 48, 53). Aberan rejenerasyon, periferik sinir paralizilerinin iyi bilinen bir komplikasyonudur. Varlığı genellikle fasiyal kasların asosiy hareketlerinin

gözlenmesi ile ortaya konur. Klinik gözlemler kaba sinkinetik hareketleri yakalayabilirken daha ince ve karmaşık olgular için yetersiz olduğundan fasiyal kasların eşzamanlı kontraksiyonlarının basit klinik gözlemi sinkinezi ile istemli asosiyel hareketleri birbirinden ayırmada başarılı değildir. GKR, fasiyal sinirin aberan rejenerasyonunu tanımada objektif olarak kullanılır. Yapılan çalışmalarda etkilenmiş tarafta orbikularis okuli kasından elde edilen R1 ve R2 yanıtlarının latanslarının uzadığı, amplitütlerinin küçüldüğü görülmüştür. Orbikularis oris kasından elde edilen refleks yanıtlarla kıyaslandığında hiçbir parametresinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (11, 16).

3.3.3.) Hemifasiyal spazm: Kasların tek yanlı, istem dışı klonik veya tonik kasılmalarıdır. Hemifasiyal spazm tipik olarak orta yaştaki kadınlarda erkeklerden daha fazla görülür. İstemsiz kırpmalar genelde üst ve alt göz kapaklarından başlar ve diğer fasiyal kaslara yayılır. İlerlemiş vakalarda spazmların şiddeti ve frekansı artmıştır. Bu durum yüzün etkilenmemiş tarafında birçok kasın uzamış kontraksiyonu ile sonuçlanır. Bir kasın istemli aktivasyonu diğer kasların istemsiz kontraksiyonuna neden olur. Belirli bir nedene bağlı olmadan veya fasiyal paralizi sonrası gelişmemişse primer, Bell felcinden sonra gelişmişse sekonder olarak değerlendirilir. Primer fasiyal spazmın genelde fasiyal sinirin ponstan çıktığı sırada vertebral arter veya inferior serebellar arter veya bir vasküler malformasyon tarafından basıya uğramasına bağlı olduğu gözlenmiştir. GKR, normalde diğer yüz kaslarında olmaksızın sadece orbikularis okuliden elde edilirken hemifasiyal spazmlı hastalarda objektif olarak sinkinetik hareketleri saptamada kullanılır. Bu hastalarda orbikularis okuli dışındaki kaslarda da GKR varlığı temelde fasiyal nükleusun hipereksitabil olduğunu veya göz kırpma esnasında çalışmayan motor aksonlardaki lateral efüptik iletimi gösterebilir. Fasiyal sinkinezi, SOS uyarılması ile eşzamanlı olarak orbikularis okuli, orbikularis oris veya diğer yüz kaslarında refleks yanıtın elde edilmesi ile gösterilebilir.

Hemifasiyal spazmlı hastalarda semptomatik tarafta orbikularis okuli kası ipsilateral olarak fasiyal sinir tarafından innerve edilen diğer fasiyal kaslarla eş zamanlı olarak kasılır. Bu teknik fasiyal sinkinezinin objektif olarak incelenmesinde kullanılır. Araştırmacılar, aynı teknikle; fasiyal sinir paralizisi sonrası oluşan rejenerasyonu incelemişler ve hemifasiyal spazmdakine benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Bu gözlem atipik hemifasiyal spazmı taklit eden esansiyel blefarospazm, fasiyal myokimi, fokal epilepsi, orofasiyal diskinezi veya habitual spazm gibi durumları ayırmada yardımcı olabilir. Fasiyal myokimide SOS uyarılması sonrası görülen fasiyal sinkinezi yoktur. Bununla birlikte, fasiyal sinir paralizisi sonrası görülen aberan rejenerasyon da vardır. Öyleyse, fasiyal sinkinezi saptanan hastada hemifasiyal spazmın bir kanıtı olarak kabul edilmeden önce fasiyal paralizi öyküsü dışlanmalıdır. SOS stimülasyonu esnasında orbikularis oris kasından değişken bir yanıt kaydedilmesi, postparalizi sinkinezisinden çok hemifasiyal spazmı destekler. Aberan rejenerasyonda görülen fasiyal sinkinezi klinik ve elektrofizyolojik olarak değişkenlik göstermez. GKR hemifasiyal spazmın nedenine yönelik tedavi sonrası hastanın elektro-fizyolojik olarak takibinde de kullanılabilir (1, 4, 15, 16, 32, 39, 40, 41).

3.3.4.) Beyin sapı intra-aksiyal ve multifokal lezyonları: Mezensefalik lezyonlarda konvansiyonel göz kırpma refleksleri bozulmaz. Pons lezyonlarında göz kırpma refleksleri belirgin şekilde değişir, bu lezyonun pons içi lokalizasyonu ve genişliği ile ilgilidir. Ponsu tutan vasküler lezyonlar genellikle bilateral olma ve genişleme eğilimindedir. Bu tip lezyonlarda genellikle bilateral R1 yanıtları gecikmiş veya kaybolmuştur. Bulbus lezyonlarında R1 yanıtları genelde normal olarak bulunur ve R2 anormallikleri daha belirgindir. Fasiyal motor çekirdek tutulmadığı sürece pons ve bulbus lezyonlarında, fasiyal sinirde istemli aktivite veya elektriksel uyarım normal kaldığı halde, göz kırpma reflekslerinde belirgin anormallik saptanır. Koma durumunda R1 normal

bulunduğu halde bilateral R2 yanıtları kaybolur. İskemik lezyonlarda nöral yapılar sınırlı şekilde tutulur. Beyin sapının rostral 2/3 ünü tutan iskemik lezyonlar genellikle ventral ve paramedian yerleşimlidir. Trigeminal yolları nadiren etkilerler ve bunlarda göz kırpma anormalliği olmayabilir. İnfarkt fasiyal sinir çıkış hizasında etkilemiş ise ve kortikospinal traktus da etkilenmiş ise ipsilateral R1 ve R2 anormalliği saptanmasına karşın kontrlateral R2 elde edilir. Paramedian bulber lezyonlarda ise karşı yarıya giden trigeminal traktus lifleri etkilendiğinden sadece lezyonun ipsilateralinden uyarım ile kontrlateral R2 yanıtı gecikebilir veya elde edilmeyebilir (1, 4, 18, 55).

3.3.5.) Lateral meduller sendrom: Wallenberg sendromlu hastalarda yapılan GKR incelemelerinde üç tip anormallik saptanmıştır:

1) Spinal trigeminal traktus lezyonlarında etkilenmiş taraftan uyarıldığında R1 normal iken, ipsilateral ve kontrlateral R2 potansiyelleri elde edilememiştir.

2) Medüller çapraz yapmamış internöronların etkilendiği durumlarda etkilenmiş tarafın uyarımı ile R1 normal, ipsilateral R2 kayıp olarak saptanmış iken kontrlateral R2 normal saptanmıştır.

3) Medüller çapraz yapan internöronların etkilendiği koşulda etkilenmiş tarafta uyarım ile R1 ve ipsilateral R2 normal, kontrlateral R2 elde edilememiştir.

Medulla oblangatanın lateral tegmental alanının izole lezyonu olan iki olguda etkilenmiş tarafta R1 ve sağlam taraftan uyarıldığında ipsilateral R2 normalken, uyarılan taraftan bağımsız olmak üzere etkilenmiş taraftaki ipsilateral R2 elde edilememiştir. Bu tür lezyon paterni "Tegmental tip" olarak adlandırılmıştır (1, 4, 10, 54, 55).

3.3.6.) Multipl Skleroz: GKR; klinik olarak pons bulguları olmayan Multipl Skleroz'lu (MS) hastalarda, R1 latans değerinde uzamanın görülmesiyle plakların anatomik lokalizasyonunu belirlemede faydalı olabilir. Örneğin, ventrolateral ponsu tutan bir plak R1 latansında gecikme veya kayba yol açabilir. Ayrıca diğer pontobulber bölgelerde de sessiz MS

plakları olabilir. Eğer R1 latansı çok gecikmiş olarak saptanırsa MS'den kuşulanmak gerekir (1, 4, 8, 20, 21). Kimura (20), 260 hastalık bir MS grubunun % 66'sın da R1 yanıtlarında gecikme veya kayıp saptamıştır. Genel olarak klinik semptom öyküsü uzunsa anormallik artmaktadır. Yine 63 hastalık bir MS grubunda; kesin MS tanısı konulan 38 hastanın 33'ün de, olası MS tanısı konan 14 hastanın 12'sin de ve muhtemel MS tanısı konan 11 hastanın 4'ün de R1 anormalliği saptanmıştır. MS'li hastalarda iletim yavaşlamasının demyelinizasyonla ilişkili olduğu deneysel olarak gösterilmiştir. Refleks yanıtlarında saptanan gecikme, primer refleks yolu üzerinde iletimin demiyelinize noktada bloke olması ve ikinci bir indirekt refleks bağlantısının gelişmesine bağlı olabilir (20).

3.3.7.) Pontoserebellar köşe tümörleri: Stratejik lokalizasyonlarından dolayı pontoserebellar köşe tümörleri sıklıkla trigeminal ve fasiyal sinire, aynı zamanda beyin sapındaki diğer yapılara bası yapar. Kimura (4), pontoserebellar köşe tümörü saptanan ve fasiyal sinir yanıtı alınabilen hastaların GKR incelemesinde, 5 hastada etkilenen tarafta elde edilemeyen R1 yanıtı, 17 hastada gecikmiş R1 yanıtı ve 4 hastada ise normal R1 yanıtı elde etmiştir. Bu hastaların R2 yanıtlarının analizi 6 hastada efferent, 6 hastada afferent, 7 hastada miks tip pattern ve 7 hastada normal cevaplar göstermiştir (4, 17, 22). Bu bulgular, GKR' nin posterior fossa tümörlü hastaların tanısını koymada yararlı bir inceleme olabileceği görüşünü desteklemiştir.

3.3.8.) Polinöropatiler: İleti hızında yavaşlama demiyelinizasyonun karakteristiği olduğundan GKR çalışmaları özellikle demyelinizan PNP'ler de faydalı bilgiler vermektedir. Birçok PNP tipinde trigeminal ve fasiyal sinir etkilenmesi bulunabileceğinden GKR etkilenmesi saptanabilir. Guillain Barre sendromunda (GBS), Kronik İnflamatuvar Demyelinizan Polinöropati de (KİDP), Herediter Sensorimotor Nöropati (HSMN) tip I'de direkt sinir iletimi ve R1 yanıtları hastaların çoğunda uzamış veya yoktur. Diyabetik PNP'de GKR anormalliği daha az oranda bulunmuştur. Fisher

sendromu bulunan hastalarda yapılan çalışmada bir hasta dışında diğerlerinde direkt sinir iletimi ve R1 cevabı normal bulunmuştur. GKR'si normal olmayan hastada ise periferik fasiyal paralizi saptanmıştır (4, 23-25, 33, 53).

3.3.9.) Kortikal, kortikobulber tutuluş ve hemisferik lezyonlar: Uzun zamandan beri serebral bazı lezyonlardan sonra lezyonun karşı tarafındaki korneanın uyarımı ile hem direkt hem de konsensüel korneal reflekslerin azalabileceği veya kaybolabileceği klinik gözlem olarak bilinmektedir. 1972'de Ross (58), parietal lobda glial tümörü olan bir hastada kontrlatel korneal refleksin etkilendiğini, 1961'de Magladery (57) elektrofizyolojik olarak serebral lezyonlarda kornea refleksinin latansının arttığını, 1974'de Kimura (28) ve 1979'da Fisher (56) serebrovasküler hastalığı olan bazı hastalarda lezyonun karşı tarafında GKR'nin geç komponentlerinin değişebileceğini bildirmişlerdir. Motor kortikal alanların fasiyal nükleus ve lateral medial retiküler formasyona doğrudan projeksiyonları olduğu insanlarda ve primatlarda tarif edilmiştir. Sensorimotor korteks lezyonları piramidal traktus yolu ile korteksten beyin sapına inen fasitilatör impulsların kaybı nedeniyle GKR'yi deprese eder. GKR bozukluklarının derece ve tipleri lezyonun seyri ve zamanı ile ilişkilidir. İnmeden sonra akut fazda erken yanıtlar hafifçe ve geçici olarak gecikmiş olabilir. Geç yanıtlar ise daha büyük değişime uğrayabilir ve yüzün etkilenen tarafından elde edilen R2 yanıtı uzun süre ortadan kalkabilir veya ciddi biçimde baskılanabilir. Motor korteks etkilenmesinden farklı olarak korteksin postsentral alanının, GKR'nin nöronal bağlantılarını ve kornea refleksini etkileyen en önemli fasitilasyon alanlarından biri olduğu gösterilmiştir. İnme sonrası erken fazda çalışan Fisher, sonradan normale dönen gecikmiş R1 yanıtları bildirmiştir. R2'de ki değişiklikler ise birkaç hafta veya daha uzun süreli olarak görülmüştür. Hemisferik patolojilerde geç GKR yanıtları yüzün etkilenen tarafı uyarıldığında bilateral kaybolabilir veya düşük amplitütlü olabilir. Normal tarafın uyarımı sıklıkla ilave olarak konsensüel yanıtta kayıp veya amplitüt azalmasına neden olur. Serebral hemisferlerde yapısal lezyonları incelemek için GKR kaydederken kişinin uyanıklığını

sürdürmesi önemlidir. Uyanıklıkta azalma durumlarında veya uykuda R2 latansı artar ve amplitütü azalır. Bu tür patolojilere daha az oranda R1 yanıtlarında da rastlanır. Komalı hastalarda ise geç yanıtlar kaybolabilirken erken yanıtlar beyin sapının sekonder lezyonlarına kadar korunurlar. Beyin ölümünde her iki yanıtta ortadan kalkar (1, 4, 7, 18, 28, 29, 56, 57, 58).

