T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

DİYABETİK HASTALARDA SPİNAL İNHİBİSYON MEKANİZMASINDA BOZULMA VE SPİNAL DİSİNHİBİSYONUN BELİRTECİ OLARAK H REFLEKSİNİN HIZ BAĞIMLI DEPRESYONUNUN (RDD) KULLANIMI

Dr. Esra Nur Kargın

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL- 2026

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

DİYABETİK HASTALARDA SPİNAL İNHİBİSYON MEKANİZMASINDA BOZULMA VE SPİNAL DİSİNHİBİSYONUN BELİRTECİ OLARAK H REFLEKSİNİN HIZ BAĞIMLI DEPRESYONUNUN (RDD) KULLANIMI

Dr. Esra Nur Kargın

Tez Danışmanı: DoçDr. Nevin Pazarcı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL- 2026

TEŞEKKÜR

Başta uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgisi, deneyimleri ve desteğiyle bana her zaman yol gösteren, akademik bakış açımı geliştirmemde büyük katkısı olan, hekimliğini örnek aldığım, öğrencisi olmaktan büyük gurur ve mutluluk duyduğum klinik şefimiz ve tez danışmanım sayın DOÇ. DR. NEVİN PAZARCI'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, mesleki gelişimime katkı sağlayan tüm uzman abla ve abilerime, yoğun ve zorlu asistanlık sürecini birlikte paylaştığım, desteklerini ve arkadaşlıklarını hissettiğim asistan arkadaşlarıma, yoğunluğun hiç azalmadığı servisimizin özverili hemşirelerine, personellerine, işleri kolaylaştıran tüm sekreterlerimize,

Her zaman yanımda olan, başarılarıma benden çok sevinen asistanlığın bana kattığı en büyük kazanç dostum DR. MERVE DENİZ ÖNAL'a, eşkıdem boşluğumu dolduran, mütemadiyen birbirimizi desteklediğimiz yol arkadaşım DR. TUĞBA ÖNDER'e, tez çalışmamın zorlu elektrofizyolojik kısmını büyük özverileriyle kolaylaştıran işinin ehli EMG teknikerlerimiz MELİSA TOPCU ve SONGÜL ALTAN'a,

Hayatım boyunca sevgi, destek ve emekleriyle yanımda olan aileme; başta varlığına şükrettiğim annem YILDIZ KARGIN'a, ilk öğretmenimiz kıymetli babam AHMET CEMAL KARGIN'a, hiç yalnız bırakmayan annelik, ablalık, arkadaşlık yapan ablalarım ŞULE AKGÜN ve SANİYE TOPÇU'ya, her gördüğünde okuduğum kitaplara şaşırmaktan bıkmayan abim KÜRŞAD KARGIN'a, kahrımı çeken, evin en küçüğü rolünü kendisinden zorla aldığım kardeşim BÜŞRA NUR KARGIN'a, motivasyon kaynağı yeğenlerim ŞEVVAL, ZEYNEP, HÜMEYRA, AZRA, ZEYD, BERA, MUSTAFA ve DİLA' ya, çocukluk arkadaşım, birlikte büyüdüğüm, birlikte doktor olduğum kuzenim FATMA YAZICIOĞLU'na ve kıymetli annesi yengem MÜNİRE ALMALI'ya sonsuz teşekkürlerimle.

Dr. Esra Nur Kargın

İstanbul/2026

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLO LİSTESİ iv
ŞEKİLLER LİSTESİ vi
GRAFİKLER LİSTESİ vii
KISALTMALAR viii
ÖZET x
ABSTRACT xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 2
2.1. HOFFMAN (H) REFLEKSİ 2
2.2. DİYABETES MELLİTUS (DM) HASTALIĞI VE DİYABETİK POLİNÖROPATİ (DPN) 5
2.3.DİYABETES MELLİTUS VE H-REFLEKSİ 11
2.4. H-REFLEKSİNİN HIZ BAĞIMLI DEPRESYONU (RATE-DEPENDENT DEPRESSION, RDD) 12
2.5. SPİNAL İNHİBİSYON 13
2.5.1. Presinaptik İnhibisyon ve RDD 14
2.5.2. Postsinaptik İnhibisyon 15
2.5.3. Spinal Disinhibisyon 16
2.6. DİYABETİK POLİNÖROPATİDE (DPN) RDD KULLANIMI 17
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER 20
3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE ETİK ONAY 20
3.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONU 20
3.2.1. Çalışmanın Dahil Etme Kriterleri 20
3.2.2. Çalışmanın Dışlama Kriterleri 20
3.3. KLİNİK DEĞERLENDİRME 21
3.3.1. Diyabet ve Nöropati Değerlendirmesi 21
3.3.2. Fiziksel Aktivite Değerlendirmesi 22
3.4. SİNİR İLETİM ÇALIŞMASI 23

3.4.1. H-Refleks Kayıt Yöntemi 24
3.4.2. RDD Protokolü 25
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 25
4. BULGULAR 27
4.1. KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ 27
4.2. ANTROPOMETRİK BULGULAR 28
4.3. LABORATUVAR BULGULARI 29
4.4. KLİNİK BULGULAR 30
4.4.1.Fiziksel Aktivite Bulguları 30
4.4.2.Diyabetik Nöropati Bulguları 31
4.5. RDD BULGULARI 34
4.6. AĞRILI VE AĞRISIZ DPN'DE RDD BULGULARI 37
5.TARTIŞMA VE SONUÇ 44
6. KAYNAKLAR 51

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. ADA 2025 Kriterlerine Göre Diyabetes Mellitus Tanı Ölçütleri..... 5
Tablo 2. Katılımcıların demografik özellikleri..... 28
Tablo 3. Katılımcıların antropometrik parametrelerinin grup bazlı karşılaştırılması 28
Tablo 4. Antropometrik parametreler açısından ikili grup karşılaştırılması 29
Tablo 5. Katılımcıların laboratuvar parametrelerinin grup bazlı karşılaştırılması 29
Tablo 6. Laboratuvar parametrelerinin ikili gruplar arasındaki alt analizi..... 30
Tablo 7. Ağrılı ve ağrısız diyabetik polinöropati gruplarında laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması 30
Tablo 8. Katılımcıların GPAQ skorlarının grup bazlı karşılaştırması..... 31
Tablo 9. Diyabetes mellitus grubunda EMG destekli DNP varlığına göre MNSI skorlarının karşılaştırılması 31
Tablo 10. Diyabetes mellitus grubunda EMG ile saptanan polinöropati tiplerine göre MNSI skorlarının karşılaştırılması 32
Tablo 11. Diyabetes mellitus grubunun EMG destekli DNP varlığı ve alt tiplerine göre MNSI skorlarının ikili alt grup karşılaştırılması 32
Tablo 12. MNSI parametrelerine ait ROC analizi sonuçları 33
Tablo 13. Diyabetes mellitus grubunda H-refleks varlığına göre MNSI skorlarının karşılaştırılması 33
Tablo 14. Diyabetes mellitus grubunda H-refleks varlığı ile EMG'de polinöropati saptanması arasındaki ilişki..... 34
Tablo 15. Sağlıklı, prediyabet ve DM gruplarında tüm frekanslardaki RDD değerlerinin karşılaştırılması 34
Tablo 16. Sağlıklı, prediyabet ve diyabetes mellitus gruplarında RDD 1-Hz değerlerinin karşılaştırılması 35
Tablo 17. Ağrılı ve ağrısız diyabetik polinöropati gruplarında RDD değerlerinin karşılaştırılması 37
Tablo 18. Ağrılı DPN, ağrısız DPN ve sağlıklı kontrol gruplarında RDD 1-Hz değerleri..... 39
Tablo 19. RDD 1Hz Parametresi için ROC Analizi ve Cut-off Değerleri 39

Tablo 20. Elektrofizyolojik olarak polinöropati saptanan diyabetik hastalarda RDD 1-Hz değerlerinin dağılımı..... 40
Tablo 21. RDD 1-Hz parametresi ile klinik ve laboratuvar değişkenler arasındaki korelasyon analizi..... 41
Tablo 22. Diyabetik hastalarda ağrı tedavisi kullanımına göre RDD 1-Hz değerlerinin karşılaştırılması..... 43
Tablo 23. Diyabetik hastalarda kullanılan ağrı tedavisi türüne göre RDD 1-Hz değerlerinin dağılımı ve karşılaştırılması..... 43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hoffmann refleksi (H-refleks) ve kas yanıtı (M-dalga) yolları 2
Şekil 2. H refleks döngüsü 3
Şekil 3. H refleksi elektrot yerleşimi 4
Şekil 4. Diyabetik nöropati patogenezi 6
Şekil 5. Spinal düzeyde ağrı mekanizması 9
Şekil 6. Nöropatik ağrı mekanizması 10
Şekil 7. Spinal inhibitör kontrol mekanizmaları 14
Şekil 8. Diyabetik nöropatide spinal disinhibisyon ve RDD bozulma mekanizması 16
Şekil 9. Diyabetik nöropatide RDD ve ağrı mekanizması 19
Şekil 10. Sağlıklı kontrol grubuna ait 1-Hz frekansta RDD çekim örneği 35
Şekil 11. DM grubuna ait 1-Hz frekansta RDD çekim örneği 36

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1. Katılımcıların gruplara göre dağılımı 27
Grafik 2. Gruplara göre RDD 1-Hz değerlerinin dağılımı 36
Grafik 3. Ağrılı ve ağrısız DPN grubunda 1-Hz frekansta alınan ortanca RDD değerleri 38
Grafik 4. Ağrılı ve ağrısız diyabetik polinöropatide RDD 1-Hz değerlerinin dağılımı 38
Grafik 5. Ağrılı ve ağrısız diyabetik polinöropati gruplarında HbA1c ile RDD 1-Hz değerleri arasındaki ilişki 42

KISALTMALAR

ADA : American Diabetes Association
AGE : Advanced Glycation End-products
APG : Açlık Plazma Glukozu
ATP : Adenozin Trifosfat
AUC : Area Under the Curve
BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor
BKAP : Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli
BMI : Body Mass Index
CCM : Corneal Confocal Microscopy
Cl^- : Klorür
DCCT : Diabetes Control and Complications Trial
DM : Diabetes Mellitus
DIOA : Dihydroindenyloxy Alkanoic Acid
DPN : Diyabetik Polinöropati
DSAP : Duysal Sinir Aksiyon Potansiyeli
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
DSPN : Duyusal Simetrik Polinöropati
GPAQ : Global Physical Activity Questionnaire
GABA : Gamma-Aminobutyric Acid
HbA1c : Hemoglobin A1c
H-refleksi : Hoffmann Refleksi
IDF : International Diabetes Federation
KCC2 : Potassium-Chloride Cotransporter 2
MET : Metabolic Equivalent of Task
MNSI : Michigan Neuropathy Screening Instrument
NADPH : Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NCS : Nerve Conduction Studies
NGSP : National Glycohemoglobin Standardization Program
NKCC1 : Sodium-Potassium-Chloride Cotransporter 1
OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi

PDN : Painful Diabetic Neuropathy

PKC : Protein Kinase C

RAGE : Receptor for Advanced Glycation End-products

RDD : Rate-Dependent Depression

ROC : Receiver-Operated Characteristic

ROS : Reactive Oxygen Species

SNRI : Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors

STZ : Streptozotocin

TrkB : Tropomyosin Receptor Kinase B

WHtR : Waist-to-Height Ratio

ÖZET

Amaç: Diyabetik polinöropatide santral disinhibisyonun patofizyolojik mekanizmada rolünün tespiti amaçlanmıştır. Bu amaçla hız bağımlı H-refleks depresyonu (RDD) yönteminin güvenilir bir elektrofizyolojik belirteç olarak uygunluğu değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 2023–2026 yılları arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Elektrofizyoloji Laboratuvarı'na sinir iletim incelemesi amacıyla başvuran toplam 304 katılımcı dahil edildi (177 diyabetes mellitus hastası, 127 kontrol). Katılımcıların demografik, antropometrik, klinik, laboratuvar ve elektrofizyolojik verileri kaydedildi. H-refleks kayıtları sol soleus kasından elde edildi. Tibial sinir 0.2–10 Hz frekans aralığında elektriksel olarak uyarıldı ve her frekansta 10 uyarı uygulandı. RDD, her bir H yanıtının ilk H dalgasına oranlanması (Hn/H1) ile hesaplandı. Diyabetik hastalar ağrılı ve ağrısız diyabetik polinöropati varlığına göre alt gruplara ayrılarak analiz edildi.

Bulgular: Gruplar arasında farklı frekanslarda elde edilen RDD değerleri karşılaştırıldığında, yalnızca 1-Hz stimülasyon frekansında elde edilen RDD parametresi açısından anlamlı farklılık saptandı. Post-hoc analizlerde bu farkın sağlıklı bireyler ile diyabetes mellitus grubu arasındaki farklılıktan kaynaklandığı belirlendi. Diğer stimülasyon frekanslarında anlamlı fark izlenmedi. Ağrılı diyabetik polinöropati grubunda 1-Hz RDD değerlerinin ağrısız gruba göre anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı. Ağrılı ve ağrısız diyabetik polinöropati grupları arasında HbA1c, açlık kan şekeri ve tokluk kan şekeri düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Yaş, hastalık süresi, antropometrik ölçümler, klinik polinöropati skorlamaları, fiziksel aktivite düzeyi ve HbA1c ile RDD arasında ağrılı ve ağrısız gruplarda anlamlı korelasyon izlenmedi. H-refleksi elde edilemeyen hastalarda açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri ve HbA1c düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu görüldü. Receiver-operated characteristic (ROC) analizinde 1-Hz RDD parametresi için eğri altında kalan alan (Area Under the Curve, AUC) 0,783 olarak bulundu. RDD cut-off değeri %30 için yüksek spesifite

gösterirken, cut-off değeri %35 için daha dengeli sensitivite ve spesifite gösterdi. Sonuçta 1-Hz frekansta RDD'nin ağrılı diyabetik polinöropati ayrımında anlamlı tanısal performans gösterdiği saptandı.

Sonuç: Bu çalışma diyabetik polinöropatide spinal disinhibisyonun önemli bir patofizyolojik mekanizma olduğunu ve RDD'nin bu süreci yansıtan güvenilir bir elektrofizyolojik biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. Özellikle 1-Hz frekansta elde edilen RDD parametresinin ağrılı diyabetik polinöropatiyi ayırt etmede anlamlı olması, bu parametrenin klinik kullanım potansiyelini desteklemektedir. RDD ölçümünün gelecekte nöropatik ağrının erken tanınması, fenotipik sınıflandırılması ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılabilecek objektif bir araç olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Diyabetik Polinöropati, H-Refleks, Hız Bağımlı Depresyon, Nöropatik Ağrı, Spinal Disinhibisyon

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to investigate the role of central disinhibition in the pathophysiology of diabetic polyneuropathy. For this purpose, the suitability of rate-dependent depression (RDD) of the H-reflex as a reliable electrophysiological biomarker was evaluated.

Materials and Methods: A total of 304 participants who were admitted to the Electrophysiology Laboratory of Ümraniye Training and Research Hospital for nerve conduction studies between 2023 and 2026 were included in the study (177 patients with diabetes mellitus and 127 controls). Demographic, anthropometric, clinical, laboratory, and electrophysiological data of the participants were recorded. H-reflex recordings were obtained from the left soleus muscle. The tibial nerve was electrically stimulated at frequencies ranging from 0.2 to 10 Hz, and 10 consecutive stimuli were delivered at each frequency. RDD was calculated by normalizing each H-response to the first H-wave (Hn/H1). Diabetic patients were further analyzed according to the presence of painful or painless diabetic polyneuropathy.

Results: Comparison of RDD values obtained at different stimulation frequencies revealed a statistically significant difference only in the RDD parameter obtained at the 1-Hz stimulation frequency. Post-hoc analyses demonstrated that this difference was mainly attributable to the difference between healthy controls and patients with diabetes mellitus. No significant differences were observed at other stimulation frequencies. Patients with painful diabetic polyneuropathy had significantly lower 1-Hz RDD values compared to the painless group. No significant differences were found between painful and painless diabetic polyneuropathy groups regarding HbA1c, fasting blood glucose, and postprandial blood glucose levels. No significant correlations were observed between RDD and age, duration of illness, anthropometric measurements, clinical polyneuropathy scores, physical activity level, or HbA1c in either painful or painless groups. Patients in whom the H-reflex could not be obtained had significantly higher fasting blood glucose, postprandial blood glucose, and HbA1c levels. Receiver operating characteristic (ROC) analysis demonstrated an

area under the curve (AUC) value of 0.783 for the 1-Hz RDD parameter. While an RDD cut-off value of 30% showed high specificity, a cut-off value of 35% demonstrated a more balanced sensitivity and specificity profile. Overall, 1-Hz RDD showed significant diagnostic performance in distinguishing painful diabetic polyneuropathy.

Conclusion: This study demonstrates that spinal disinhibition is an important pathophysiological mechanism in diabetic polyneuropathy and that RDD may serve as a reliable electrophysiological biomarker reflecting this process. In particular, the significant ability of the 1-Hz RDD parameter to distinguish painful diabetic polyneuropathy supports its potential clinical utility. RDD measurement may become an objective tool for the early recognition, phenotypic classification, and monitoring of treatment response in neuropathic pain in the future.

Keywords: Diabetic Polyneuropathy, H-Reflex, Neuropathic Pain, Rate-Dependent Depression, Spinal Disinhibition

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hoffmann (H) refleksinin hız bağımlı depresyonu (Rate-Dependent Depression, RDD), H-refleksinin belirli frekanslarda ardışık uyarımı ile elde edilen elektrofizyolojik bir parametre olup, spinal refleks arkının bütünlüğü ile spinal düzeydeki inhibitör mekanizmaların fonksiyonel durumunun değerlendirilmesinde kullanılan objektif bir yöntemdir (1).

Hız bağımlı depresyon başlangıçta hareket bozukluklarının incelenmesinde kullanılmış olmakla birlikte, daha sonraki çalışmalarda duyusal girdinin yüksek kortikal merkezlere ulaşmadan önce spinal düzeyde modüle edildiği ve spinal inhibitör mekanizmalardaki bozulmanın ağrı duyusunun üst merkezlere iletimini artırdığı gösterilmiştir (2). Bu bulgular, spinal düzeydeki inhibitör kontrol mekanizmalarının nöropatik ağrı patofizyolojisindeki önemli rolünü ortaya koymaktadır.

Spinal inhibitör mekanizmaların elektrofizyolojik yöntemlerle objektif olarak değerlendirilebilmesi, hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır. Özellikle deneysel diyabetik nöropati modellerinde, spinal disinhibisyonun nöropatik ağrı gelişiminde önemli bir rol oynadığı ve RDD'deki bozulmanın bu sürecin potansiyel bir biyobelirteci olabileceği öne sürülmektedir (3).

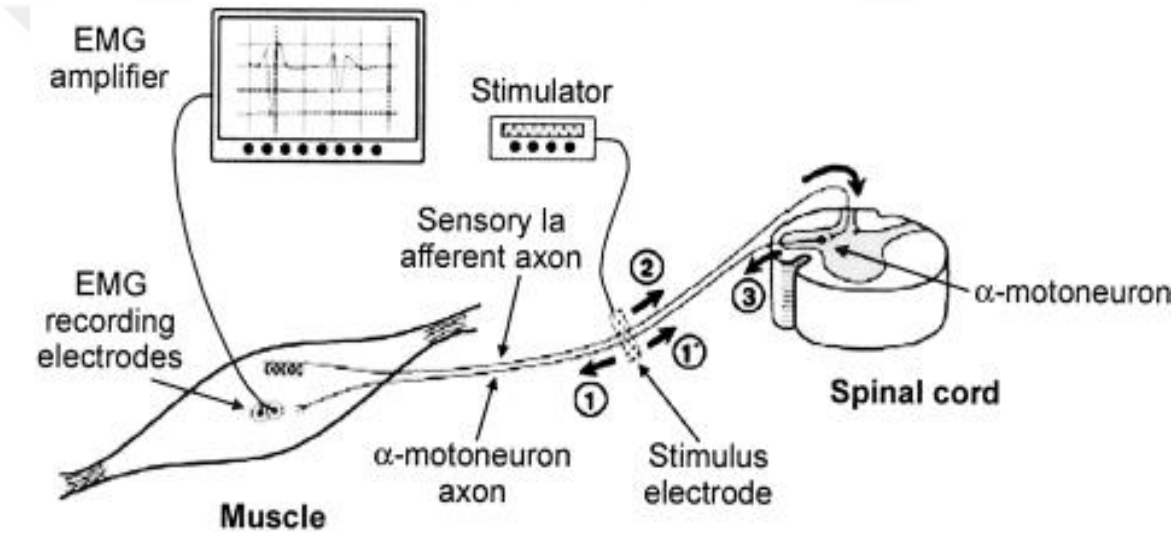
Bu bağlamda, RDD üzerine yapılacak klinik çalışmaların diyabetik nöropatide ağrı patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayabileceği ve tanı ile tedavi süreçlerinde yeni yaklaşımların geliştirilmesine olanak sunabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, diyabetes mellitus hastalarında spinal disinhibisyonun elektrofizyolojik bir göstergesi olarak H-refleks hız bağımlı depresyonunun değerlendirilmesi ve RDD parametresinin sağlıklı bireyler ile diyabetik hastalar arasındaki farklılıklarının ortaya konulmasıdır. Ayrıca, ağrılı ve ağrısız diyabetik polinöropati alt grupları arasında RDD farklılıklarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır

2.GENEL BİLGİLER

2.1. HOFFMAN (H) REFLEKSİ

Hoffman refleksi 1910 yılında Paul Hoffman tarafından tanımlanan ve onun adıyla anılan elektriksel olarak tetiklenen monosinaptik bir reflekstir (4). Periferik sinir elektriksel olarak uyarıldığında uyarı distale ilerleyerek hedef kası uyarır ve motor (M) dalgasını oluşturur. Verilen uyarı aynı zamanda proksimale duyusal afferent (Ia) lifler ile taşınarak arka kök ganglionu üzerinden spinal korda girer, ön boynuzdaki a-motor nöronlar ile sinaps yapar ve motor aksonlar ile hedef kasa geri döner.

