

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**HİPERLİPİDEMİK VAKALARDA SİNİR İLETİM**  
**İNCELEMELERİ VE SERUM GRELİN DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. HALE ZEYNEP BATUR**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. BİJEN NAZLIEL**

**ANKARA – 2009**

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**HİPERLİPİDEMİK VAKALARDA SİNİR İLETİM**  
**İNCELEMELERİ VE SERUM GRELİN DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. HALE ZEYNEP BATUR**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. BİJEN NAZLIEL**

**ANKARA – 2009**

## İÇİNDEKİLER

### SayfaNo:

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ.....                                                                                       | 1  |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                                                                     | 2  |
| 2.1.Hiperlipidemiler.....                                                                                  | 2  |
| 2.2 Periferik Nöropatiler.....                                                                             | 7  |
| 2.3 Grelin.....                                                                                            | 19 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....                                                                                 | 22 |
| 3.1 Elektrofizyolojik İncelemeler.....                                                                     | 25 |
| 3.2 Grelin Ölçümü.....                                                                                     | 34 |
| 3.3 İstatiksel Değerlendirme.....                                                                          | 35 |
| 4.BULGULAR.....                                                                                            | 36 |
| 4.1 Demografik ve fiziksel özellikler.....                                                                 | 36 |
| 4.2 Biyokimyasal veriler.....                                                                              | 37 |
| 4.3 Elektrofizyolojik veriler.....                                                                         | 38 |
| 4.4 Elektrofizyolojik verilerle lipid metabolizmasını yansıtan<br>veriler arasında korelasyon analizi..... | 39 |

|                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.5 Grelin.....                                                          | 39 |
| 4.6 Grelinin demografik ve fiziksel özelliklerle korelasyon analizi..... | 40 |
| 4.7 Grelinin lipid metabolizmasını yansıtan verilerle korelasyonu.....   | 40 |
| 4.8 Grelinin elektrofizyolojik verilerle analizi.....                    | 41 |
| 4.9 Vaka grubunda sinir iletim anormallikleri.....                       | 41 |
| 5. TARTIŞMA.....                                                         | 42 |
| 6. SONUÇ.....                                                            | 52 |
| 7. ÖZET.....                                                             | 53 |
| 8. YABANCI DİLDE ÖZET.....                                               | 54 |
| 9. KAYNAKLAR.....                                                        | 57 |

## **TABLolar**

**SayfaNo:**

|                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tablo 1 Başlıca periferik sinir hastalıkları .....</b>               | <b>9</b>  |
| <b>Tablo 2 Guillain Barre sendromunun sınıflandırılması.....</b>        | <b>14</b> |
| <b>Tablo 3. Kronik demiyelinizan polinöropatinin tipleri.....</b>       | <b>15</b> |
| <b>Tablo 4. Polinöropatilerin sistemik nedenleri.....</b>               | <b>17</b> |
| <b>Tablo 5. Uygulanan kan testlerinde beklenen normal değerler.....</b> | <b>23</b> |
| <b>Tablo 6. Deneklerin demografik ve fiziksel özellikleri.....</b>      | <b>36</b> |
| <b>Tablo 7. Biyokimyasal veriler.....</b>                               | <b>37</b> |
| <b>Tablo 8. Elektrofizyolojik Veriler.....</b>                          | <b>38</b> |
| <b>Tablo 9. Grelin düzeyleri.....</b>                                   | <b>39</b> |
| <b>Tablo 10.Grelin'in yaş, boy, ağırlık ve BMI ile korelasyonu.....</b> | <b>40</b> |
| <b>Tablo 11.Grelinin kolesterol düzeyleriyle korelasyonu.....</b>       | <b>41</b> |
| <b>Tablo 12.Trigliserid düzeylerini karşılaştırılması.....</b>          | <b>41</b> |

## ŞEKİLLER

SayfaNo:

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1 Median sinir motor iletimi.....                      | 27 |
| Şekil 2 Ulnar sinirin motor iletim çalışması.....            | 28 |
| Şekil 3 Peronal sinirin motor iletim çalışması.....          | 29 |
| Şekil 4 Posterior tibial sinirin motor iletim çalışması..... | 30 |
| Şekil 5 Median sinir duyu iletim çalışması.....              | 31 |
| Şekil 6 Median sinirin karışık sinir çalışması.....          | 32 |
| Şekil 7 Ulnar sinir duyu iletim çalışması.....               | 33 |
| Şekil 8 Sural sinir duyu iletim çalışması.....               | 34 |

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Periferik nöropati, göreceli olarak sık görülen bir nörolojik bozukluktur. Dünyada prevalansı, yaklaşık 100 binde 2400 (2,4 %) iken, 55 yaşı üzerinde prevalansı 100 binde 8 bine (8%) kadar yükselmektedir. Etiyolojide; başta diabetes mellitus ve glukoz intoleransı olmak üzere çeşitli metabolik hastalıklar suçlanırken, hiperlipidemi ve polinöropati arasındaki ilişki de araştırılmıştır.

1999 yılında tanımlanan Grelin, 28 aminoasitten oluşmuş bir polipeptid olup, organizmada çok çeşitli sistemler üzerine etkili bir hormondur. Grelinin, iştah, uyku, gastrointestinal sistem, çeşitli endokrin fonksiyonlar ve karbohidrat, enerji metabolizmasına etkileri halen araştırılmaya devam edilmektedir.

Hiperlipidemi toplumda sık görülen metabolik hastalıklardan biridir. Metabolik hastalıkların periferik sinir sistemi dahil vücuttaki tüm sistemleri etkileyebileceğinden yola çıkarak, hiperlipideminin periferik nöropatiye yol açıp açmadığı tartışmalıdır. Literatürde, sınırlı sayıda çalışmada bu soruya yanıt aranmıştır. Hipertrigliseridemi ile bildirilmiş vakalar olmakla birlikte, hiperkolesteroleminin periferik sinirlerde iletim bozukluğuna yol açtığına dair kuvvetli kanıtlar bulunmamaktadır. Distal sensoriyel periferik nöropatinin bir varyantı olarak ince lif nöropatinin hipertrigliseridemiyle ilişkisi bildirilmiştir. Ancak ince lif nöropatinin rutin uygulamalarda kesin tanısının koyulması güç olduğundan hiperlipidemi ve ince lif nöropati arasındaki ilişkiye dair bilgiler de yetersizdir. Burda da ince lif nöropatisine yönelik ek araştırma yapılmamış, rutin elektrofizyolojik incelemeler ile sinir iletimleri değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada, amaç hiperlipidemik bireylerde sinir iletim incelemelerinde normalden sapma olup olmadığının saptanmasının yanı sıra, klinik olarak asemptomatik olmalarına rağmen subklinik ve sadece elektrofizyolojik incelemelerle ortaya konabilecek, periferik nöropatilerinin olup olmadığını belirlemek, bunun yanı sıra bir polipeptid olan grelinin hiperlipidemik bireylerde sinir iletim hızlarına olan etkilerini incelemektir.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. HİPERLİPİDEMİ**

Hiperlipidemi; genetik ve diyetetik faktörlere bağlı olarak plazmada bir ya da birden fazla lipid fraksiyonunun normalden fazla bulunmasıdır.

Amerikan “National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)” raporunda lipoprotein profilinde normal değerler; total kolesterol < 200mg/dl, trigliserid <150mg/dl , LDL kolesterol <100’mg/dl, HDL kolesterol <40mg/dl olarak tanımlanmıştır.(1)

Artış kolesterol (hiperkolesterolemi) ya da trigliserid artışı (hipertrigliseridemi) şeklinde olabildiği gibi, her ikisi birlikte artmış (mikst hiperlipidemi) olabilir. Genetik defektler nedeniyle oluşan lipid bozukluğu primer hiperlipidemi, başka hastalıkların etkisiyle oluşan lipid yüksekliklerine sekonder hiperlipidemi denir.

Hiperlipidemi sıklıkla hem primer, hem sekonder nedenlerin birlikteliği sonucu olur. (2,3)

### 2.1.1 PRİMER HİPERLİPİDEMİLER

**1.Ailesel Hiperkolesterolemi:** Otozomal dominant kalıtımla geçen karaciğer hücrelerinde ve periferik dokularda reseptör eksikliği veya yokluğuna yol açan LDL reseptör gen mutasyonlarına bağlı olarak ortaya çıkar. Plazma kolesterol ve LDL düzeylerinde artar. Trigliserid düzeyleri normaldir. Ksantelezma, ksantomlar ve koroner kalp hastalıklarıyla karakterizedir.

**2.Ailesel Defektif ApoB100 :** LDL reseptör ligandı apoB100'deki mutasyona bağlı olarak ortaya çıkar. Yüksek LDL ve total kolesterol seviyeleri ve koroner kalp hastalıklarına artmış eğilimle seyrederek. Klinik olarak Ailesel Hiperkolesterolemiden ayırt edilemez.

**3.Tip III Hiperlipoproteinemi (Ailesel Disbetalipoproteinemi) :** Plazmada kolesterolden zengin artık partiküllerin birikmesi nedeniyle ortaya çıkan orta ciddi derecede hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemi ile karakterizedir. Erken periferik damar hastalığı ve koroner kalp hastalıkları sık görülür. Bozukluğun nedeni lipoprotein reseptörlerine hatalı bağlanma ile sonuçlanan birkaç değişik apoE mutasyonudur.

**4.Lipoprotein Lipaz Eksikliği :** LPL eksikliği ile plazmadan trigliseridden zengin lipoproteinlerin temizlenmesindeki kesintiye bağlı ciddi hipertrigliseridemiye yol açan LPL gen mutasyonları (LPL yokluğuna veya inaktif olmasına yol açar) sonucunda gelişir. Şilomikronemi Sendromu olarak bilinen plazmadaki trigliseridden zengin lipoprotein birikimi pankreatit dahil bir takım klinik bulgularla ortaya çıkabilir.

**5. ApoCII Eksikliği:** Otozomal resesif bir bozukluk olup LPL eksikliğine benzeyen bir şilomikronemi sendromu ile ortaya çıkar. LPL'nin kofaktörü olan apoCII eksikliği sonucu ortaya çıkar.

**6.Ailesel Hipertrigliseridemi:** Otozomal dominant bir bozukluktur, artmış VLDL ve normal kolesterol konsantrasyonları ile karakterizedir. Normale yakın apoB üretimi yanında VLDL trigliseridlerin aşırı yapımına bağlıdır. Trigliseridden zengin büyük VLDL yapımı görülür.

**7.Yüksek Plazma Lipoprotein (a) :** LDL apoB proteininin bir diğer protein apo(a)'a kovalent olarak bağlandığı yüksek modifiye LDL partikül seviyesinden ibarettir. Lp(a)>30 mg/dl seviyeleri yüksek kabul edilir.

**8.Polijenik Hiperkolesterolemi :** Diğer birincil genetik nedenlerin elenerek birinci derece akrabalarında tendon ksantomları ve hiperkolesteroleminin % 10'dan daha az oranda görüldüğünün gösterilmesi ile konur.