3.3.10.) Ekstrapiramidal hastalıklar: GKR, Parkinson hastalığı (PH), demans, Huntington hastalığı (HH) ve kraniyofasiyal kasları etkileyen distonilerde de çalışılmıştır. PH'da bütün diğer beyin sapı reflekslerinde olduğu gibi GKR'de latans va amplitütler normalden farksız bulunmuştur. Ancak, özellikle R2'nin süresinde uzama tespit edilmiştir. Bazı hastalarda L-dopa tedavisi ile bu bulguların değiştiği ve 'On-Off' dalgalanmaları sırasında 'Off' periyodunda R2 süresi ve eksitabilitesinin arttığı saptanmıştır. Kraniyal distonili bazı hastalarda R2 süresinin uzadığı saptanmıştır. HH'da ise R2'nin artmış habituasyonu saptanmış olup, bu supresyonun postsentral kortikal bölgeden beyin sapı internöron havuzuna gelen tonik fasitilasyon yitimine bağlı olduğu düşünülmüştür.

GKR bu temel klinik durumların haricinde hidrosefali (30), migren (31), antiepileptik ilaçların etkileri (32), Miller Fisher sendromu (33), sefalik tetanoz (34), Meige sendromu (35) gibi spesifik alanlarda da çalışılmıştır.

3.4. KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ (KBY)

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), neticede mutlaka nefron sayısı ve nefron fonksiyonlarında azalma ile sonuçlanan ve sıklıkla son dönem böbrek yetmezliklerine (SDBY) götüren pek çok etiyolojik sebebi olan patofizyolojik bir süreçtir. SDBY ise endojen renal fonksiyonun irreversibl kaybı ile karakterize ve hayatı tehdit eden üremiden

korunmak için hastaya devamlı olarak diyaliz veya transplantasyon gibi böbrek replasman tedavilerinin uygulandığı klinik bir tablo oluşturur. Üremi, tedavi altındaki veya tedavi edilmemiş akut veya kronik böbrek yetmezliğinin sonucu oluşan tüm organlardaki fonksiyon bozukluğunu yansıtan klinik ve laboratuvar bir sendromdur. Kronik böbrek hastalıkları sonrası hastaların % 90'ından fazlasında SDBY gelişir (59, 60).

3.4.1. KBY FİZYOPATOLOJİSİ

KBY'nin fizyopatolojisi altta yatan etyolojik hastalığa spesifik başlatıcı mekanizmalar içerir. Bunun yanında böbrek kitlesinin uzun sürede azalması sonucu ortaya çıkan ilerleyici mekanizmaları da içerir. Böbrek kitlesindeki bu azalma, geriye kalan nefronların fonksiyonlarında artma ve hipertrofiye sebep olur. Bu kompensatris hipertrofi vazoaaktif moleküller, sitokinler ve büyüme faktörleri ile oluşturulur. Bu durum başlangıçta adaptif olarak gelişen hiperfiltrasyon ile ilgilidir. Hiperfiltrasyon ise glomeruler kapiller basınç ve glomerüler akımın artması sonucu oluşur. Sonuçta, kısa süreli bu değişiklikler kalan nefron kitlesinde, skleroza zemin hazırlayan maladaptif olayları başlatır. Geriye kalan nefronların fonksiyonlarını kaçınılmaz bir şekilde azaltan bu patolojik yol altta yatan veya sebep olan hastalık inaktif hale gelse bile devam eder. Artmış intrarenal renin anjiyo-tensin sistemi (RAS) hem başlangıçtaki adaptif hiperfiltrasyona, hem de daha sonra oluşan maladaptif hipertrofi ve skleroza katkıda bulunur. RAS aktivasyonunun uzun süreli bu maladaptif etkileri kısmen transforming growth faktör-P gibi büyüme faktörleri ile oluşturulur.

KBYnin sık görülen tüm formlarında erken fazda böbrek rezerv kaybı olur. Böbrek fonksiyonu tamamen normal olan bir kişide böbreklerin aşırı proteinüriye maruz kalması halinde glomerüler filtrasyon hızı (GFH) % 20-30 artırılabilir. Renal rezerv kaybının etken döneminde bazal GFH normal olur hatta yükselebilir (hiperfiltrasyon

sonucu), fakat protein yüküne maruz bırakıldığında beklenen GFH yükselmesi olmaz veya zayıf olur. KBY'nin erken döneminde bulgular ancak labaratuvar düzeyindedir. Bunun için en sık kullanılan labaratuvar ölçümleri serum üre, kreatinin konsantrasyonlarıdır. Serum üre, kreatinin değerlerinin hafif yükselmiş olması bile kronik nefron hasarının önceden başlamış olduğunu gösterir.

GFH'nın düştüğünün göstergesi olarak serum üre ve kreatinin konsantrasyonları yükselse bile GFH normalin % 30'una kadar düşmedikçe hastalar asemptomatik kalabilir. Bununla beraber, çok dikkatli bir şekilde yapılan muayenede genellikle böbrek yetmezliğinin erken klinik ve laboratuvar bulguları ortaya çıkarılabilir. Bu bulgular noktüri, hafif anemi, hafif güç kaybı, iştah azalması ve erken beslenme bozukluklarıdır. Laboratuvar olarak ise kalsiyum ve fosfor anormallikleri görülebilir (*orta derece böbrek yetmezliği*). GFH % 30'un altına düştüğü zaman üremik klinik belirtiler artar, klinik tablo ağırlaşır ve biyokimyasal anormallikler birden gelişir (*ağır böbrek yetmezliği*). Hafif ve orta derecedeki böbrek yetmezliğinde araya giren klinik bazı hastalıklar böbrek fonksiyonunu bozarak aşikar üreminin belirti ve bulgularını ortaya çıkarırlar. KBY'de araya giren bu klinik durumlar; Üriner, respiratuvar ve gastrointestinal enfeksiyonlar, iyi kontrol edilmemiş hipertansiyon, hiper veya hipovolemi, nefrotoksik ilaç kullanımı ve radyokontrast ajanların nefropatisi vb'dir (59-61).

3.4.2. ETİYOLOJİ

Özellikle son yirmi yılda SDBY'nin insidansında dramatik bir artış olmuştur. ABD'de kronik böbrek yetmezliğinin etiyojisinde % 39 diyabet, % 26 hipertansiyon, % 11 glomerulonefrit ve % 24 diğer nedenler tespit edilmiştir. Ülkemizde kronik glomerulonefritler % 23.9 ile ilk sırada yer alırken onu % 13.6 ile diyabet, % 9.6 ile hipertansiyon ve diğer nedenler takip etmektedir. Tüm bu verilerle birlikte KBY'nin

etiyojisinde rlatif bir değişme olmuştur. Halbuki geçmişte KBY'ye g"t"ren en sık sebep glomer"lonefrit iken g"n"m"zde ise sıklıkla altta yatan etiyojiler diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir. Bu etyojideki değişikliğin sebebi glomerulonefritlerin daha efektif tedavisi ve korunması veya "zellikle diyabetik ve hipertansiyonlu kişilerde azalmış mortalitedir. Genellikle "mr"n uzaması ve azalmış erken kardiyovask"ler mortalite de KBY'li hastaların ortalama yaşını arttırmıştır. 2002 Sağlık Bakanlığı Diyaliz ve Transplantasyon verilerine g"re toplam 26.943 [23.255 Hemodializ (HD), 3138 Periton Diyalizi (PD), 550 Transplantasyon (Tx)] hasta 442 merkezde 5675 cihazla tedavi edilmektedir. Bu verilere g"re b"brek replasman tedavisine ihtiyaç duyan hasta prevalansı milyon n"fus başına 400 kişi ve insidansı ise milyonda 42 kişidir (62, 63). Amerikan verilerine g"re 2000 yılında 281.355 olan hasta sayısının 2010 yılında 520.000'e ulaşacağı ve 2000 yılında 15 milyar dolar olan tedavi "cretinin 28 milyar dolara ulaşacağı tahmin edilmektedir (64).

3.4.3. KBY PATOFIZYOLOJİSİ VE BİYOKİMYASI

Hastalarda bazı "zel semptomlar g"r"lmesine rağmen "remik sendrom bir çok sistemin bozukluğundan kaynaklanmaktadır. Azotemi, b"brek yetmezliği durumunda azotlu atık maddelerin birikmesini ifade eder. "remi daha ilerlemiş b"brek yetmezliğinin ileri evrelerinde ortaya çıkan kompleks multiorgan bozukluğundan kaynaklanan klinik belirtidir. "remi; idrarda normalde atılan metabolizma son "r"nlerin kanda birikmesinden kaynaklanan anormallikler olarak kabul edilir. "remide en muhtemel toksinler, protein ve aminoasitlerin son "r"nleridir. Yağ ve karbonhidratlar "remili hastalarda akciğer ve ciltten kolayca atılır; su ve karbondioksite metabolize olurlar. Aminoasit ve protein metabolizması "r"nlerinin atılımı primer olarak b"breğin ekskresyon fonksiyonuna bağlıdır. Çok sayıda toksik metabolik "r"n tarif edilmiştir

(Tablo 2). Üreminin klinik semptomları ile, bu ürünlerin kandaki seviyeleri zayıf ilişkilidir. Çünkü üremi sadece böbrek atım bozukluğunu ifade etmez. Aynı zamanda böbreğin metabolik ve endokrin fonksiyonu da bozulmaktadır. Bu durum da anemi, malnütrisyon, karbonhidrat metabolizma bozukluğu, yağ ve protein metabolizma bozukluğu, enerji kullanımında yetersizlik ve metabolik kemik hastalığı oluşur. Üreminin patofizyolojisi iki yönlüdür. Bunlardan birisi protein son ürünlerinin birikimine diğeri de elektrolit ve sıvı hemostazına ve bazı özel hormonların salgılanmamasına bağlıdır.

Üre, üremik toksisitenin başlıca sebebi olmasa da iştahsızlık, halsizlik, kusma ve baş ağrısı gibi bazı klinik anormalliklere sebep olmaktadır. Plazma guanidinosüksinik asit seviyesinin yükselmesi, adenosin difosfat (ADP) ile trombosit Faktör III'ün aktivasyonunu etkileyerek KBY'li hastalarda trombosit fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Kreatinin, sarkozin ve metilguanidine dönüşerek zararlı etkilere sebep olur. Moleküler ağırlığı 500 ile 12.000 dalton arasında olan azotlu maddeler (orta molekül ağırlıklı toksinler) KBY'de aynen birikmekte ve aynı biçimde üremili hastalarda morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Böbrek fonksiyonunun bozulmasına orta moleküler ağırlıklı toksinlerin birikimi yanında sitokinler ve büyüme faktörlerinin birikiminin de etkisi olur. Böbrek normalde bazı plazma proteinleri ve polipeptidleri katabolize eder, renal hacim azalınca bu katabolizma kapasitesi de azalır. Bunun sonucu böbrek yetmezliğin de parathormon (PTH) , insülin, glukagon, luteinizan hormon (LH), prolaktin gibi bir çok polipeptid hormonların plazma seviyeleri artar. Bu artışın nedeni sadece renal atılımın azalması değil, aynı zamanda glandüler sekresyonun artışıdır. PTH üremide önemli bir toksin olarak düşünülmektedir. Çünkü bu hormonun artışı bazı organ ve dokularda hücrel sitozolik kalsiyum yükselmesi gibi yan etkileri yapar (59-61).