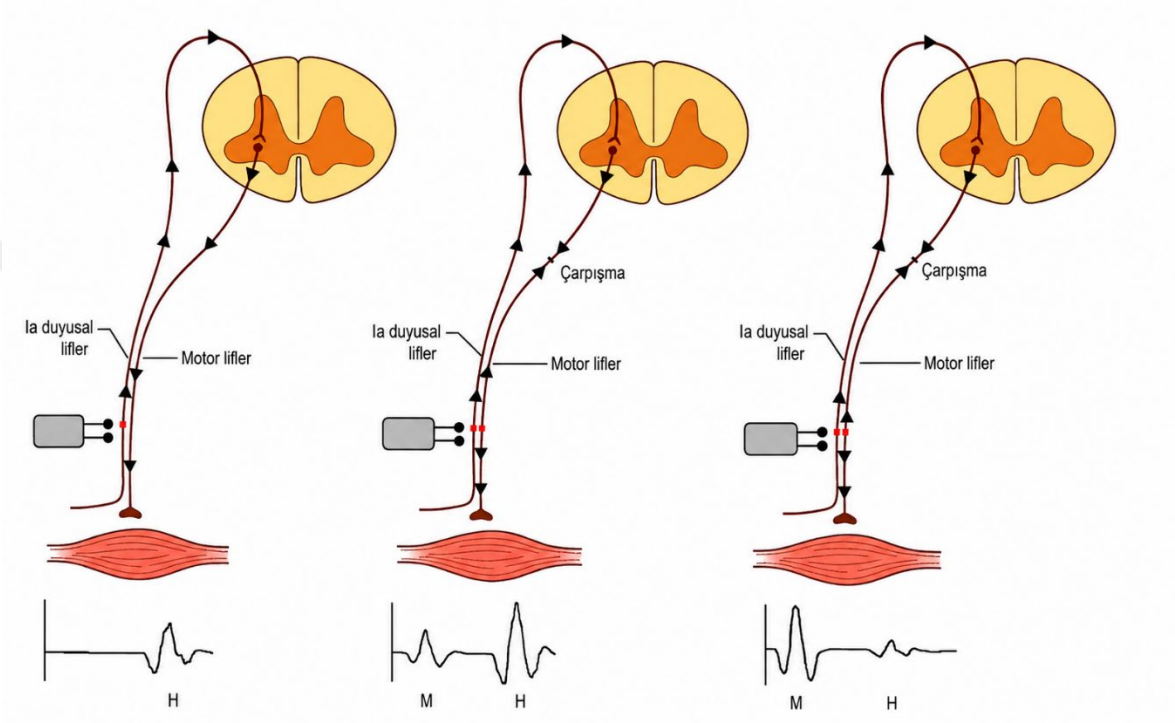


Şekil 1. Hoffmann refleksi (H-refleks) ve kas yanıtı (M-dalga) yolları (5).

M dalgası H dalgasına kıyasla daha kısa yol alımı nedeniyle daha erken ortaya çıkar. Uyarı şiddeti arttırıldıkça afferent liflerin düşük eşik ve geniş çapları nedeniyle daha düşük uyarı şiddeti submaksimal uyarı ile H dalgası oluşurken, M dalgası motor aksonların doğrudan elektriksel uyarımı ile daha yüksek uyarı şiddeti supramaksimal uyarı sonucu ortaya çıkar (1,6).

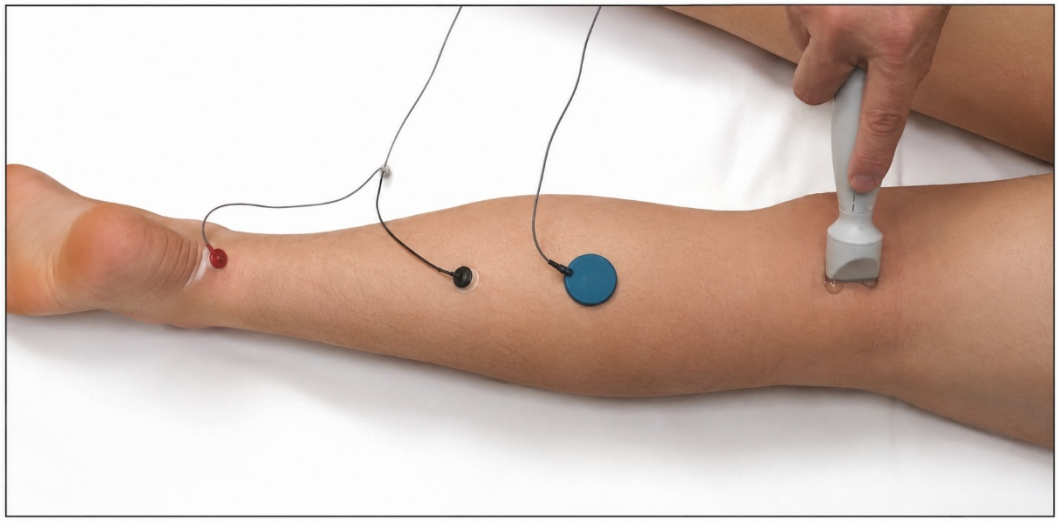
Motor liflerin aktivasyonu yalnızca distale doğru ortodromik ileti ile sınırlı değildir. Aynı zamanda motor nöron havuzuna doğru antidromik aksiyon potansiyelleri de oluşur. Bu antidromik potansiyeller, spinal korddan ortodromik olarak ilerleyen H-refleks iletimi ile aynı akson üzerinde çarpışarak refleks yanıtının amplitüdünde azalmaya yol açar. Supramaksimal stimülasyon düzeyinde motor liflerin

büyük çoğunluğu aktive edildiğinden, antidromik iletim belirgin hale gelir ve H-refleks sıklıkla tamamen kaybolur. Bu durumda elektromiyografik kayıtta M-yanıtının amplitüdü artarken H-refleksi yerini sıklıkla F-yanıtına bırakır. Bu fenomen, H-refleks amplitüdündeki azalmanın temel mekanizmalarından birinin aksonal çarpışma (collision) olduğunu göstermektedir (7).



Şekil 2. H refleks döngüsü (8, s.47, Şekil 4.8).

H dalgasını bir diğer geç yanıt olan F dalgasından ayırmak önemlidir. F yanıtı periferik sinir uyarımının a-motor nöronlar ile proksimale taşınarak ön boynuz hücrelerine iletilmesi, küçük bir ön boynuz hücre grubunun ateşlenmesi sonrası motor nöronlar ile tekrar kasa taşınması sonucu oluşur. Her uyarım ile farklı ön boynuz grubu ateşlendiği için her F yanıtının latansı, amplitüdü ve şekli farklıdır. Jabre (9), H refleksinin diğer geç yanıtlardan ayrımı için üç kriter sunmuştur: 1. M dalgası görülmeden veya küçük bir M dalgasından önce ortaya çıkmalıdır, 2. uyarımın yeri proksimale taşındıkça latans süresi kısalmalıdır, 3. uyarı şiddeti arttıkça H dalgasının amplitüdü azalmalıdır (10). H refleksi popliteal fossa üzerinde uyarı verilerek soleus kasından kaydedilir. Üst ekstremitede ise fleksör karpi radialis kasından kaydedilebilir fakat soleus kası kaydı kadar güvenilir değildir (11).



Şekil 3. H refleksi elektrot yerleşimi (8, s.47, Şekil 4.9).

H-refleksi, fizyolojik olarak tendon reflekslerinin elektriksel eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. Klinik muayenede değerlendirilen Aşil refleksi, gastroknemius–soleus kas iğciklerinin gerilmesi sonucu Ia afferent liflerin aktive olması ve bu afferentlerin spinal kordda α-motor nöronlarla monosinaptik bağlantı kurması yoluyla oluşur (12). Benzer şekilde H-refleksi, periferik sinirin düşük şiddette elektriksel uyarımı ile doğrudan Ia afferent liflerin aktive edilmesi sonucu ortaya çıkar ve yine α-motor nöron havuzunun yanıtını yansıtır. Her iki refleks de esas olarak monosinaptik refleks arkına dayanmakta ve spinal segmental düzeydeki eksitatör ve inhibitör mekanizmaların bütünlüğünü göstermektedir. Bununla birlikte H-refleksi, mekanik reseptör aktivasyonu yerine elektriksel stimülasyon ile elde edildiği için daha kontrollü ve kantitatif ölçüme olanak sağlar; bu nedenle spinal eksitabilite ve inhibitör kontrolün değerlendirilmesinde Aşil refleksine göre daha duyarlı bir elektrofizyolojik araç olarak kabul edilmektedir. Bu özellikleri nedeniyle H-refleksi, klinik nörofizyolojide tendon reflekslerinin objektif ve ölçülebilir bir karşılığı olarak kullanılmaktadır (7,12).

H-refleksi ve özellikle H-refleks hız bağımlı depresyonu, spinal segmental düzeyde presinaptik inhibisyonun değerlendirilmesinde kullanılan objektif bir yöntemdir. Bu özelliği ile spinal disinhibisyon mekanizmalarının araştırılmasında önemli bir elektrofizyolojik araç olarak kullanılmaktadır.

2.2. DİYABETES MELLİTUS (DM) HASTALIĞI VE DİYABETİK POLİNÖROPATİ (DPN)

Diyabetes mellitus (DM), insülin sekresyonunda yetersizlik, insülin direnci varlığı veya her ikisinin birlikte bulunması sonucu gelişen, kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır. DM tanısı, American Diyabetes Association (ADA) 2025 kriterlerine göre değerlendirilmektedir. Tanı ölçütleri Tablo 1'de özetlenmiştir (13).

Tablo 1. ADA 2025 Kriterlerine Göre Diyabetes Mellitus Tanı Ölçütleri

Tanı Testi	**Tanı Eşiği**	**Açıklama**
Açlık Plazma Glukozu (APG)	≥ 126 mg/dL (≥ 7,0 mmol/L)	En az 8 saatlik açlık sonrası ölçüm
75 g OGTT – 2. saat plazma glukozu	≥ 200 mg/dL (≥ 11,1 mmol/L)	75 g oral glukoz yüklemesinden 2 saat sonra
HbA1c	≥ %6,5 (≥ 48 mmol/mol)	NGSP sertifikalı, DCCT referanslı yöntem ile*
Rastgele plazma glukozu	≥ 200 mg/dL (≥ 11,1 mmol/L)	Klasik hiperglisemi semptomları veya hiperglisemik kriz varlığında

*NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program, DCCT: Diyabetes Control and Complications Trial

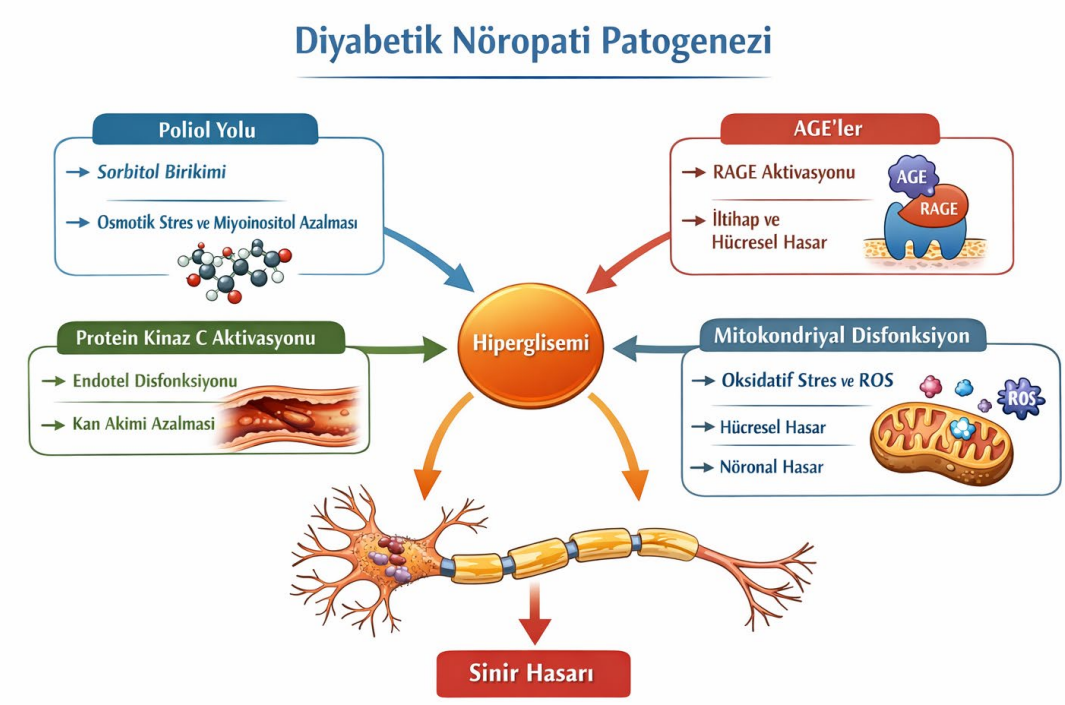
International Diyabetes Federation (IDF) verilerine göre diyabet prevalansı küresel ölçekte hızla artmaktadır. 2025 verilerine göre dünya genelinde yaklaşık 588,7 milyon erişkin diyabetlidir ve bu sayının 2050 yılında %45 artış ile 852,5 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (14). Diyabet prevalansındaki artış özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde daha belirgindir.

DM hastalığındaki uzun süreli hiperglisemi; karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozulmalara yol açarak; kardiyovasküler hastalıklar, retinopati, nefropati, diyabetik nöropati gibi mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişimine zemin hazırlamaktadır. Hiperglisemiye bağlı oksidatif stres artışı, ileri glikasyon son ürünleri (Advanced Glycation End-products, AGE) oluşumu, protein

kinaz C (PKC) aktivasyonu ve inflamatuar süreçler diyabetik komplikasyonların temel patofizyolojik mekanizmalarını oluşturmaktadır (15).

Diyabetik polinöropati diyabetin en sık görülen komplikasyonlarının başında gelmektedir ve diyabetli bireylerin yaklaşık %50'sini etkilemektedir (16). DM tanı kriterlerini henüz karşılamayan ancak karbonhidrat metabolizmasında bozukluk ile karakterize prediyabetik süreçte dahi mikrovasküler hasarın ve periferik nöropati bulgularının ortaya çıkabileceği bildirilmiştir (13,17).

Diyabetik nöropati patogenezi multifaktöriyel olup kesin mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak oksidatif stres, mitokondriyal disfonksiyon, mikrovasküler iskemi ve inflamatuar süreçlerin sinir hasarında belirleyici rol oynadığı kabul edilmektedir (18). Uzun süreli hiperglisemi, sinir dokusunda bir dizi metabolik yolun aktivasyonuna neden olarak hücresel hasarı artırır. Bu mekanizmalar arasında poliol yolu aktivasyonu, AGE'lerin birikimi, protein kinaz C aktivasyonu ve heksozamin yolunun artışı yer almaktadır (19,20).



Şekil 4. Diyabetik nöropati patogenezi (19,21). (Yazar tarafından bu kaynaklardan yararlanılarak oluşturulmuştur)

Poliol yolu aktivasyonu sonucunda glukoz, aldolaz redüktaz enzimi aracılığıyla sorbitole dönüştürülür. Sorbitolün hücre içinde birikmesi osmotik stres oluşturur ve miyoinositol düzeylerinin azalmasına yol açarak sinir iletimini olumsuz etkiler. Ayrıca bu süreç nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) tüketimini artırarak hücrelerin antioksidan savunma mekanizmalarını zayıflatır ve oksidatif stres oluşumuna katkıda bulunur (19). Hiperglisemi aynı zamanda AGE'lerin oluşumunu artırır. AGE'lerin sinir dokusunda ve vasküler yapılarda birikmesi protein fonksiyonlarını bozarak hücresel hasara yol açar. AGE'lerin reseptörleri olan ileri glikasyon son ürünleri reseptörü (Receptor for Advanced Glycation End-products, RAGE) ile etkileşimi sonucunda inflamatuar sitokinlerin üretimi artar ve oksidatif stres tetiklenir (20). Protein kinaz C aktivasyonu da diyabetik nöropati patogenezinde önemli bir rol oynar. PKC aktivasyonu, endotelyal fonksiyon bozukluğuna ve mikrovasküler kan akımının azalmasına neden olur. Bu durum periferik sinirlerde iskemiye ve sinir liflerinde yapısal bozulmalara yol açabilir (22). Bunun yanı sıra hiperglisemi, mitokondriyal elektron transport zincirinde reaktif oksijen türlerinin (Reactive Oxygen Species, ROS) üretimini artırarak oksidatif stres oluşumuna neden olur. Oksidatif stres, nöronal DNA, protein ve lipitlerde hasar oluşturarak sinir hücrelerinin fonksiyonlarını bozabilir ve diyabetik nöropati gelişimini hızlandırabilir (15).

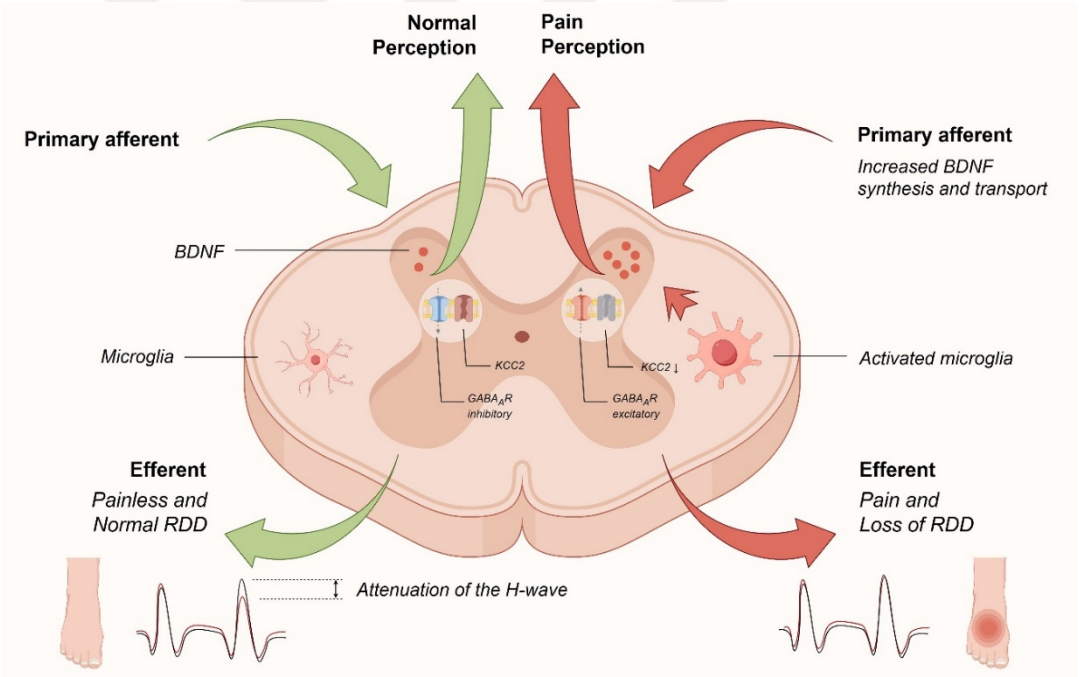
Diyabet, hem periferik hem de santral sinir sisteminde çeşitli yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açabilmektedir. Periferik düzeyde kronik hiperglisemi; özellikle distal akson segmentlerinde ilerleyici dejenerasyona neden olmakta ve bu süreç literatürde dying-back aksonapatisi olarak tanımlanmaktadır. Bu tabloda aksonun en distal kısmından başlayarak proksimale doğru ilerleyen aksonal kayıp ve buna eşlik eden segmental demiyelinizasyon görülmektedir. Miyelin kılıfının dejenerasyonu sonrasında schwann hücreleri proliferasyon göstererek hasarlı segmentlere göç etmekte ve aksonal rejenerasyonu desteklemek amacıyla beyin kaynaklı nörotrofik faktör (Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF) gibi nörotrofik mediyatörler salgılamaktadır (23). Bununla birlikte diyabetik ortamda devam eden metabolik stres, oksidatif hasar ve mikrovasküler yetersizlik nedeniyle rejeneratif süreç çoğu zaman yetersiz kalmakta ve progresif aksonal kayıp ile sonuçlanmaktadır.