**9.Sporadik Hipertrigliseridemi :** Bilinmeyen genetik ve çevresel faktörler yüksek plazma trigliserid seviyelerine yol açar. Akrabalarda hipertrigliserideminin yokluğu ile diğer ailesel sendromlardan ayırd edilir.(3)

#### **2.2.1.2 SEKONDER HİPERLİPİDEMİLER**

**1. Diabetes Melitus :** Hipertrigliseridemi hastaların 1/3'de görülür ve insülinin trigliseridden zengin lipoproteinlerin yapımında ve plazmadan temizlenmesinde oynadığı önemli role bağlıdır. İlaveten diabet ile ilgili lipid anormallikleri sıklıkla yüksek plazma aterojenik lipoprotein seviyeleri ile erken koroner kalp hastalığına yol açan düşük plazma HDL seviyesine neden olur. Tip I diabette insülin eksikliği ve kötü glisemi kontrolü plazma trigliserid ve apoB içeren seviyelerinin artışı başlıca periferik dokular ve karaciğerle ilişkili olabilir. Periferik dokularda insülinin eksikliği bozulmuş LPL aktivitesi ve trigliseridden zengin partiküllerin plazmadan temizlenmesinin bozulması ile sonuçlanır. İnsülin eksikliği lipolizde artışa neden olur bu da karaciğere yağ asidi girişini

arttırır. Karaciğerde yağ asitlerinin artışı trigliserid ve VLDL yapımını arttırır. Plazma LDL kolesterol seviyeleri de artabilir. Diabetik lipemi denen bir şilomikronemi(tip I patern) tablosunda plazma trigliserid seviyeleri 2000 mg/dl düzeylerine çıkabilir. Nedeni insülin yokluğuna bağlı ikincil olarak gelişen LPL eksikliğidir.

Tip II diabette ise sık görülen anormallikler besinlerle alınan yağ miktarına bağlı olan ve değişik derecelerde şilomikroneminin (tip V patern) eşlik ettiği VLDL artışı ile karakterize orta deerecede hiperlipidemidir. Tipik olarak plazma trigliserid ve kolesterol konsantrasyonları orta derecede yüksektir ve HDL-kolesterol konsantrasyonu düşük olabilir. Tip II diabetiklerde görülen hiperlipidemi sıklıkla özellikle aterojenik olduğu düşünülen küçük, yoğun LDL artışı ile karakterizedir.

**2. Hipotiroidizm :** Tiroid hormonlarındaki değişiklikler plazma lipid metabolizmasında önemli etkilere yol açabilir ve belirgin hiperlipidemisi olan her hasta hipotiroidi yönünden araştırılmalıdır. Klasik bulgu LDL-kolesterolün 250-600 mg/dl düzeylerindedir, trigliserid konsantrasyonunda da artış olabilir. HDL-kolesterol seviyeleri hipotiroidizmde genellikle değişmez veya hafifçe düşük bulunurken hipertiroidizmde azalır. LDL-kolesterol yüksekliği LDL'nin plazmadan temizlenme bozukluğu sonucudur, bu da LDL reseptör ekspresyon azalmasına bağlıdır. Hipotiroidizm ayrıca LPL aktivitesinde düşüş ile de ilgilidir.

**3. Östrojen Tedavisi :** Ciddi hipertrigliseridemiye neden olabilir. VLDL yapımını arttırarak trigliserid artışına neden olur. LDL-kolesterol düzeylerinde ise

temizlenmenin artmasına baėlı dūşūş görülür. Bařlıca HDL2 olmak üzere HDL düzeyini arttırlar.

**4. Alkol Kullanımı :** Yüksek miktarda alkol kullanımı trigliserid metabolizmasını önemli ölçüde etkiler. Alkol karaciğerde yağ asidi oksidasyonunu baskılar ve yapımını arttırır. Bu değişiklikler artmış trigliserid düzeyleri, yağlı karaciğer ve artmış VLDL yapımına yol açar.

**5. Nefrotik Sendrom:** Başlıca LDL artışına bağlıdır, fakat yüksek VLDL seviyeleri ile de ortaya çıkabilir. Plazma lipidleri total, VLDL ve LDL kolesterol, trigliserid ve apoB seviyelerinde artış görülür. Plazma Lp(a) seviyeleri de artabilir. Aşırı VLDL yapımına yol açan mekanizma bilinmemektedir, fakat karaciğerdeki hipersekresyona bağlı olabilir. Bu hastalarda miyokard infarktüsü, böbrek yetmezliğinden sonra ikinci ölüm nedenidir.

**6. İlaçlar:** Glukokortikoidler, tiazid diüretikleri ve  -adreerjik blokerler gibi antihipertansif ajanları içerir. Eksojen androjenler HDL kolesterol seviyelerinde anlamlı düşüşe neden olabilir.(3)

## 2.2 PERİFERİK NÖROPATİLER

Periferik nöropati, motor güçsüzlük, duyuusal bozukluk, derin tendon reflekslerinin kaybı ve kaslarda zayıflık bulgularıyla periferik sinirlerin tutulumunun olduğu klinik sendromu ifade eder. Sistematik tanısıl yaklaşım; dikkatli öykü alınması, ayrıntılı fizik muayene ve elektrofizyolojik çalışmalardan

oluşur ki, bu şekilde periferik siniri hasarının varlığı saptamak ve tanı olasılıklarını daha aza indirmek mümkündür.(4)

Periferik nöropati'nin tüm dünyada prevalansı yaklaşık olarak 100.000'de 2400 (%2,4) bilinmekle birlikte, 55 yaşın üstünde bu sayı 8000'e (% 8) kadar yükselir.(5)

### **2.2.1. Tanım ve sınıflama**

Periferik nöropatinin klinik özellikleri; hissizlik, ağrı, kas güçsüzlüğü, atrofi ve otonomik bulguları içeren oldukça değişken bir tabloyla karşımıza çıkabilir. Doğru tanı için semptomlar, bulgular, elektrofizyolojik incelemelerle birlikte değerlendirilmelidir. Elektrofizyolojik çalışmalar periferik nöropati tanısında sensitif, spesifik ve değerli ölçümlerdir.(6)

Bazı araştırmacılar, elektrodiagnostik testlerden önce, periferik nöropatinin sık görülen nedenlerini araştırmayı önerse de , eldeki kanıtlar bu sonucu desteklememektedir.(7) Periferik nöropatinin dağılımı, tipi (demyelinizan veya aksonal), süresi ve nöropatinin seyri değerlendirilmesi gereken önemli noktalardır.(8-10)

Elektrofizyolojik çalışmalar, nöropatinin dağılımı ve demyelinizan olup olmadığıyla ilgili bilgi vermede oldukça değerlidir. Öykü, klinik muayene ve elektrofizyolojik çalışmalar birlikte ele alındığı zaman, nöropatinin tipi, olası nedenleri, tedavi seçeneklerini belirlemek kolay olacaktır. Spesifik tanı için nöropatinin sınıflandırılması uygun olacaktır.(11-13)

a) Mononöropati

b) Mononöropati multipleks

c) Polinöropati

a) Mononöropati

Tek bir periferik sinirin fokal lezyonunu ifade eder. Sık nedenler; travma, fokal kompresyon ve tuzaklanmadır. En sık görülen mononöropati ise, median sinirin karpal tünelde sıkışmasıyla ortaya çıkan, karpal tünel sendromudur. (14)İkinci en sık görülen tuzak nöropati ise ulnar nöropatidir. Elektrofizyolojik çalışmalar, hasarın kesini yerini ve derecesini belirler. Ayrıca mononöropatinin, mononöritis multipleks ya da multipl kompresyon nöropatisi olup olmadığını da ayırt eder.

b) Mononöritis Multipleks

Mononöritis multipleks, birbirinden farklı sinirlerin aynı anda ya da birbiri ardından tutulumunu ifade eder. Tutulum sıklıkla rastgele, multifokaldır ve çabuk yayılır. Ancak bazı sinirler beraber ve simetrik tutulduğu zaman distal simetrik nöropatiyle karışabilir. Etyolojide çoğunlukla vaskulitler sorumlu olduğundan tanı konması önemlidir. Vaskulitler, genellikle sistemiktir. Poliarteritis nodoza, Churg-strauss hastalığı, Sjögren sendromu, romatoid artrit gibi konnektif doku hastalıklarından biriyle veya periferik sinir vaskulitiyle ilişkili olabilir. Sarkoidoz, lenfoma, kanser, lepra, Lyme hastalığı, HIV enfeksiyonu veya kriyoglobulinemi mononöropati multipleks şeklinde bulgu verebilir. Tanının kesin olmadığı durumlarda sural veya süperfisiyal sinir biyopsisi tanıya yardımcı olabilir. Vaskulit tanısı konduğu zaman tedavi de immunsupresif ajanlarla olmalıdır. Kortikosteroidler ve gerekli olduğu takdirde siklofosfomid ya da diğer

immunsupresanlar verilebilir. Mononöritis multipleksli hastaların üçte birinde Kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropati ya da multifokal motor nöropatiye sekonder multifokal demiyelinizasyon bulgularına rastlanabilir.(15-20)

#### c) Polinöropati

Polinöropatinin en sık görülen çeşidi distal simetrik polinöropatidir(21,22) Bu formunda, periferik sinir liflerinin uzunluk bağımlı olarak etkilenildiklerine inanılmakta, uzunluk değerlendirmesi de dorsal kök ganglionunda duysal nörona ve anterior kök motor nörona uzaklığına göre yapılmaktadır. Bunun için ilk önce, parmak uçları ve ayak tabanı etkilenmektedir. Polinöropati bir çok sistemik ve metabolik hastalıkla, ekzojen toksinlerle ilişkilendirilmiştir. Gelişmiş ülkelerde, distal simetrik polinöropatinin en sık nedeni diabetes mellitustur. Diğer nedenler Tablo 1’de özetlenmiştir.

**Tablo 1. Başlıca periferik sinir hastalıkları \* (23)**

**I. EDİNSEL**

**Metabolik bozukluklar**

- Diabetes mellitus
- Böbrek yetersizliğine bağlı nöropatiler
- Vitamin yetersizlikleri
- Primer amiloidoz

**İmmün bozukluğa bağlı**

- Guillain-Barré sendromu (GBS)
- Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP)
- Vaskülit
- Monoklonal antikorlarla birlikte nöropati
- Pleksopatiler (servikal ve lumbosakral)
- Multifokal motor nöropati

**İnfeksiyona bağlı**

- Herpes zoster
- Lepra, Lyme, HIV ve Sarkoidoza bağlı

**Kanserle ilişkili**

- Lenfoma, myeloma ve kanserle ilişkili
- Paraneoplastik subakut duyusal nöronopati

**İlaçlar veya toksinler**

- Kemoterapiye bağlı
- Diğer ilaçlar
- Ağır metaller ve endüstriyel toksinler

**Mekanik/kompressif**

- Radikülopati
- Mononöropati

**Etyolojisi bilinmeyen**

- Kriptojenik duyusal ve duyusal-motor nöropati
- Amiyotrofik lateral skleroz

**II. HEREDİTER**

- Hereditör motor-duyusal nöropati (Charcot-Marie-Tooth hastalığı)
- Hereditör basınca duyarlılık nöropatisi
- Ailesel brakial pleksopati
- Ailesel amiloidoz
- Porfiri
- Diğer nadir polinöropatiler (Fabry hastalığı, metakromatik lökodistrofi, adrenolökodistrofi, Refsum hastalığı vb.)
- Motor nöron hastalığı
- Spinal müsküler atrofi
- Ailesel amiyotrofik lateral skleroz.
- X-e bağlı bulbo spinal müsküler atrofi

Çeşitli araştırmacılarca yeterli incelemeyle; polinöropatili hastalarda % 74- 82 arasında etiyolojik neden ortaya konmaktadır.(25-30) Verghese ve arkadaşları tarafından , ayrıntılı araştırmaya rağmen, periferik nöropatili hastaların %12,5-45,9'unun idiyopatik olabileceği söylenmiştir.(31)

### **2.2.2. Klinik**

Klinik tablo, polinöropatinin tutulan sinir lifinin özelliğine göre, tutuluşun şekline ve derecesine göre kendini belli eder. Eğer motor lifler tutulmuş ise sıklıkla distal el ve ayak kaslarında parezi ve atrofiler saptanır. Ancak parezi ve atrofinin şiddeti polinöropatinin sinirde demiyelinizasyon veya aksonal dejenerasyon yapıp yapmadığına göre değişir.( 32)

En erken semptomlar, ayakta uyuşma, yanma, pareteziler ve disesteziiler şeklinde duyuşsal yakınmalardır. Yakınmalar distalde ve simetrikler. Bazı hastalarda erken dönemde ayak kaslarında güçsüzlük, ayak parmaklarında özellikle de birinci parmakta ekstansiyon zorluğu, ayak bileği dorsifleksiyonunda zorluk şeklinde ortaya çıkabilir.