Tablo 2 : Üremik Toksinler

Protein Ve Aminoasit Metabolizma Ürünleri

Üre - totalin %80'i (atılmış nitrojen)

Guanidin, Metilguanidin, Dimetilguanidin, Kreatinin, Guanidinosüksinik asit

Üratlar ve hippuratlar

Nükleik asit metabolizması son ürünleri

Alifatik amin metabolizması son ürünleri

Aromatik metabolizması son ürünleri

Triptofan, Tprosine, Fenilalanin

Diğer nitrojen maddeleri

Poliamin, Myoinositol, Fenol, Benzoat, Indol

İleri glukozillenme son ürünleri

Protein bağlayan ligant inhibitörleri

Glukoronokonjugatlar ve aglikonlar

Somatoadin ve insülin inhibitörleri

3.4.4. KBY’NİN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Üremi, tüm organ ve sistemlerin fonksiyonlarında bozukluklara yol açar. Hastaların klinik semptom ve bulguları böbrek yetmezliğinin derecesi ve gelişme hızı ile yakından ilişkilidir. KBY’den etkilenmeyen organ veya sistem yok kabul edilebilir. GFH değeri 35-50 ml/dk’nın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Hastaların ilk semptomları genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. GFH değeri 20-25 ml/dk olunca hastada üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar (Tablo 3). GFH değeri 5-10 ml/dk’ya inince SDBY’den bahsedilir ve hastalar diyaliz, transplantasyon gibi replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar.

KBY olan hastalarda en sık görülen komplikasyonlardan biri sinir sistemi fonksiyon bozukluklarıdır ve morbidite/mortalite üzerine önemli etkileri söz konusudur. Hastalarda diyaliz uygulanmasına başlamadan önce, diyaliz esnasında veya diyalize başladıktan sonra çeşitli nörolojik bozukluklar görülebilir.

KBY'nin merkezi, periferik ve otonomik sinir sistemi üzerine etkileri vardır. Merkezi sinir sistemi üzerine olan etkileri morbidite/mortalite artırıcı olması nedeniyle komplikedir ve tedavi zorluğu içerir. Üremik ensefalopati, diyalize bağlı baş ağrısı, diyaliz demansı başlıcalarıdır (65-68).

SDBY'de periferik sinir sisteminde meydana gelen fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler sonucunda mononöropati ve polinöropatiler gelişebilir. Üremik nöropati SDBY'nin morbiditesi en yüksek komplikasyonlarından biridir. Periferik nöropatiye otonomik tutulum eşlik edebilir. Anormal valsalva manevrası, yumruk yapmaya ve ayağa kalkmaya bozulmuş kan basıncı yanıtı gibi testler, ter bezleri fonksiyonlarında bozulma ve ortostatik hipotansiyon otonom sinir sistemi tutulumunu gösteren bulgulardır. Otonom nöropati, polinöropati ile bağlantılıdır. Hem sempatik hem parasempatik sistem tutulmuşu vardır (69-72).

Tablo 3 :Kronik böbrek yetmezliğinin klinik özellikleri :

Sıvı-Elektrolit bozuklukları

Hipovolemi,hipervolemi,hiponatremi,hipernatremi,hipokalsemi,hiperkalemi,hipokalemi, hiperfosfatemi, metabolik asidoz, hipermagnezemi

Sinir sistemi

Stupor,koma,konuşma ve uyku bozuklukları,demans,konvülsiyon,polinöropati,başağrısı, sersemlik,irritabilite,kramp,konsantrasyon bozuklukları,yorgunluk,menengism,huzursuz bacak,tik,tremor,myoklonus,ter fonksiyonlarında bozulma,ruhsal bozukluklar,myopati

Gastrointestinal sistem –Hematolojik ve immünolojik sistem

Hıçkırık,parotit,gastrit,iştahsızlık,stomatit,pankreatit,ülser,bulantı,kusma,kanama,kronik hepatit,motilite bozuklukları,özefajit,intestinal obstrüksiyon,perforasyon,asit Anemi,kanama,lenfopeni,infeksiyonlara yatkınlık,kanser,immünolojik testlerde bozulma

Kardiyovasküler sistem -Pulmoner sistem

Perikardit,ödem,hipertansiyon,kardiyomyopati,ateroskleroz,aritmik,kapak hastalığı,Plevral sıvı,üremik akciğer,pulmoner ödem

Metabolik ve Endokrin sistem

Glukoz intoleransı,hiperlipidemi,hiperparatroidi,büyüme geriliği,hipogonadizm,impotans, Libido azalması,hiperürisemi,malnutrisyon,hiperprolaktinemi

Kemik- Cilt

Üremik kemik hastalığı, hiperparatroidi, amiloidoz, D vitamini metabolizma bozuklukları, artrit, Kaşıntı, yara iyileşmesinde gecikme, solukluk, tırnak atrofisi, hiperpigmentasyon, ülserasyon

Diğer

Susuzluk, kilo kaybı,hipotermi,üremik ağız kokusu,yumuşak doku kalsifikasyonu,Akkiz renal kistik hastalık,noktüri

3.4.5. KBY'DE POLİNÖROPATİ (PNP) VE PATOGENEZİ

KBY'de periferik nöropati prevalansı, böbrek yetersizliğinin şiddet ve süresine bağlı olarak % 10 ile % 80 arasında değişmektedir (36, 38-41). Üreminin, toksik etkileri bilinen metabolik komponentlerinin ve de dializ ile ilişkili metabolik değişikliklerin beyin ve beyin sapında bazı bölgelerde değişiklikler yaptığı bilinmektedir (26, 36-38, 42).

Üremik nöropati ilk kez 1962 yılında detaylı olarak Asbury ve arkadaşları tarafından ayaklarda ağrılı yanma duyusu ile başlayan daha sonra yavaş ilerleyen parestezi ve güç kaybı olarak tanımlandı. Meydana gelen klinik bulgular, sinsiz başlangıç, alt ekstremitelerde başlama, eldiven-çorap tarzı duyu kaybı, sinir iletim hızında yavaşlama, derin tendon refleksi (DTR) kaybı, dokunma, vibrasyon ve basınç duyusunda kayıp, karıncalanma, iğne batma, aşırı ağrı duyma, ilerleyici kas zayıflığı ve güçsüzlük şeklinde tanımlandı. Üremiden dolayı erken ölen bu hastaların otopsilerinde distal sinir gövdelerinde sinir liflerinin kaybı, aktif sinir iletimlerinde bozulma, aksonlarda parçalanma ve segmental demyelinizasyon saptandı. Bir çalışmada KBY hastalarında akut böbrek yetmezliği olgularından daha fazla nöropati görüldüğü tespit edildi (73). Hastalarda gelişen nöropatide temel böbrek hastalığının önemi yoktu. Ancak böbrek yetmezliğinin süresi ve şiddeti, gelişen nöropati ile bağlantılıydı. Bir başka çalışmada ise üremik hastalarda sinir iletim hızında azalma tanımlandı ve ağır böbrek yetmezlikli hastalarda en düşük sinir iletim hızı saptandı (74).

Periferik nöropati KBY'de yaygın bir belirti olup erkeklerde daha sık görülür. Üremik nöropatinin ilk klinik belirtisi genellikle Restless Leg Sendromudur (Huzursuz Bacak Sendromu). Bu sendromda anormal yürüyüş, alt ekstremitelerde karıncalanma ve uyuşma vardır. Semptomlar dinlenme anında, özellikle geceleri şiddetlenir ve karakteristik olarak hareketle azalır. Dokunmaya karşı hassasiyet ve bacaklarda yanma hissi huzursuz bacak sendromundan bağımsız veya birlikte oluşabilir. Üremik periferik nöropati,

özellikle alt ekstremitelerin distal kısımlarını tutan, çoğunlukla simetrik, sensorimotor bir nöropatidir. Tutuluş eldiven-çorap tarzındadır. Parestezi, yanma, ağrı gibi duyuşal nöropati bulguları, motor nöropati bulgularından daha önce gelişir. Nöropati tedrici olarak haftalar içinde gelişir, nadiren bazı vakalarda akut olarak kısa sürede geliştiği gösterilmiştir. Muayenede vibrasyon, pozisyon, dokunma, ağrı bozukluğu ve güç kaybı ortaya çıkabilir. DTR alınamayabilir. Motor tutulum parapleji ve düşük ayağa sebep olabilir. Nöropati, motor sinir iletim çalışmaları, vibrasyon algılanması, görsel uyarılmış potansiyel (GUP) ve beyin sapı uyarılmış potansiyelleri (BSUP), beyin sapı refleks çalışmaları ile saptanır.

PNP gelişiminde en önemli faktör böbrek yetmezliğinin süresi ve şiddetidir. Ayrıca ileri yaşlarda nöropati daha sık görülür. GFH hızı 12 ml/dk'nın üzerindeyse nöropati gelişme ihtimali düşüktür. Serum üre ve kreatinin konsantrasyonları ile nöropati arasındaki ilişki zayıftır. Ancak, böbrek hasarının derecesi ile nöropati gelişimi arasında doğrudan ilişki söz konusudur (75).

Primer patolojik bozukluk segmental demyelinizasyona neden olan aksonal dejenerasyondur. Proksimal sinir iletiminde yavaşlama en erken nörofizyolojik bulgudur ve nöropatinin kanıtıdır. Aksonal kayıp ve sekonder demyelinizasyon meydana gelince iletim hızında ve sinir aksiyon potansiyel amplitütünde düşme görülür. Sinir iletimleri myelinsiz ve küçük myelinli afferent nöronları taşıyan büyük aksonlar yoluyla olur. Yapılan çalışmalarda distal sinir gövdelerinde akson kaybı ve fibrin yıkımı dikkati çekmiştir. Spinal kökler normaldir ve dorsal kolumnaların servikal bölümlerinde dejenerasyon görülmüştür. Ön boynuz hücreleri sağlamdır ama kromatolitik değişimler gözlenmiştir. Aksolemmada myelin ayrışması ve paranodal demyelinizasyonda görülmüş ve bunun primer aksonal hasara ikincil geliştiği düşünölmüştür. Bu hasarın bazı substant üremik toksinler tarafından oluşturulduğu düşünölmektedir (76). Guanidin bileşikleri, myoinozitol, orta moleköl ağırlıklı bileşikler ve PTH'nın potansiyel üremik toksinler

olabileceği düşünülmektedir. Bazı yazarlar sinir iletim hızındaki değişmelerin bu substantların kan değerlerindeki değişme ile ilgili olacağını ileri sürmüşlerdir (77). Deney köpeklerinde, motor sinir iletim hızında metil guanidin'in indüklediği azalma tespit edilmiştir (38). Deneysel gözlemler yüksek konsantrasyonda myoinozitolün sinir iletim hızında bozukluğa yol açtığını göstermiştir. Myoinozitol'un, sinir iletimindeki transketolaz aktivitesi inhibisyonu yoluyla nöropati oluşumunda rolü olabileceğini düşündürmüştür (74). Orta molekül ağırlıklı bileşiklerin suçlandığı 'Orta Molekül Hipotezi'nde 300-2000 dalton ağırlığında bir yada birçok yavaş diyalize olan nörotoksik molekülün birikimi ile nöropati arasında bağ kurulmuştur (76). Yapılan çalışmalar periferik sinir iletiminin serum PTH değerleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. En iyi korelasyon artmış sinir iletim hızı ile artmış GFH oranı arasında bulunmuştur. Böbrek yetmezliğinin derecesi arttıkça fosfat dengesinin sürdürülebilmesi için artan PTH sonucunda EEG değişiklikleri, sinir ileti hızında azalma gibi nöropatolojik bulgular saptanmıştır (38). Deneysel üremik hayvanlarda Na-K ATP az pompasının inhibisyonu gösterilmiştir. Üremide eritrosit ve lökosit içi sodyum konsantrasyonu artmış ve sodyum'un hücreden çıkma hızı azalmıştır. Uzun süreli diyaliz tedavisi ile düzelen eritrosit ve lökositlerin sodyum transport sistemindeki inhibisyon aktivitesindeki artmanın, zihin konsantrasyon yeteneğinde azalma, uyuklama, sinir ileti hızında bozukluk gibi nöropatik belirtilere yol açtığı ileri sürülmüştür (74).

3.4.6. KBY'NİN SSS'İ ÜZERİNE ETKİLERİ VE GKR

KBY'nin seyri sırasında en sık etkilenen sistemlerden biri olan santral sinir sistemi (SSS) fonksiyon bozuklukları önemli derecede morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Üreminin şiddeti ve süresinden belirgin biçimde etkilenen SSS fonksiyon bozukluklarının ortaya çıkışıyla ilgili birçok teori ileri sürülmüştür.