Diyabetik polinöropati (DPN) duysal, motor, otonom sinirlerin yaygın, simetrik ve genellikle uzunluk bağımlı tutulumuyla karakterize bir süreçtir. Klinik olarak alt ekstremitelerde daha belirgin bulgu vererek kendini distal parestezi, yanma, ağrı ve ilerleyici his kaybı ile göstermektedir (24). Diyabetik nöropatinin en sık görülen alt tipi distal simetrik polinöropatidir (DSPN) ve tüm diyabetik nöropati olgularının yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır (25). Yapılan bir çalışmada Tip 2 DM'li 844 hasta incelenmiş, bu hastaların %35'inin tanının ilk yılında diyabetik sensorimotor polinöropati geliştirdiği bildirilmiştir (26). Bir diğer sistematik çalışmada da prediyabetlilerin yaklaşık %77'sinde periferik nöropati olabileceği belirtilmiş, bu durum hastalığın DM kriterlerini karşılamadığı evrede bile mikrovasküler komplikasyonlarının var olabileceğini göstermiştir (17).

Toronto Uluslararası Diyabetik Nöropati Konsensusu'na göre kesin DPN tanısı için klinik olarak en az bir nöropatik semptom veya bulgunun varlığına ek olarak elektrofizyolojik olarak kanıtlanmış objektif sinir iletim anormalliğinin gösterilmesi gereklidir (27). Sinir ileti çalışmaları esas olarak büyük miyelinli lif fonksiyonlarını değerlendirmektedir. Dokunma, vibrasyon, propriosepsiyon ve motor fonksiyon kaybı gibi büyük lif tutulumuna ait bulgular genellikle nöropatik sürecin daha ileri evrelerinde ortaya çıkmaktadır (28). Buna karşılık, elektrofizyolojik olarak değerlendiremediğimiz termal yanıt, ağrı, otonomik fonksiyonlarda rol alan miyelinsiz C veya ince miyelinli A-delta küçük sinir liflerinin daha erken dönemde etkilenebileceği düşünülmektedir (29). Prediyabetik veya diyabetik olup elektrofizyolojik olarak sinir iletim anormalliği olmayan hastalarda ortaya çıkan parestezi, yanma, ağrı gibi semptomlar ince sinir lifi nöropatisini akla getirmektedir. Elektrofizyolojik olarak ortaya konulamayan bu nöropatik süreç deri biyopsisi ile elde edilen intraepidermal sinir lifi yoğunluk ölçümleri ve korneal konfokal mikroskopi (Corneal Confocal Microscopy, CCM) ile tespit edilebilmektedir. Fakat bu tanısal yöntemlerin birçoğunun erişilebilirliğinin sınırlı olması erken tanı ve müdahaleyi zorlaştırmaktadır. Bu nedenle diyabetik nöropati değerlendirmesinde elektrofizyolojik incelemelerin yanı sıra klinik semptomlar, nörolojik muayene bulguları ve nöropati skorlamaları da önemli yer tutmaktadır.

Diyabetik nöropati çeşitli kliniklerle ortaya çıkabilir. En sık görülen formu ağrılı diyabetik nöropati (Painful Diabetic Neuropathy, PDN) şeklindedir ve nöropatik

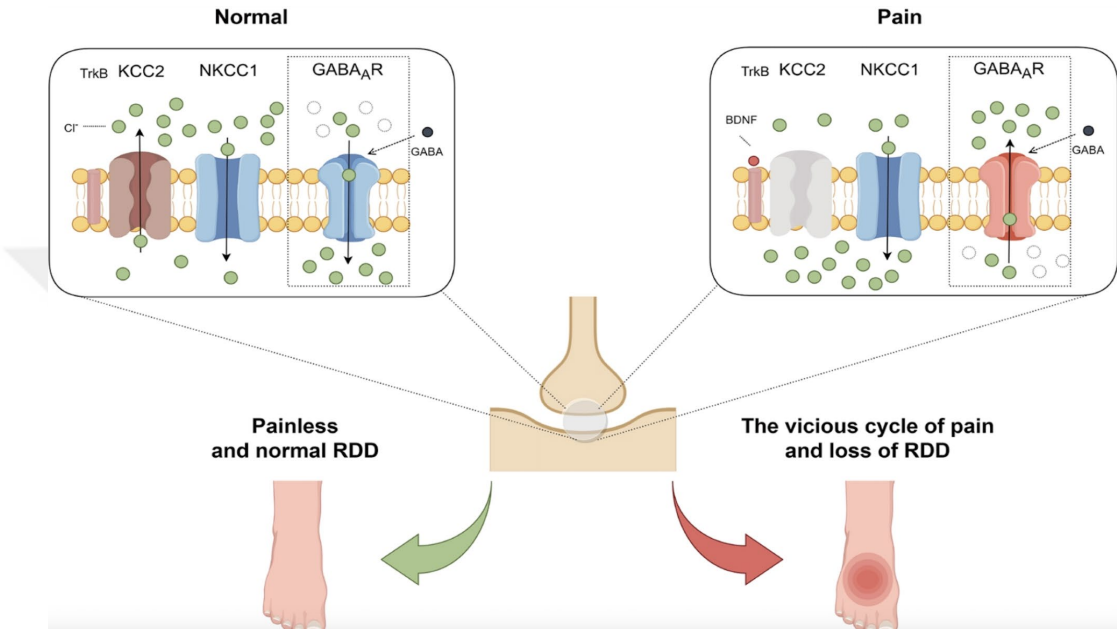
ağrının en sık nedenidir (30). PDN özellikle geceleri artan, simetrik, eldiven çorap tarzı yayılım gösteren, hafif karıncalanma hissinden, yanma, batma, bıçak saplanma, elektrik çarpma hissine kadar değişiklik gösteren formlarda gözlenebilmektedir. Ağrı bazen kendini giysi, çorap, çarşaf gibi dış uyaranla temas halinde akut kutanöz aşırı duyarlılık (allodini) ile de gösterebilmektedir (31). Nosiseptif duyulardan sorumlu lifler küçük miyelinsiz C lifleri ve büyük A-delta ince miyelinli liflerdir. Yüzeysel ağrı A-delta lifleri ile keskin veya batma hissi şeklinde hissedilirken, daha derin hissedilen yanma, kaşıntı, sızlama gibi hiperaljezi ve allodini eşlikli ağrılar C lifleri ile iletilir. PDN'de ağrının kökeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte ağrının, periferik sinir ve dorsal köklerin etkilenmesine bağlı periferik nöropatik mekanizmalar ile omurilik ve beyin düzeyindeki etkilenmeye bağlı merkezi ağrı yollarının anormal aktivasyonu sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (32).



Şekil 5. Spinal düzeyde ağrı mekanizması (10).

Nöropatik ağrı hem miyelinsiz C liflerinin doğrudan hasarlanması, hem de spinal seviyedeki Potasyum-Klorür Kotransporter-2 (Potassium-Chloride Cotransporter 2, KCC2) ilişkili patolojik sinyal iletimi ile bağlantılıdır (2). Merkezi sinir sistemindeki BDNF ve reseptörü Tropomyosin receptor kinase B (TrkB), KCC2 ve γ-aminobütirik asit (GABA) içeren nöronal gruplar ağrının santral komponentinden

sorumludur. Merkezi ağrı mekanizmasında BDNF artışı KCC2 pompa aktivitesinde bozulmaya neden olur. KCC2 miktarındaki azalma ile klorür (Cl^-) dengesi bozulur ve bu bozulma GABA-A reseptörüne bağlanan GABA'nın inhibitör özelliğini tersine çevirerek uyarıcı özellik kazanmasına ve artan GABA miktarı ile santral düzeyde nöropatik ağrıda kısır döngü oluşumuna neden olur (3).



Şekil 6. Nöropatik ağrı mekanizması (10).

Son çalışmalarda nöropatik ağrı ve H-refleks hız bağımlı depresyonunda bozulma korelasyonu gösterilmiş ve RDD'nin nöropatik ağrıyı belirlemede biyobelirteç olarak kullanımı önerilmiştir (33). Nöropatik ağrının erken tanınması için yapılan çalışmalarda dokunma allodinisi olan Tip-1 ve Tip-2 diyabetik sıçanlarda RDD'nin bozulduğu görülmüştür. GABA-A reseptör antagonisti bikukulinin normal sıçanlarda kullanımı RDD fenomenini ortadan kaldırırken, diyabetik ve allodinisi olan sıçanlarda azalmış RDD değerlerini kontrol seviyesine getirdiği ve allodiniyi azalttığı görülmüştür (34). Bu da GABA-A reseptör aktivitesinin diyabet kaynaklı nöropatik ağrının oluşumunda veya sürdürülmesinde rol oynadığını göstermektedir. Yapılan bir diğer çalışmada KCC2 inhibitörü dihidroindenil oksi alkanoik asit (dihydroindenyloxy alkanoic acid, DIOA) uygulanan normal sıçanlarda RDD bozulurken diyabetik sıçanlarda bikukulin etkisi gibi RDD fenomeninde düzelme ve allodinide azalmaya neden olmuştur (3). Sinir sisteminde KCC2 ekspresyonu BDNF ile negatif olarak

düzenlenir. BDNF'nin sekestrasyonunun diyabetik sıçanlarda RDD'yi geri kazandırdığı ve nöropatik ağrıyı hafiflettiği çalışmalarda yine gösterilmiştir (3).

Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, diyabetik polinöropatide ortaya çıkan nöropatik ağrının yalnızca periferik aksonal dejenerasyon ile açıklanamayacağı; spinal segmental inhibitör devrelerde gelişen fonksiyonel bozulmaların da klinik fenotipi belirlemede önemli rol oynayabileceği anlaşılmaktadır. Özellikle ağrılı ve ağrısız diyabetik nöropati alt grupları arasındaki farklılığın, periferik sinir hasarının derecesinden ziyade spinal disinhibisyon düzeyi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu bağlamda hız bağımlı depresyonun değerlendirilmesi, diyabetik polinöropatide spinal inhibitör kontrol kaybının objektif olarak ortaya konulmasını sağlayabilecek bir yöntem olarak önem kazanmaktadır. RDD'deki azalmanın, nöropatik ağrı varlığı ile ilişkili olup olmadığının belirlenmesi, diyabetik nöropatide ağrı fenotipinin patofizyolojik temellerinin aydınlatılmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

2.3. DİYABETES MELLİTUS VE H-REFLEKSİ

Diyabetes mellitus hastalarında H-refleksi, refleks arkının bütünlüğünü ve segmental inhibitör mekanizmaları değerlendirmede kullanılan bir elektrofizyolojik yöntemdir. Tip 2 diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda, H-refleks yokluğu ve latans uzaması sık görülmüş, bu bulgular subklinik periferik nöropatiyi ortaya koymuştur (35,36). Hayvan modellerinde de streptozotosin (STZ) ile indüklenen diyabetik sıçanlarda H-refleks amplitüdünde belirgin azalma gözlenmiş, bunun zamanla kısmen toparlanabildiği rapor edilmiştir (37). Özellikle ağrılı diyabetik nöropati olgularında RDD azalmakta veya kaybolmakta, bu da spinal presinaptik inhibitör kontrol mekanizmalarının bozulduğunu düşündürmektedir (33,38). H-refleks amplitüdü ve latansı, M-dalga ve F-dalga ile birlikte değerlendirildiğinde hem motor nöron havuzunun eksitabilitesi hem de segmental inhibitör mekanizmalar hakkında kantitatif bilgi sağlar. Bu bulgular, H-refleksinin hem klinik nöropati varlığının saptanmasında (35,36,37) hem de spinal disinhibisyonu ortaya koymada (33,38) objektif bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Böylece H-refleks, diyabetik nöropatide hem periferik hem de spinal patofizyolojiyi bütüncül bir şekilde değerlendiren önemli bir elektrofizyolojik parametre olarak kullanılabilmektedir.

Diyabetik nöropatide bildirilen RDD azalması, dorsal horn düzeyinde presinaptik inhibisyonun zayıfladığına işaret etmektedir. Bu durum GABAerjik internöron fonksiyonunda azalma, klor homeostazında değişiklikler ve inen inhibitör yolların etkinliğinde azalma ile ilişkili olabilir. Bu mekanizmalar, dorsal horn nöronlarında hipereksitabilite gelişimine ve santral sensitizasyona katkıda bulunabilir.

2.4. H-REFLEKSİNİN HIZ BAĞIMLI DEPRESYONU (RATE-DEPENDENT DEPRESSION, RDD)

H-refleksin hız bağımlı depresyonu, tekrarlayan elektriksel stimülasyon sırasında H-refleks amplitüdünde gözlenen progresif azalma olarak tanımlanmaktadır. RDD kavramı ilk olarak 1966 yılında Ishikawa ve ark. tarafından spinal refleks mekanizmalarını inceleyen elektrofizyolojik çalışmalarla ortaya çıkmıştır (39). Bu dönemde araştırmacılar, düşük frekanslı tekrarlayan tibial sinir uyarımları sırasında H-refleks amplitüdünde belirgin bir düşüş gözlemlemiş ve bunun spinal presinaptik inhibitör mekanizmalarla ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (40,41). Özellikle presinaptik GABAerjik inhibitör kontrol ve segmental motor nöron eksitabilitesi gibi faktörlerin RDD'yi belirlediği anlaşılmıştır. Ia afferent liflerin spinal korddaki terminallerinde bulunan GABA reseptörleri aracılığıyla gerçekleşen presinaptik inhibisyon, glutamat salınımını azaltarak α-motor nöron havuzunun eksitabilitesini sınırlar. Dorsal horn düzeyinde GABAerjik ve glisinerjik internöronların aktivasyonu, afferent terminalde nörotransmitter salınımını baskılayarak refleks yanıtının amplitüdünde azalmaya yol açar (41). Deneysel çalışmalarda GABA-A ve GABA-B reseptörlerinin farmakolojik olarak modülasyonunun RDD üzerinde belirgin etkiler oluşturduğu gösterilmiş, bu durum presinaptik inhibitör mekanizmaların RDD oluşumundaki rolünü desteklemiştir (42).

Spinal disinhibisyon durumlarında ise RDD'nin azaldığı veya kaybolduğu bildirilmiştir. Nöropatik ağrı modellerinde RDD azalmasının dorsal horn düzeyinde GABAerjik inhibitör fonksiyon kaybı, nöroinflamasyon ve klor homeostazının bozulması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (3). Özellikle KCC2 ekspresyonundaki azalma, GABA'nın inhibitör etkisinin zayıflamasına ve spinal hipereksitabiliteye katkıda bulunabilmektedir. Böylece RDD, yalnızca H-refleksi yanıtlarının bir özelliği değil, spinal inhibitör ve eksitatör mekanizmaların fonksiyonel bütünlüğünü

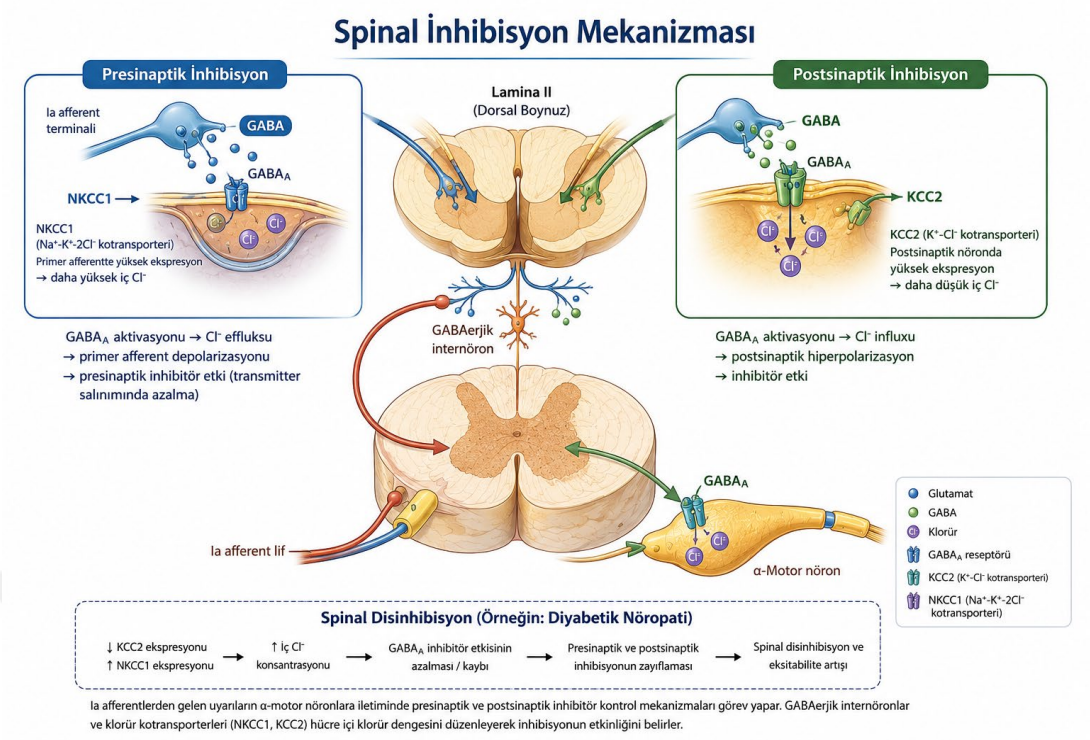
değerlendirmede kullanılan önemli elektrofizyolojik parametrelerden biri haline gelmiştir (3, 5). Günümüzde RDD, özellikle diyabetik ve diğer nöropatik ağrı modellerinde spinal disinhibisyonun objektif bir göstergesi olarak yaygın şekilde değerlendirilmektedir.

Yapılan klinik çalışmalarda ağrılı diyabetik nöropati olgularında RDD azalmasının daha belirgin olduğu gösterilmiş, bu bulgu spinal disinhibisyon ve santral sensitizasyon mekanizmalarının ağrı patofizyolojisindeki rolünü desteklemiştir (33,42). Bu veriler ışığında RDD ölçümü, diyabetik nöropatide yalnızca periferik akson hasarını değil, aynı zamanda spinal segmental inhibitör mekanizmaların bütünlüğünü de değerlendirebilen objektif ve kantitatif bir elektrofizyolojik parametre olarak önem kazanmaktadır.

2.5. SPİNAL İNHİBİSYON

Spinal kord dorsal hornu, periferik afferent sinyallerin merkezi sinir sistemine iletilmeden önce regüle edildiği temel entegrasyon merkezidir. Nosiseptif ve non-nosiseptif liflerden gelen afferent girişler spinal sinaptik düzeyde inhibisyon, modülasyon, kolaylaştırma gibi süreçlerle düzenlenmektedir. Spinal kordda ağrı modülasyonu ve refleks aktivitesinin düzenlenmesinde inhibitör internöronlar rol almaktadır. Bu inhibitör kontrol mekanizması başlıca GABA ve glisin aracılı sinaptik iletim ile sağlanır. Normal fizyolojik koşullarda bu inhibitör sistemler dorsal boynuz ve refleks arkı içerisinde nöronal eksitabiliteyi sınırlandırarak duyusal ve motor iletinin dengelenmesini sağlar. Bu mekanizma spinal inhibitör kontrol veya spinal inhibisyon olarak adlandırılmaktadır (41,43).

Spinal inhibisyonun en önemli fizyolojik görevlerinden biri nosiseptif iletinin düzenlenmesi ve refleks yanıtların aşırı aktivasyonunun engellenmesidir. Primer afferent liflerden gelen uyarılar spinal internöronlar aracılığıyla modifiye edilerek motor nöronlara iletilir. Bu süreçte presinaptik inhibisyon, postsinaptik inhibisyon ve rekürren inhibisyon gibi çeşitli inhibitör mekanizmalar görev alır. Bu mekanizmalar refleks aktivitesinin kontrol edilmesini sağlayarak motor sistemin stabilitesini korur (40,41).