Polinöropati ilerledikçe, semptomlar ve şikayetler de merkeze doğru çıkar. Duyu kaybı ve disesteziiler bacaklara yükselir. Aşıl refleksi azalır veya alınamaz, parmak güçsüzlüğü, ayak bileği dorsifleksiyonunda zayıflama olur. Hastalar zamanla topukları üzerinde yürüyememeye başlarlar. Çoğu polinöropatili olguda hastaların ayak bileği plantar fleksiyonu parmak uçlarında yürümelerine izin verecek kadar güçlüdür. Zamanla duyuşsal semptomlar üst ekstremitelerde parmak uçlarında uyuşma disesteziiler olacak şekilde yayılır. Bu noktada hastalarda,

proprioseptif duyuda kayıp ve ekstensör kaslarda güçsüzlük olduğu için yürüyüşte dengesizlik ortaya çıkar. Duyu kaybı bacaklara ya da kola yayıldığı zaman alt karında da olabilir. Hatta umblikusa veya manumbriuma kadar yükselebilir. Polinöropatinin bu evresinde hastalarda hiporefleksi ya da arefleksi vardır, desteksiz yürüyemeyebilirler. (6,13)

### **2.2.3 Fizyopatoloji**

Periferik nöropatilerin çoğunluğu nöral yayılımına göre, jeneralize simetrik ve fokal/multifokal olarak ayrılabilir. Jeneralize nöropatiler de aksonopatiler, myelinopatiler ve nöronopatiler/ganglionopatiler olmak üzere alt gruplara ayrılabilirler. Poliradikülopati veya poliradikülonöronopati tanımı, distal periferik sinir tutulumu olsun ya da olmasın, çeşitli seviyelerde multipl sinir köklerinin etkilendiği hastalığı ifade etmek için kullanılır.

Yaygın sensorimotor aksonopatilerde, hücre gövdesinde ve aksonal transport mekanizmalarında bozukluk olduğuna inanılmaktadır. Yapı maddeleri, proteinler ve trofik faktörlerinin aksonun daha distal kesimlerine taşınmasında bozukluk, distal aksonal bölgelerinin seçici dejenerasyonu ile sonuçlanır. En uzun ve en kalın lifler, en erken ve en çok etkilenenlerdir. Çünkü akson dejenerasyonunun hücre gövdesine doğru olduğundan, aksonopatiler geriye doğru ölen nöropatiler olarak adlandırılırlar. Aksonları çevreleyen konnektif doku yapıları özellikle endonörium göreceli olarak korunmuştur. Bundan dolayı sinirin tekrar gelişimi mümkündür. Ancak aksonal gelişim özellikle uzun mesafelerde, aylar yıllar sürecektir, yavaş ve sıklıkla kısmi şekildedir. Rejenere aksonların internodal segmentleri kısadır ve myelin kılıfları daha incedir.

Nöronopati, motor veya duyuusal hücre gövdesinin tutulduğu primer dejenerasyondur. Motor, duyuusal veya otonomik nöronopatiler kazanılmış veya kalıtsal nedenlerle olabilir.

Myelinopati, myelin kılıfın etkilenmesiyle ortaya çıkar. Aşırı myelin kaybı akson kaybıyla ilişkili olabilir. Remiyelinizasyon , schwan hücre proliferasyonu ile oluşur. Demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon birlikte olunca, schwan hücreleri ve konnektif doku aşırı çoğalarak, soğan kabuğu görünümüne yolaçar.(11)

Polinöropatilerin sınıflandırılması

1.Akut polinöropati

2.Kronik polinöropati i.Kronik demiyelinizan polinöropati

ii.Kronik aksonal polinöropati

1.Akut polinöropati

Hızlı gelişen paralizi, arefleks, değişken duyuusal tutulumla prezente olan akut simetrik polinöropatinin en sık görülen şekli Guillain-Barre sendromudur. İnsidansı 100.000’de 1,8 dir.(4)

Guillain-Barre sendromu, acil tanı ve tedavi gerektiren bir durum olduğundan önemlidir. Güçsüzlük hızlıca ilerleyerek kranial kasları (özellikle yüz ve bulbar) tutarak solunum yetmezliğine yolaçar. Hastaların üçte ikisinde, nörolojik semptomların başlangıcından 1-4 hafta önce enfeksiyon (üst solunum yolu, gastrointestinal sistem), cerrahi öyküsü veya aşılama öyküsü mevcuttur. Prodromal hastalıkla ilgili ajan tam ayırtedilmemekle birlikte, en sık Campylobacter jejuni(32 %) olmak üzere, cytomegalovirus (CMV) (%13), Epstein Barr virüs(%10), hepatit A ve B, HIV, Mycoplasma pneumoniae(%5),

Hemophilus influenza gibi spesifik enfeksiyonlar Guillain Barre sendromuna bağlanmıştır. Patogeneizde; T hücre aracılı otoimmünite suçlanmaktadır. Guillain Barre sendromu; klinik, elektrofizyolojik, patolojik bulgularıyla değerlendirilerek bazı alt gruplara ayrılmıştır. Tablo 2.(4)

---

**Tablo 2. Guillain Barre sendromunun sınıflandırılması**

---

- 1.Akut inflamatuvar demiyelinizan poliradikülopati
  - 2.Akut motor aksonal nöropati
  - 3.Akut motor duyuşal aksonal nöropati
  - 4.Miller-Fischer sendromu
  - 5.Akut pandisotonomi
  - 6.Duyuşal GBS
- 

Diğer nadir akut polinöropati nedenleri arasında porfiriya, difteri, kene paralizisi, vaskulit, paraneoplastik nöropati, kritik hastalık nöropatisi, ve poliomyelit sayılabilir.(6)

2. Kronik polinöropati: Kronik simetrik polinöropatide klinik değişkendir ancak olguların çoğu genel polinöropati tanımına uyarlar. Hastalığın progresif ya da relapslarla gidişi, motor, duyuşal liflerin tutulumu, ince veya kalın liflerin etkilenimi , elektrofizyolojik çalışmalarla demiyelinizan , aksonal olup olmadığı belirlenmelidir.

i.Kronik demiyelinizan polinöropati:

Kronik demiyelinizan nöropatilerin genetik ve kazanılmış ayrımını yaparken elektrofizyolojik çalışmalar faydalı olmaktadır. Sinir iletimlerinde yaygın yavaşlama genetik nöropatiyi , multifokal yavaşlama ve iletim blokları kazanılmış demiyelinizan nöropatiyi akla getirmektedir.

**Tablo 3. Kronik demiyelinizan polinöropatinin tipleri**

---

**1.Genetik**

---

- Charcot-Marie-Tooth hastalığı tip 1, tip 4 ve tip X1
- Herediter basınca duyarlı nöropatiler
- Metakromatik lökodistrofi
- Globoid hücreli lökodistrofi
- Refsum hastalığı

**2.Kazanılmış**

- Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülopati
  - Multifokal motor polinöropati
  - Paraproteinemik demiyelinizan polinöropati
  - Klinikle ilişkisi belirsiz monoklonal gamopati(MGUS) ile ilişkili
  - Anti-myeelin assosiye glikoprotein (MAG) ile ilişkili
  - Osteosklerotik myeloma ile ilişkili
- 

Genetik olduğu düşünülen polinöropatilerin çoğu, Charcot-Marie-Tooth hastalığının varyantlarıdır ve bunların da % 70-80'i PMP 22 gen duplikasyonudur. Sıklığı coğrafik bölgelerde 100.000'de 8-41 arasında çeşitli farklılıklar gösterir.(5)

Charcot-Marie-Tooth hastalığının klinik fenotipleri klasik pes kavus ve leylek bacak deformitesinden minör nörolojik defisitlere değişen bulgularla kendini gösterebilir.(33) Farklı genetik mutasyonlar benzer fenotipte hastalığa sebep olabilirler. Dolayısıyla tanı, genetik testlerle konabilir.

Kazanılmış demiyelinizan nöropati, çoğunlukla immün aracılı nöropatilerden oluşur. Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP) toplumda yaklaşık 100.000'de 2 kişide görülür. CIDP'nin gidişi monofazik ve relapslı olacak şekilde iki tiptedir. (34,35)

Tanısı tipik klinik bulgularla konur.(36)

-Diffüz polinöropatinin subakut progresyonu

-Yüksek Beyin omurilik sıvısı protein düzeyleri

-Demyelinizan nöroapti düşündüren sinir iletim anormallikleri Kazanılmış demiyelinizan polinöropatili hastaların % 10'unda serum paraproteinlerine, genellikle de Ig M'e, rastlanır. İzole bir anormallik olabilir ya da plazma hücre maligniteleri özellikle multipl myeloma, plazmasitom veya makroglobulinemisi sonucu olabilir. Daha çok erkekleri , altıncı ve yedinci dekada etkiler. Başlangıç haftalar ve aylar içerisinde sinsi gelişen önce ayaklarda daha sonra ellerde uyuşma ve parestezileri takiben nispeten simetrik güçsüzlük ve bir yıl ya da daha uzun sürede gelişen kaslarda hafif erimedir. (13) Osteoklerotik skleromada polinöropati görülme sıklığı % 50'lere kadar çıkmaktadır. Özel bir formu olan POEMS'de polinöropati(P), organomegali(O), endokrinopati(E), artmış M proteini, deri değişiklikleri birliktedir.Nöropati CIDP'ye benzer şekilde öncelikli motor tutulum, yüksek BOS proteini, belirgin sinir iletim anormallikleriyle gider.(37) Hastalıkta kanda sıklıkla monoklonalden çok poliklonal veya biklonal immunglobulin artışı ve lambda hafif zincir komponenti olması ile şüphelenilir. Tedavide tek plazmositomda kemiğin radyasyonuyla nöropati iyileşebilir. Multipl lezyonlarda kemoterapi veya sınırlı radyoterapiyle kısmen iyileşme olabilir.

#### Kronik Aksonal Polinöropati

En sık nedeni diabetes mellitustur. Nutrisyonel eksiklikler, kronik böbrek yetmezliği, malign hastalıklar gibi sistemik hastalıklar ve metabolik bozukluklarla, alkol kullanımı ve kimyasal ajanlar ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tablo 4'te sistemik nedenler özetlenmiştir.