Üremi gelişimi potansiyel üremik toksin sayılan metabolitlerin vücut sıvılarında basamaklı birikimi ile oluşur. Bu metabolik son ürünlerin birikimi esasen azalmış boşaltıma bağlıdır fakat bir kısmı protein ve derivelerinin anormal hızlanmış metabolizmasından dolayı olmaktadır. Üremide birçok toksik organik madde birikimi tespit edilmiştir (Tablo 2). Özellikle guanidosüksinik asit (100 kat), metilguanidin (20 kat), guanidin (100 kat) ve kreatinin (5 kat) miktarlarının beyin farklı bölgelerinde arttığı bildirilmiştir. Asidoz, hiponatremi, hiperpotasemi, hipokalsemi, hipermağnezemi ve dehidratasyon düzeyinin serebral disfonksiyon şiddeti ile ilişkisi net olarak ortaya konamamıştır (38, 66).

DeneySEL hayvan çalışmaları ve invitro testler metabolizma aracılıklı bozuklukları ispat etmiştir. Akut böbrek yetmezlikli farelerin beyinlerinde kreatin fosfat, adenzin trifosfat ve glukoz değerleri artmış, AMP, ADP ve laktat değerleri azalmış bulunmuştur. Böylece deneysel üremide üremik beyin daha az ADP, AMP ve laktat üretici olarak görülmüştür. Bu değişiklikler beyin metabolik hızı ve serebral oksijen tüketiminin her ikisi ile ilişkili bulunmuştur ve beyin enerji kullanımındaki azalmayla tutarlılık göstermiştir. Bundan başka serebral Na-K ATP az inhibisyonu deneysel üremik hayvanlarda gösterilmiştir. Metabolik aktivite ve pürifiye beyin sinaptozomları üzerindeki bazı çalışmalar üremik ratlarda Na-K ATP az pompası ve çeşitli kalsiyum pompalarında değişiklikler olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda pentoz-fosfat yolunda tirozin bağımlı enzim olan transketolaz, sinir sisteminin myelinli yapılarında önemli miktarda

bulunmaktadır ve myelin kılıflı akson silindirlerinin bakımında kritik role sahip olduğu gösterilmiştir. Üremik hastalardan elde edilen düşük moleküler ağırlıklı diyalizat sıvıları, plazma ve beyin-omurilik sıvısında (BOS) bu yolun inhibe edildiği gösterilmiştir. Üremide eritrositlerin transketolaz aktivitesi normalin altındadır fakat diyalitik tedaviyi takiben yükselir. Guanidosüksinik asit bunu artırma yönünde çalışır ki kronik üremide santral ve periferik sinir sisteminin her ikisinde de altta yatan değişikliklerin bununla ilgili olduğu düşünülmüştür. İn vivo ve deneysel hayvan çalışmalarında diğer toksik metabolik bileşikler, üremide gözlenen karşılaştırılabilir klinik değişikliklerle ilişkili bulunmuştur. PTH, insülin, growth hormon, glukagon, tirotropin, prolaktin, LH gibi hormonların üremik hastalarda kan değerleri yükselir. Üremideki major hormonal bozukluk PTH değerindeki artmadır. Üremideki sinir sistemi komplikasyonlarının gelişiminde PTH'nın olası patofizyolojik rolü tartışmalı da olsa belirgindir. PTH'nın santral sinir sistemi üzerine olan etki mekanizmaları tam olarak anlaşılmasa bile normalde insan santral sinir sistemi üzerine olumlu etkileri vardır. Üremili hastalarda ve PTH'ya bağımlı hiperparatroidi de çeşitli dokularda kalsiyum birikimi bilinmeyen bir mekanizma ile tetiklenir. Nörotransmitter salınımı için kalsiyum esansiyel bir mediyatördür ve intraselüler metabolik ve enzimatik süreçlerde önemli bir role sahiptir. Beyin kalsiyumundaki değişme bu süreçlerdeki aksamaya yol açmakta ve serebral fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır (38, 65, 66, 68).

SOS'un tek taraflı olarak yüzeysel bipolar elektrotlar ile uyartılması ve yüzeysel/iğne elektrotlar ile orbikularis oküli kaslarından iki taraflı kayıtlanması sonrasında elde edilebilen polisinpaptik refleksi GKR olarak bilinir (2, 3). SOS'un uyartılması ile orbikularis oküli kaslarından elde edilen yanıtlar erken ipsilateral R1, geç bilateral R2 yanıtlarıdır (1-5). GKR'nin afferent arkını trigeminal sinirin duysal lifleri, efferent arkını ise fasiyal sinirin motor lifleri oluşturur (4-6). Klinik ve patolojik

çalışmalar, R1'in ponsa V. kranial sinirin ana duyusal çekirdeği üzerinden, R2'nin medulla oblongatada spinal çekirdek ve V. sinir üzerinden yayıldığını ileri sürmüştür (2,7-10).

R1 ve R2, özellikle R2 beyin sapında geniş bir nöral ağ organizasyonu içinde yer aldıklarından beyin sapı hastalıklarından sıklıkla etkilenirler. Başlıca etkilenme alanları fasiyal ve trigeminal sinir lezyonları ile pons ve bulbus tutuluşlarıdır (1, 4).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), periferik ve santral sinir sistemini hastalığın diğer sistemler üzerindeki olumsuz etkisinden daha sık olarak etkilemektedir (36-38). KBY'de periferik nöropati prevalansı, böbrek yetersizliğinin şiddet ve süresine bağlı olarak % 10 ile % 80 arasında değişmektedir (36,38-41). Üreminin, toksik etkileri bilinen metabolik komponentlerinin ve de dializ ile ilişkili metabolik değişikliklerin beyin ve beyin sapında bazı bölgelerde değişiklikler yaptığı bilinmektedir (26,36-38,42). GKR ile ilişkili çalışmalar yetersiz sayıdadır (26, 42, 46). Dolayısıyla KBY'nin santral etkilerinin net olarak gösterilebileceği bir yöntem olan GKR çalışmalarının sonuçlarının değerlendirilmesi ve karşılaştırılması tam olarak mümkün olmamaktadır.

Beyin sapı fonksiyonlarının elektro-fizyolojik olarak çalışıldığı yöntemlerden biri de GKR'dir. GKR ile MS gibi demyelinizan, DM gibi mikroanjiyopatik ve nöropatik değişikliklerin beyin sapını etkilediği bir dizi hastalıkta beyin sapı fonksiyonları ve bozuklukları araştırılmış ve ayırıcı tanıya önemli katkılar sağlanmıştır. GKR, periyodik diyaliz tedavisi alan hastalarda yetersiz çalışılmıştır (26, 42, 46). Bu çalışmalarda, beyin sapı hasarının klinik görünümü olmayan diyaliz tedavisi altındaki böbrek yetmezlikli hastalarda % 45 (26) , % 87 (46) ve %50 (42) gibi yüksek oranlarda GKR anormalliği tespit edilmiştir. Klinik trigeminal nöropati bulgusu olmayan hastalarda, fasiyal sinirin iki yanlı uyartılması ve iki taraflı orbikülaris okülü kayıtlamalarında R1 yanıtlarında gecikme saptanmış ve bunun subklinik trigeminal nöropati dolayısıyla olabileceği düşünülmüştür.

Yine bu kayıtlamalarda iki taraflı R1 yanıtlarında uzama, anormal R1 yanıtı ve yüksek amplitüt, anormal kontrilateral R2 yanıtları, anormal morfoloji de tespit edilmiştir. Tüm bu çalışmalar R1 ve R2 yanıtlarının kronik böbrek yetmezlikli hastalarda bozulduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca, aksonal periferik nöropati ile GKR anormalliği birlikteliği % 80 gibi yüksek oranda korelasyon göstermiştir (42). Bununla birlikte, subklinik düzeyde beyin sapı disfonksiyonu olan hastalarda daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak beyin sapı uyarılmış potansiyellerinde patolojik bulgular elde edilmiştir. Benzer bulgular optik yol ve duysal beyin sapı nükleusları gibi santral sinir sistemi bölümlerinin etkilenmesinde de elde edilmiştir (26). Olsen ve arkadaşlarının makalesinde sözedilen ve 1961'de yapılan geniş serili bir otopsi çalışmasında, KBY'li hastaların beyin sapı retiküler formasyonunda ve duysal nükleuslarda nöronal dejenerasyon saptanmıştır. Olsen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda ise böbrek yetmezlikli hastalarda kortikal beyin hücrelerinin ve subkortikal alanın özellikle de duysal beyinsapı nükleusları ve retiküler formasyonun diffüz bozukluğu tanımlanmıştır (78). Sural sinir rölatif refrakter periyodu ve BSUP'un I-II ve III-V komponentlerinin interpike latansları, görsel uyarılmış potansiyeller bu hastalarda etkilenmiş olarak gözlenmiştir (43, 79, 80).

Sonuç olarak, çalışmalar kronik böbrek yetmezliği ile subklinik beyin sapı disfonksiyonu arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Yapılan çalışmalarda diyaliz süresi ve GKR yanıt değişiklikleri arasında paralellik olduğunun saptanması beyin sapı disfonksiyonunun iki tip olabileceği hakkında yorumlara yol açmıştır: Beyin hücrelerinin bazı bölümleri içinde kalıcı strüktürel değişikliklere üreminin metabolik komponentlerinin toksik etkisi ve diyalizle düzelebilen geçici metabolik imbalans. Kalıcı hasarın, demyelinizan veya protoplazmik nekroz tipinde olabileceği, geçici hasarın ise nöropraksi şeklinde olup refleks arkındaki retiküler formasyonun ara nöronlarının hücresel

fonksiyonunun inhibisyonu ya da iletiminin stimülasyonu yoluyla olabileceğini düşündürmüştür (80).

4. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nefroloji kliniğinde takip edilen kronik böbrek yetmezliği tanısı almış 70 hasta alındı. Hastalar hemodiyaliz (n:35) ve periton diyalizi (n:35) almalarına göre 2 gruba ayrıldı. Hastaların 26'sı erkek 44'ü kadındı. Kronik böbrek yetmezlikli hastaların yaş ortalaması 45.24 ± 14.81 (18-76) idi. Hemodiyaliz grubunun yaş ortalaması 48.17 ± 14.80 (23-73), periton diyalizi grubunun yaş ortalaması 42.31 ± 14.44 (18-76) idi. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar nörolojik muayene ve elektro-fizyolojik incelemeler sonucunda polinöropati olan ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrıldı. Hemodiyaliz grubunda 6, periton diyaliz grubunda 7 hastada polinöropati mevcuttu. Polinöropati olan hastalardan 5'in de alt ekstremitelerde mikst, 3'ün de alt ekstremitelerde motor, 2'sin de alt ekstremitelerde sensoryel, 2'sin de hem alt hem üst ekstremitelerde mikst ve 1'in de alt ekstremitelerde mikst üst ekstremitelerde sensoryel nöropati saptandı. Ayrıca, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan ve nörolojik muayeneleri normal olan 70 kişi de normal sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Kontrol grubunun 19'u kadın 51'i erkekti. Kontrol grubunun yaş ortalaması 47.32 ± 8.11 (30-60) idi.

Hastalar ve kontrol grubuna yapılacak işlemler hakkında bilgi verildi. Çalışma, Nihon-Kohden Neuropack MEB-7102K EMG cihazı kullanılarak yapıldı. Polinöropati protokolu çalışmak için EMG ayarları; filtreler 20 Hz - 3 kHz aralığı, analiz zamanı 50 ms olarak ayarlandı. Kayıt elektrotu olarak Medtronic 901350401 kullanıldı. Daha sonra tüm çalışma grubunda Jun Kimura yöntemi ile göz kırpmaya refleksi protokolü çalışıldı. Göz

kırpma refleksi çalışmak için filtreler 20 Hz - 3 kHz, sensitivite 100 μ V/divizyon, stimulus süresi 0.2 ms olarak ayarlandı.