Şekil 7. Spinal inhibitör kontrol mekanizmaları (2,12,41,44). *(Yazar tarafından bu kaynaklardan yararlanılarak oluşturulmuştur)*

Ia afferent lifleri ile α-motor nöronlar arasındaki refleks arkında presinaptik ve postsinaptik inhibisyon gösterilmektedir. GABAerjik internöronlar ve klorür ko-transporterleri (KCC2, NKCC1) bu süreçte rol oynamaktadır.

Spinal inhibisyon temelde daha çok GABAerjik internöronlar üzerinden, presinaptik ve postsinaptik düzeyde işleyen bir inhibitör sistemdir. Bu inhibitör kontrolün bozulması spinal disinhibisyona ve santral sensitizasyona yol açmaktadır (3,45). Spinal disinhibisyon çeşitli mekanizmalarla gelişebilir. Bunlar; GABAerjik internöron fonksiyon kaybı, GABA reseptör ekspresyonunda azalma, KCC2 disfonksiyonu, hücre içi klor homeostazının bozulması şeklindedir.

2.5.1. Presinaptik İnhibisyon ve RDD

Presinaptik inhibisyon, spinal inhibitör sistemin temel bileşenidir ve primer afferent liflerin terminal düzeyinde gerçekleşir. Öncelikle Ia afferent terminallerinde bulunan GABA-A ve GABA-B reseptörleri aktive olur. İnhibitör özellikteki bu reseptörlerden GABA-A klor kanalı işlevi gösterirken, GABA-B reseptörü G protein bağlı olup K dışarı, Ca içeri akışı şeklinde işleyiş gösterir (43,46). GABAerjik

reseptörlerin aktivasyonu ile voltaj bağımlı kalsiyum kanalları baskılanır, glutamat salınımı azalır. Sonuçta bu mekanizma ile α-motor nöronlara iletilen eksitatör postsinaptik potansiyeller sınırlanır ve refleks yanıtın amplitüdünde azalmaya neden olur. Bu presinaptik inhibitör kontrolün elektrofizyolojik yansıması RDD olarak kabul edilmektedir. Tekrarlayan stimülasyon sırasında H-refleks amplitüdünde meydana gelen progresif azalma, presinaptik inhibitör mekanizmaların fonksiyonel bütünlüğünü yansıtmaktadır (47,48).

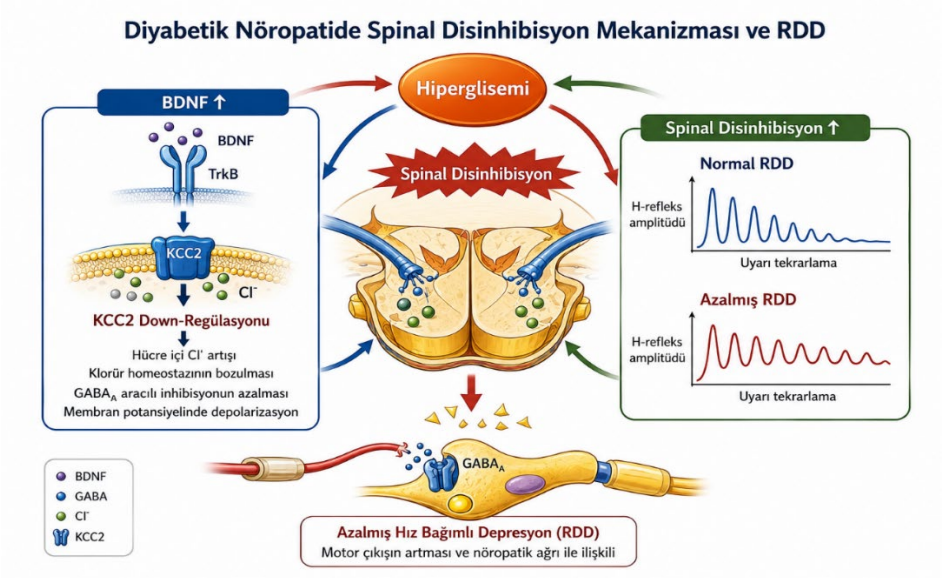
2.5.2. Postsinaptik İnhibisyon

Postsinaptik inhibitör mekanizmalar, dorsal horn projeksiyon nöronları ve α-motor nöronlar üzerinde hiperpolarizasyon oluşturarak nöronal eksitabiliteyi azaltır. Yapılan çalışmalarda Cl^- dengesinin membran uyarılabilirliğine katkısı dikkat çekicidir. Negatif yüklü bu iyonun nöronal hücreye girişi hiperpolarizasyona neden olurken çıkışı depolarizasyona neden olmaktadır (49). Bu nedenle dinlenme halindeki Cl^- dengesi nöronal eksitabilite için önemlidir. Dinlenme Cl^- dengesi, KCC2 aracılığıyla Cl^- iyonunun dışarı pompalanması ve sodyum-potasyum-klorür kotransporter 1 (Sodium-Potassium-Chloride Cotransporter 1, NKCC1) iyon kanalı ile Cl^- iyonunu içeri pompalaması şeklinde sağlanır. Birincil afferent lifler daha çok NKCC1 iyon kanalını eksprese eder, bu nedenle dinlenme durumunda daha yüksek bir iç Cl^- dengesi gösterirler. Spinal postsinaptik nöronlarda ise KCC2 iyon kanalı daha baskındır ve dinlenme durumunda daha düşük bir iç Cl^- dengesi gösterir (44). GABA-A reseptörünün temel işleyişi için bu Cl^- pompa aktivitelerinin dengesi gereklidir (50). GABA ile aktive olan postsinaptik GABA-A reseptörü konsantrasyon gradyanı boyunca Cl^- hareketini kolaylaştırır. Sonuçta bu akış hiperpolarizasyona ve postsinaptik inhibisyona yol açar (51). Bu süreçte hücre içi klor konsantrasyonunun düşük tutulması gereklidir ve bu denge KCC2 tarafından sağlanır. KCC2 ekspresyonundaki azalma, hücre içi klorür düzeyinin artmasına ve GABA'nın hiperpolarizan etkisini zayıflatarak paradoksal depolarizan etkinlik göstermesine yol açabilir. Bu durum spinal disinhibisyona ve santral sensitizasyona katkıda bulunmaktadır (33,45). RDD oluşumunda presinaptik inhibitör mekanizmalar temel rol oynamakla birlikte, homosinaptik depresyonun da katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (52). Homosinaptik depresyon, aynı sinapsın tekrarlayan uyarılar

sonucunda sinaptik etkinliğinin azalması ile karakterize olup, başlıca presinaptik nörotransmitter salınımında azalma ve vezikül tükenmesi ile ilişkilidir. Mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, bazı araştırmacılar bu sürecin presinaptik olarak düzenlendiğini öne sürerken, GABA reseptörlerinin postsinaptik katkısı da göz ardı edilmemektedir.

2.5.3. Spinal Disinhibisyon

Spinal disinhibisyon, spinal düzeyde inhibitör kontrolün kaybı veya zayıflaması durumudur. Disinhibisyon inhibitör internöron kaybı, reseptör disfonksiyonu veya klor homeostaz bozukluğu gibi çeşitli mekanizmalarla gelişebilir. Bu durum dorsal horn nöronlarında hipereksitabilite, uyarılma eşiğinde düşme ve geniş reseptif alan gelişimine yol açarak santral sensitizasyonu tetikler. Spinal inhibitör kontrolün bozulmasının elektrofizyolojik göstergelerinden biri, Hoffmann refleksinin hız bağımlı depresyonunda azalmadır. Normal koşullarda tekrarlayan stimülasyon sırasında H-refleks amplitüdünde progresif azalma görülürken, spinal disinhibisyon gelişen durumlarda GABAerjik kontrol zayıflar, presinaptik inhibisyon azalır, glutamat salınımı baskılanamaz ve sonuçta H-refleks depresyonu azalır veya kaybolur. Bu nedenle azalmış RDD, spinal disinhibisyonun elektrofizyolojik göstergesi olarak kabul edilmektedir (3,33).



Şekil 8. Diyabetik nöropatide spinal disinhibisyon ve RDD bozulma mekanizması (3,33,45). (Yazar tarafından bu kaynaklardan yararlanılarak oluşturulmuştur.)

Nöropatik ağrı durumlarında spinal inhibitör sistemlerde belirgin bozulmalar ortaya çıkmaktadır. Diyabetik nöropati gibi kronik nöropatik durumlarda GABAerjik inhibisyonun azalması ve spinal disinhibisyon gelişmesi önemli bir patofizyolojik mekanizma olarak kabul edilmektedir. Spinal disinhibisyon, inhibitör kontrolün azalması sonucu dorsal boynuz nöronlarının aşırı uyarılabilir hale gelmesine neden olur ve bu durum ağrı duyusunun artmasına katkıda bulunur (2,45). Deneysel diyabet modellerinde ve klinik çalışmalarda spinal disinhibisyonun nöropatik ağrı gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle diyabetik nöropati modellerinde GABAerjik inhibisyonun azalması, klorür kotransporter fonksiyon bozukluğu ve spinal internöron aktivitesindeki değişiklikler ağrı duyarlılığının artmasına neden olmaktadır (34,45).

Bu bulgular doğrultusunda spinal inhibitör mekanizmaların bozulması diyabetik nöropatiye bağlı gelişen nöropatik ağrının patogenezinde önemli rol oynamakta olup, H-refleks ve RDD ölçümleri spinal disinhibisyonun değerlendirilmesinde klinik ve deneysel çalışmalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır

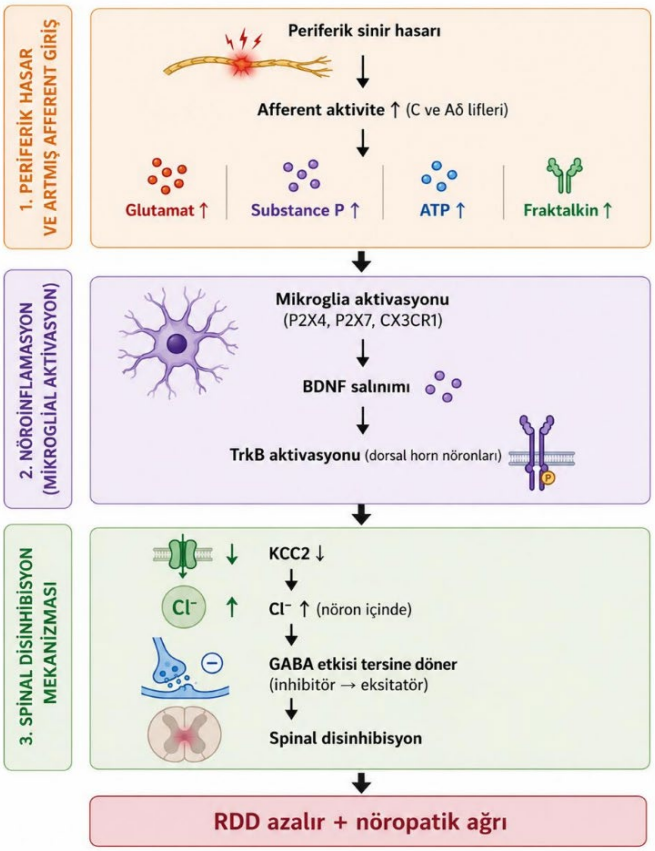
2.6. DİYABETİK POLİNÖROPATİDE (DPN) RDD KULLANIMI

Diyabetik nöropati uzun yıllar periferik aksonal hasar temelinde açıklanmış olsa da güncel deneysel ve klinik veriler, spinal düzeyde inhibitör kontrol mekanizmalarında da belirgin bozulmalar geliştiğini göstermektedir (3). Özellikle Tip 2 DM hastalarda H-refleks parametrelerinde, motor sinir iletim hızları henüz etkilenmeden değişiklikler saptanabildiği bildirilmiştir. Bu bulgu, H-refleks ölçümlerinin erken dönem nörofizyolojik değişikliklerin gösterilmesinde yardımcı olabileceğini düşündürmektedir (35,36,53).

RDD'deki bozulma; duyusal afferent girdi, spinal sinaptik düzenleme ve inhibitör internöron ağları düzeyinde gelişen disfonksiyonların bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (54). Diyabetin RDD mekanizmasını etkileyebileceği alanların başında spinal inhibitör sinaptik düzenleme gelmektedir. Streptozotosin ile oluşturulan deneysel diyabet modellerinde, ağrılı nöropatik davranış gösteren sıçanlarda RDD'nin belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (34). Bu modellerde spinal kordda KCC2 ekspresyonunun anlamlı derecede azaldığı, buna karşın NKCC1 ve GABA-A reseptör

düzeylerinde belirgin değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Polinöropatide gelişen aksonal hasar ektopik deşarjlara yol açar ve sürekli yüksek frekanslı afferent bir aktivite oluşur. C ve A delta lifleri aracılığıyla dorsal horna gelen sinyaller glutamatta, substance P'de artışa yol açar. Artan adenozin trifosfat (ATP) ve fraktalkin (CX3CL1) nöronları ve mikrogliaları aktive eder. Aktive olan mikroglialardan BDNF ve proinlamatuar sitokinler (IL-1beta, TNF-alfa) salgılanır. Hasar ve aşırı aktiviteye karşı adaptif cevap olarak salınan BDNF kronik durumda maladaptif duruma gelir. BDNF TrkB reseptörüne bağlanır. Bu bağlanma sonucunda KCC2 gen ekspresyonu azalır, KCC2 membran stabilitesi azalır ve internalizasyonu artar. Sonuç olarak Cl^- hücre dışına atılamaz, hücre içinde birikir. Aslında hasar sonrası GABA inhibisyonunu azaltarak iyileşmeyi ve plastisiteyi amaçlayan bu mekanizma kronik durumda patolojik bir sensitizasyona neden olur. GABA artık eksitatör hale gelir, spinal disinhibisyon olur ve RDD azalır (55). KCC2 antagonizması ile benzer RDD bozulmasının oluşturulabilmesi, bu mekanizmanın nedensel rolünü desteklemektedir (34). Takip eden çalışmalar, RDD bozulmasının STZ'nin doğrudan toksik etkisinden bağımsız olduğunu göstermiştir (45).

Diyabetik polinöropatili hastaların önemli bir bölümünde benzer derecede periferik sinir hasarı bulunmasına rağmen bazı hastalarda belirgin nöropatik ağrı gelişirken bazı hastalarda ağrı görülmemektedir. Bu durum, ağrılı ve ağrısız diyabetik nöropati fenotiplerinin farklı patofizyolojik mekanizmalarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (27). Özellikle spinal kord dorsal horn düzeyinde gelişen inhibitör kontrol kaybının, nöropatik ağrının ortaya çıkmasında kritik rol oynadığı ileri sürülmektedir (56). Klinik çalışmalarda özellikle ağrılı diyabetik nöropati olgularında RDD'nin anlamlı derecede azaldığı, buna karşılık ağrısız nöropatide nispeten korunmuş olduğu bildirilmiştir (3,33). Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, diyabetik polinöropatide ortaya çıkan nöropatik ağrının yalnızca periferik sinir hasarının derecesi ile açıklanamayacağı; spinal segmental inhibitör mekanizmaların fonksiyonel bütünlüğünün de ağrı fenotipinin belirlenmesinde önemli rol oynadığı anlaşılmaktadır. Bu nedenle H-refleks hız bağımlı depresyonunun değerlendirilmesi, diyabetik nöropatide spinal disinhibisyonun objektif olarak ortaya konulmasına olanak sağlayabilecek potansiyel bir biyobelirteç olarak önem kazanmaktadır (3,57,58).



Şekil 9. Diyabetik nöropatide RDD ve ağrı mekanizması (55) *(Yazar tarafından kaynaktan yararlanılarak oluşturulmuştur.)*

Literatürde RDD değerlendirmeleri genellikle 0,2–10 Hz aralığındaki tekrarlayan stimülasyon protokolleri ile gerçekleştirilmekte olup, özellikle 1–5 Hz aralığında presinaptik inhibitör mekanizmaların daha belirgin şekilde ortaya çıktığı bildirilmektedir. Çalışmamızda, spinal inhibitör kontrolün frekans bağımlı dinamiklerini daha ayrıntılı değerlendirebilmek amacıyla 0,2–10 Hz aralığında her frekansta 10 ardışık uyarı uygulanarak H-refleks yanıtları kaydedilmiştir. Toplam 304 katılımcıdan oluşan (177 diyabetik, 127 kontrol) geniş örneklem grubunda gerçekleştirilen bu elektrofizyolojik kayıtlar sayesinde, diyabetik bireylerde RDD paterninin yalnızca tek bir frekansta değil, geniş bir stimülasyon spektrumunda değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu yaklaşım, spinal segmental inhibitör mekanizmaların frekansa duyarlı özelliklerini ortaya koyarak diyabetik nöropatide olası spinal disinhibisyonun daha kapsamlı biçimde analiz edilmesine olanak sağlamaktadır.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE ETİK ONAY

Bu çalışma, diyabetes mellitus hastalarında spinal disinhibisyonun elektrofizyolojik göstergesi olarak H-refleks hız bağımlı depresyonunun değerlendirilmesini amaçlayan, kesitsel, karşılaştırmalı, klinik bir çalışmadır. Çalışma Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji ve Nöromusküler Hastalıklar Kliniğinde yürütülmüştür. Çalışma öncesinde Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır (Tarih: 15.01.2026, Karar No:487). Çalışmadaki tüm işlemler Helsinki Bildirgesi'nin güncellenmiş ilkelerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Bu çalışmaya 2023–2026 yılları arasında hastanemiz elektrofizyoloji laboratuvarına başvuran 177 diyabetes mellitus hastası ve yaş-cinsiyet açısından benzer özelliklere sahip 127 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 304 katılımcı dahil edildi.

3.2.1. Çalışmanın Dahil Etme Kriterleri

Çalışma her iki cinsiyetten, 18-70 yaş aralığında; Amerikan Diyabet Derneği tarafından belirlenen kriterlere uygun diyabetes mellitus tanısı olan hastalar ve sağlıklı, gönüllü, nörolojik yakınması olmayan, nörolojik muayenesi normal olan katılımcılar dahil edilerek yürütüldü.

3.2.2. Çalışmanın Dışlama Kriterleri

- 18 yaş altında veya 70 yaş üzerinde olmak,
- Demiyelinizan hastalık geçmişi olması,
- Diyabetik polinöropati dışında periferik sinir hastalıkları varlığı,
- Lumbosakral radikülopati varlığı,
- Venöz yetmezlik öyküsü olması,
- Alkolizm öyküsü,
- Madde kullanım öyküsü,

- Kemoterapi ve/veya radyoterapi öyküsü,
- Nörolojik defisit yapabilecek vitamin ve mineral eksiklik öyküsü,
- Nörolojik defisit yapabilecek toksin maruziyet öyküsü,
- Otoimmun ve metabolik hastalık öyküsü,
- Sinir sistemini etkileyecek ileri düzey tiroid fonksiyon bozukluğu, kardiyopulmoner, karaciğer, böbrek yetmezlik öyküsü,
- Gebelik durumu,
- Çalışmaya katılmak istenmemesi

Yukarıdaki dahil edilme ve dışlama kriterleri gözetilerek çalışma popülasyonu oluşturuldu.

3.3. KLİNİK DEĞERLENDİRME

Tüm katılımcıların yaş, cinsiyet ve klinik özgeçmişleri kaydedildi. Başvuru sırasında boy, kilo ve bel çevresi ölçümleri yapılarak vücut kitle indeksi (Body Mass Index, BMI) ve bel-boy oranı (Waist-to-Height Ratio, WHtR) hesaplandı. BMI sınıflandırması Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre yapıldı. Buna göre bireyler zayıf (<18,5 kg/m²), normal kilolu (18,5–24,9 kg/m²), fazla kilolu (25–29,9 kg/m²), 1. derece obez (30–34,9 kg/m²), 2. derece obez (35–39,9 kg/m²) ve 3. derece obez (≥40 kg/m²) şeklinde kategorik olarak sınıflandırıldı (59). WHtR değerleri literatürde tanımlanan kardiyometabolik risk sınıflamasına göre değerlendirildi. Buna göre WHtR <0,5 normal, 0,5–0,6 artmış risk ve ≥0,6 yüksek risk olarak kabul edildi ve kategorik olarak sınıflandırıldı (60). Katılımcıların kronik hastalık öyküsü, ilaç kullanımları, diyabet tanısı varlığı ve süresi sorgulandı. Tüm katılımcıların açlık ve tokluk kan şeker ölçümleri yapıldı. Diyabetes mellitus tanısı olan hastaların son üç aylık kan şekeri (HbA1c) değeri kaydedildi.