**Tablo 4. Polinöropatilerin sistemik nedenleri**

---

**Sistemik hastalıklar**

---

- Diabet Mellitus
- Böbrek yetmezliği
- Nutrisyonel eksikler (Tiamin, piridoksin, folik asit, pantotenik asit)
- Vitamin B 12
- Kronik karaciğer hastalığı
- Porfiriya
- Malabzorpsiyon (inflamatuvar barsak hastalıkları, kısa barsak sendromu)
- Çölyak hastalığı
- Primer sistemik amiloidozis
- Akromegali
- Kronik obstruktif akciğer hastalığı
- Lepra
- Lyme hastalığı
- HIV enfeksiyon
- Sarkoidozis
- Kanser
- Lenfoma
- Multipl myeloma
- Kliniği belirsiz monoklonal gamopati
- Kriyoglobulinemi

**İlaçlar**

- Amiodarone
- Kloramfenikol
- Klorokin
- Kolşisin
- Dapsone
- Disülfiram
- Etambutol
- Hidralazin
- İzoniazid
- Metronidazol
- Misonidazol
- Nitroz oksit
- Fenitoin
- Piridoksin
- Taxol
- Talidomid
- Vinkristin

**Toksinler**

- Akrilamid monomeri
  - Arsenik, kurşun, civa, talium,
  - Karbon disülfid, hekzakarbon (solventler), organofosfat
-

**Tanıda Laboratuvar Testleri:**

Ayrıntılı incelemeyle; polinöropatilerin % 74-82'sinde etyoloji belirlenebilmektedir. Tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, kan şekeri, böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları, tiroid fonksiyon testleri, serum vitamin B12, serum protein immunfiksasyon elektroforezi gibi laboratuvar testleri hastaların çoğunluğunda tanıda yeterli olmaktadır. Kan ve beyin omurilik sıvısında ek laboratuvar incelemeleri ya da spesifik etyolojiler için gerekli tetkikler yapılabilir. (30).

**Elektrofizyolojik İncelemeler:**

Polinöropatili hastalarda iyi tanısal değerlendirme için, değişik sinirler incelenmeli ve testler duyuşal ve karışık sinir iletimleri yapılmalıdır. Duyu iletim anormallikleri, motor cevaplardan daha hassastır.( 35)

**Duyu iletim Çalışmaları**

Duyu sinir iletim hızlarının hesaplanması ve normaller ile karşılaştırılması sinirin etrafındaki myelin kılıf hakkında bilgi verir. Sinir iletim hızının normalin %70'inden daha fazla düşmesi ve distal latansta uzama demyelinizan bozuklukları akla getirir. Diğer yandan göreceli olarak korunmuş distal latans, iletim hızı ile küçülmüş birleşik sinir aksiyon potansiyeli(BSAP) aksonal kayıpla giden bir patolojiyi düşündürür.(11) Aksonopatiler uzunluk bağımlı iken nöronopati veya myelinopatiler değildir. Dolayısıyla ayaklarda BSAP etkilenmeden, ellerde BSAP anormalliği olması myelinopati ya da nöronopatiyle uyumlu olabilir.

### **Motor iletim Çalışmaları**

Demiyelinizan nöropatilerde distal latanslar uzamıştır ve iletim hızları azalmıştır. Aksonal nöropatilerde ise birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdləri motor aksonlarının dejenerasyonuyla küçülebilir. Aksonal dejenerasyonla birlikte aksonal rejenerasyon da varsa, distal motor latansta hafif uzama ve sinir iletiminde hafif yavaşlama izlenebilir.

Duyu iletim çalışmalarında olduğu gibi motor iletimleri incelemesinde de mutlaka alt ve üst ekstremitelere bakılmalıdır. Ayrıca ekstensor digitorum brevis kasında küçülmüş peroneal BKAP amplitüdlrine normal kişilerde bile rastlanıldığı akıldan çıkarılmamalıdır.(11)

### **F-dalga çalışmaları:**

F-dalga incelemesinin faydası; sinirin en proksimal kısımlarını da İncelemesidir. Polinöropatilerde gösterilmiş en sık F-dalga bozukluğu, F-dalga minimum latansı uzamasıdır.(38) Aksonal polinöropatilerde F-dalga çalışmalarının motor sinir iletiminden daha duyarlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.(39,40)

## **2.3. GRELİN**

### **2.3.1 Tanım**

Grelin, gastrointestinal sistem tarafından üretilen, santral etki ile yeme davranışı ve vücut ağırlığı düzenlenmesinde görev alan bir 28 aminoasitten oluşan peptit hormondur. 1999 yılında Masayasu Kojima tarafından keşfedilmiştir.

Grelinin hormon olarak keşfedilmesinden önce, 1996 yılında reseptörü (GHS-R) tanımlanmış ve G protein ailesine ait olduğu saptanmıştır. GHS-R'nin bulunmasından sonra, bu reseptörün endojen ligandı aranmaya başlanmış ve grelin bulunmuştur. (41)

Grelin, öncelikle midede fundusta oksintik bezde bulunmuştur.(42) Midede, grelin içeren hücreler, fundusta pilordan daha yüksek miktarda bulunur. Grelin salgılayan hücreler midede mukozal epitelyumda bulunan ayrı bir endokrin hücre tipidir. Dolaşımda bulunan grelinin büyük miktarı mideden salgılanır. % 30 kadarı gastrointestinal kaynaqlıdır. (42)

Barsakta duodenumdan kolona indikçe grelin konsantrasyonu azalır. Santral sinir sisteminde grelin mRNA ve immunoreaktif peptid düzeyleri çok düşüktür. Hipotalamusta grelin peptidi ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. Hipotalamik arkuat nükleus (ARC)'de sentezlenir, ancak grelin-pozitif nöronların sayısı düşüktür .(43)

### **2.3.2 Grelinin etkileri**

Grelinin organizmada çok çeşitli sistemler üzerine etkili olduğu gösterilmiştir.

#### **1.Yemek yeme ve uyku üzerine etkisi**

Memelilerde grelin oreksijenik ve adipogenik bir moleküldür. Oreksijenik etki hızlı ve kısa ömürlüdür. Hipotalamus, enerji homeostazisi için kontrol merkezidir.

Grelin hipotalamusta iştah üzerine etkisini üç yolla yapar:

1. Mideden salgılanan grelin kan yoluyla ARC (Arkuatnükleus) hücrelerine ulaşır ve kan-beyin bariyerini geçerek aktif transport yolu ile diğer beyin hücrelerine ulaşır.

2. Periferde sentezlenen grelin, vagal etkileşimlerle GHSR ekspresyonunu sağlar ve hipotalamusu etkiler.

3. Grelın lokal olarak hipotalamusta sentezlenir ve hipotalamik hücrelerle direkt etkileşimde bulunur. Ancak beyinde grelin miktarının çok az olduğu gösterilmiştir.

Uykuyu arttırdığı belirtilmişse de bu tanı kesin değildir. İnsanlarda hafif uyku getirdiğı daha önceki bazı çalışmalarda gösterilmiştir.(44)

## **2. Hücre proliferasyonu**

Birçok tümör dokusunda grelin ve grelin reseptörlerinin eksprese edildiğı gösterilmiştir. Grelinin neoplastik oluşumda otokrin/parakrin etkileri olduğu düşünülmektedir. GHS- reseptörleri, meme dokusu gibi normal fizyolojik koşullarda bu reseptörleri eksprese etmeyen organların tümoral dokularında bulunmuştur .(45)

## **3. Kardiovasküler etkiler**

Kalp ve aortada grelin ve reseptörünün ekspresyonu olduğu gösterilmiştir. İntravenöz grelin enjeksiyonu yapılan gönüllü deneklerde grelinin kan basıncını azalttığı kardiyak indeksi ve hacmi arttırdığı belirtilmiştir. (46)

## **4. Karbonhidrat metabolizması üzerine etkileri**

İnsanlarda (normal kilolu ve obezlerde) intravenöz grelin uygulanması akut olarak insulin salınımını inhibe eder.(47) Grelinin GH salınımını artırması sonucu insulin direnci ve glikoneogenez artar ve dolaşımdaki glukoz düzeyleri yükselir.(48)

Yağ dokusuna etkileri : Kemirgenlerde kronik grelin alımı vücut yağ düzeylerini artırır. İnsulin direncinde ve obezitede patogenezi bildirilen adiponektin kahverengi yağ dokusuna, in vitro grelin uygulanmasından sonra inhibe olur. Bunlar grelinin adipogenezde ve enerji depolanmasında önemli rol oynadığını gösterir. (49)

### **5. Gastrointestinal etkiler**

İntravenoz grelin uygulanmasının doza bağımlı gastrik asit salgılanmasını ve gastrik hareketliliği arttırdığı gösterilmiştir. (50)

#### **2.3.3 Grelın ekspresyonunun ve sekresyonunun düzenlenmesi**

Grelın salgılanmasının düzenlenmesinde en önemli faktör yemek yemektir. Plazma grelin konsantrasyonları açlıkta yüksektir ve gıda alımı sonrasında azalır (51). Ancak bu faktörlerin grelin salgılanmasının düzenlenmesi üzerine etkili olup olmadığı açıklık kazanmamıştır. Oral ve intravenoz glukoz uygulanması, plazma grelin düzeylerini düşürür. (52) İnsanlarda plazma grelin düzeyi, gece 02.00 dolayında tepe noktasına ulaşarak nokturnal artış gösterir. Yemekten önce 2 kez artar ve yemekten 1 saat sonra başlangıç değerine düşer.

Su alımı sonucu midenin dolması ile plazma grelin konsantrasyonları değişmez. Düşük protein diyeti ile beslenmede grelin düzeyleri artar ve yüksek yağlı diyetle beslenmede düşer. (53)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma grubu; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniğine 2008 yılı Nisan–Kasım ayları arasında başvurular arasından seçildi. Deneklere rutin biyokimya, tokluk kan şekeri, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B 12, folik asit, çalışılmıştır.(Tablo 5.) Anormal değer saptanmayanlar çalışmaya dahil edilerek 3 cc kan alınmış ve sinir iletim hızları incelenmiştir. Bu çalışma T.C.Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulu tarafından, 26.03.2008 tarihli 109 sayılı yazısı uyarınca etik açıdan uygun bulunmuştur.

**Tablo 5. Uygulanan kan testlerinde beklenen normal değerler**

| Uygulanan Test            | Normal Değerler |
|---------------------------|-----------------|
| Açlık kan şekeri (mg/dl)  | (70-120)        |
| Tokluk Kan şekeri (mg/dl) | <140            |
| Total kolesterol (mg/dl)  | (110-200)       |
| Trigliserid (mg/dl)       | (50-200)        |
| LDL (mg/dl)               | (60-130)        |
| VLDL (mg/dl)              | (10-40)         |
| HDL(mg/dl)                | (30-80)         |
| BUN (mg/dl)               | (5-25)          |
| Kreatinin (mg/dl)         | (0,5-1,4)       |
| AST ( U/L)                | (0-40)          |
| ALT (U/L)                 | (0-40)          |
| ST4 (ng/dl)               | (0,7-1,48)      |
| TSH(uIU/ml)               | (0,35-4,94)     |
| Vitamin B12 (pg/ml)       | (104-784)       |
| Folat (ng/ml)             | (2,7-34)        |

Bilinen kronik sistemik hastalığı olanlar (diabetes mellitus, tiroid bozuklukları, kollajen doku hastalıkları, kronik karaciğer hastalığı, üremi, vitamin B 12 yetmezliği, kanser gibi polinöropatiye neden olabilecek ), alkol ve toksik maddelere maruz kalanlar, daha önce hiperlipidemi tedavisi almış olanlar çalışma dışı tutulmuşlardır. Serum lipid profili değerlerine göre 2 alt grup belirlenmiştir.

Belirgin polinöropati düşündüren şikayetleri, muayene bulguları olan veya EMG tetkiki ile aşikar nöropatisi saptanan vakalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Grup 1 (Kontrol grubu): Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniğine nonspesifik başağrısı şikayetiyle başvuran 22 kadın ve 10 erkek bireyden oluştu. Bu grubun biyokimyasal ve hematolojik değerlendirmeleri tamamen normaldi. Grubun yaş ortalaması (aralığı)  $43,875 \pm 9,84(31-68)$ , boy ortalaması, (aralığı)  $1,64\text{cm} \pm 0,87(1,42-1,78)$  , ağırlık ortalaması (aralığı)  $73,90 \text{ kg} \pm 10,89 (58-96)$  , BMI(Body Mass Index) ortalaması (aralığı)  $27,61 \pm 4,66 (19,20-38,05)$  bulundu.