Elektromiyografi çalışması; ılık, ekstremitte ısısı 32 derece ve üzeri olacak şekilde sinir iletim hızının ölçümüne uygun olan bir ortamda yapıldı. Polinöropati OH'un tarif ettiği yöntemeye göre; bir üst ekstremitede medyan, ulnar sinir motor ve duyu iletimi ve posterior tibial, peroneal sinir motor iletimi ve her iki sural sinir duyu iletimi ölçülerek yapıldı. Anormallik en az 2 sinirde yavaşlamış hız veya amplitüt düşüklüğü ile tanımlandı. Göz kırpma refleksi çalışması; denek, ılık bir odada gözler hafif kapalı sırtüstü pozisyonda yatarak yapıldı. Elektrot yapıştırılacak bölgeler temizleyici jel ile lokal olarak temizlendikten sonra Jun Kimura yöntemine göre, aktif elektrot alt göz kapağı orta dış kısmına, referans elektrot ise dış kantusdan ortalama 4-5 cm geriye doğru yerleştirildi. Elektrotlar yerinden oynamaması için flaster ile yapıştırıldı. Toprak elektrot tek taraflı olarak üst ekstremiteye bağlandı (Şekil 9). Göz kırpma refleksi, her bir supraorbital sinirin uzandığı deri bölgesine (orbitanın üst 1/3 medyaline) stimulus olarak yüzeysel elektrik akımı verilerek çalışıldı. Tüm olgularda önce sol taraf, sonra sağ taraf uyarıldı ve her iki tarafa da eşit yoğunlukta elektrik akımı verildi. Gözler açık iken her bir taraf en az dört kez uyarıldı ve orbikularis oküli kaslarından oluşan refleks yanıtlar eş zamanlı olarak iki taraflı kayıt edildi. Tüm uyarılar spontan göz kapama dönemlerinin aralarına denk gelen zamanlarda uygulandı. Uyarılar arasındaki süre düzensiz olup her bir uyarı arasında 10-20 sn zaman bırakıldı. Bütün yanıtların latans değerleri uyarı artefaktından uyarılmış potansiyelin ilk defleksiyonuna kadar ölçüldü. Göz kırpma refleksi yanıtları, sol taraf ipsilateral R1 ve R2 yanıtları için LR1 ve LR2i, kontrlateral R2 yanıtı için LR2k olarak; sağ taraf için ipsilateral R1 ve R2 yanıtları için RR1 ve RR2i , kontrlateral R2 yanıtı için RR2k olarak kaydedildi.



Şekil 9 : Bir denekte göz kırpma refleksi çalışma yöntemi

4.1. İSTATİSTİKİ DEĞERLENDİRME

Elde edilen veriler hazırlanan formlara kaydedildikten sonra SPSS 13.0 versiyonu kullanılarak değerlendirmeye alındı. Polinöropatisi olan hemodiyaliz ve periton diyaliz hastaları ile polinöropatisi olmayan hemodiyaliz ve periton diyaliz hastalarının göz kırpma refleks yanıt verileri, kendi aralarında ve kontrol grubunun göz kırpma refleks yanıt verileri ile karşılaştırılırken Oneway Anova Tukey, Oneway Anova Tamhane testleri; polinöropatisi olan hemodiyaliz ve periton diyaliz hasta gruplarının göz kırpma refleks yanıt yüzdeleri ve polinöropatisi olmayan hemodiyaliz ve periton diyaliz hasta gruplarının göz kırpma refleks yanıt yüzdelerinin değerlendirilmesi için Pearson Chi-Square testleri,

tüm diyaliz hastaları ve kontrol grubunun göz kırpma refleks yanıtlarının karşılaştırılmasında t testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Bu çalışmaya toplam 70 hasta alındı. Hasta grubu 26 erkek ve 44 kadın hastadan oluştu. Hemodiyaliz grubunun yaş ortalaması 48.17 ± 14.80 (23-73) olarak, periton diyalizi grubunun yaş ortalaması 42.31 ± 14.44 (20-76) idi. Hastaların 26'sı erkek 44'ü kadındı. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar nörolojik muayene ve elektrofizyolojik incelemeler sonucunda polinöropati olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. Ayrıca herhangi bir sistemik hastalığı olmayan ve nörolojik muayeneleri normal olan 70 kişide normal sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Kontrol grubunun 19'u erkek 51'i kadındı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 47.32 ± 8.11 (30-60) idi (Tablo 4). Yaş açısından Oneway Anova testine göre gruplar arasında fark yoktu ($p > 0.05$). Hemodiyaliz hastalarının ortalama kronik böbrek yetmezliği süresi 5.2 ± 3.7 yıl olarak, periton diyaliz hastalarının ortalama kronik böbrek yetmezliği süresi 6.69 ± 3.8 yıl olarak tespit edildi. Hemodiyaliz hastalarının diyalize girme süresi ortalama 4.25 ± 3.68 yıl, periton diyaliz hastalarının diyalize girme süresi ortalama 2.33 ± 1.28 yıl olarak tespit edildi (Tablo 5). Kronik böbrek yetmezliği süreleri ve diyalize girme süreleri arasında Oneway Anova testine göre fark yoktu ($p > 0.05$).

Tablo 4: Grupların yaş ortalamaları

	n	YAŞ (±SD)
KG	70	47.32 ± 8.11
PD	35	42.31 ± 14.44
HD	35	48.17 ± 14.80

KG : Kontrol Grubu

PD : Periton Diyalizi

HD : Hemodiyaliz

Tablo 5: Kronik böbrek yetmezliği ve diyalize girme süre ortalamaları

	KBY SÜRE (±SD)	DİALİZ SÜRE (±SD)
PD	5.20 ± 3.7	2.33 ± 1.28
HD	6.69 ± 3.86	4.25 ± 3.68

KG : Kontrol Grubu

PD : Periton Diyalizi

HD : Hemodiyaliz

KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği

SD : Standart Deviasyon

Göz kırpma refleksi yanıt ortalamaları; kontrol grubu, polinöropati saptanmayan hemodiyaliz, polinöropati saptanan hemodiyaliz, polinöropati saptanmayan periton diyaliz, polinöropati saptanan periton diyaliz grubu için Tablo 6'da gösterildiği gibi tespit edildi.

Tablo 6: Gruplar için bilateral R1, R2i, R2k yanıt ortalamaları

	KG	HD PNP (-)	HD PNP (+)	PD PNP (-)	PD PNP (+)
LR1 (±SD)	10.54 ± 1.21	9.92 ± 2.95	14.50 ± 0.14	10.29 ± 2.31	10.32 ± 1.78
LR2i (±SD)	31.85 ± 3.79	36.88 ± 5.27	43.40 ± 3.30	34.86 ± 4.21	33.71 ± 4.40
LR2k (±SD)	33.70 ± 4.21	37.61 ± 5.41	48.24 ± 7.38	37.72 ± 4.86	36.42 ± 4.29
RR1 (±SD)	10.41 ± 1.43	11.00 ± 3.29	15.20 ± 0.56	10.78 ± 2.43	11.40 ± 3.50
RR2i (±SD)	31.61 ± 3.03	36.50 ± 4.90	44.56 ± 3.19	35.93 ± 3.50	33.62 ± 2.81
RR3k (±SD)	32.83 ± 3.92	37.17 ± 6.21	44.13 ± 3.85	35.84 ± 5.09	33.52 ± 2.62

KG: Kontrol Grubu

HD PNP (-) : Polinöropati saptanmayan hemodiyaliz gurubu

HD PNP (+) : Polinöropati saptanan hemodiyaliz gurubu

PD PNP (-) : Polinöropati saptanmayan periton diyaliz gurubu

PD PNP (+) : Polinöropati saptanan periton diyaliz gurubu

Tüm kronik böbrek yetmezlikli hastaların göz kırpma refleks yanıt ortalamaları ile kontrol grubunun göz kırpma refleks yanıt ortalamaları karşılaştırıldığında (Tablo7) (Şekil 10,11):

- Bilateral R1 yanıtları açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$).
- Bilateral R2 yanıtları kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0.05$).
- Bilateral R2k yanıtları kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0.05$).

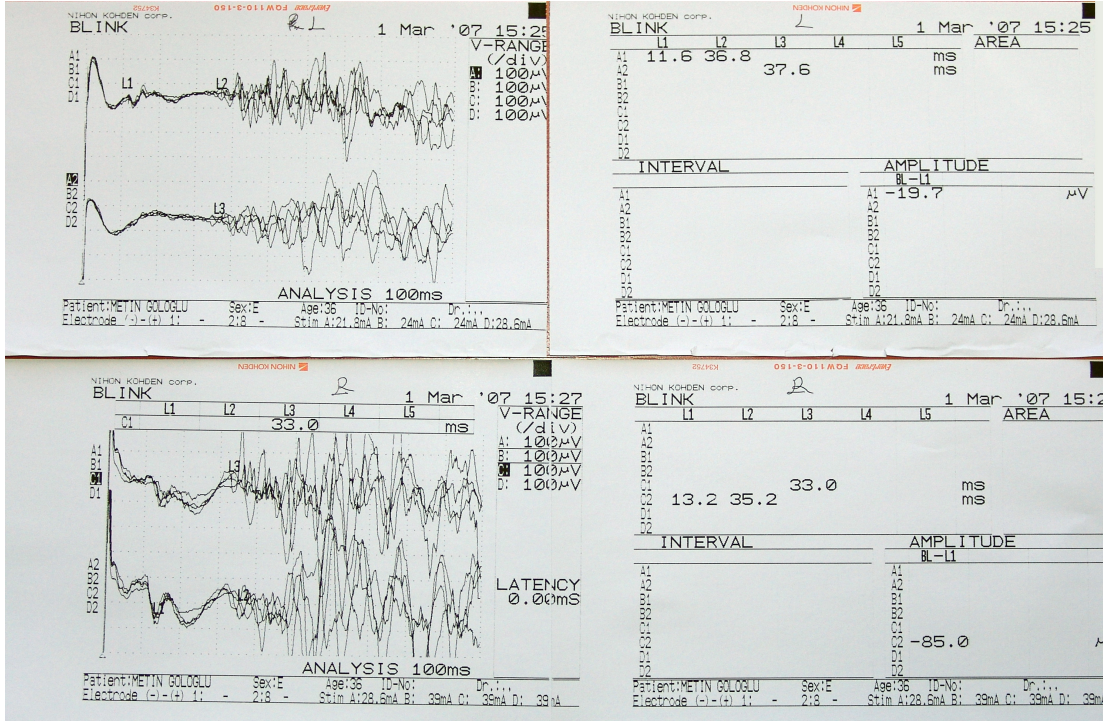
Tablo 7: KBY'li hastaların göz kırpma yanıt ortalamalarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

	LR1	LR2i	LR2k	RR1	RR2i	RR2k
KBY	10.31 ± 2.59	36.20 ± 5.11	38.32 ± 5.86	11.09 ± 2.90	36.56 ± 4.66	36.86 ± 5.79
KG	10.54 ± 1.21	31.85 ± 3.79	33.70 ± 4.21	10.41 ± 1.43	31.61 ± 3.03	32.83 ± 3.92
p	0.520	0.000	0.000	0.094	0.000	0.000

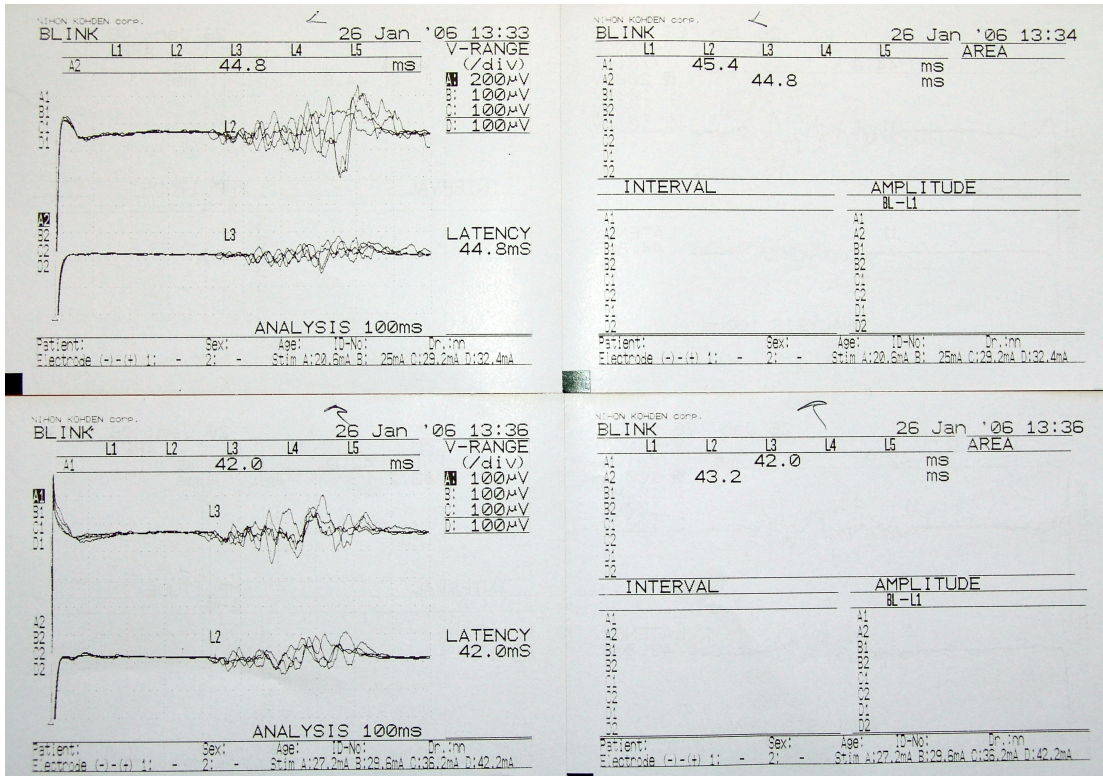
KBY : Kronik Böbrek yetmezliği

KG : Kontrol Grubu

Şekil 10 : Normal bir denekte göz kırpmaya refleksi yanıtları



Şekil 11 : Kronik böbrek yetmezliği olan bir olgunun göz kırpmaya refleksi yanıtları