3.3.1. Diyabet ve Nöropati Değerlendirmesi

Katılımcılardan DM tanısı olan hasta grubunun ADA diyabet kriterlerine uygunluğu sorgulandı. Ayrıca DM tanısı olmayan fakat kan şekeri ölçümleri ve Hba1c değerlerine göre ADA prediyabet tanı kriterlerine uyan açlık kan şekeri 100 mg/dL ile 125 mg/dL arasında olan, herhangi bir zamandaki kan şekeri 140 mg/dL ile 199 mg/dL

arasında ölçülen, HbA1c değeri %5,7 ile 6,4 arasında izlenen katılımcılar prediyabetik grup olarak ayrıştırıldı (13).

Katılımcılarda diyabetik periferik nöropati varlığı yalnızca elektrofizyolojik bulgulara göre değil, klinik değerlendirme ve Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) kullanılarak değerlendirildi. MNSI, diyabetik nöropatiyi değerlendirmek amacıyla geliştirilmiş, klinik çalışmalarda sıklıkla tercih edilen bir tarama aracıdır. Ölçek iki bölümden oluşmakta olup hasta tarafından doldurulan semptom sorgulama anketi ve klinik muayene değerlendirmesi kısımlarını içermektedir. Semptom sorgulama bölümü olan A bölümünde alt ekstremitelerde görülen uyuşma, yanma, karıncalanma, ağrı, sıcak-soğuk duyusu değişiklikleri ve yürüme sırasında ortaya çıkan duyusal şikayetler sorgulanmaktadır. Klinik muayene içeren B bölümünde ise klinisyen tarafından ayak deformiteleri, ülser varlığı, vibrasyon duyusu, ayak bileği refleksi ve monofilament duyusu değerlendirilmektedir. Elde edilen bulgular belirli bir puanlama sistemi ile değerlendirilerek toplam skor elde edilmektedir (61). Bu çalışmada MNSI'nin Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmasında önerilen cut-off değerleri kullanılmıştır. Buna göre MNSI A bölümünde ≥4 puan ve MNSI-B bölümünde ≥2,5 puan olması diyabetik nöropati varlığını destekleyen bulgular olarak kabul edilmiştir (62).

Bunların yanında hasta grubun aktif şikayetleri sorgulandı, şikayet durumu ağrı ve harici diğer yakınmalar şeklinde sınıflandırıldı. Ağrı şikayeti eşlikli diyabetik polinöropatili grubun yakınmaları için ilaç kullanımı sorgulandı ve kullanılan ağrı tedavileri; Serotonin-Norepinefrin Geri Alım İnhibitörleri (Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SNRI), Gabapentinoidler ve kombine (SNRI ve gabapentinoid) tedaviler şeklinde kaydedildi.

3.3.2. Fiziksel Aktivite Değerlendirmesi

Katılımcıların fiziksel aktivite düzeyleri, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından geliştirilen Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ) kullanılarak değerlendirildi. GPAQ, bireylerin fiziksel aktivite düzeylerini işle ilişkili, ulaşım amaçlı ve rekreasyonel fiziksel aktivite olarak üç ana alanda sorgulayan 16 soruluk standartlaştırılmış bir değerlendirme aracıdır (63). Her bölümde ilk soru evet/hayır şeklinde olup, haftada kaç gün, günde kaç dakika şeklinde devam etmektedir. Fiziksel

aktivite düzeyinin hesaplanmasında aktivitenin yoğunluğuna göre metabolik eşdeğer (MET) değerleri kullanılır. Buna göre orta şiddetteki aktiviteler için 4 MET, yüksek şiddetteki aktiviteler için 8 MET değeri kullanılarak katılımcıların haftalık toplam fiziksel aktivite düzeyi (haftalık orta şiddetli aktivite dakikası x 4 MET) + (haftalık yüksek şiddetli aktivite dakikası x 8 MET) MET-dakika/hafta cinsinden hesaplanmaktadır (63,64). GPAQ verileri Dünya Sağlık Örgütü analiz rehberi doğrultusunda değerlendirildi ve fiziksel aktivite düzeyi toplam MET-dakika/hafta değerine göre düşük (<600 MET-dk/hafta), orta (600–2999 MET-dk/hafta) ve yüksek (≥3000 MET-dk/hafta) şeklinde kategorik olarak sınıflandırıldı.

3.4. SİNİR İLETİM ÇALIŞMASI

Katılımcıların periferik sinir fonksiyonları standart sinir iletim çalışmaları (Nerve Conduction Studies, NCS) ile değerlendirildi. Tüm elektrofizyolojik incelemeler uygun laboratuvar koşullarında, cilt sıcaklığı kontrol edilerek gerçekleştirildi. Motor ve duysal sinir iletim çalışmaları yüzeyel elektrotlar kullanılarak standart yöntemlere uygun şekilde yapıldı.

Motor sinir iletim değerlendirmesinde median, ulnar, tibial ve peroneal sinirler incelenirken, duysal sinir iletim değerlendirmesinde median, ulnar ve sural sinirler incelendi. Motor sinir iletim çalışmalarında distal latans, bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdü ve motor iletim hızı; duysal sinir iletim çalışmalarında ise duysal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) amplitüdü ve duysal iletim hızı değerlendirildi.

Elde edilen elektrofizyolojik parametreler laboratuvarın referans değerleri ile karşılaştırılarak analiz edildi. Diyabetik polinöropati varlığı klinik değerlendirme, MNSI skoru ve sinir iletim çalışması bulguları birlikte değerlendirilerek belirlendi. Klinik değerlendirme ve MNSI kesim değerlerine göre diyabetik grup klinik DPN ve elektrofizyolojik destekli (EMG +) DPN olarak sınıflandırıldı. İstatistiksel analizlerde sinir iletim parametreleri ayrı ayrı değerlendirilmek yerine, katılımcılar diyabetik polinöropati varlığına göre kategorik olarak sınıflandırılmıştır.

3.4.1. H-Refleks Kayıt Yöntemi

H-refleks kayıtları standart elektrofizyolojik yöntemlere uygun olarak gerçekleştirildi. Tüm kayıtlar katılımcılar yüz üstü pozisyonda ve alt ekstremiteler gevşek durumda iken yapıldı. Stimülasyon sırasında kas aktivitesinin minimal olması için katılımcılardan alt ekstremitelerini gevşek tutmaları istendi. H-refleks yanıtları sol soleus kası üzerinden yüzeyel bar elektrot kullanılarak kaydedildi. Kayıt elektrodu soleus kasının kas karnı üzerine yerleştirildi. Toprak elektrot karşı alt ekstremite üzerine yerleştirilerek elektriksel artefaktların azaltılması amaçlandı (5). Sinir stimülasyonu popliteal fossa düzeyinde tibial sinir üzerine yerleştirilen bipolar stimülasyon elektrodu aracılığıyla gerçekleştirildi. Elektriksel uyarılar kısa süreli dikdörtgen dalga şeklinde uygulanarak Ia afferent liflerin aktivasyonu sağlandı (1,5). Stimülasyon şiddeti, en belirgin H-refleks yanıtının elde edildiği submaksimal düzeyde belirlendi ve kayıt süresince sabit tutuldu. Uyarı şiddeti belirlenirken öncelikle H-refleks yanıtının en belirgin olduğu stimülasyon düzeyi tespit edildi ve kayıtlar bu düzeyde gerçekleştirildi (1). H-refleks amplitüdünün değerlendirilmesinde peak-to-peak ölçüm yöntemi elektrofizyolojik çalışmalarda en yaygın kullanılan ve en güvenilir ölçüm yöntemi olarak kabul edilmektedir (1,5). Bu çalışmada da literatüre uygun şekilde H-refleks yanıtlarının amplitüdleri elektromiyografi kayıtları üzerinden negatif ve pozitif pikler arasındaki farkın ölçülmesi ile peak-to-peak amplitüd olarak değerlendirildi ve analiz amacıyla kaydedildi.

Sinir iletim ve H-refleks çalışmaları Natus Nicolet EDX sistemi kullanılarak düşük frekans filtresi 3Hz, yüksek frekans filtresi 10kHz, süpürme hızı 50 ms ayarlarında gerçekleştirildi. H-refleks hız bağımlı depresyonunu değerlendirmek amacıyla tibial sinire farklı frekanslarda tekrarlayan elektriksel stimülasyonlar uygulandı. Bu amaçla 0.2 Hz, 1 Hz, 2 Hz, 5 Hz ve 10 Hz olmak üzere beş farklı stimülasyon frekansı kullanıldı. Her frekansta 10 ardışık uyarı uygulandı, elde edilen H-refleks yanıtlarının amplitüdleri ayrı ayrı ölçülerek kayıt altına alındı. Literatürde H-refleks hız bağımlı depresyonunun değerlendirilmesinde farklı stimülasyon frekansları kullanılmış olup çalışmaların çoğunda 0.2–10 Hz aralığında tekrarlayan stimülasyon protokolleri uygulanmıştır. Özellikle 1–5 Hz aralığındaki stimülasyonların presinaptik inhibitör mekanizmaları daha belirgin ortaya koyduğu bildirilmiştir (3,45,48). Bu çalışmada spinal inhibitör mekanizmaların frekans bağımlı

özelliklerini daha ayrıntılı değerlendirebilmek amacıyla 0.2, 1, 2, 5 ve 10 Hz olmak üzere beş farklı frekans kullanıldı. Bu yaklaşım ile H-refleks hız bağımlı depresyonunun frekans bağımlı özelliklerinin daha ayrıntılı şekilde değerlendirilmesi ve diyabetik nöropatide olası spinal disinhibisyonun daha kapsamlı biçimde ortaya konulması amaçlandı.

3.4.2. RDD Protokolü

H-refleks hız bağımlı depresyonunu değerlendirmek amacıyla her frekansta elde edilen 10 ardışık H-refleks yanıtının amplitüdü ayrı ayrı ölçüldü ve peak-to-peak yöntem ile değerlendirildi. Her frekansta ilk H-refleks yanıtı (H1) referans kabul edilerek, sonraki yanıtların (H2–H10) amplitüdleri H1 amplitüdüne oranlandı. RDD değeri, H2–H10 yanıtlarının H1'e oranlarının ortalamasının 1'den çıkarılması ve 100 ile çarpılması ile hesaplandı. Buna göre kullanılan formül aşağıdaki gibidir:

$$RDD\ (\%) = [1 - ((H2/H1 + H3/H1 + H4/H1 + H5/H1 + H6/H1 + H7/H1 + H8/H1 + H9/H1 + H10/H1)/9)] \times 100$$

Bu hesaplama her bir frekans için ayrı ayrı yapıldı. Elde edilen değerler yüzde (%) olarak ifade edildi. Daha düşük RDD değerleri, tekrarlayan uyarılar sırasında H-refleks amplitüdünde beklenen fizyolojik azalmanın azaldığı veya kaybolduğunu göstererek spinal inhibitör kontrol mekanizmalarında bozulma olabileceğini düşündüren bulgular olarak değerlendirildi.

Literatürde sağlıklı bireylerde tekrarlayan stimülasyon sırasında %40–60 oranında amplitüd azalması beklenirken, bu azalmanın %30'un altına düşmesi spinal inhibitör kontrol mekanizmalarında bozulma ile ilişkilendirilmektedir (3,45,48).

Bu çalışmada RDD değerleri her frekans için ayrı ayrı hesaplanmış ve elde edilen sonuçlar sağlıklı kontrol, prediyabetik, diyabetik, ağrılı ve ağrısız DPN alt gruplarında gruplar arası RDD değerleri kıyaslanarak değerlendirilmiştir. Ayrıca elde edilen değerler literatürde bildirilen fizyolojik ve patolojik depresyon değerleri ile karşılaştırılarak yorumlanmıştır.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics ve Jamovi yazılımları kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenlerin dağılım

özellikleri Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ortanca (minimum–maksimum), normal dağılım gösteren değişkenler ise ortalama ± standart sapma (SS) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak sunuldu.

Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri değerlendirilirken yaş, BMI, WHtR, açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, HbA1c düzeyi, GPAQ skoru ve MNSI skorları sürekli değişkenler olarak analiz edildi. Cinsiyet, komorbidite varlığı, diyabet varlığı, diyabetik polinöropati varlığı, H-refleks varlığı, şikayet varlığı, diyabet tedavisi ve ağrı tedavisi gibi değişkenler ise kategorik değişkenler olarak değerlendirildi.

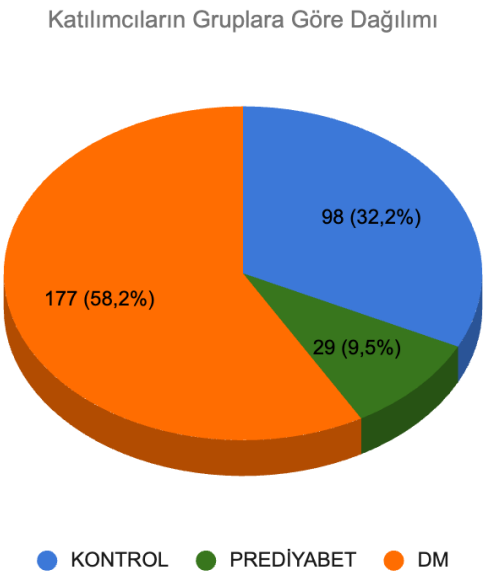
Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda sürekli değişkenler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Anlamlılık saptanan durumlarda ikili grup karşılaştırmaları Post-hoc Dunn testi ile yapıldı ve çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesi uygulandı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi veya uygun durumlarda Fisher Exact ki-kare testi kullanıldı.

H-refleks hız bağımlı depresyon değerleri her frekans için ayrı ayrı değerlendirildi. 0.2 Hz, 1 Hz, 2 Hz, 5 Hz ve 10 Hz frekanslarında elde edilen RDD değerleri sürekli değişkenler olarak analiz edildi ve gruplar arasında karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tüm istatistiksel testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. KATILIMCILARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya toplam 304 katılımcı dahil edildi. Katılımcıların 98'i (%32,2) sağlıklı kontrol, 29'u (%9,5) prediyabet ve 177'si (%58,2) diyabetes mellitus grubunda yer almaktaydı (Grafik 1).



Grafik 1. Katılımcıların gruplara göre dağılımı

Katılımcıların yaş ortalaması sağlıklı grupta 52,8±12,9 yıl, prediyabet grubunda 53,5±12,8 yıl ve DM grubunda 55,3±9,35 yıl olarak bulundu (Tablo 2). Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,626).

Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, kadın katılımcıların sayısı sağlıklı grupta 69 (%70,4), prediyabet grubunda 23 (%79,3) ve DM grubunda 122 (%68,9) idi. Erkek katılımcı sayısı ise sırasıyla 29 (%29,6), 6 (%20,7) ve 55 (%31,1) olarak bulundu. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (χ^2=1.29, df=2, p=0,525). Gruplar genel olarak değerlendirildiğinde, katılımcıların büyük çoğunluğunu kadınlar oluşturmakta ve en yüksek katılımcı sayısı DM grubunda yer almaktaydı (Tablo 2).

Tablo 2. Katılımcıların demografik özellikleri

Özellik	SAĞLIKLI (n=98)	PREDİYABET (n=29)	DM (n=177)	P
Yaş (Ort ± SS) (yıl)	52,8 ± 12,9	53,5 ± 12,8	55,3 ± 9,35	0,626
Cinsiyet, N (%) ➢ Kadın ➢ Erkek	 69 (70,4) 29 (29,6)	 23 (79,3) 6 (20,7)	 122 (68,9) 55 (31,1)	0,525

4.2. ANTROPOMETRİK BULGULAR

Antropometrik parametreler açısından yapılan grup karşılaştırmalarında gruplar arasında BMI, WHtR ve bel çevresi parametreleri açısından anlamlı farklılık saptandı (p<0,001) (Tablo 3). İkili grup karşılaştırmalarında BMI kategori skorları hem prediyabet hem de DM grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (sırasıyla p=0,009 ve p=0,0001). Prediyabet ve DM grupları arasında ise anlamlı fark izlenmedi (p=1). WHtR açısından yalnızca DM grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p=0,0001). Prediyabet grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bel çevresi karşılaştırmalarında da benzer şekilde yalnızca DM grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu bulundu (p=0,0001). Katılımcıların antropometrik parametreler açısından ikili grup karşılaştırması Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 3. Katılımcıların antropometrik parametrelerinin grup bazlı karşılaştırılması

Özellik	SAĞLIKLI (Ort±SS) (n=98)	PREDİYABET (Ort±SS) (n=29)	DM (Ort±SS) (n=177)	P
BMI	3,03 ± 0,99	3,69 ± 1,07	3,75 ± 1,07	<0,001
WHtR	2,14 ± 0,72	2,41 ± 0,68	2,58 ± 0,55	<0,001
Bel çevresi (cm)	92,2 ± 13,8	98,5 ± 12,0	103 ± 12,6	<0,001

Tablo 4. Antropometrik parametreler açısından ikili grup karşılaştırılması

Parametre	Karşılaştırma	Ortalama Fark	P
BMI	Sağlıklı – Prediyabet	-0,659	0,009
	Sağlıklı – DM	-0,721	<0,001
WHtR	Sağlıklı – DM	-0,439	<0,001
Bel çevresi	Sağlıklı – DM	-10,321	<0,001

Post-hoc analizlerde Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır. BMI ve WHtR değerleri kategorik olarak skorlanarak analiz edilmiştir.

4.3. LABORATUVAR BULGULARI

Katılımcıların glisemik parametreleri grup bazlı olarak karşılaştırıldı. Açlık ve tokluk kan şekeri düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,001) (Tablo 5). DM grubunda hem açlık hem de tokluk kan şekeri düzeylerinin diğer gruplara göre belirgin olarak daha yüksek olduğu gözlendi. HbA1c düzeyleri yalnızca prediyabet ve DM gruplarında mevcut olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0,001). DM grubunda HbA1c düzeylerinin prediyabet grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı. Katılımcıların laboratuvar verilerinin ikili gruplar arasındaki alt analizi Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 5. Katılımcıların laboratuvar parametrelerinin grup bazlı karşılaştırılması

Özellik	SAĞLIKLI (n=98) (Ort±SS)	PREDİYABET (n=29) (Ort±SS)	DM (n=177) (Ort±SS)	P
Açlık kan şekeri (mg/dL)	88,5 ± 8,87	94,6 ± 10,2	139 ± 47,1	<0,001
Tokluk kan şekeri (mg/dL)	107 ± 16,2	133 ± 12,4	224 ± 82,9	<0,001
HbA1c (%)	—	5,90 ± 0,25	7,96 ± 2,21	<0,001

Tablo 6. Laboratuvar parametrelerinin ikili gruplar arasındaki alt analizi

Parametre	Karşılaştırma	Ortalama Fark	P
Açlık kan şekeri	Sağlıklı – DM	-50,415	<0,001
	Prediyabet – DM	-44,364	<0,001
Tokluk kan şekeri	Sağlıklı – DM	-117,286	<0,001
	Prediyabet – DM	-91,799	<0,001

Ağrılı ve ağrısız diyabetik polinöropati grupları arasında HbA1c, açlık kan şekeri ve tokluk kan şekeri düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Ağrılı ve ağrısız diyabetik polinöropati gruplarında laboratuvar parametrelerin karşılaştırılması

Parametre	Ağrısız DPN (n=49) (Ort±SS)	Ağrılı DPN (n=128) (Ort±SS)	P
Açlık kan şekeri (mg/dL)	155,31 ± 38,49	137,62 ± 47,54	0,193
Tokluk kan şekeri (mg/dL)	235,00 ± 69,76	223,47 ± 83,94	0,630
HbA1c (%)	8,13 ± 1,86	7,94 ± 2,24	0,766

4.4. KLİNİK BULGULAR

4.4.1.Fiziksel Aktivite Bulguları

Gruplara göre fiziksel aktivite düzeyleri GPAQ skorları ile değerlendirildi. Sağlıklı, prediyabet ve DM grupları arasında GPAQ skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,568).

Tablo 8. Katılımcıların GPAQ skorlarının grup bazlı karşılaştırması

Özellik	SAĞLIKLI (n=98) (Ort±SS)	PREDİYABET (n=29) (Ort±SS)	DM (n=177) (Ort±SS)	P
GPAQ	1,82 ± 0,60	1,69 ± 0,60	1,77 ± 0,57	0,568

4.4.2. Diyabetik Nöropati Bulguları

Diyabetes mellitus grubunda elektromiyografik destekli (EMG+) polinöropati varlığına göre yapılan analizde, MNSI Bölüm A, MNSI Bölüm B ve MNSI Toplam skorlarının EMG+ DNP olan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı (tüm parametreler için p<0,001) (Tablo 9).