Grup 2 (Vaka Grubu): Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniğine nonspesifik başağrısı gibi nedenlerle başvuran, serum lipid profilinde anormallik; serum Trigliserid düzeyleri 200 mg/dl, total kolesterol 200 mg/dl, LDL düzeyleri 150 mg/dl üzerinde olan ve daha önce hiperlipidemi nedeniyle tedavi almamış vakalar arasından seçildi. Bu gruptaki bireylerin 29'u kadın ve 16'sı erkekti. Yaş ortalamaları (aralığı)  $47,31 \pm 7,17(31-61)$ , boy ortalamaları, (aralığı)  $1,64\text{cm} \pm 0,80 (1,50-1,78)$  , ağırlık ortalamaları (aralığı)  $75,73 \text{ kg} \pm 11,75 (52-100)$  BMI(Body Mass Index) ortalamaları (aralığı)  $27,61 \pm 4,66 (19,20-38,05)$  olarak bulundu.

Ayrıca vakaların açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL, AST, ALT, BUN, kreatinin, vitamin B12, folik asit, TSH, T4 değerleri kaydedilerek serum grelin düzeyleri için 3 cc serum , - 80°C derin dondurucuda saklanmak üzere alındı.

### 3.1 Elektrofizyolojik İnceleme:

Kontrol ve vaka grubunda aşağıdaki parametreler incelendi:

1. Median, ulnar, peroneal, posterior tibial sinirlerinin distal motor latansı
2. Median, ulnar, peroneal, posterior tibial sinirlerinin motor iletim hızları
3. Median, ulnar, peroneal, posterior tibial sinirlerinin BKAP(Birleşik kas aksiyon potansiyeli) amplitüdüleri
4. Median, ulnar, peroneal, posterior tibial sinirlerinin minimum F dalga latansı
5. Medin sinir 2. parmak ve avuçiçi-bilek, bilek-dirsek segmenti, ulnar sinir 5.parmak-bilek, sural sinir ayak bileği-diz segmentlerinde duyu iletim hızları
6. Medin sinir 2.parmak ve avuçiçi-bilek, bilek-dirsek segmenti, ulnar sinir 5.parmak-bilek,sural sinir ayak bileği-diz segmentlerinde BSAP(Birleşik sinir aksiyon potansiyeli) amplitüdüleri

Elektrofizyolojik incelemeler Neuropack  $\Sigma$  (Nihon Kohden MEB-5504K) EMG cihazı ile yapıldı. Kayıt için 7x4 mm çapında atılabilir yüzeyel gümüş klorür elektrotları kullanıldı. Bipolar, keçeden yapılmış stimulator ile 100  $\mu$ s süre uyarım yapıldı. Toprak elektrodu stimulasyon ve kayıt noktaları arasına yerleştirildi. Hastanın yüzey vücut ısısının 31° C'nin üstünde olmasına dikkat edildi.

AAEM'in (American Association of electrodiagnostic Medicine) distal simetrik polinöropati için belirlemiş olduğu sinir iletim çalışmaları; unilateral median, ulnar, sural duyu sinirlerinde ve median, ulnar, peroneal, posterior tibial motor sinirlerinde aşağıdaki protokol izlenerek yapılır. (54)

- 1) Bir alt ekstremitede sural duyu ve peroneal motor iletimleri yapılır. Normalse distal simetrik polinöropati yoktur denebilir.
- 2) Eğer sural ve peroneal sinirlerde iletim anormallikleri varsa, üst ekstremitede en azından ulnar duyu, motor ve median duyu sinirleri de çalışmaya dahil edilmelidir. Kontrateral sural sinir ve posterior tibial sinir iletimleri de eklenebilir.
- 3) Eğer sinirlerden birinde cevap alınamazsa, kontrateral sinir çalışılmalıdır.
- 4) Eğer peroneal sinirde potansiyel alınamazsa posterior tibial sinir iletimleri yapılmalıdır. Bu bilginin yerini değiştirmelimiyiz?

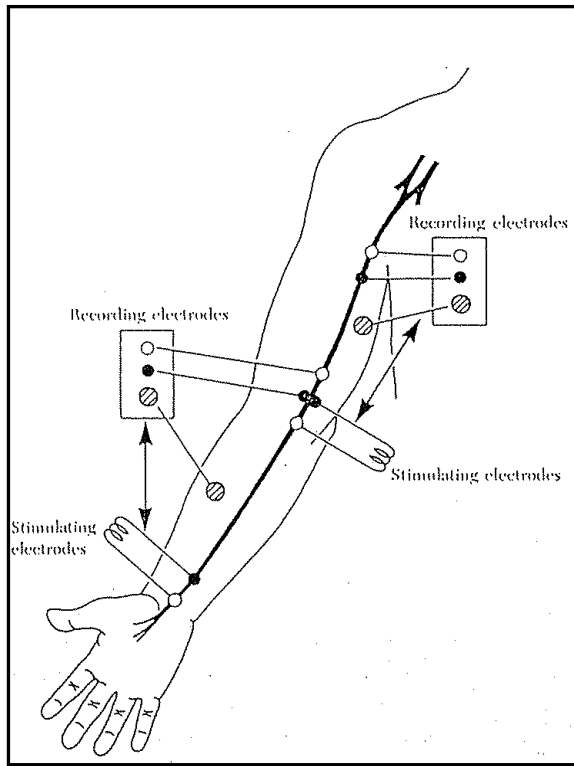
Distal simetrik polinöropati tanısı için bir tanesi sural sinir olmak üzere en az iki sinirde anormallik saptanması gerekmektedir.

### **Motor iletim çalışmaları**

Hassasiyet 1-10 mV/cm ve sweep speed (süpürme hızı) 5 ms/cm olup, 20-10.000 Hz bant geçiren filtre aralığı kullanıldı.. Motor sinir iletimleri çalışılırken, yüzeysel elektrotlardan aktif elektrot, kasın göbeğine (en şişkin kısmının üstüne) pasif elektrod ise tendona yerleştirilerek, kayıtlar alındı. Yüzeysel stimülatör ile supramaksimal uyarı verildi. Stimülüs ile akım arttırılmasına rağmen, amplitüdün artmadığı nokta maksimal uyarım olarak kabul edildi. Maksimal uyarımın % 25 üstü ise supramaksimal uyarım olarak kabul edildi. Elde edilen BKAP'ın izoelektrik hattan ayrıldığı nokta başlangıç noktası olarak kabul edildi ve latans bu noktadan ölçüldü. BKAP amplitüdü tepeden tepeye ölçüldü. (55)

## 1. Median sinir

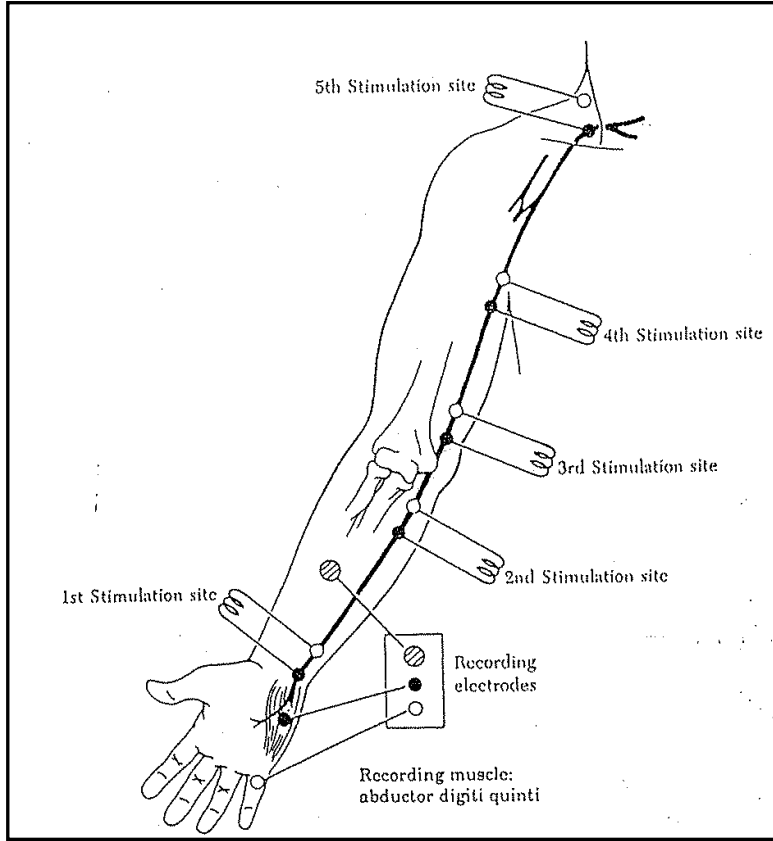
Aktif elektrod abduktor pollisis brevis kası üzerine, pasif elektrod kasın tendonuna yerleştirildi. Uyarı distalde, bilekte aktif elektrodun 5 cm proksimalinde olacak şekilde, belirgin iki tendon arasından, proksimalde brakiyal arterin ulnar tarafından verildi. (şekil 1)(55)



şekil 1 Median sinir motor iletimi

## 2.Ulnar sinir

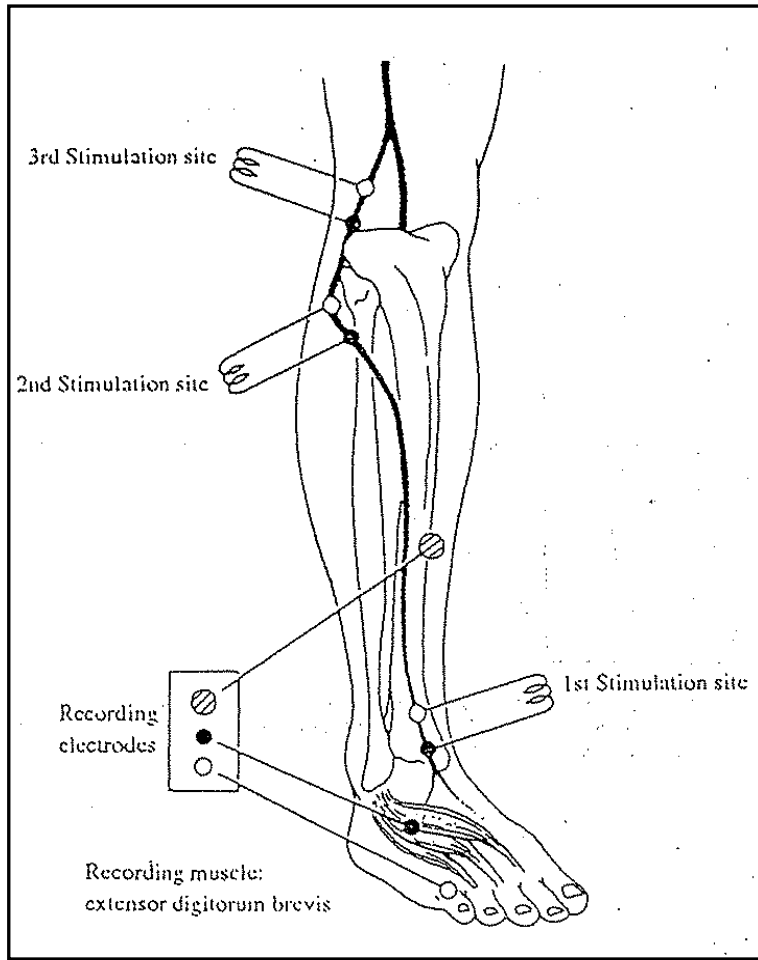
Aktif elektrod abdüktör digiti kuinti kası üzerine, pasif elektrod kasın tendonuna yerleştirildi. Uyarı distalde aktif elektrodun 5 cm proksimalinden, fleksor karpi ulnaris tendonunun radial tarafından, proksimalde ise sulkus ulnarisin 4 cm altından verildi.(şekil 2)(55)