Yapılan göz kırpma refleksi çalışmasında grupların ipsilateral R1, R2i ve kontrilateral R2k yanıt oranı şöyle belirlendi:

- a) Polinöropatisi olmayan hemodiyaliz hastalarının % 31'inde LR1 yanıtı, % 3.4'ünde LR2i yanıtı, % 6.9'unda LR2k yanıtı elde edilemedi. Yine bu hasta grubunun % 34.5'inde RR1 yanıtı, % 10.3'ünde RR2i yanıtı, % 6.9'unda RR2k yanıtı elde edilemedi.
- b) Polinöropatisi olan hemodiyaliz hastalarının % 66.7'sinde LR1 yanıtı, % 16.7'sinde LR2i yanıtı, % 16.7'sinde LR2k yanıtı elde edilemedi. Yine bu hasta grubunun % 66.7'sinde RR1 yanıtı, % 16.7'sinde RR2i yanıtı elde edilemezken , RR2k yanıtı tümünde elde edildi.
- c) Polinöropatisi olmayan periton diyalizi periton diyaliz hastalarının % 7.1'inde LR1 yanıtı elde edilemezken, % LR2i ve LR2k yanıtları tümünde elde edildi. Yine bu hasta grubunun, % 17.9'unda RR1 değeri elde edilemezken, RR2i ve RR2k yanıtları tümünde elde edildi.
- d) Polinöropatisi olan periton diyaliz hastalarının % 28.6'sında LR1 yanıtı elde edilemezken, LR2i ve LR2k yanıtları tümünde elde edildi. Yine bu hasta grubunun, % 57.1'inde RR1 yanıtı elde edilemezken, RR2i ve RR2k yanıtları tümünde elde edildi.

Polinöropati tespit edilmeyen periton diyaliz ve hemodiyaliz hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında;

- a) Polinöropatisi olmayan periton diyaliz hastalarının bilateral R1 yanıtları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark bulunamadı ($p>0.05$).
- b) Polinöropatisi olmayan hemodiyaliz hastalarının bilateral R1 yanıtları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark bulunamadı ($p>0.05$).

- c) Polinöropatisi olmayan periton diyaliz hastalarının bilateral R2i yanıtları kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0.05$).
- d) Polinöropatisi olmayan hemodiyaliz hastalarının bilateral R2i yanıtları kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0.05$).
- e) Polinöropatisi olmayan periton diyaliz hastalarının bilateral kontrlateral R2k yanıtları kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0.05$).
- f) Polinöropatisi olmayan hemodiyaliz hastalarının bilateral kontrlateral R2k yanıtları kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0.05$).

Polinöropati tespit edilen periton diyaliz ve hemodiyaliz hastaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında;

- a) Polinöropatisi olan periton diyaliz hastalarının bilateral R1 yanıtları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark bulunamadı ($p>0.05$).
- b) Polinöropatisi olan hemodiyaliz hastalarının bilateral R1 yanıtları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark bulunamadı ($p>0.05$).
- c) Polinöropatisi olan periton diyaliz hastalarının bilateral R2i yanıtları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark bulunamadı ($p>0.05$).
- d) Polinöropatisi olan hemodiyaliz hastalarının bilateral R2i yanıtları kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0.05$).
- e) Polinöropatisi olan periton diyaliz hastalarının bilateral kontrlateral R2k yanıtları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark bulunamadı ($p>0.05$).
- f) Polinöropatisi olan hemodiyaliz hastalarının bilateral kontrlateral R2k yanıtları kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0.05$).

Polinöropati tespit edilmeyen periton diyalizi ve hemodiyaliz hastaları kendi aralarında karşılaştırıldığında;

- a) Polinöropati tespit edilmeyen periton diyalizi hastalarının bilateral R1 yanıtları ile polinöropati tespit edilmeyen hemodiyaliz hastalarının bilateral R1 yanıtları karşılaştırıldığında fark bulunamadı ($p>0.05$).
- b) Polinöropati tespit edilmeyen periton diyalizi hastalarının bilateral R2i yanıtları ile polinöropati tespit edilmeyen hemodiyaliz hastalarının bilateral R2i yanıtları karşılaştırıldığında fark bulunamadı ($p>0.05$).
- c) Polinöropati tespit edilmeyen periton diyalizi hastalarının bilateral kontrateral R2k yanıtları ile polinöropati tespit edilmeyen hemodiyaliz hastalarının bilateral kontrateral R2k yanıtları karşılaştırıldığında fark bulunamadı ($p>0.05$).

Polinöropati tespit edilen periton diyaliz ve hemodiyaliz hastaları kendi aralarında karşılaştırıldığında;

- a) Polinöropati tespit edilen periton diyaliz hastalarının bilateral R1 yanıtları ile polinöropati tespit edilen hemodiyaliz hastalarının bilateral R1 yanıtları karşılaştırıldığında fark bulunamadı ($p>0.05$).
- b) Polinöropati tespit edilen hemodiyaliz hastalarının bilateral R2i yanıtları, polinöropati tespit edilen periton diyaliz hastalarının bilateral R2i yanıtlarına göre anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0.05$).
- c) Polinöropati tespit edilen hemodiyaliz hastalarının bilateral kontrateral R2k yanıtları, polinöropati tespit edilen periton diyaliz hastalarının bilateral kontrateral R2k yanıtlarına göre anlamlı derecede uzun bulundu ($p<0.05$).

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Üremi hem santral hem de periferik sinir sistemini etkileyebilir. Santral sinir sistemini etkileyerek üremik ensefalopatiye, periferik sinir sistemini etkileyerek de üremik nöropatiye yol açar. Üremik nöropati ilk kez 1863'de Kusmaul tarafından rapor edilmiştir. Periferik nöropati, kronik böbrek yetmezliği olan hastaların ~ % 70'inde ortaya çıkar. Üremik nöropati, glomerüler filtrasyon 12 ml/dk'nın altına düştüğü zaman gelişir. GFR, 12 ml/dk civarında olduğu zaman ise 'reversible' olup diyaliz veya böbrek transplantasyonu ile düzelir. Nöropatinin etyopatogenezinde birçok faktör rol oynar. Guanidin komponentleri, poliaminler, fenol deriveleri gibi toksinlerle transketolaz, piridoksal fosfat kinaz ve Na-K ATP az inhibisyonu olması nöropatiye neden olabilir. Yavaş diyaliz olan '300-2000 Da' ağırlığında nörotoksik moleküllerin birikimi de 'orta molekül hipotezi' olarak öne sürülmüş ve nöropati nedenleri arasında yer almıştır. Üremik nöropatide öncelikle geniş çaplı aksonlar tutulur, paranodal demyelinizasyon ve aksolemmadan myelin kılıfın ayrılması da bulunmuştur ancak bu primer aksonal hasara sekonder gelişir (76).

Üremik ensefalopati patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Serebral kortekste kalsiyum miktarı normal değerinin iki katıdır. Bu artış, CAMP etkisinden bağımsız olup PTH'da ki artışa bağlıdır. Köpeklerde deneysel akut veya kronik böbrek yetmezliği hem EEG hem de beyin kalsiyum anormallikleri paratiroidektomi ile önlenmiştir (81). Böbrek yetmezliği olan insan çalışmalarında da EEG ve psikolojik anormallikler paratiroidektomiden sonra düzelmiştir (82). Böbrek yetmezliğinde serebral oksijen tüketiminde azalma vardır. Hayvan modellerinde böbrek yetmezliğinde hem beyin hem de BOS'da γ aminobütirik asit (GABA) ve glisin yüksek bulunmuştur. Bu toksinler klor kanallarının nöral membranlarını bloke ederek nörotransmitter salınımını bozar. Metil guanidin de Na-K ATPaz aktivitesini inhibe eder. Guanidin komponenti yüksektir. Kronik

üremik ensefalopati de aliminyumda önemli rol oynar; bu metalin kaynağı diyet ve fosfat bağlayan ilaçlar olabilir (83). Beyin içine aliminyum transportu beyin kapiller endotel hücrelerinin luminal yüzeyindeki transferin reseptörleri vasıtasıyla olur. Beyin aliminyumu ilk önce β A1 prekürsör proteininin işlenmesini etkileyerek amiloidojenik β A1 proteininin ekstraselüler birikmesine neden olarak senil plaklar oluşturur. Ancak bu, Alzheimer'deki nörofibriler yumaklara benzemez. Sonuç olarak üremik ensefalopatinin de patofizyolojisi kompleks ve multifaktöriyeldir. Olsen, 1961'de üremik beyinde otopside sadece kortikal seviyede değil subkortikal seviyelerde de özellikle beyin sapı duyu nükleusunda ve retiküler formasyonda nöronal dejenerasyon olduğunu rapor etmiştir (78).

Blink refleks çalışmaları beyin sapı fonksiyonunu değerlendirmede oldukça değerlidir. Bugüne kadar kronik böbrek yetmezliğinde beyin sapı fonksiyonlarını değerlendiren sadece iki çalışma mevcuttur. Stamboulis ve arkadaşları 53 böbrek yetmezliği olgusunu değerlendirmiş ve 24'ünde (%45.2'sinde) anormal refleks olduğunu belirtmişler; bunların 21'inde (%35.6) R2 anormalliği ve yalnızca 3'ünde (%5.6) R1 anormalliği bulmuşlardır. Bu hastalar nöropati yönünden değerlendirilmemişlerdir (26). Resende ve arkadaşları da kronik böbrek yetmezliği bulunan 20 hastada yaptıkları göz kırpma refleks çalışmasında % 50 oranında göz kırpma refleks anormalliği olduğunu rapor etmişlerdir ve olguların % 80'inde aksonal periferal nöropati olduğunu belirtmişlerdir. Kronik böbrek yetmezlikli bu olgularda hem R1 hem de R2 refleks yanıtlarında uzama olduğu rapor edilirken subklinik beyin sapı disfonksiyonu olabileceği vurgulanmıştır (42).

Bizim çalışmamızda ise kronik böbrek yetmezliği olan olgular daha önceki çalışmalardan farklı olarak hemodiyaliz ve periton diyalizine girmelerine göre ikiye ayrılmış olup nöropati varlığı yönünden iki grup halinde değerlendirilmiştir. Çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği olan olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında R2i ve R2k latanslarında anlamlı derecede uzama bulunmuştur ($p<0.05$). Bu da daha önceki

çalışmalarda gösterildiği gibi kronik böbrek yetmezliğinde subklinik düzeyde beyin sapında etkilenme olduğunu destekler. Polinöropatisi olmayan hemodiyaliz hastaları polinöropatisi olmayan periton diyalizi hastaları ile karşılaştırıldığında R1 ve R2 değerlerinde fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Polinöropatisi olan hemodiyaliz hastaları ile polinöropatisi olan periton diyaliz hastaları ile karşılaştırıldığında da R1 değerleri korunmuş ($p>0.05$), R2 değerleri anlamlı derecede uzun bulunmuştur ($p<0.05$). Buna karşın polinöropatisi olmayan hemodiyaliz hastalarının %31'inde R1 elde edilemezken, polinöropatisi olan hemodiyaliz hastalarının % 66.7'sinde R1 değerleri elde edilememiştir. Polinöropatisi olmayan periton diyaliz hastalarının % 7.1'inde R1 elde edilemezken, polinöropati olan periton diyaliz hastalarının % 28.6'sında R1 elde edilememiştir. Sonuç olarak ister hemodiyalize ister periton diyalizine girsin polinöropati olan gurupta R1 komponenti R2 değerleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda elde edilememiştir. Bu bulgularda göz kırpma refleksinin R1 komponentinin eksteroseptif, orta çaplı myelinli A-beta lifleri ile taşındığını, R2 komponentinin ise nosiseptif, ince myelinli A-delta lifleri ile taşındığını destekler (54). Dolayısıyla bizim çalışmamızda polinöropati olmayan kronik böbrek yetmezliği hastalarında R1'in kısmen korunmuş olması şaşırtıcı değerdir.