Tablo 9. Diyabetes mellitus grubunda EMG destekli DNP varlığına göre MNSI skorlarının karşılaştırılması

Parametre	EMG (-) DNP (n=141) (Ort±SS)	EMG (+) DNP (n=36) (Ort±SS)	P
MNSI Bölüm A	4,52 ± 2,57	6,17 ± 2,51	0,001
MNSI Bölüm B	1,42 ± 1,21	2,58 ± 1,23	<0,001
MNSI Toplam	5,94 ± 3,13	8,75 ± 3,04	<0,001

EMG ile saptanan polinöropati tiplerine göre yapılan analizde, MNSI Bölüm A, MNSI Bölüm B ve MNSI Toplam skorları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0,004, p<0,001 ve p<0,001) (Tablo 10).

Tablo 10. Diyabetes mellitus grubunda EMG ile saptanan polinöropati tiplerine göre MNSI skorlarının karşılaştırılması

Parametre	EMG (-) DNP (n=141) (Ort±SS)	Duyusal aksonal (n=17) (Ort±SS)	Duyusal-motor Aksonal (n=19) (Ort±SS)	P
MNSI Bölüm A	4,52 ± 2,57	6,53 ± 2,58	5,84 ± 2,48	0,004
MNSI Bölüm B	1,42 ± 1,21	2,29 ± 0,99	2,84 ± 1,38	<0,001
MNSI Toplam	5,94 ± 3,13	8,82 ± 2,98	8,68 ± 3,16	<0,001

Tanımlayıcı analizlerde, MNSI skorlarının EMG (-) DNP grubunda en düşük, EMG (+) duyusal aksonal ve duyusal-motor aksonal nöropati gruplarında ise daha yüksek olduğu gözlendi. Post-hoc analizlerde, özellikle EMG'de polinöropati saptanmayan grup ile saptanan gruplar arasında anlamlı fark olduğu, ancak EMG'de duyusal aksonal ve duyusal-motor aksonal polinöropati saptanan gruplar arasında anlamlı fark bulunmadığı saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Diyabetes mellitus grubunun EMG destekli DNP varlığı ve alt tiplerine göre MNSI skorlarının ikili alt grup karşılaştırılması

Parametre	Karşılaştırma	Ortalama Fark	P
MNSI Bölüm A	EMG (-) DNP–Duyusal aksonal	-2,341	0,002
	EMG (-) DNP–Duyusal-motor aksonal	-1,654	0,033
MNSI Bölüm B	EMG (-) DNP–Duyusal aksonal	-0.994	0.005
	EMG (-) DNP–Duyusal-motor aksonal	-1,542	<0,001
MNSI Total	EMG (-) DNP–Duyusal aksonal	-3,335	<0,001
	EMG (-) DNP–Duyusal-motor aksonal	-3,196	<0,001

Post-hoc analizlerde Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

MNSI değerleri ile polinöropati varlığının belirlenmesi için çalışmaya alınan diyabetik hastalarda yapılan ROC analizi Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. MNSI parametrelerine ait ROC analizi sonuçları

Değişken	AUC	%95 GA	P değeri	Cut-off	Sensitivite	Spesifite
MNSI Total	0,737	0,646–0,828	<0,001	7,5	0,639	0,674
MNSI Bölüm B	0,723	0,635–0,810	<0,001	1,5	0,944	0,411
MNSI Bölüm A	0,674	0,577–0,771	0,001	4,5	0,722	0,546

MNSI değerleri ile polinöropati varlığının belirlenmesi amacıyla yapılan ROC analizinde, tüm parametrelerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Eğri altında kalan alan değerleri MNSI Total için 0,737, MNSI Bölüm B için 0,723 ve MNSI Bölüm A için 0,674 olarak bulundu (tüm $p<0,05$). Youden indeksine göre optimal cut-off değerleri sırasıyla MNSI Total için 7,5, MNSI Bölüm B için 1,5 ve MNSI Bölüm A için 4,5 olarak belirlendi.

Diyabetes mellitus grubunda H-refleks varlığına göre yapılan analizde, MNSI Bölüm B skorunun H-refleks alınamayan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). MNSI Bölüm A ve MNSI Toplam skorları açısından ise gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla $p=0,082$ ve $p=0,090$) (Tablo 13). Tanımlayıcı analizlerde, H-refleks alınamayan hastalarda MNSI skorlarının daha yüksek değerlere sahip olduğu görüldü.

Tablo 13. Diyabetes mellitus grubunda H-refleks varlığına göre MNSI skorlarının karşılaştırılması

Parametre	H-refleks alınamadı (n=62) (Ort±SS)	H-refleks alındı (n=115) (Ort±SS)	P
MNSI Bölüm A	5,30 ± 2,27	4,63 ± 2,79	0,082
MNSI Bölüm B	2,25 ± 1,30	1,34 ± 1,19	<0,001
MNSI Toplam	7,54 ± 2,79	5,97 ± 3,44	0,090

H-refleks varlığı ile elektrofizyolojik olarak polinöropati varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde, H-refleks alınamayan hastalarda polinöropati sıklığının anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptandı (χ^2=20,8, p<0,001) (Tablo 14).

Tablo 14. Diyabetes mellitus grubunda H-refleks varlığı ile EMG'de polinöropati saptanması arasındaki ilişki

Parametre	EMG (-) DNP n (%)	EMG (+) DNP n (%)	Toplam	P
H-refleks alınamadı	38 (%26,9)	24 (%66,6)	62	<0,001
H-refleks alındı	103 (%73,1)	12 (%33,4)	115	

4.5. RDD BULGULARI

Gruplar arasında farklı frekanslarda elde edilen RDD değerleri karşılaştırıldığında, yalnızca RDD 1-Hz parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.018). Diğer frekanslarda (RDD 0.2-Hz, RDD 2-Hz, RDD 5-Hz ve RDD 10-Hz) gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (tüm p>0,05). Levene testi sonuçlarına göre varyansların homojen olduğu görüldüğünden grup karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) kullanıldı. Bonferroni post-hoc analizinde anlamlı farkın sağlıklı ve DM grupları arasında olduğu belirlendi (p=0,015). Gruplara göre tüm frekanslarda RDD değerlerinin karşılaştırması Tablo 15'te verilmiştir.

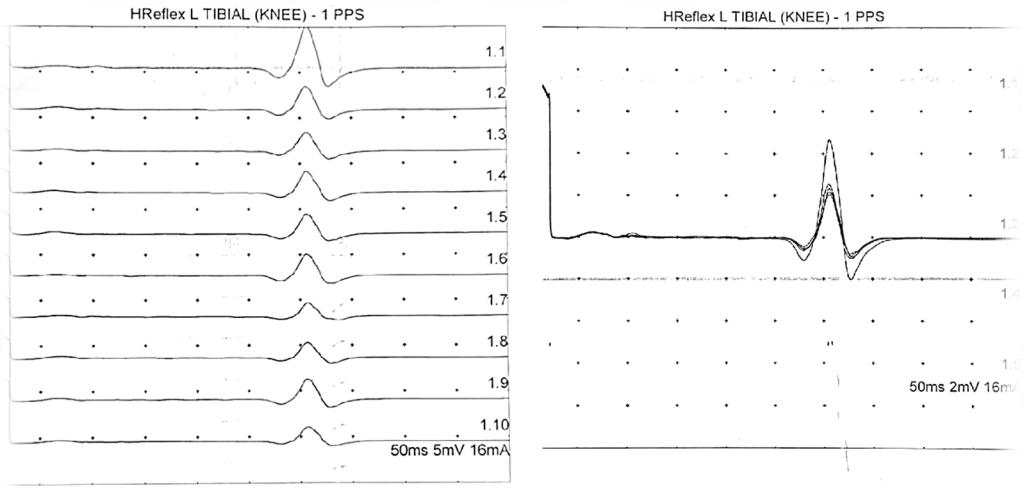
Tablo 15. Sağlıklı, prediyabet ve DM gruplarında tüm frekanslardaki RDD değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Levene P	F	P	Bonferroni P
RDD 0.2-Hz	0,405	1,193	0,305	
RDD 1-Hz	0,172	4,111	**0,018**	Sağlıklı ve DM grupları arasında **0,015**
RDD 2-Hz	0,647	1,828	0,163	
RDD 5-Hz	0,081	1,660	0,192	
RDD 10-Hz	0,054	1,029	0,359	

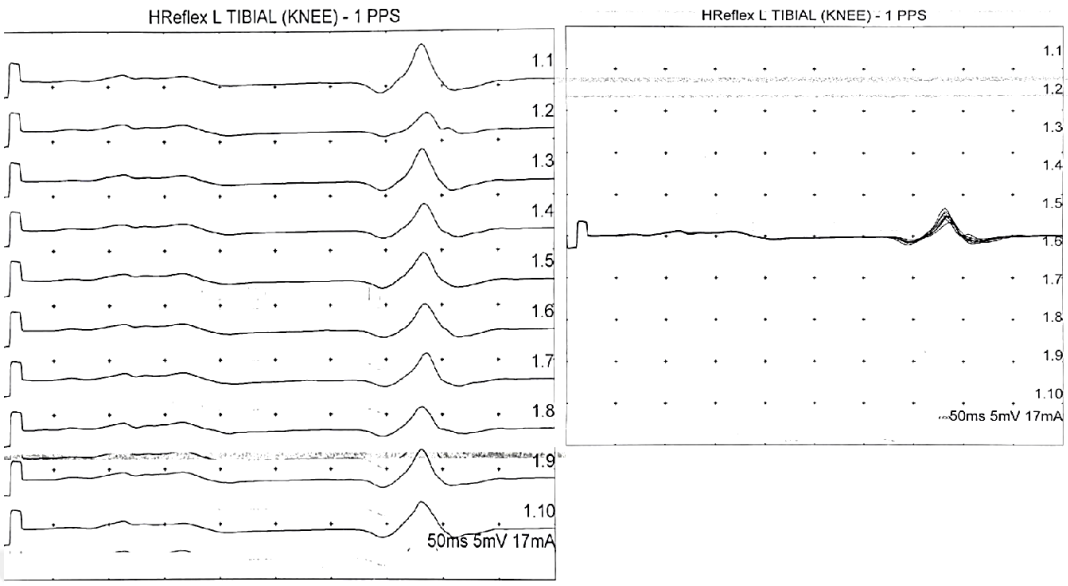
Tanımlayıcı analizlerde, RDD 1-Hz değerlerinin sağlıklı grupta en yüksek (52,3±21,1), diyabetes mellitus grubunda ise en düşük (42,9±26,4) olduğu gözlendi. Ortanca değerler de benzer şekilde sırasıyla 55,7, 42,8 ve 40,7 olarak bulundu (Tablo 16). Kontrol ve DM grubuna ait RDD 1-Hz çekim örnekleri Şekil 9 ve Şekil 10'da sırası ile verildi.

Tablo 16. Sağlıklı, prediyabet ve diyabetes mellitus gruplarında RDD 1-Hz değerlerinin karşılaştırılması

Grup	N	Ortalama ± SS	Ortanca (Min–Maks)
Sağlıklı	98	52,3 ± 21,1	55,7 (1,8 – 88,8)
Prediyabet	23	45,1 ± 24,4	42,8 (-5,5 – 82,4)
DM	115	42,9 ± 26,4	40,7 (-37,0 – 92,5)

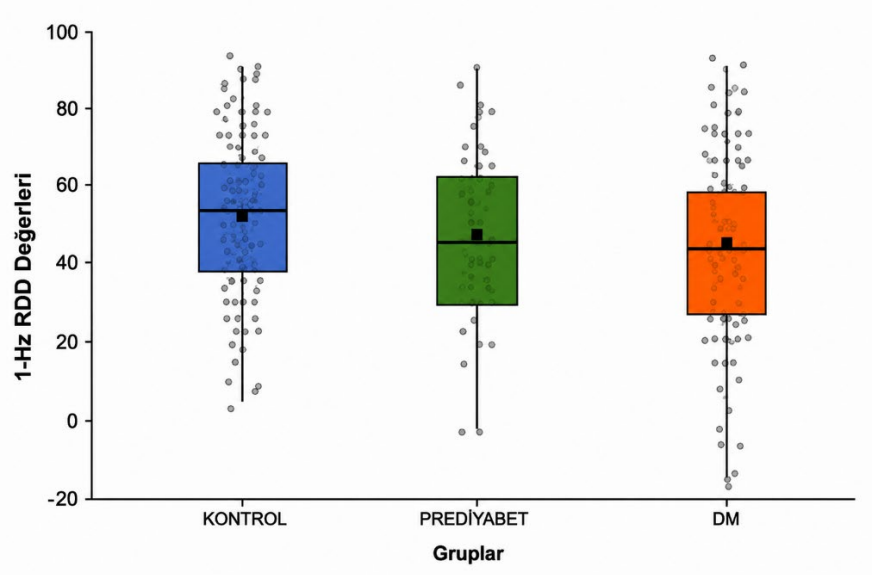


Şekil 10. Sağlıklı kontrol grubuna ait 1-Hz frekansta RDD çekim örneği



Şekil 11. DM grubuna ait 1-Hz frekansta RDD çekim örneği

Sağlıklı grupta RDD değerlerinin daha yüksek olduğu, prediyabet ve özellikle DM grubunda ise daha düşük değerlere kaydığı izlenmiştir. DM grubunda dağılımın daha geniş olduğu ve negatif değerlere kadar uzanan uç değerlerin bulunduğu dikkati çekmiştir. Grafik 2'deki kutu grafikte ortanca, çeyrekler arası aralık ve uç değerler gösterilmektedir.



Grafik 2. Gruplara göre RDD 1-Hz değerlerinin dağılımı

4.6. AĞRILI VE AĞRISIZ DPN'DE RDD BULGULARI

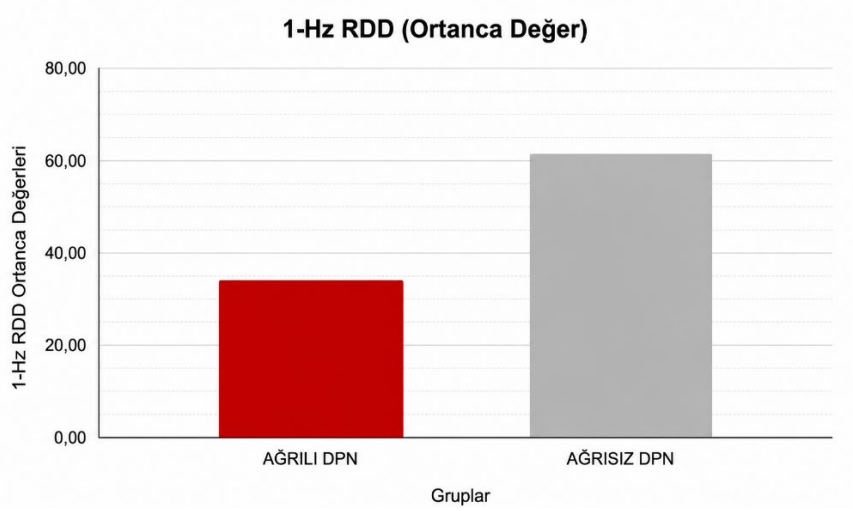
Ağrılı ve ağrısız diyabetik polinöropati grupları karşılaştırıldığında, RDD değerlerinin özellikle düşük frekanslarda anlamlı farklılık gösterdiği saptandı. RDD 0.2-Hz, RDD 1-Hz ve RDD 2-Hz parametreleri ağrılı polinöropati grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla p=0,030, p<0,001 ve p=0,006). Buna karşın, daha yüksek frekanslarda RDD 5-Hz ve RDD 10-Hz gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0,05). Etki büyüklüğü analizinde, en belirgin farkın RDD 1-Hz parametresinde olduğu ve bu parametrede etki büyüklüğünün yüksek düzeyde olduğu saptandı (r=0,48). RDD 2-Hz için etki büyüklüğü orta düzeyde (r=0,26), RDD 0.2-Hz için ise küçük-orta düzeyde (r=0,20) bulundu. RDD 5-Hz ve RDD 10-Hz parametrelerinde ise etki büyüklükleri düşük düzeydeydi (Tablo 17).

Tablo 17. Ağrılı ve ağrısız diyabetik polinöropati gruplarında RDD değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	AĞRILI DPN (n=77) Ortanca (Min-Maks)	AĞRISIZ DPN (n=38) Ortanca (Min-Maks)	P	Etki büyüklüğü (r)
RDD 0.2-Hz	9,1 (−11,1 – 23,3)	22,9 (0,6 – 40,2)	0,030	0,20
RDD 1-Hz	35,3 (20,4 – 45,4)	62,0 (48,4 – 72,1)	<0,001	0,48
RDD 2-Hz	53,3 (31,1 – 70,3)	65,9 (51,0 – 81,3)	0,006	0,26
RDD 5-Hz	54,2 (28,7 – 73,0)	67,5 (50,2 – 83,4)	0,065	0,17
RDD 10-Hz	77,7 (62,9 – 88,8)	80,2 (67,7 – 91,0)	0,744	0,03

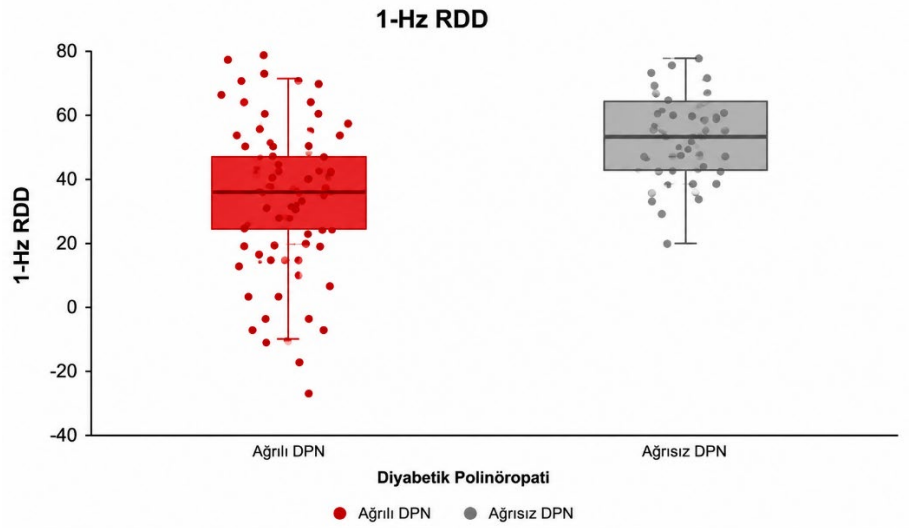
Veriler medyan (25.–75. persentil) olarak verilmiştir. r = Z / √N formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

Ortanca değerlere bakıldığında, tüm frekanslarda ağrılı polinöropati grubunda RDD değerlerinin daha düşük olduğu dikkat çekmektedir. En belirgin farkın RDD 1-Hz parametresinde olduğu ve ağrılı grupta ortanca değerin 35,3, ağrısız grupta ise 62,0 olduğu gözlenmiştir (Grafik 3).



Grafik 3. Ağrılı ve ağrısız DPN grubunda 1-Hz frekansta alınan ortanca RDD değerleri

Ağrılı ve ağrısız diyabetik polinöropati gruplarında RDD 1-Hz değerlerinin dağılımı boxplot ile gösterilmiştir (Grafik 4). Ağrılı polinöropati grubunda RDD 1-Hz değerlerinin daha düşük olduğu ve dağılımın daha geniş olduğu dikkat çekmektedir. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,001).



Grafik 4. Ağrılı ve ağrısız diyabetik polinöropatide RDD 1-Hz değerlerinin dağılımı

Ortanca RDD 1-Hz değerleri ve boxplot dağılımları incelendiğinde, ağrısız diyabetik polinöropati grubunun sağlıklı kontrollere benzer dağılım gösterdiği dikkat çekti (Tablo 18). Bunun üzerine ağrılı DPN, ağrısız DPN ve sağlıklı kontrol grupları

arasında ek karşılaştırma analizi yapıldı. Post-hoc analizlerde ağrılı DPN grubunun hem ağrısız DPN grubuna hem de sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede daha düşük RDD 1-Hz değerlerine sahip olduğu görüldü (One-Way ANOVA, her ikisi için $p<0,001$). Ağrısız diyabetik polinöropati grubu ile sağlıklı kontroller arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p=0,257$).

Tablo 18. Ağrılı DPN, ağrısız DPN ve sağlıklı kontrol gruplarında RDD 1-Hz değerleri

Grup	N	Ortalama ± SS	Ortanca Değer
Ağrılı DPN	77	34,9 ± 26,5	35,3
Ağrısız DPN	38	59,2 ± 17,0	62,0
Sağlıklı kontrol	98	52,3 ± 21,1	55,7

Ağrılı ve ağrısız diyabetik polinöropati ayrımı için cut-off değeri belirlemek amacıyla RDD 1-Hz parametresine ait ROC analizi yapıldı ve sonuçlar Tablo 19'da sunuldu.