şekil 2 Ulnar sinirin motor iletim alışması

### 3. Peroneal sinir

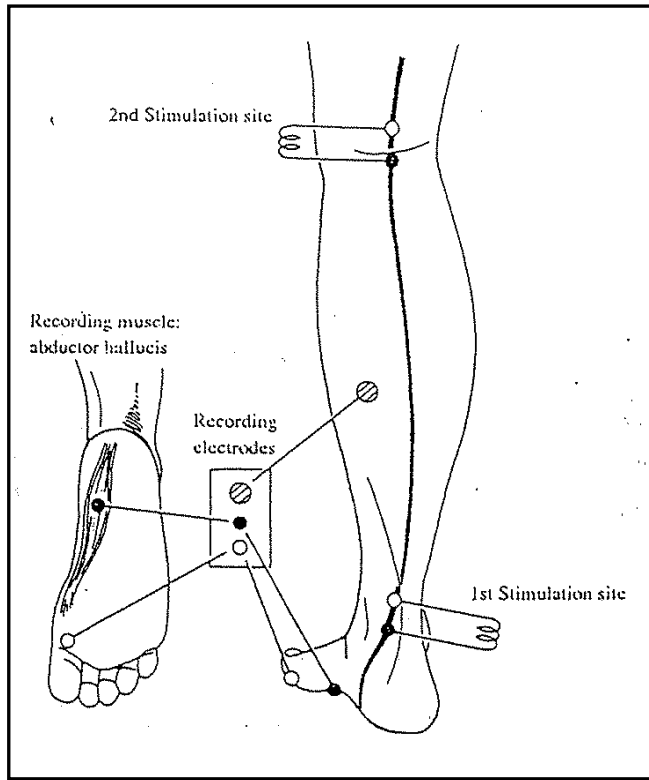
Aktif elektrod ekstensör digitorum brevis kası üzerine, pasif elektrod kasın tendonuna yerleştirildi. Uyarı distalde aktif elektrodun 8 cm proksimalinden, ayak bileğinde lateral ve medial malleolların ortasından, proksimalde fibula başının hemen altından verildi. (Şekil 3) (55)



Şekil 3 Peroneal sinirin motor iletim çalışması

#### 4. Posterior tibial sinir

Aktif elektrod abduktör hallusis kası üzerine, pasif elektrod kasın tendonuna yerleştirildi. Uyarı distalde aktif elektrodun 10 cm proksimalinden medial malleolun hemen arkasından ve proksimalde ise diz çukurunun ortasının medialinden verildi. (Şekil 4) (55)



Şekil 4 Posterior tibial sinirin motor iletim çalışması

#### 5.F-dalga çalışmaları

Hassasiyet 0.2 mv/cm olarak belirlendi, 20-10.000 Hz aralığında bant geçiren filtre kullanıldı. Süpürme hızı 10 ms/cm idi. 4 sinir için de kayıt elektrodları motor iletim için belirtilen noktalara yerleştirildi. Motor sinir uyarımın distalde verildiği noktalardan, stimulator katodunun proksimalde olması sağlanarak

uyarım yapıldı. Her sinir için 8-10 uyarı verilerek, elde edilen yanıtlardan en küçük latanslı olanı alındı.

### **Duyu iletim çalışmaları**

Duyu iletiminde süpürme hızı 1 ms/cm idi. Bantgeçiren filtre aralığı 20-2.000 Hz olarak kullanıldı. Uyarı darbe süresi 100  $\mu$ s, hassasiyet 10-50  $\mu$ V/cm idi. Duyusal iletim çalışmalarında, rutin laboratuvar testi olarak ortodromik metod kullanıldı.

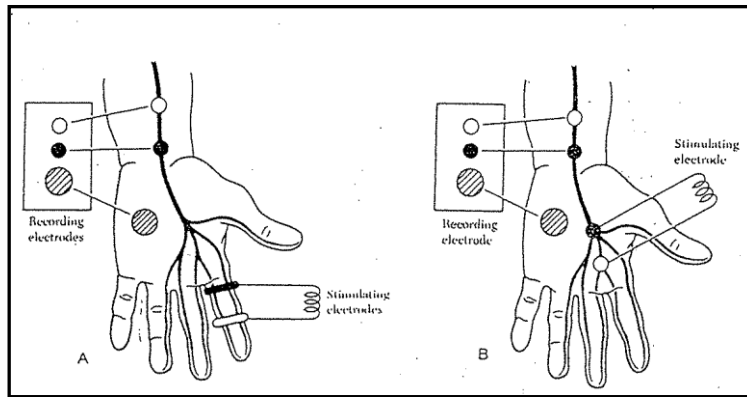
Duyusal sinirlerde latans ölçümleri BSAP nin negatif tepe noktasından yapıldı.

Amplitüdler de tepeden tepeye ölçüldü (55)

#### **1.Median sinir**

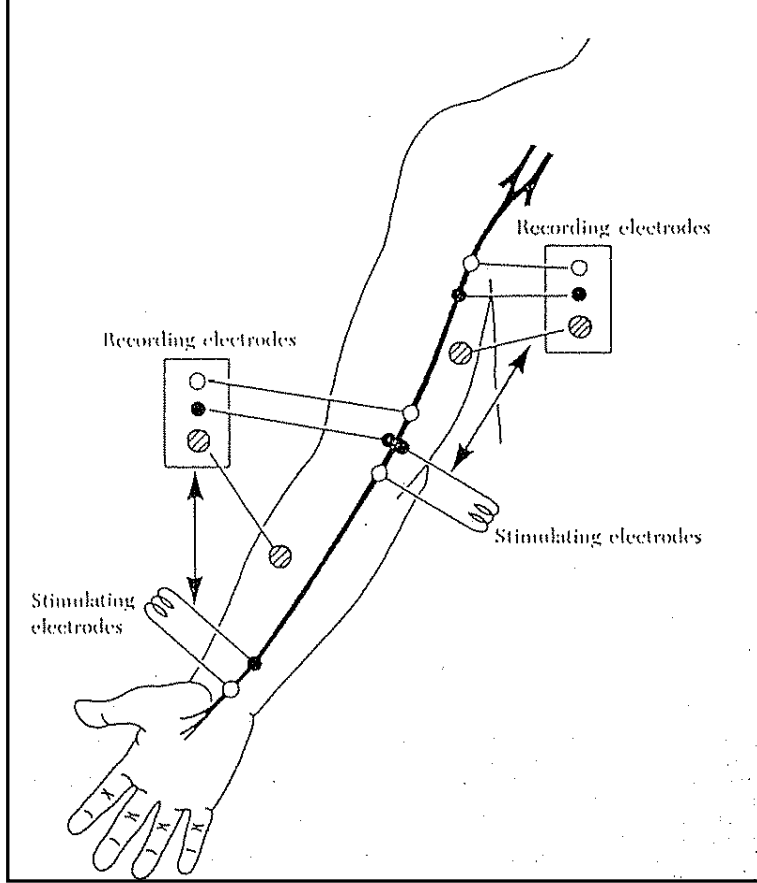
2. parmak-bilek segmentinde, 2.parmak kökünden verilen uyarılarla, bilek kıvrımında motor uyarım distal noktasından kayıt alındı.

Avuçiçi-bilek segmentinde ise, aktif elektrodun 6 cm distalinde olacak şekilde 2 ve 3. Parmağın ortasındaki noktadan uyarım verildi ve bilek kıvrımında motor uyarım distal noktasından kayıt alındı. Toprak elektrod avuç içine yerleştirildi.



**Şekil 5 Median sinir duyu iletim çalışması**

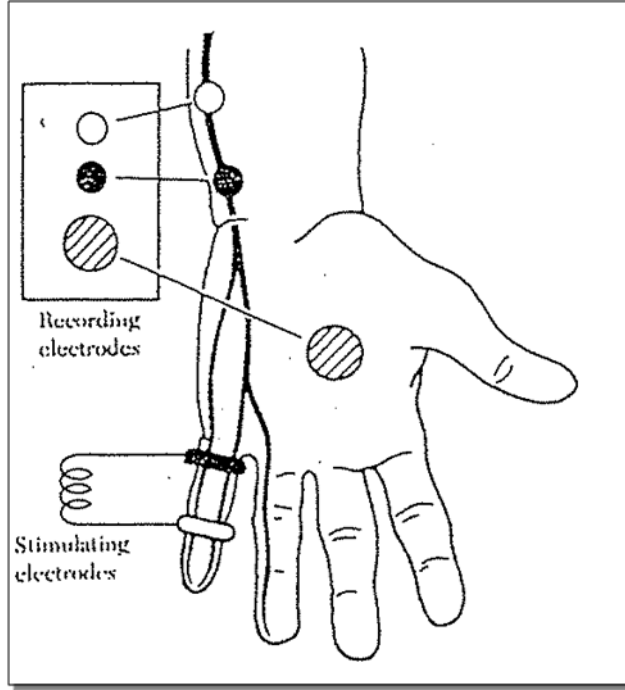
Median sinir bilek-dirsek karışık sinir iletimi için brakiyal arterin unlar tarafına kayıt elektrodları yerleştirilerek bilekten uyarı verildi.



Şekil 6 Median sinirin karışık sinir çalışması

## 2.Ulnar sinir

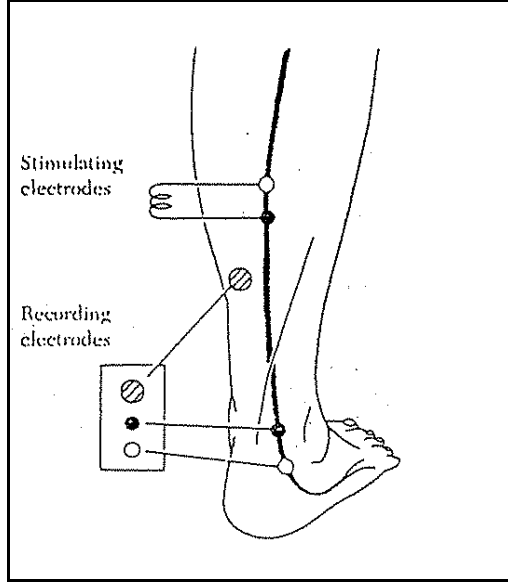
5.Parmak-bilek segmentinde, 5.parmak kökünden uyarı verilerek fleksor karpi ulnarisin radial tarafından motor uyarımın yapıldığı noktadan kayıt alındı.(55)



Şekil 7 Ulnar sinir duyu iletim çalışması

## 3.Sural sinir

Sural sinir için, test edilecek taraf üstte ve diz fleksiyonda olacak şekilde, hasta yan yatırılarak, plantar fleksiyonda antidromik metodla duyu iletimi yapıldı. Lateral malleolun hemen arkasına kayıt elektrodları yerleştirildi. Uyarı kayıt elektrodunun 14 cm üstü olacak şekilde, baldır kaslarının ortasının lateralinden verildi. Toprak elektrod, baldır üzerine yerleştirildi.(55)



**Şekil 8 Sural sinir duyu iletim çalışması**

### **3.2 Grelin Ölçümü**

Vakalardan, 12 saatlik açlık sonrasında sabah 8.30-9.30 arasında kanlar alınarak santrifüj edildi, serumları ayrıldı. Serumlar çalışma gününe kadar, biyokimya tüplerinde, -80° C’de buzdolabında saklandı ve Biosource firmasının Ghrelin RIA- KIPMR90 kitiyle çalışıldı. Çalışma kitinin analitik sensitivitesi 0,04 ng/ml, intra ve inter-assay varyasyonu % 8 ve %5’dir.