R1 refleks arkının santral yerleşimi ponsta ana trigeminal nkleustur. Oligosinaptik bir refleks olup sinapsları sırasıyla Gasser gangliyonu, trigeminal esas duyuşal nükleus ve fasiyal nkleustur (84, 85). Göz kırpma refleksinin R2 komponenti ise multisinaptiktir. R2'den sorumlu impulslar doğrudan fasiyal çekirdeğe ulaşmazlar, pons ve bulbusun dorsolateralinde ki spinal trigeminal traktus içinde seyrederek trigeminal spinalis nükleusta lokalize olmuş ikinci nörona ulaşırlar. Burada hem ipsilateral hem de kontrilateral olarak yukarı yükselirler. İmpulslar kaudal medüller bölgede orta hattı geçmiş durumdadır. Trigeminaşfiyal bağlantıları lateral tegmental alan uzerinden yukarı ilerler, spinal trigeminal çekirdeğin lateralinde seyreder ve sonra ipsilateral ve kontrilateral fasiyal

çekirdeğe ulaşırlar. Bu multisinaptik yol, trigeminal spinal nükleusun mediyalinde uzanarak retiküler formasyonun lateral propriobulber sisteminden oluşur (86).

Bizim çalışmamızda polinöropati tespit edilen hemodiyaliz hastalarında R2 yanıtları, polinöropati tespit edilen periton diyaliz hastalarına göre anlamlı derecede uzun bulunmuştur ($p<0.05$). R1 yanıtları etkilenmemiştir. Bilateral gecikmiş R2i ve R2k yanıtları beyin sapı retiküler formasyonunda subklinik disfonksiyon olduğunu destekler.

Ekstra-aksiyal lezyonlarda R2, R1'e göre daha az duyarlıdır, fakat intra-aksiyal lezyonlarda R2 anormalliği kısa latanslı cevaplar kadar siktir, R2 daha komplekstir ve medullanın kaudaline kadar yayılır (87). Dolayısıyla kronik böbrek yetmezliği olan tüm hastalarda R1'in korunmuş olup R2'lerin uzamış bulunması kronik böbrek yetmezliğinde subklinik düzeyde ekstra-aksiyal etkilenmeden çok, intra-aksiyal etkilenmenin olduğunu gösterir.

Periton diyalizine giren polinöropatisi olan hastalar kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında R1 , R2i, R2k değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Hemodiyalize giren polinöropatisi olan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında R1 değerleri korunmuş, buna karşın R2i, R2k değerlerinde anlamlı uzama bulunmuştur ($p<0.05$). Bu da hemodiyalize giren hastalarda intra-aksiyal subklinik etkilenmenin periton diyalizine göre daha yüksek oranda olduğunu gösterir.

Sonuç olarak, göz kırpma refleksi, kronik böbrek yetmezliğinde klinik olarak sessiz intra-aksiyal beyin sapı fonksiyonel anormalliklerini veya ekstra-aksiyal lezyonları değerlendirmede önemli bir yöntemdir.

7. ÖZET

Supraorbital sinirin tek taraflı olarak yüzeyel bipolar elektrotlar ile uyartılması ve yüzeyel elektrotlar ile orbikülaris oküli kaslarından iki taraflı kayıtlanması sonrasında elde edilebilen polisınaptik refleks Göz Kırpma Refleksi (GKR) olarak bilinir. SOS'un uyartılması ile orbikülaris oküli kaslarından elde edilen yanıtlar erken ipsilateral R1, geç bilateral R2 yanıtlarıdır. GKR'nin afferent arkını trigeminal sinirin duysal lifleri, efferent arkını ise fasiyal sinirin motor lifleri oluşturur. Klinik ve patolojik çalışmalar da, R1'in ponda V. kranial sinirin ana duysal çekirdeği üzerinden, R2'nin medulla oblangatada spinal çekirdek ve V. sinir üzerinden yayıldığını ileri sürmüştür. Bu yüzden beyin sapı fonksiyonunu değerlendirmede göz kırpma refleks çalışmaları uzun yıllardır kullanılmaktadır.

Kronik böbrek yetmezliği, periferik ve santral sinir sistemini, hastalığın diğer sistemler üzerindeki olumsuz etkisinden, daha sık olarak etkilemektedir. KBY'de periferik nöropati prevalansı, böbrek yetersizliğinin şiddet ve süresine bağlı olarak % 10 ile % 80 arasında değişmektedir. Üreminin, toksik etkileri bilinen metabolik komponentlerinin ve de dializ ile ilişkili metabolik değişikliklerin beyin ve beyin sapında bazı bölgelerde değişiklikler yaptığı bilinmektedir. Göz kırpma refleks çalışmaları kronik böbrek yetmezliğinde 1987'den beri santral sinir sistemi fonksiyonunu değerlendirmede kullanılmaktadır.

Bu çalışmada otuzbeş hemodiyaliz otuzbeş periton diyalizi hastasında; kronik böbrek yetmezliği, hemodiyaliz ve periton diyalizinin periferik ve santral sinir sistemi üzerine etkilerini araştırmak amacıyla polinöropati ve göz kırpma refleks ölçümleri yapılarak kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

KBY olan olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında R2i ve R2k yanıtlarında anlamlı derecede uzama bulunmuştur. Ayrıca, polinöropati tespit edilen hemodiyaliz

hastalarında R2 yanıtları, polinöropati tespit edilen periton diyaliz hastalarına göre anlamlı derecede uzun bulunmuştur. R1 yanıtları etkilenmemiştir. Ekstra-aksiyal lezyonlarda R2, R1'e göre daha az duyarlıdır, fakat intra-aksiyal lezyonlarda R2 anormalliği kısa latanslı cevaplar kadar sıktır, R2 daha komplekstir ve medullanın kaudaline kadar yayılır. Dolayısıyla kronik böbrek yetmezliği olan tüm hastalarda R1'in korunmuş olup R2'lerin uzamış bulunması kronik böbrek yetmezliğinde subklinik düzeyde ekstra-aksiyal etkilenmeden çok, intra-aksiyal etkilenmenin olduğunu gösterir. Polinöropatisi olan hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında R1 komponenti R2 değerleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda elde edilememiştir. Bu bulgular göz kırpma refleksinin R1 komponentinin eksteroseptif, orta çaplı myelinli A-beta lifleri ile taşındığını; R2 komponentinin ise nosiseptif, ince myelinli A-delta lifleri ile taşındığını destekler. Periton diyalizine giren polinöropatisi olan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında R1 , R2i, R2k değerleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hemodiyalize giren polinöropatisi olan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında R1 değerleri korunmuş, buna karşın R2i, R2k değerlerinde anlamlı uzama bulunmuştur. Bu da hemodiyalize giren hastalarda intra-aksiyal subklinik etkilenmenin periton diyalizine göre daha yüksek oranda olduğunu gösterir.

Sonuç olarak, göz kırpma refleksi, kronik böbrek yetmezliğinde klinik olarak sessiz intra-aksiyal beyin sapı fonksiyonel anormalliklerini veya ekstra-aksiyal lezyonları değerlendirmede önemli bir yöntemdir.

8. SUMMARY

The blink reflex is a polysynaptic reflex recorded bilaterally from orbicularis oculi muscles after stimulation of the supraorbital nerve unilaterally with surface electrodes. The reflex consists of two components; an early ipsilateral component R1 and the late component R2. The reflex arc of the blink reflex includes the afferents of the trigeminal nerve sensory branches and the efferents of the facial nerve motor branches. In clinical and pathological studies it was demonstrated that R1 is mediated via the main sensory nucleus of the trigeminal nerve in pons, while the R2 is mediated via the spinal trigeminal nucleus in medulla oblongata. For this reason, blink reflex has been widely used in the evaluation of brainstem functioning.

Peripheral and central nervous system is more frequently affected by chronic renal failure than other body systems. The prevalence of peripheral neuropathy in chronic renal failure ranges between 10-80 % correlated with the duration and degree of the renal pathology. The toxic metabolic components of uremia and metabolic changes resulted from dialysis are known to cause structural changes in some of the brain and brainstem regions. The blink reflex has been used to evaluate the central nervous system functioning in chronic renal failure since 1987.

In order to search possible central nervous system changes that may be resulted from periton dialysis, hemodialysis and chronic renal failure, blink reflex and nerve conduction studies were evaluated in 35 hemodialysis and 35 periton dialysis patients.

R2i and R2k responses were found to be significantly prolonged in chronic renal failure patients as compared to these of the control group. Also, R2 responses from hemodialysis patients in whom polyneuropathy was detected were significantly longer than those of the periton dialysis patients, while R1 responses were unaffected. For extraaxial lesions, R2 is less sensitive than R1 but in intraaxial lesions abnormality of R2 is as

frequent as short latency responses, the R2 being more complex and spreads to the caudal medulla. Hence, in chronic renal failure patients sparing of the R1 and prolongation of the R2 indicates a subclinical intraaxial involvement. In a higher percent of dialysis patients with polyneuropathy, the R1 component could not be elicited when compared with the R2 results. Results indicate that R1 component of the blink reflex is conveyed by exteroceptive, middle myelinated A beta fibers , while the R2 component is conveyed by nociceptive, small myelinated A delta fibers. Periton dialysis patients with polyneuropathy did not show any significant difference from controls with regard to the R1, R2i and R2k values. R1 values of the hemodialysis patients with polyneuropathy were found to be within normal range while R2i and R2k values of these patients were significantly prolonged when compared to controls; suggesting that intraaxial subclinical involvement is more frequently seen in this patient group.

In conclusion, the blink reflex appears to be a useful laboratory investigation tool to determine subtle intra and extra-axial brainstem involvement in patients with chronic renal failure.

9. KAYNAKLAR

1. Ertekin C. Göz kırpma refleksi. İn: Sentral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik. İzmir: Meta Matbaası; 2006. s: 550-59.
2. Oh JS. Reflex Tests. In: Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies. 2nd Edition, United States: Williams-Wilkins; 1993. p: 364-67.
3. Preston DC, Shapiro BE. Blink Reflex. In: Electromyography & Disorders Clinical-Electrophysiologic Correlations. 2nd Edition, United States: Elsevier; 2005. p: 59-65.
4. Kimura J. The Blink Reflex. In: Electrodiagnosis In Diseases Of Nerve and Muscle Principles and Practice. 3th Edition, United States: Oxford; 2001. p:409-39.
5. Kugelberg E. Facial Reflexes. Brain 1952; 75: 385-96.
6. Shahani BT, Young RR. Human Orbicularis Reflexes. Neurology 1972; 22: 149-54.
7. Kaplan PE, Kaplan C. Blink Reflex: review of methodology and its application to patients with stroke syndrome. Arch Phys Med Rehabil 1980; 61: 30-33.
8. Kimura J. Alteration of the orbicularis oculi reflex by pontine lesions: study in multiple sclerosis. Arch Neurol 1970; 22: 156-61.
9. Kimura J, Lyon LW. Orbicularis oculi reflex in the Wallenberg syndrome: alteration of the late reflex by lesions of the spinal tract and nucleus of the trigeminal nerve. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1972; 35: 228-33.
10. Ongerboer de Visser BW, Kuypers HCGM. Late blink refleksi changes in lateral medullary lesions: an electrophysiological and neuro-anatomical study of Wallenberg's syndrome. Brain 1978; 101: 285-94.
11. Kimura J, Rodnitzky RL, Van Allen MW. Reflex response of orbicularis oculi muscle to supraorbital nerve stimulation: study in normal subjects and peripheral facial palsies. Arch Neurol 1969; 21: 193-99.
12. Kimura J, Giron LT, Young SM. Electrophysiological study of Bell's palsy: electrically elicited blink reflex in assesment of prognosis. Arch Otolaryngol 1976; 102: 140-43.
13. Kimura J, Rodnitzky RL, Van Allen MW. Electrodiagnostic study of trigeminal nerve. Orbicularis oculi reflex and masseter reflex in trigeminal neuralgia, paratrigeminal syndrome, and other lesions of the trigeminal nerve. Neurology 1970; 20: 574-83.
14. Ongerboer de Visser BW, Goor C. Electromyographic and reflex study in idiopathic and symptomatic trigeminal neuralgias: Latency of the jaw and blink reflexes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1974; 37: 1225-30.
15. Auger RG. Hemifacial Spazm: Clinical and electrophysiologic observations. Neurology 1979; 29: 1261-72.