Tablo 19. RDD 1-Hz Parametresi için ROC Analizi ve Cut-off Değerleri

Cut-off değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Youden İndeksi (J)
30	45	95	0,40
35	50	90	0,40

ROC analizi sonucunda RDD 1-Hz parametresi için AUC=0.783 ($p<0,001$) bulundu. Cut-off değeri 30 için sensitivite %45 ve spesifite %95, cut-off değeri 35 için sensitivite %50 ve spesifite %90 olarak saptandı.

Elektrofizyolojik olarak polinöropati saptanan diyabetli hastalar ağrılı ve ağrısız polinöropati alt gruplarına ayrıldı. Hastaların RDD 1-Hz değerleri tanımlayıcı olarak incelendi. Ağrılı polinöropati grubunda RDD 1-Hz değerlerinin daha düşük olduğu gözlendi (ortanca: 35,2), ağrısız grupta ise daha yüksek olduğu dikkat çekti (ortanca: 67,8) (Tablo 20). Ancak ağrısız gruptaki hasta sayısının oldukça düşük

olması (n=2) nedeniyle gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma yapılmamış ve bulgular yalnızca tanımlayıcı olarak sunulmuştur.

Tablo 20. Elektrofizyolojik olarak polinöropati saptanan diyabetik hastalarda RDD 1-Hz değerlerinin dağılımı

Grup	**N**	**Ortanca (Min–Maks)**	**Ortalama ± SS**
EMG (+) Ağrılı DNP	10	35,2 (20,4 – 90,0)	45,7 ± 26,1
EMG (+) Ağrısız DNP	2	67,8 (53,3 – 82,2)	67,8 ± 20,4

Çalışmamızda RDD parametreleri ile yaş, hastalık süresi, antropometrik ölçümler MNSI skorları ve fiziksel aktivite düzeyi arasında korelasyon analizleri yapıldı. Yapılan analizlerde bu parametrelerden yaş, cinsiyet, hastalık süresi, BMI, WHtR, bel çevresi, açlık kan şekeri, GPAQ, MNSI değerleri, EMG'de PNP varlığı, alt tipi ve polinöropatik ağrı tedavisi ile RDD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Gruplar ile RDD 1-Hz ve RDD 2-Hz değerleri arsında zayıf düzeyde bir korelasyon tespit edilmiş olup katılımcıların DM grubunda yer alması ile negatif yönlü bir ilişki bulunmuştur. Katılımcıların diyabet grubunda yer almasının düşük RDD değerleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Yine benzer şekilde tokluk kan şekeri ile RDD 1-Hz ve RDD 2-Hz değerleri arsında zayıf düzeyde bir korelasyon tespit edilmiş olup tokluk kan şekeri arttıkça RDD değerlerinde azalma saptanmıştır. HbA1c değerleri ile RDD 2-Hz arasında negatif yönlü zayıf korelasyon bulunmuştur. HbA1c değerleri arttıkça RDD değerlerinde azalma tespit edilmiştir. Klinik ve MNSI değerlerine göre polinöropati saptanması ile RDD 0,2-Hz, RDD 1-Hz, RDD 2-Hz arasında negatif yönlü düşük-orta düzeyde bir korelasyon saptanırken RDD 5-Hz ile arasında pozitif yönlü düşük düzeyde bir korelasyon saptanmıştır. Polinöropatili hastalarda düşük frekanslı uyarımlarla RDD değerleri azalırken yüksek frekanslı uyarım ile RDD değerleri artmaktadır. Polinöropatinin ağrısız olması ile RDD 5-Hz ve RDD 10-Hz arasında pozitif yönlü zayıf düzeyde bir korelasyon bulunmuş olup polinöropatisi ağrısız olan hastalarda yüksek frekanslı uyarımlarda RDD değerlerinde artış tespit edilmiştir (Tablo 21).

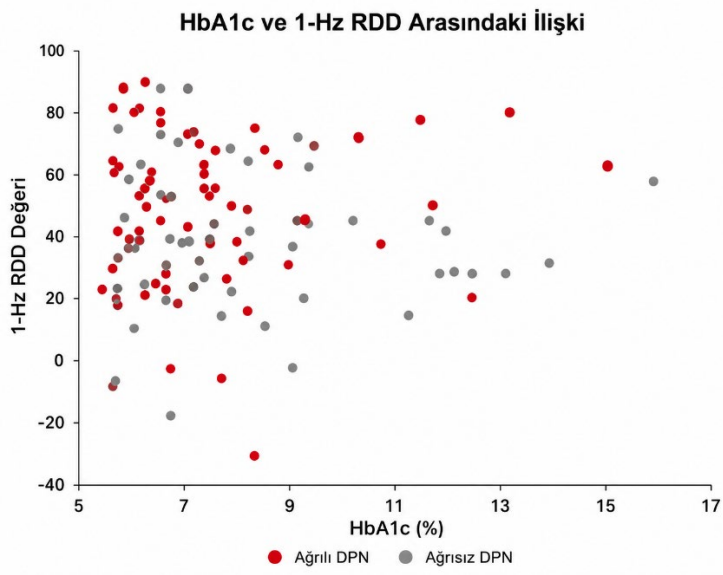
Tablo 21. RDD 1-Hz parametresi ile klinik ve laboratuvar değişkenler arasındaki korelasyon analizi

		RDD0,2Hz	**RDD 1Hz**	**RDD 2Hz**	**RDD 5Hz**	**RDD10Hz**
Yaş	r	-0,001	-0,058	-0,073	-0,004	0,008
	p	0,986	0,376	0,262	0,947	0,236
Cinsiyet	r	0,003	-0,094	-0,006	-0,026	-0,037
	p	0,236	0,236	0,925	0,690	0,568
Gruplar	r	0,106	**-0,169***	**-0,146***	-0,078	0,008
	p	0,106	**0,009**	**0,025**	0,235	0,899
BMI	r	0,023	0,065	0,076	0,127	0,077
	p	0,729	0,322	0,245	0,051	0,237
WHtR	r	0,044	-0,001	-0,014	0,098	0,019
	p	0,504	0,815	0,825	0,134	0,767
Bel çevresi	r	0,025	0,015	-0,062	-0,043	-0,033
	p	0,700	0,991	0,347	0,256	0,308
Açlık kan şekeri(mg/dL)	r	0,097	-0,083	-0,099	0,029	0,071
	p	0,069	0,102	0,064	0,892	0,636
Tokluk kan şekeri(mg/dL)	r	0,024	**-0,144***	**-0,141***	-0,084	-0,037
	p	0,264	**0,014**	**0,015**	0,100	0,285
HbA1c (%)	r	0,064	-0,013	**-0,171***	-0,089	-0,042
	p	0,228	0,441	**0,023**	0,149	0,311
GPAQ	r	0,017	0,096	-0,047	-0,027	-0,052
	p	0,399	0,071	0,237	0,339	0,212
Hastalık süresi	r	0,045	0,046	-0,077	0,059	0,055
	p	0,317	0,316	0,206	0,264	0,279
MNSI Bölüm A	r	-0,008	-0,012	-0,013	0,124	0,076
	p	0,463	0,446	0,438	0,074	0,188
MNSI Bölüm B	r	0,067	-0,004	-0,028	-0,043	-0,023
	p	0,217	0,481	0,321	0,329	0,394
MNSI Toplam	r	0,012	-0,006	-0,007	0,095	0,62
	p	0,443	0,472	0,469	0,134	0,235
PNP varlığı (Klinik+MNSI)	r	**-0,220***	**-0,461****	**-0,254***	**0,194***	-0,033
	p	**0,009**	**0,0001**	**0,003**	**0,019**	0,725
DPN ağrılı&ağrısız	r	-0,130	0,034	0,112	**0,276***	**0,156***

	p	0,083	0,358	0,116	**0,001**	**0,048**
EMG'de PNP varlığı	r	-0,068	-0,007	-0,004	-0,030	0,027
	p	0,151	0,460	0,473	0,321	0,342
PNP tipi	r	0,068	0,005	-0,006	0,028	-0,026
	p	0,302	0,937	923	0,667	0,668
Ağrı Tedavisi	r	0,026	0,043	0,059	0,126	0,070
	p	0,775	0,634	0,522	0,166	0,443

**r = 0,01-0,29, **r=0,30-0,70*

Ağrılı diyabetik polinöropati grubunda HbA1c ile RDD 1-Hz arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (Spearman's rho =-0,062, p =0,590). Benzer şekilde ağrısız grupta da HbA1c ile RDD 1-Hz arasında anlamlı ilişki bulunmadı (rho =0,068, p =0,84). Ağrılı ve ağrısız diyabetik polinöropati gruplarında HbA1c düzeyleri ile RDD 1-Hz değerleri arasındaki ilişkinin dağılım grafiği Grafik 5'de gösterilmiştir (Scatter Plot).



Grafik 5. Ağrılı ve ağrısız diyabetik polinöropati gruplarında HbA1c ile RDD 1-Hz değerleri arasındaki ilişki

Diyabetik hastalarda ağrı tedavisi kullanan ve kullanmayan gruplar RDD 1-Hz parametresi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,509). Tanımlayıcı verilere bakıldığında, ilaç kullanan grupta RDD 1-Hz değerlerinin hafif daha yüksek olduğu izlenmekle birlikte bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı (Tablo 22).

Tablo 22. Diyabetik hastalarda ağrı tedavisi kullanımına göre RDD 1-Hz değerlerinin karşılaştırılması

Grup	N	Ortanca Değer	Ort ± SS	t-test p
İlaç kullanmayan	80	40,7	41,8 ± 26,5	0,509
İlaç kullanan	35	43,3	45,4 ± 26,4	

Diyabetik hastalarda kullanılan ağrı tedavisi türüne göre SNRI, Gabapentinoid ve kombine ilaç kullanım gruplarının RDD 1-Hz değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,418). Tanımlayıcı verilere bakıldığında, RDD 1-Hz ortanca değerlerinin ilaç kullanmayan grupta 40,7, gabapentinoid kullanan grupta 43,3, SNRI kullanan grupta 44,4 ve kombine tedavi alan grupta 42,2 olduğu izlendi. Ortalama değerler de gruplar arasında benzer dağılım göstermekteydi; anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 23).

Tablo 23. Diyabetik hastalarda kullanılan ağrı tedavisi türüne göre RDD 1-Hz değerlerinin dağılımı ve karşılaştırılması

Grup	N	Ortanca (Min–Maks)	Ort ± SS
İlaç kullanımı yok	80	40,7 (−37,0 – 90,2)	41,8 ± 26,5
Gabapentinoid kullanımı	15	43,3 (7,4 – 82,2)	43,8 ± 22,2
SNRI kullanımı	17	44,4 (−13,8 – 92,5)	45,9 ± 29,6
Kombine ilaç kullanım	3	42,2 (19,6 – 90,0)	50,6 ± 35,9

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, diyabetes mellitus hastalarında spinal inhibitör mekanizmaların elektrofizyolojik bir göstergesi olan H-refleksinin hız bağımlı depresyonu değerlendirilmiş; diyabetes mellitus hastalarında gelişen polinöropatinin klinik ve metabolik parametrelerle ilişkisi kapsamlı olarak incelenmiştir. Yalnızca diyabetes mellitus hastaları değil, sağlıklı gönüllülerde, glisemik parametreleri doğrultusunda prediyabetik olarak sınıflandırılan bireylerde ve özellikle ağrılı ve ağrısız diyabetik polinöropati alt grupları arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiş; spinal inhibitör mekanizmalardaki değişiklikler farklı glisemik evrelerde incelenmiştir. Elde edilen bulgular, diyabetik bireylerde spinal inhibitör kontrol mekanizmalarında bozulma olduğunu ve bu bozulmanın özellikle ağrılı diyabetik polinöropati grubunda daha belirgin olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar, diyabetik nöropatide yalnızca periferik sinir hasarının değil, aynı zamanda spinal düzeydeki inhibitör mekanizmaların da hastalığın patofizyolojisinde önemli rol oynadığını desteklemektedir.

Diyabetik nöropati, kronik hiperglisemiye bağlı gelişen ve periferik sinir sistemini etkileyen en sık komplikasyonlardan biridir. Son yıllarda yapılan deneysel ve klinik çalışmalar, diyabetik nöropatide spinal inhibitör mekanizmalarda belirgin bir bozulma olduğunu göstermektedir (45,48,65). Diyabetik hastalarda özellikle ağrılı nöropati ile daha güçlü ilişki gösteren spinal disinhibisyonun nöropatik ağrı gelişiminde önemli rol oynadığı bildirilmiştir (3,33,45).

H-refleksinin hız bağımlı depresyonu için belirlenen bir protokol olmamakla birlikte literatürdeki birçok çalışma RDD için en uygun frekans ve uyarı sayısını belirlemeyi amaçlamıştır. Yapılan bir çalışmada RDD'deki bozulmayı göstermek için Tip-1 DM hastalarında ardışık üç uyarı verilerek üçüncü uyarının ikinci uyarıya kıyasla ilk uyarıya oranını daha yüksek izlemiştir (45). Yine aynı çalışmanın devamı niteliğinde bir diğer çalışmada RDD'deki en belirgin farkı bulabilmek için daha geniş frekans aralığında (0.3, 0.5, 1, 2, 3 Hz) ardışık 10 uyarı verilerek çalışılmış optimal uyarı frekansı ve uyarı sayısının belirlenmesi amaçlanmıştır (48). Çalışmamızda, diyabetes mellitus hastalarında optimal RDD değerlerini görebilmek ve spinal disinhibisyon mekanizmasını geniş perspektifte değerlendirebilmek için geniş frekans

aralığında (0.2-Hz, 1-Hz, 2-Hz, 5-Hz, 10-Hz) ve yüksek uyarı sayısı ile çalışmamızı tamamladık.

Çalışmamızda farklı stimülasyon frekanslarında elde edilen RDD değerleri karşılaştırıldığında, yalnızca 1-Hz frekansta elde edilen RDD parametresinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır. Bu bulgu, spinal inhibitör mekanizmaların frekans bağımlı dinamik özellikler gösterdiğini desteklemektedir. Literatürde özellikle 1–5 Hz aralığındaki stimülasyonların GABAerjik presinaptik inhibisyonu değerlendirmede daha etkili olduğu bildirilmiştir; daha yüksek frekanslarda ise sinaptik yanıtların plato yapması veya farklı nörofizyolojik mekanizmaların devreye girmesi nedeniyle gruplar arası farkların belirginliğinin azaldığı öne sürülmektedir (3,45,48). Bu açıdan değerlendirildiğinde, çalışmamızda yalnızca 1-Hz frekansta anlamlı fark saptanması, bu etkinin frekans-spesifik olabileceğine işaret etmekte ve düşük frekanslı uyarıların spinal inhibitör disfonksiyonu ortaya koymada daha hassas olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın dikkat çekici bulgularından biri de ağrılı ve ağrısız diyabetik polinöropati gruplarının tüm frekanslardaki RDD sonuçları karşılaştırıldığında, özellikle düşük frekanslarda (RDD 0.2-Hz, RDD 1-Hz ve RDD 2-Hz) ağrılı grupta anlamlı derecede daha düşük RDD değerleri saptanmasıdır. Buna karşılık, ağrısız diyabetik polinöropati grubunun RDD değerlerinin sağlıklı kontrollere benzer hatta kısmen daha yüksek bir dağılım göstermesi, nöropatik ağrının ortaya çıkmasında periferik sinir hasarının derecesinden ziyade spinal inhibitör kontrol mekanizmalarının belirleyici olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, ağrılı ve ağrısız diyabetik nöropati fenotiplerinin farklı patofizyolojik süreçlerle ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda da ağrılı ve ağrısız diyabetik nöropati fenotiplerinin farklı patofizyolojik mekanizmalarla ilişkili olabileceği ve spinal disinhibisyonun bu ayrımda belirleyici rol oynayabileceği vurgulanmaktadır (27,56). Özellikle spinal düzeyde GABAerjik inhibitör kontrolün azalması ile ortaya çıkan disinhibisyonun, dorsal horn nöronlarında hipereksitabiliteye yol açarak nöropatik ağrının gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Worthington ve ark. tarafından yapılan çalışmada ağrılı nöropati grubunda RDD'nin ağrısız gruba kıyasla daha belirgin derecede azaldığı gösterilmiş, aynı çalışmada ağrısız diyabetik nöropati grubunda bazı 1-Hz H-refleks RDD yanıtlarının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek seyredebildiği

belirtilmiştir (48). Benzer şekilde Marshall ve ark., ağrılı diyabetik nöropatide spinal disinhibisyonun nöropatik ağrının gelişiminde temel mekanizmalardan biri olduğunu vurgulamıştır (45).

Çalışmamızda yapılan ROC analizinde, RDD 1-Hz parametresi için AUC değerinin 0,783 bulunması, bu parametrenin ağrılı diyabetik nöropatiyi ayırt etmede orta-iyi düzeyde tanısal performansa sahip olabileceğini göstermektedir (66). Özellikle 30 cut-off değerinde yüksek spesifite (%95) elde edilmesi, RDD 1-Hz parametresinin ağrılı diyabetik nöropati alt grubunun belirlenmesinde klinik açıdan değerli olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın, 35 cut-off değerinde sensitivite (%50) ve spesifite (%90) arasında daha dengeli bir dağılım izlenmiştir. Worthington ve ark. tarafından yapılan çalışmada da 1-Hz frekansındaki H-refleks RDD ölçümlerinin ağrılı ve ağrısız diyabetik nöropati ayrımında yüksek tanısal performans gösterdiği ve H2-10 ortalamasının AUC değerinin 0,80'e ulaştığı bildirilmiştir (48). Çalışmamızın bulguları literatür ile uyumlu olup, RDD 1-Hz parametresinin diyabetik nöropatide spinal disinhibisyonun objektif bir göstergesi olmasının yanı sıra ağrılı nöropati fenotipinin belirlenmesinde de potansiyel klinik kullanım alanına sahip olabileceğini desteklemektedir.

Diyabetik nöropatide gözlenen spinal disinhibisyonun altında yatan mekanizmalar incelendiğinde, özellikle dorsal horn düzeyinde inhibitör kontrolün bozulmasına yol açan nörokimyasal değişikliklerin ön planda olduğu görülmektedir. Deneysel ve klinik çalışmalarda, kronik hiperglisemiye bağlı olarak nörotrofik faktörlerdeki değişiklikler ve nöroinflamatuar süreçlerin artışı sonucunda, KCC2 ekspresyonunda azalma meydana geldiği gösterilmiştir (3,33,43,46). KCC2 düzeyindeki bu azalma, hücre içi klor homeostazını bozarak GABA-A reseptörlerinin inhibitör etkisinin azalmasına ve hatta bazı durumlarda eksitatör etki göstermesine neden olabilmektedir. Bu durum spinal dorsal horn nöronlarında hipereksitabiliteye yol açarak spinal disinhibisyon gelişimine katkıda bulunmaktadır (43,46).

RDD değerinin azalması da bu disinhibisyonun elektrofizyolojik bir yansıması olarak değerlendirilmektedir. Nitekim, RDD'deki azalma presinaptik inhibitör kontrol kaybını yansıtırken, bu durum nöropatik ağrının ortaya çıkmasında temel mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir (3,33,45). Bu bağlamda, çalışmamızda özellikle ağrılı diyabetik nöropati grubunda RDD değerlerinin daha

belirgin şekilde azalmış olması, spinal düzeyde inhibitör kontrol kaybının ağrı patofizyolojisindeki rolünü desteklemektedir.

Çalışmamızda RDD değerleri ile HbA1c, açlık ve tokluk kan şekeri düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Benzer şekilde yaş, antropometrik ölçümler, fiziksel aktivite düzeyi ve klinik nöropati skorları ile RDD arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir. Ayrıca diyabetik polinöropatili hastalar ağrılı ve ağrısız alt gruplara ayrılarak yapılan karşılaştırmalarda da anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular, RDD'nin metabolik kontrol düzeyinden bağımsız olarak spinal nörofizyolojik mekanizmaları yansıtan bir parametre olabileceğini düşündürmektedir. Diyabetik nöropatide hipergliseminin sinir hasarındaki rolü iyi bilinse de nöropatik ağrının ortaya çıkmasında yalnızca metabolik faktörlerin yeterli olmadığı, santral ve spinal düzeydeki modülasyon mekanizmalarının da önemli olduğu anlaşılmaktadır. Benzer şekilde önceki çalışmalarda da RDD değişikliklerinin klinik ve metabolik parametrelerle her zaman doğrudan ilişkili olmayabileceği bildirilmiştir (3,33,65,67).