### 3.3 İstatiksel Değerlendirme:

Analizler SPSS 15.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

Parametrik koşulları sağlayan değişkenler için “2 örneklem T-testi”; sağlamayan değişkenler için “Mann-Whitney-U” testi kullanılmıştır.  $P < 0,05$  ; anlamlı farklılığı ifade etmiştir.

Kontrol ve vaka gruplarının elektrofizyolojik değerlendirmelerini karşılaştırırken; verilerin dağılımının “normal dağılıp dağılmadığı”; "Shapiro Wilk Testi" ile test edilmiş;  $p > 0,05$ ; normal dağılımı ifade etmiştir.

Sayısal değişkenler arasındaki korelasyonlar ise dağılımlar olmadığı için “Spearman Rho” korelasyon katsayısı ile incelenmiştir.  $P < 0,05$  anlamlı ilişkiyi göstermiştir.

## 4.Bulgular

### 4.1 Demografik ve fiziksel özellikler

Deneklerin demografik özellikleri Tablo 6’da gösterilmiştir. Yaş, cinsiyet, boy, ağırlık, BMI yönünden 2 grup arasında dağılım farklılığı saptanmadı. Her iki gruptaki cinsiyet dağılımı birbirine benzer bulundu. Normolipidemik grupta 22 kadın(%68,8), 10 erkek (%31,3); hiperlipidemik grupta 29 kadın(%64,4), 16 erkek(%35,6) bulunmaktadır. Ki-kare testine göre gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı birbirine benzerdir(p:0,694).

**Tablo 6. Deneklerin demografik ve fiziksel özellikleri**

|                | Ortalama | Minimum | Maksimum | SS    | P     |
|----------------|----------|---------|----------|-------|-------|
| <b>YAŞ</b>     |          |         |          |       |       |
| Normolipidemik | 43,87    | 31,00   | 68       | 9,83  | 0,098 |
| Hiperlipidemik | 47,31    | 31,00   | 61       | 7,16  |       |
| <b>BOY</b>     |          |         |          |       |       |
| Normolipidemik | 1,64     | 1,42    | 1,78     | 0,087 | 0,892 |
| Hiperlipidemik | 1,64     | 1,50    | 1,78     | 0,080 |       |
| <b>AĞIRLIK</b> |          |         |          |       |       |
| Normolipidemik | 73,90    | 58      | 96       | 10,88 | 0,491 |
| Hiperlipidemik | 75,73    | 52      | 100      | 11,75 |       |
| <b>BMI</b>     |          |         |          |       |       |
| Normolipidemik | 27,61    | 19,20   | 38,05    | 4,66  | 0,289 |
| Hiperlipidemik | 28,24    | 21,60   | 44,4     | 4,39  |       |

#### 4.2 Biyokimyasal veriler

Grupların biyokimyasal verileri Tablo 7’de özetlenmiştir. Gruplar arasında Açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, BUN, kreatinin, AST, St4, TSH, folat, Vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 7. Biyokimyasal veriler**

|                     | Normolipidemik<br>(ort±SD) | Hiperlipidemik<br>(ort± SD) | P           |
|---------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------|
| AKŞ (mg/dl)         | 89,31 ± 7,63               | 92,55±9,89                  | 0,124       |
| TKŞ (mg/dl)         | 101,37± 11,10              | 100,60± 19,41               | 0,840       |
| Total kol. (mg/dl)  | 165,25± 21,63              | 228,31± 42,07               | <b>0,00</b> |
| Trigliserid (mg/dl) | 93,46± 40,98               | 184,44± 76,67               | <b>0,00</b> |
| LDL (mg/dl)         | 99,64± 21,44               | 146,40± 38,11               | <b>0,00</b> |
| VLDL (mg/dl)        | 18,71± 8,15                | 36,92± 15,31                | <b>0,00</b> |
| HDL(mg/dl)          | 46,68± 10,43               | 45,33± 12,95                | 0,626       |
| BUN (mg/dl)         | 12,37± 4,08                | 12,78± 3,07                 | 0,244       |
| Kreatinin (mg/dl)   | 0,87± 0,14                 | 0,87 ± 0,13                 | 0,405       |
| AST ( U/L)          | 17,18± 5,07                | 18,88± 5,94                 | 0,125       |
| ALT (U/L)           | 15,25± 6,47                | 22,00± 8,17                 | 0,00        |
| ST4 (ng/dl)         | 1,05± 0,14                 | 1,03± 0,38                  | 0,065       |
| TSH(uIU/ml)         | 1,55± 1,07                 | 1,82± 1,19                  | 0,334       |
| VitaminB12(pg/ml)   | 262,28± 106,61             | 281,84± 145,20              | 0,672       |
| Folat (ng/ml)       | 7,82± 3,98                 | 8,66±4,16                   | 0,385       |

Normolipidemik ve hiperlipidemik gruplar arasında Total kolesterol, LDL, Trigliserid düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmıştır.

### 4.3 Elektrofizyolojik veriler

Tablo 8’de Elektrofizyolojik veriler özetlenmiştir.

**Tablo 8. Elektrofizyolojik Veriler**

| Sinir iletimleri                   | Kontrol      | Üst/Altsınır | Vaka         | P            |
|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>N.Medianus-motor</b>            |              |              |              |              |
| <b>Distal Latans (ms)</b>          | 2,70± 0,39   | <3,48        | 2,78± 0,50   | 0,351        |
| <b>Bilek-dirsek Hız (m/s)</b>      | 57,95± 4,30  | > 49,35      | 57,94± 4,37  | 0,990        |
| <b>Amplitüd(mv)</b>                | 11,61±4,04   | >3,52        | 12,75± 4,71  | 0,270        |
| <b>F-dalga latansı (ms)</b>        | 27,38±2,77   | < 32,92      | 26,78±3,50   | 0,710        |
| <b>N.Medianus-duyu</b>             |              |              |              |              |
| <b>2.parmak-Bilek hız(m/s)</b>     | 47,52±5,31   | >36,9        | 44,77±4,50   | <b>0,003</b> |
| <b>2.p-bilek amplitüd (µv)</b>     | 22,25±6,07   | >10,11       | 18,99± 7,88  | <b>0,024</b> |
| <b>Avuçiçi-Bilek hız (m/s)</b>     | 44,19±4,6    | >34,99       | 41,35±5,83   | 0,256        |
| <b>Avuçiçi-bilek amplitüd (µv)</b> | 51,80± 17,36 | >17,08       | 47,77±19,73  | 0,275        |
| <b>Bilek-dirsek hız (m/s)</b>      | 55,01± 3,18  | >48,65       | 54,38±3,66   | 0,346        |
| <b>B-dirsek amplitüd(µv)</b>       | 28,39± 12,00 | >4,39        | 28,38± 14,12 | 0,698        |
| <b>N.Ulnaris-motor</b>             |              |              |              |              |
| <b>Distal Latans(ms)</b>           | 2,01±0,28    | <2,57        | 2,12± 0,34   | 0,169        |
| <b>Bilek-dirsek Hız (m/s)</b>      | 63,00±5,52   | >51,96       | 62,83± 3,97  | 0,872        |
| <b>Amplitüd</b>                    | 14,09± 3,49  | >7,10        | 12,79± 2,65  | 0,068        |
| <b>F-dalga latansı (ms)</b>        | 26,75± 1,86  | <30,47       | 27,69± 1,87  | <b>0,035</b> |
| <b>5.parmak-Bilek hız(m/s)</b>     | 44,91± 3,32  | >38,25       | 43,52± 3,39  | 0,078        |
| <b>5.p-bilek amplitüd (µv)</b>     | 14,13± 4,95  | >4,33        | 15,32±5,94   | 0,423        |
| <b>N.Peroneusprofundus</b>         |              |              |              |              |
| <b>Distal Latans(ms)</b>           | 3,63±0,76    | <5,03        | 3,57± 0,64   | 0,918        |
| <b>Bilek-diz Hız (m/s)</b>         | 50,36± 3,56  | >43,24       | 49,51± 3,94  | 0,979        |
| <b>Amplitüd(mv)</b>                | 7,59± 2,93   | >1,72        | 7,57 ± 3,22  | 0,338        |
| <b>F-dalga latansı (ms)</b>        | 46,07± 4,12  | <54,31       | 46,04 ± 3,66 | 0,970        |
| <b>N.Tibialis Posterior</b>        |              |              |              |              |
| <b>Distal Latans(ms)</b>           | 3,31± 0,61   | <4,52        | 3,30± 0,60   | 0,807        |
| <b>Bilek-diz Hız (m/s)</b>         | 48,08± 4,04  | >40          | 47,67±3,89   | 0,338        |
| <b>Amplitüd(mv)</b>                | 12,78± 4,48  | >3,80        | 13,17±3,70   | 0,970        |
| <b>F-dalga latansı(ms)</b>         | 47,60± 3,36  | <54,32       | 47,43±2,71   | 0,382        |
| <b>N.Suralis</b>                   |              |              |              |              |
| <b>Hız (m/s)</b>                   | 42,38 ± 3,10 | >36,18       | 40,19± 3,59  | <b>0,005</b> |
| <b>Amplitüd (µv)</b>               | 14,16 ± 5,9  | > 2,36       | 12,88± 6,39  | 0,171        |

Gruplar arasında Median sinir 2.parmak-bilek duyu iletim hızı(p: 0,003) ve amplitüdü(p:0,024) , ulnar sinir F-dalga latansı (p:0,035), sural sinir duyu iletim hızı (p:0,005) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.

Hiperlipidemik grupta median sinir 2.parmak-bilek segmentinde ve sural sinirde duyu iletim hızı yavaşlamış, median sinir 2.parmak-bilek segmentinde BSAP(Bileşik sinir aksiyon potansiyeli) amplitüdü küçülmüş olarak saptanırken, ulnar sinir F-dalga latansı uzamış olarak bulunmuştur.

#### **4.4 Elektrofizyolojik verilerle lipid metabolizmasını yansıtan veriler arasında korelasyon analizi**

Çalışılan tüm sinirlerdeki, distal latans, motor ve duyu iletim hızları, BKAP , BSAP amplitüdüleri, F-dalga latansları bulguları ile, total kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL, HDL düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

#### **4.5 Grelin**

Grelın düzeylerinin gruplara göre dağılımı Tablo 9’da belirtilmiştir. 2 grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

**Tablo 9. Grelin düzeyleri**

| Grelın (pmol/l) | Ortalama | Minimum | Maksimum | SS    | P     |
|-----------------|----------|---------|----------|-------|-------|
| Normolipidemik  | 249,10   | 111,39  | 552,93   | 79,93 | 0,824 |
| Hiperlipidemik  | 249,02   | 141,26  | 560,09   | 77,98 |       |

#### 4.6 Grelinin demografik ve fiziksel özelliklerle korelasyon analizi

Grelin düzeyleri, yaşla beraber artış göstermiş, boy ve kilo artışı ile azalmıştır.(Tablo 10) En anlamlı ilişki grelin ve ağırlık arasında izlenmiştir. Her iki grup grelin düzeyleri ile BMI arasında anlamlılığa yakın bir ilişki gözlenirken, vaka grubunda BMI azaldıkça grelin düzeyleri artmaktadır.(p:0,005)

**Tablo 10.Grelin'in yaş, boy, ağırlık ve BMI ile korelasyonu**

| Grelin(pmol/l) | Yaş   | Boy(m) | Ağırlık(kg) | BMI(kg/m <sup>2</sup> ) |
|----------------|-------|--------|-------------|-------------------------|
| r              | 0,283 | -0,335 | -0,443      | -0,219                  |
| p              | 0,013 | 0,003  | 0,000       | 0,056                   |

#### 4.7 Grelinin lipid metabolizmasını yansıtan verilerle korelasyonu

**Tablo 11.Grelinin kolesterol düzeyleriyle korelasyonu**

| GRELİN | Total kolesterol | trigliserid | LDL   | VLDL  | HDL   |
|--------|------------------|-------------|-------|-------|-------|
| r:     | 0,057            | -0,082      | 0,112 | -,080 | 0,137 |
| p:     | 0,625            | 0,476       | 0,331 | 0,487 | 0,235 |

Grelin düzeyleri ile total kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL, HDL düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Tablo11

Ayrıca grelin düzeyleri ve açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, BUN, kreatinin, AST, St4, TSH, folat, Vitamin B12 düzeyleri arasında da bir ilişki saptanmamıştır.