16. Kimura J, Rodnitsky RL, Okawara S. Electrophysiologic analysis of aberrant regeneration after facial nerve paralysis. *Neurology* 1975; 25: 989-93.
17. Kimura J, Lyon LW. Alteration of orbicularis oculi reflex by posterior fossa tumors. *J Neurosurg* 1973; 38: 10-16.
18. Ongerboer de Visser BW. Abnormal trigeminal reflex responses in brainstem lesions with emphasis on the efferent block of the late blink reflex. In: Kimura J, Shibasaki H, editors. *Recent Advances in Clinical Neurophysiology*. Amsterdam: Elsevier; 1996. p: 611-15
19. Valls-Sole J, Vila N, Obach V, Alvarez R, Gonzalez LE, Chamorro A. Brain stem reflexes in patients with Wallenberg's syndrome: Correlation with clinical and magnetic resonance imaging findings. *Muscle Nerve* 1996 ; 19: 1093-99.
20. Kimura J. Electrically elicited blink reflex in diagnosis of multiple sclerosis: review of 260 patients over a seven-year period. *Brain* 1975; 8: 413-26.
21. Khoshbin S, Hallett M. Multimodality evoked potentials and blink reflex in quiescent multiple sclerosis. *Neurology* 1981; 31: 138-44.
22. Eisen A, Danon J. The orbicularis oculi reflex in acoustic neuromas: A clinical and electrodiagnostic evaluation. *Neurology* 1974; 24: 306-11.
23. Kimura J. An Evaluation of the facial and trigeminal nerves in polyneuropathy: electrodiagnostic study in Charcot-Marie-Tooth disease, Guillain-Barre syndrome and diabetic neuropathy. *Neurology* 1971; 21: 745-52.
24. Cruccu G, Agostino R, Inghilleri M, Innocenti P, Romaniello A, Manfredi M. Mandibular nerve involvement in diabetic polyneuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1673-79.
25. Glocker FX, Rosler KM, Linden D, Heinen F, Hess CW, Lucking CH. Facial nerve dysfunction in hereditary motor and sensory neuropathy type I and III. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1201-08.
26. Stamboulis E, Scarpalezos S, Malliara-Loulakaki S, Voudiklari S, Koutra E. Blink reflex in patients submitted to chronic periodical hemodialysis. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1987; 27: 19-23.
27. Kaplan PE, Kaplan C. Blink reflex: review of methodology and Its application to patients with stroke syndromes. *Arch Phys Med Rehabil* 1980 ; 61(1): 30-33.
28. Kimura J. Effect of hemispherical lesions on the contralateral blink reflex. *Neurology* 1974 ; 24: 168.
29. Ongerboer de Visser BW. Corneal reflex latency in lesions of lower postcentral regional. *Neurology* 1981; 31: 701.
30. Sandyk R. The blink reflex in hydrocephalic infants and children. *S Afr Med J* 1982; 61: 17-18.

31. Raudino F. The blink reflex in cluster headache. *Headache* 1990; 30: 584-85.
32. Lancman ME, Cristiano E, Golimstok A, Granillo RJ. Effects of monotherapy and polytherapy on the blink reflex in epileptic patients. *Epilepsia* 1993; 34: 1085-88.
33. Sauron B, Bouche P, Cathala HP, Chain F, Castaigne P. Miller Fisher syndrome: clinical and electrophysiologic evidence of peripheral origin in 10 cases. *Neurology* 1984; 34: 953-56.
34. Mamoli B, Ludin HP. Electrophysiological investigation in a case of cephalic tetanus. *J Neurol* 1977; 214: 251-55.
35. Rossi B, Vignocchi G, Siciliano G, Risaliti R. Effect of anticholinergic agents on the excitability of the blink reflex in Meige syndrome. *Eur Neurol* 1989; 29: 281-83.
36. Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 810-21.
37. Teschan PE. Central and peripheral nervous system in uremia: an overview. *Contr Nephrol* 45: P:1-8.
38. De Deyn PP, Saxena VK, Abts H, Borggreve F, D'Hooge R, Marescau B, Crols R. Clinical and pathophysiological aspects of neurological complications in renal failure. *Acta Neurol Belg* 1992; 92: 191-206.
39. Victor M, Ropper AH. Principles of neurology. Çeviri editörü: Emre M. Sekizinci baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi; 2001. p: 1388-1413.
40. Rowland LP. Merritt's Neurology. 10th Edition, USA: LWW; 2000. p: 619-887.
41. Öge AE, Bahar SZ. Nöroloji, İstanbul Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2004. s: 619-21.
42. Resende LAL, Caramori JCT, Kimaid PAT, Baretta P. Blink reflex in end-stage-renal disease patients undergoing hemodialysis. *J Electromyog Kinesio* 2002; 12:159-63.
43. Komsuoglu SŞ, Mehta R, Jones LA, Harding GFA. Brainstem auditory evoked potentials in chronic renal failure ind maintenance hemodialysis. *Neurology* 1985; 35: 419-23.
44. Lowitzsch K, Göhring U, Hecking E, Köhler H. Refractory period, sensory conduction velocity and visual evoked potentials before and after hemodialysis. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1981; 44: 121-28.
45. Basile C, Miller JDR, Koles ZJ, Grace M, Ulan AR. The effect of dialysis on brain water and EEG in stable chronic uremia. *American J Kidney Disease* 1987; 9(6): 462-69.
46. Strenge H. The Blink reflex in chronic renal failure. *J Neurol* 1980; 222: 205-14.
47. Utkan K. Açıklamalı Tıp Terimleri Sözlüğü. Ankara: Nobel Tıp; 1991. s: 649.

48. Cramer HB, Kartush JM. Testing Facial Nerve Function. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; 24(3): 555-70.
49. Rushworth G. Observations on blink reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962; 25: 93-108.
50. Stephens WG. Korrelatif Nöroanatomi. Çeviri Editörü: Yıldırım M. İstanbul: Nobel Tıp; 2002. s: 110-15.
51. Peter D. Nörolojik Tanıda Lokalizasyon. Çeviri Editörü: Oğuz Y. Ankara: Palme; 2001. s:103-13.
52. Victor M, Ropper AH. Principles of neurology. Çeviri editörü: Emre M. Sekizinci baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi; 2001. s: 1446-56.
53. Kımura J. Conduction abnormalites of the facial and trigeminal nerves in polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1982; 5: 139.
54. Esteban AA. Neurophysiological approach to brainstem reflexes: Blink reflex. *Neurophysiol Clin* 1999; 29(1): 7-38.
55. Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, Koelman JHTM, Majoie CBL, Holstege G. The late blink reflex response abnormality due to lesion of the lateral tegment field. *Brain* 1997; 120: 1685-92.
56. Fisher MA, Shahani BT, Young RR. Assessing segmental excitability after acute rostral lesions. *Neurology* 1979; 29: 45.
57. Magladery JW, Teasdall RD. Corneal reflexes an electromyographic study in man. *Arch Neurol* 1961; 5:269-74.
58. Ross RT. Corneal reflex in hemisphere disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972; 35: 877-80.
59. Branwauld E, Fıacı SA, Kasper LD, Hauser LS, Longo LD, Jameson LJ. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri. Çeviri Editörü: İstanbul: Nobel Tıp; 2004. s: 1551-59.
60. İliçin G, Ünal S, Biberöğlu K, Akalın S, Süleymanlar G. Temel İç Hastalıkları Prensipleri. İstanbul: Güneş Kitabevi; 1996. s: 769-77.
61. Schrier WR. Nefroloji El Kitabı. Çeviri Editörü: Süleymanlar G. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2000. s: 155-67.
62. Türkiye’de Nefroloji-Dializ ve Transplantasyon Registry, 2000.
63. Sağlık Bakanlığı Diyaliz ve Transplantasyon Verileri, 2002.

64. İıkızler TA. Malnutrition, Inflammation And Atherosclerosis in ESRD Patients, TSN and ISN, Comgan Update In Nephrology Course, 2002.
65. Fraser CL, Arieff AI. Nervous system complications in uremia. *Ann Intern Med* 1988; 109(2): 143-53.
66. De Deyn PP, D'Hooge R, Van Bogaert PP, Marescau B. Endogenous guanidino compounds as uremic neurotoxins. *Kidney Int* 2001; 78: 77-83.
67. Smogorzewski MJ. Central nervous dysfunction in uremia. *Am J Kid Dis* 2001; 38(4): 122-28.
68. Arieff AI. Dialysis disequilibrium syndrome: current concepts on pathogenesis and prevention. *Kidney Int* 1994; 45: 629-38.
69. Ropper AH. Accelerated neuropathy of renal failure. *Arch Neurol* 1993; 50: 536-39.
70. Tattersall JE, Cramp M, Shannon M, Farrington K, Greenwood RN. Rapid high-flux dialysis can cure uremic peripheral neuropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7(6): 539-40.
71. Ligtenberg G, Blanketjin PJ, Boomsa F, Koomans HA. No change in autonomic function tests during uncomplicated hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 651-56.
72. Laaksonen S, Voipio-Pulkki LM, Erkinjuntti M, Asola M, Falck B. Does dialysis therapy improve autonomic and peripheral nervous system abnormalities in chronic uremia?. *J Int Med* 2000; 248: 21-26.
73. Danziger CH. Uremic neuropathy and treatment with renal transplantation. *ANNA J* 1989; 16(2): 67-70.
74. Karaca E, Cirit M, Ok E, Selçuki D, Başak K, Atabay G, Başçı A. Periferik nöropati tedavisinde renal transplantasyonun etkisi. *Türk Nefroloji ve Diyaliz Transplantasyon Dergisi* 1994; 3: 81-88.
75. Lazarus JM, Hakim RM. Medical aspects of hemodialysis. *The Kidney*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1991. p:2258.
76. Jennekens FGI. Neuropathies: Peripheral neuropathy in renal and hepatic insufficiency. In: Matthews WB, editors. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier; 1987. p: 355-64.
77. Tegner R, Lindholm B. Uremic polyneuropathy: different effects of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acta Med Scand* 1985; 218: 409-16.
78. Olsen S. The brain in uremia. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1961; 36: 156.

79. Cohen SN, Syndlko K, Rever B, Kraut J, Coburn J, Tourtollette N. Visual evoked potentials and long latency event-related potentials in chronic renal failure. *Neurology* 1983; 33: 1219-22.
80. Rizzo PA, Pierelli F, Pozzessere G, Verardi S, Casciani CU, Merecutti C. Pattern visual evoked potentials and brainstem auditory evoked responses in uremic patients. *Acta Neurol Belg* 1982; 2:72.
81. Guisado R, Arieff AI, Massry SG. Changes in the electroencephalogram in acute uremia: effects of parathyroid hormone and brain electrolytes. *Clin Invest* 1975; 55: 738-40.
82. Cogan MG, Covey CM, Arieff AI, Wisniewski A, Clark OH, Lazarowitz V, Leach W. Central nervous system manifestations of hyperparathyroidism. *Am J Med* 1978; 65: 963-70.
83. Kerr DN, Ward MK, Ellis HA, Simpson W, Parkinson IS. Aluminium intoxication in renal disease. *Ciba Found Symp* 1992; 169: 123-35.
84. Trontelj MA, Trontelj JV. Reflex arc of the first component of the human blink reflex: a single motoneuron study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978; 41(6): 538-47.
85. Tamai Y, Iwamoto M, Tsujimoto T. Pathway of the blink reflex in the brainstem of the cat: interneurons between the trigeminal nuclei and the facial nucleus. *Brain Res* 1986; 380: 19-25.
86. Holstege G, Van Ham JJ, Tan J. Afferent projections to the orbicularis oculi motoneuronal cell groups: an autoradiographic tracing study in the cat. *Brain Res* 1986; 374: 306-20.
87. Cruccu G, Ianetti GD, Marx JJ, Thoemke F, Truini A, Fitzek S, Galeotti F, Urban PP, Romaniello A, Stoeter P, Manfredi M, Hopf HC. Brainstem reflex circuits revisited. *Brain* 2005; 128: 286-394.

10. TEŞEKKÜR

Emek ve fedakarlık abidesi anne ve babama, kardeşlerime, desteksiz bırakmayan eşime ve oğullarıma teşekkür borçtan ötedir.

İhtisas süresi boyunca bilgi, görgü ve tecrübelerini esirgemeyen hocam Prof.Dr.Süleyman İLHAN başta olmak üzere Nöroloji kliniğinin tüm öğretim üyelerine, beraber çalıştığımız asistan arkadaşlarıma ve servisimizin tüm yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Tez çalışması boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren hocam Prof.Dr.Orhan DEMİR'e, desteğini hep hissettiğim Yrd.Doç.Dr.Figen GÜNEY'e, istatistik çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Prof.Dr.Sait Bodur'a, diyaliz poliklinik ve servisinin doktor ve yardımcı sağlık personellerine , EMG laboratuvarının değerli hemşiresine ayrıca teşekkür ederim.