Çalışmamızda ağrı tedavisi kullanımı ve kullanılan tedavi türleri ile RDD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hem ilaç kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında hem de gabapentinoidler, SNRI ve kombine tedavi grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde RDD parametreleri açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir. Bu bulgu, spinal disinhibisyonun mevcut nöropatik ağrı tedavileri ile tam olarak modifiye edilemeyen bir patofizyolojik süreç olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim gabapentinoidler ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörleri farklı mekanizmalar üzerinden etki göstermelerine rağmen, bu tedavilerin spinal inhibitör kontrolü elektrofizyolojik düzeyde geri döndürmede sınırlı etkileri olabileceği öne sürülmektedir. Bununla birlikte, ağrı tedavisi kullanımının hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceği ve daha ağır nöropatiye sahip hastalarda tedavi kullanımının daha sık olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle çalışmamızda H-refleksi elde edilemeyen ve analize dahil edilmeyen hastalarda ilaç kullanım oranının yüksek olması, tedavi ile RDD arasındaki ilişkinin olduğundan daha zayıf görünmesine katkıda bulunmuş olabilir. Bu nedenle, elde edilen bulguların bu potansiyel karıştırıcı faktörler ışığında değerlendirilmesi gerekmektedir.

H-refleks varlığına göre yapılan analizde, H-refleks alınamayan hastalarda açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri ve HbA1c düzeylerinin anlamlı derecede daha

yüksek olduğu saptanmıştır. Daha önceki çalışmalarda H-refleks yokluğu ve latans uzamasının subklinik nöropatinin erken göstergeleri olabileceği bildirilmiştir (35,36). Çalışmamız bu bulguları destekler nitelikte olup, H-refleks elde edilememesinin metabolik kontrol ile doğrudan ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Ayrıca H-refleks alınamayan hastalarda genel MNSI skorlarında artış izlenirken, istatistiksel anlamlılığın özellikle muayene temelli değerlendirmeyi içeren MNSI Bölüm B skorlarında belirgin olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra, H-refleks alınamayan hastalarda EMG'de polinöropati saptanması da anlamlı derecede daha yüksektir. Bu bulgular, refleks kaybının yalnızca elektrofizyolojik bir bulgu olmadığını, aynı zamanda klinik nöropati şiddeti ile de ilişkili olabileceğini göstermektedir. Özellikle MNSI Bölüm B skorlarının anlamlı düzeyde yüksek bulunması, H-refleks kaybının klinik muayene bulguları ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamıza alınan hasta grubunda ROC analizinde MNSI Total için belirlenen 7,5 cut-off ve MNSI Bölüm B için 1,5 cut-off değerlerinin polinöropatiyi tespit etmekte etkin oldukları gösterilmiştir. Elde edilen bulgular MNSI Bölüm B'nin nöropati varlığını dışlamada duyarlı bir tarama aracı olarak kullanılabileceğini, MNSI Total skorunun ise sensitivite ve spesifite açısından daha dengeli bir performans gösterebileceğini düşündürmektedir. Literatürde MNSI için önerilen cut-off değerlerinin çalışılan popülasyona ve kullanılan metodolojiye göre değişkenlik gösterebildiği bildirilmektedir (62). Çalışmamızda elde edilen cut-off değerlerinin literatür ile genel olarak uyumlu olduğu görülmektedir. Ayrıca EMG ile desteklenmiş polinöropati grubunda MNSI skorlarının anlamlı derecede daha yüksek bulunması, MNSI'nin klinik nöropati şiddetini yansıtmadaki değerini desteklemektedir. Buna karşın, polinöropatinin elektrofizyolojik alt tipleri arasında MNSI skorları açısından anlamlı farklılık saptanmamış olması, MNSI'nin nöropati varlığını göstermede yararlı olmakla birlikte elektrofizyolojik alt tip ayrımında sınırlı kalabileceğini düşündürmektedir.

Antropometrik parametreler değerlendirildiğinde, BMI kategori skorları, WHtR ve bel çevresi değerlerinin diyabetes mellitus grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür. Özellikle WHtR ve bel çevresindeki artış, santral obezitenin diyabet ile güçlü ilişkisini desteklemektedir. Literatürde aşırı kilolu ve obez bireylerde spinal inhibitör mekanizmalarda bozulma ve RDD azalması gözlenebileceği bildirilmiştir

(67). Bu nedenle çalışmamızda antropometrik parametrelerin yanı sıra fiziksel aktivite düzeyini değerlendirmek amacıyla GPAQ skorları da analiz edilmiştir. Ancak çalışmamızda BMI kategori skorları, WHtR, GPAQ ve diğer antropometrik parametreler ile RDD arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu durum, spinal disinhibisyon mekanizmalarının yalnızca antropometrik özellikler veya fiziksel aktivite düzeyi ile açıklanamayacağını düşündürmektedir. Diyabetik nöropatide spinal disinhibisyonun daha çok metabolik, nöroinflamatuar ve nörotransmitter düzeyindeki değişikliklerle ilişkili olduğu da bilinmektedir (3,33).

Çalışmanın güçlü yönleri arasında geniş örneklem büyüklüğü, hem klinik hem elektrofizyolojik parametrelerin birlikte değerlendirilmesi ve RDD'nin farklı frekanslarda analiz edilmesi yer almaktadır. Bununla birlikte bazı kısıtlılıklar da mevcuttur. Çalışmanın kesitsel tasarımı nedensel ilişkilerin değerlendirilmesine olanak vermemektedir. Bunun yanında, ileri derecede nöropatiye bağlı olarak H-refleksin elde edilemediği bazı hastaların analiz dışında kalmış olması, ileri nöropati spektrumunun çalışma grubunda sınırlı temsil edilmesine neden olmuş olabilir. Dolayısıyla, elde edilen bulgular spinal disinhibisyonun diyabetik nöropatideki rolünü desteklemekte olup, özellikle şiddetli nöropati olgularını içeren ileri çalışmalar ile bu ilişkinin daha kapsamlı değerlendirilmesi mümkün olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma diyabetes mellitus hastalarında spinal inhibitör kontrolün bozulduğunu ve bunun H-refleks hız bağımlı depresyonu ile elektrofizyolojik olarak gösterilebileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle RDD değerindeki azalmanın frekans-spesifik olması ve 1-Hz uyarımda belirginleşmesi, bu parametrenin spinal disinhibisyonu değerlendirmede duyarlı bir ölçüt olabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca, ağrılı diyabetik polinöropati grubunda RDD değerlerinin daha belirgin şekilde azalmış olması, nöropatik ağrının gelişiminde spinal inhibitör mekanizmaların önemli rol oynadığını desteklemektedir. Buna karşın, ağrı tedavisi kullanımı ve tedavi türlerinin RDD üzerinde anlamlı bir etkisinin saptanmamış olması, mevcut farmakolojik yaklaşımların spinal disinhibisyonu tam olarak modifiye edemeyebileceğini düşündürmektedir.

Bu bulgular ışığında, RDD parametresinin diyabetik nöropatide spinal disinhibisyonun objektif bir biyobelirteci olarak kullanılabileceği ve özellikle ağrılı

nöropati alt grubunun belirlenmesinde klinik değerlendirmeye katkı sağlayabileceği düşünülmektedir. Gelecekte daha geniş örneklemli ve uzun dönem klinik takip içeren prospektif çalışmalar sonucunda elde edilen veriler ile bu ilişkinin daha ayrıntılı olarak ortaya konulması hem patofizyolojinin anlaşılmasına hem de hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Knikou, M. (2008). The H-reflex as a probe: pathways and pitfalls. *Journal of Neuroscience Methods*, 171, 1-12.
2. Coull, J.A., Boudreau, D., Bachand, K., Prescott, S.A., Nault, F., Sik, A., et al. (2003). Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature*, 424, 938-942
3. Lee-Kubli, C.A., Calcutt, N.A. (2014). Altered rate-dependent depression of the spinal H-reflex as an indicator of spinal disinhibition in models of neuropathic pain. *Pain*, 155, 250-260.
4. Hoffmann, P. (1910). Beitrag zur Kenntnis der menschlichen Reflexe mit besonderer Berücksichtigung der elektrischen Erscheinungen. *Archiv für Anatomie und Physiologie*, 1, 223-246.
5. Palmieri, R.M., Ingersoll, C.D., Hoffman, M.A. (2004). The Hoffmann reflex: methodologic considerations and applications for use in sports medicine and athletic training research. *Journal of Athletic Training*, 39, 268-277.
6. Latash, M.L. (1998). *Neurophysiological Basis of Human Movement*. Champaign: Human Kinetics.
7. Gottlieb, G.L., Agarwal, G.C. (1976). Extinction of the Hoffmann reflex by antidromic conduction. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 41, 19-24.
8. Preston, D.C., Shapiro, B.E. (2022). *Elektromiyografi ve Nöromüsküler Hastalıklar: Klinik-Elektrofizyoloji-Ultrason Korelasyonları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.
9. Jabre, J.F. (1981). Surface recording of the H-reflex of the flexor carpi radialis. *Muscle and Nerve*, 4, 435-438.
10. Han, L., Calcutt, N.A., Zhou, X. (2024). Rate-dependent depression of the Hoffmann reflex: practical applications in painful diabetic neuropathy. *Diabetes and Metabolism Journal*, 48, 1029-1046.
11. Doko-Guina, F., Jusic, A. (1997). H-reflex, F-wave, transitional and missed response frequency distribution in limb muscles. *Acta Medica Croatica*, 51, 15-21.
12. Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., et al. (2013). *Principles of Neural Science*. New York: McGraw-Hill.
13. American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2025). Diagnosis and classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*, 48, S27-S49.
14. International Diabetes Federation. (2025). *IDF Diabetes Atlas* (11th ed.). Brussels: International Diabetes Federation.
15. Forbes, J.M., Cooper, M.E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews*, 93, 137-188.
16. Bloomgarden, Z.T. (2008). Diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 31, 616-621.
17. Kirthi, V., Perumbalath, A., Brown, E., Nevitt, S., Petropoulos, I.N., Burgess, J., et al. (2021). Prevalence of peripheral neuropathy in pre-diabetes: A systematic review. *BMJ Open Diabetes Research and Care*, 9, e002040.

18. Biessels, G.J., Bril, V., Calcutt, N.A., et al. (2014). Phenotyping animal models of diabetic neuropathy: A consensus statement. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 19, 77-87.
19. Feldman, E.L., Callaghan, B.C., Pop-Busui, R., Zochodne, D.W., Wright, D.E., Bennett, D.L., Bril, V., Russell, J.W., Viswanathan, V. (2019). Diabetic neuropathy. *Nature Reviews Disease Primers*, 5, 42.
20. Brownlee, M. (2005). The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes*, 54, 1615-1625.
21. Pop-Busui, R., Boulton, A.J.M., Feldman, E.L., Bril, V., Freeman, R., Malik, R.A., Sosenko, J.M., Ziegler, D. (2017). Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 40, 136-154.
22. Vincent, A.M., Callaghan, B.C., Smith, A.L., Feldman, E.L. (2011). Diabetic neuropathy: cellular mechanisms as therapeutic targets. *Nature Reviews Neurology*, 7, 573-583.
23. Liu, Y.P., Shao, S.J., Guo, H.D. (2020). Schwann cells apoptosis is induced by high glucose in diabetic peripheral neuropathy. *Life Sciences*, 248, 117459.
24. Boulton, A.J.M., et al. (2005). Diabetic neuropathic pain: pathogenesis and management. *Lancet*, 366, 1529-1539.
25. Albers, J.W., Pop-Busui, R. (2014). Diabetic neuropathy: mechanisms, emerging treatments, and subtypes. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 14, 473.
26. Pfannkuche, A., Alhajjar, A., Ming, A., Walter, I., Piehler, C., Mertens, P.R. (2020). Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in a diabetic cohort. *Endocrine and Metabolic Science*, 1, 100053.
27. Tesfaye, S., Boulton, A.J., Dyck, P.J., Freeman, R., Horowitz, M., Kempler, P., Lauria, G., Malik, R.A., Spallone, V., Vinik, A., Bernardi, L., Valensi, P. (2010). Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 33, 2285-2293.
28. Alam, U., Riley, D.R., Jugdey, R.S., Azmi, S., Rajbhandari, S., D'Août, K., et al. (2017). Diabetic neuropathy and gait: A review. *Diabetes Therapy*, 8, 1253-1264.
29. Hovaguimian, A., Gibbons, C.H. (2011). Diagnosis and treatment of pain in small-fiber neuropathy. *Current Pain and Headache Reports*, 15, 193-200.
30. Chong, M.S., Hester, J. (2007). Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options. *Drugs*, 67, 569-585.
31. Larsen, P.R., Kronenberg, H.M., Melmed, S., et al. (2002). *Williams Textbook of Endocrinology* (10th ed.). Philadelphia: Saunders.
32. Treede, R.D., Jensen, T.S., Campbell, J.N., Cruccu, G., Dostrovsky, J.O., Griffin, J.W., et al. (2008). Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70, 1630-1635.
33. Lee-Kubli, C.A., Marshall, A.G., Malik, R.A., et al. (2018). The H-reflex as a biomarker for spinal disinhibition in painful diabetic neuropathy. *Current Diabetes Reports*, 18, 1.

34. Jolivalt, C.G., Lee, C.A., Ramos, K.M., Calcutt, N.A. (2008). Allodynia and hyperalgesia in diabetic rats are mediated by GABA and depletion of spinal potassium-chloride co-transporters. *Pain*, 140, 48-57.
35. Trujillo-Hernández, B., Huerta, M., Trujillo, X., Vásquez, C., Pérez-Vargas, D., Millán-Guerrero, R. (2005). F-wave and H-reflex alterations in recently diagnosed diabetic patients. *Journal of Clinical Neuroscience*, 12, 763-766.
36. Millán-Guerrero, R., Trujillo-Hernández, B., Isais-Millán, S., et al. (2012). H-reflex and clinical examination in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Journal of International Medical Research*, 40, 694-700.
37. Tonra, J.R., Cliffer, K.D., Carson, S.R., Lindsay, R.M., Bodine, S.C., DiStefano, P.S. (2001). Reduced Ia-afferent-mediated Hoffman reflex in streptozotocin-induced diabetic rats. *Experimental Neurology*, 172, 220-227.
38. Asmedi, A., Wibowo, S., Meliala, L. (2015). H-reflex amplitude depression as a marker of presynaptic inhibition in painful diabetic neuropathy. *Journal of Medical Sciences*, 47, 28-35.
39. Ishikawa, K., Ott, K., Porter, R.W., Stuart, D. (1966). Low frequency depression of the H wave in normal and spinal man. *Experimental Neurology*, 15, 140-156.
40. Crone, C., Nielsen, J. (1989). The H-reflex in healthy subjects and patients with neurological disorders. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 74, 255-268.
41. Bardoni, R., Takazawa, T., Tong, C.K., et al. (2013). Pre- and postsynaptic inhibitory control in the spinal cord dorsal horn. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1279, 90-96.
42. Lee-Kubli, C.A., Zhou, X., Jolivalt, C.G., Calcutt, N.A. (2021). Pharmacological modulation of rate-dependent depression of the spinal H-reflex predicts therapeutic efficacy against painful diabetic neuropathy. *Diagnostics*, 11, 283.
43. Hashimoto, T. (1998). GABA receptor chloride ion channel. *Nihon Rinsho*, 56, 1824-1829.
44. Pressey, J.C., de Saint-Rome, M., Raveendran, V.A., Woodin, M.A. (2023). Chloride transporters controlling neuronal excitability. *Physiological Reviews*, 103, 1095-1135.
45. Marshall, A.G., Lee-Kubli, C., Azmi, S., Zhang, M., Ferdousi, M., Mixcoatl-Zecuatl, T., Petropoulos, I.N., Ponirakis, G., Fineman, M.S., Fadavi, H., Frizzi, K., Tavakoli, M., Jeziorska, M., Jolivalt, C.G., Boulton, A.J.M., Efron, N., Calcutt, N.A., Malik, R.A. (2017). Spinal disinhibition in experimental and clinical painful diabetic neuropathy. *Diabetes*, 66, 1380-1390.
46. Kubota, H., Katsurabayashi, S., Moorhouse, A.J., Murakami, N., Koga, H., Akaike, N. (2003). GABAB receptor transduction mechanisms and cross-talk between protein kinases A and C in GABAergic terminals. *Journal of Physiology*, 551, 263-276.
47. Metz, K., Pearcey, G.E.P., Mrachacz-Kersting, N., Power, K.E. (2023). Post-activation depression from primary afferent neurotransmission contributes to soleus H-reflex inhibition. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 17, 11064783.
48. Worthington, A., Kalteniece, A., Ferdousi, M., D'Onofrio, L., Dhage, S., Azmi, S., Adamson, C., Hamdy, S., Malik, R.A., Calcutt, N.A., Marshall, A.G. (2021). Optimal utility of H-reflex rate-

dependent depression as a biomarker of spinal disinhibition in painful and painless diabetic neuropathy. *Diagnostics*, 11, 1247.

49. Ueno, T., Okabe, A., Akaike, N., Fukuda, A., Nabekura, J. (2002). Diversity of neuron-specific K+-Cl- cotransporter expression and inhibitory postsynaptic potential depression in rat motoneurons. *Journal of Biological Chemistry*, 277, 4945-4950.
50. Come, E., Heubl, M., Schwartz, E.J., Poncer, J.C., Levi, S. (2019). Reciprocal regulation of KCC2 trafficking and synaptic activity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13, 48.
51. Viitanen, T., Ruusuvuori, E., Kaila, K., Voipio, J. (2010). The K+-Cl- cotransporter KCC2 promotes GABAergic excitation in the mature rat hippocampus. *Journal of Physiology*, 588, 1527-1540.
52. Hultborn, H., Illert, M., Nielsen, J., Paul, A., Ballegaard, M., Wiese, H. (1996). On the mechanism of the post-activation depression of the H-reflex in human subjects. *Experimental Brain Research*, 108, 450-462.
53. Maryniak, O., Yaworski, R. (1987). H-reflex: optimum location of recording electrodes. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 68, 798-802.
54. Zhou, X., Wang, Z., Lin, Z., Zhu, Y., Zhu, D., Xie, C., Calcutt, N.A., Guan, Y. (2022). Rate-dependent depression is impaired in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurological Sciences*, 43, 1831-1838.
55. Inoue, K., Tsuda, M. (2018). Microglia in neuropathic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential. *Nature Reviews Neuroscience*, 19, 138-152.
56. Woolf, C.J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, 152, S2-S15.
57. Price, T.J., Prescott, S.A. (2015). Inhibitory regulation of the pain gate and how its failure causes pathological pain. *Pain*, 156, 789-792.
58. Zhou, X., Zhu, Y., Wang, Z., Lin, Z., Zhu, D., Xie, C., Calcutt, N.A., Guan, Y. (2022). Rate-dependent depression: A predictor of the therapeutic efficacy in treating painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes*, 71, 1272-1281.
59. World Health Organization. (2000). *Obesity: Preventing and managing the global epidemic*. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization.
60. Ashwell, M., Hsieh, S.D. (2005). Six reasons why the waist-to-height ratio is a rapid and effective global indicator for health risks of obesity and how its use could simplify the international public health message on obesity. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 56, 303-307.
61. Feldman, E.L., Stevens, M.J., Thomas, P.K., Brown, M.B., Canal, N., Greene, D.A. (1994). A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 17, 1281-1289.
62. Aktar Reyhanioğlu, D., Adıyaman, S.C., Bektaş, M., Bulut, O., Özgen Saydam, B., Bayraktar, F., Kara, B. (2020). Validity and reliability of the Turkish version of the Michigan Neuropathy Screening Instrument. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 50, 789-797.
63. World Health Organization. (2012). *Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ): Analysis Guide*. Geneva: World Health Organization.

64. Bull, F.C., Maslin, T.S., Armstrong, T. (2009). Global physical activity questionnaire (GPAQ): nine country reliability and validity study. *Journal of Physical Activity and Health*, 6, 790-804.
65. Kababie-Ameo, R., Gutiérrez-Salmeán, G., Cuellar, C.A. (2023). Evidence of impaired H-reflex and H-reflex rate-dependent depression in diabetes, prediabetes and obesity: A mini-review. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1206552.
66. Hosmer, D.W., Lemeshow, S., Sturdivant, R.X. (2013). *Applied Logistic Regression*. 3rd ed. New York: Wiley.
67. Salinas, L.F., Trujillo-Condes, V.E., Tecuatl, C., Delgado-Lezama, R., Cuellar, C.A. (2022). Impaired rate-dependent depression of the H-reflex in type-2 diabetes, prediabetes, overweight and obesity: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*, 101, e31046.