#### 4.8 Grelinin elektrofizyolojik verilerle analizi

Grelin düzeylerinin elektrofizyolojik verilerle korelasyonu analizinde sadece median sinir avuçiçi-bilek segmentinde duyu iletim hızıyla arasında bir ilişki saptanmıştır. Grelin düzeyi arttıkça, median sinir avuçiçi-bilek segmentinde duyu iletim hızı yavaşlama eğilimi göstermektedir. (p: 0,023 ) Grelinin diğer elektrofizyolojik parametrelerle herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır.

#### 4.9 Hiperlipidemik grupta sinir iletim anormallikleri

Normolipidemik vakaların sural sinir iletim hızı ortalaması $\pm$ 2SD alınarak sural sinir iletim hızı alt sınırı belirlendi. Hiperlipidemiklerin 7'sinde (%15,5) sural sinir iletim hızında yavaşlama görülürken, bu 7 vakanın 3'ünde (% 6,6) biri sural sinirde olmak üzere ikiden fazla sinirde, iletim anormalliği saptandı.

Bu vakalardaki trigliserid düzeylerinin normolipidemik ve hiperlipidemik grupların ortalama değerlerinden belirgin derecede yüksek olduğu dikkat çekmiştir.

**Tablo 12.Trigliserid düzeylerini karşılaştırılması**

|                  | Normolipidemik    | Hiperlipidemik     | 3 vaka             |
|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|
| Trigliseridmg/dl | 93,46 $\pm$ 40,98 | 184,44 $\pm$ 76,67 | 325,33 $\pm$ 72,17 |

## 5. TARTIŞMA

Hiperlipidemi, plazma kolesterolü veya trigliseridin yükseldiği anormal lipid metabolizmasıyla karakterize sık görülen bir metabolik hastalıktır.(1) Metabolik hastalıkların periferik sinir sistemi de dahil olmak üzere tüm sistemleri etkilediği düşünülecek olursa, hiperlipideminin periferik nöropatiye neden olup olmadığı tartışmalıdır.(56-63) Yapılmış çalışmalarda fokal mononöropati veya jeneralize polinöropati gelişimi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.(56-63) Fakat bu çalışmalarda az sayıda hasta değerlendirilmiş ve bunların da bir kısmı diabetes mellitus, hiperürisemi, karaciğer bozuklukları gibi nöropatiye zemin hazırlayan başka faktörleri olan hastalardan oluşmuştur.(58,62) Fessel ve arkadaşları 1971’de 6 hastada lipid metabolizması bozukluklarıyla birliktelik gösteren periferik nöropatilerden bahsetmişlerdir. Hastalardan 4’ünde hafif diabetes mellitus ve 3’ünde de alkol kullanımı olması, bugünkü bilgiler ışığında bu hastaların kliniğinin hiperlipidemiyle ilişkilendirilmesini imkansız kılmaktadır.(62) Bizim çalışmamızda, açlık ve tokluk kan şeker düzeyleri de bakılarak glukoz metabolizma bozukluğu olan vakalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

David ve arkadaşları, hafif diabeti olan hastaları dışlamamış, çalışma grubunu diabetes mellitusun varlığına göre 2 alt gruba ayırarak incelemişlerdir. Diabeti olmayan 5 hastada klinik ya da elektrofizyolojik özellikleri karşılayan fokal mononöropati ya da yaygın polinöropati izlenmemiştir.(58) Sandbank ve arkadaşları, aşırı yüksek serum lipid düzeyleri olan bir polinöropati olgusunda mikroskobik bulgularla hiperlipidemik polinöropatiyi tanımlamışlardır.(61)

Bundan sonra literatürde bildirilmiş polinöropati tanısı alan olguların büyük kısmı, aşırı yüksek trigliserid ve kolesterol değerleriyle karşımıza çıkmaktadır.(57,58,63) Daha sonraki çalışmalar sıklıkla, yüksek trigliserid düzeyleri olan asemptomatik bireyler üzerinde yapılmıştır. Erken periferik nöropati bulgusu olarak öncelikle duyu ve distal sinir iletimlerinin etkilendiği gösterilmiştir.

Drory ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, asemptomatik 16 hipertrigliseridemili olgunun 5 tanesinde alt ekstremitte sural, peroneal ve posterior tibial sinirlerinde iletim anormallikleri saptanmıştır.( 57) Bizim çalışmamızda da, belirgin şekilde alt ekstremitte sural sinir iletim anormallikleri izlenmiş,bunun yanı sıra alt ekstremitte motor sinir iletimlerinde bazı anormallikler saptanmış olmasına rağmen bu anormallikler istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmamıştır.

Bazı çalışmalarda, çok yüksek serum lipid düzeylerinde bile sinir iletim çalışmalarında sadece hafif patolojiler saptanırken, Kassem ve arkadaşlarının çalışmasının sonucu farklılık göstermektedir. Serum trigliserid düzeyleri 300 mg/dl'den yüksek 24 hastada, %70,8 oranında sural ve %66,7 oranında median (duyu lifleri) başta olmak üzere tüm sinirlerde distal latans gecikmesi,iletim hızı yavaşlaması görüldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada ulnar duyu sinirinin distal latansı uzamışken, ulnar sinir motor lifleri korunmuş görülmektedir. (59)

Dawoud ve arkadaşları, 68 hastada serum lipid düzeyleri aşırı yüksek olmadan da, periferik sinir iletimlerinin etkilenebileceğini kanıtlamışlardır. Hastaların %31'inde anormal elektrofizyolojik bulgular dikkati çekmiştir. Burada

sural sinir duyu iletim incelemesi yerine bizim rutinde kullanmadığımız peroneal ve posterior tibial sinir duyu iletimleri çalışılmıştır. Bu çalışma pek çok yönüyle bizim yaptığımız çalışmaya benzer olup, her ikisinde de, hiperlipidemisi olan asemptomatik denekler seçilirken, ayrıca trigliserid, total kolesterol, LDL, VLDL düzeyleri normal değerlerin üstünde olanlar da dahil edilerek, hafif hiperlipidemili vakaların da incelenmesi mümkün olmuştur. Böylece asemptomatik hiperlipidemik bireylerde sinir iletim hızlarının değerlendirilmesi sağlanmıştır. Bu çalışmada sık karşılaşılan nörolojik bir tablo olan periferik nöropatinin etyolojisinde hiperlipideminin yeri olup olmadığını araştırmak ve olası mekanizmaları incelemek amaçlanmıştır.

Hiperlipidemik grubun sinir iletimleri, normolipidemik grubunki ile karşılaştırılmıştır. Üst ekstremitelerde; median sinir 2.parmak-bilek segmentinde duyu iletim hızı yavaşlamış, BSAP amplitüdü küçülmüş olarak bulunmuştur. Kassem ve arkadaşlarının, çalışmasında ulnar sinirin motor liflerinin en az etkilenmiş olmasına karşın bizim çalışmamızda, ulnar sinir F-dalga yanıtı normolipidemik gruba göre uzamış olarak karşımıza çıkmıştır.(39)

Birçok çalışma, polinöropatinin erken tanısında alt ekstremitte sinirlerinin F-dalga latansının incelenmesinin önemini vurgulamaktadır.(64) Diyabetik polinöropatilerde periferik iletimin normal veya normale yakın olduğu durumlarda minimum F-dalga yanıtında gecikme olduğu rapor edilmiştir. (65)

Kimura ve arkadaşları erken diabetik nöropatide median ve posterior tibial sinir F-dalga latansları değerlerinin tanı koyma aşamasındaki önemini vurgulamışlardır. (66)

Bizim çalışmamızda, alt ekstremitelerde motor sinir iletimlerinde belirgin farklılık gözlenmezken, sural sinir iletim hızındaki yavaşlama dikkati çekmiştir.

Duyu ve motor sinir iletimlerindeki patolojilerin iyi değerlendirilmesi, nöropatinin patofizyolojik sınıflaması için de önemlidir. (11) Bu çalışmadaki sonuçlar; duyu iletim hızlarında yavaşlama ve BSAP amplitüdlerinde küçülmeye karakterize aksonal hasarı akla getirmektedir. Distal simetrik nöropatilerde, öncelikli olarak en uzak duyuusal sinirler etkilenir. Sural sinirin BSAP amplitüdü etkilenmeden ya da normal sınırlar içindeyken, hızı yavaşlayabilir ve bu da aksonal dejenerasyonun ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilir. (67) Buradan yola çıkarak, sural sinir duyu iletim hızındaki yavaşlamanın asemptomatik aksonal hasarın bir göstergesi olduğu söylenebilir. Klinik tablo iki farklı fizyopatolojik mekanizma üzerinden açıklanabilir. Birinci mekanizma, aksonal uçlarda homeostazisin sağlanamaması ile nöronal bozukluğun gelişmesidir. İkinci mekanizma, aksonların uzunluğuyla ilgilidir. Uzun aksonlar bölgesel hasarlanmalara daha çok maruz kaldığı için, bu etkilerin zamanla birikerek periferik sinir boyunca fokal lezyonların toplamı kadar etki oluşturup, kısa olanlara oranla uzunlarda daha belirgin patolojilerin gelişimine zemin hazırlayabileceği düşünülmüştür. (68)

Üst ekstremitelerde median sinir 2.parmak-bilek segmentindeki duyu hızlarının yavaşlaması ve BSAP amplitüdlерinin küçülmesi asemptomatik bir karpal tünel sendromunu akla getirebilir ki; daha önce bu ilişkinin incelendiği çalışmalar yapılmıştır. Karpal tünel sendromunda , intranöral doku proliferasyonunda artışla birlikte, tünel içeriğinin hacminde bir artış olmakta ve

bunun sonucunda çeşitli derecelerde median sinir iletim anormallikleri ortaya çıkmaktadır.(69)

Hiperkolesterolemi özellikle LDL düzeylerindeki yükseklik çeşitli organlarda ve periferik sinirlerde fibrojeniz gelişimi ile ilişkili görünmektedir. Bunun sonucunda da karpal tünel sendromunun gelişebileceği düşünülmektedir.(60,70) Fakat bu çalışmada karpal tünel sendromu için % 98-100 duyarlılığı olan avuçiçi-bilek segmentinde herhangi bir yavaşlama saptanmadı. (71)Tek başına 2.parmak-bilek segmentinde sinir iletim anormallikleri distal nöropatiyle uyumlu olarak yorumlandı.

Hiperlipidemik grup bireysel olarak incelendiğinde 7 tanesinde (%15,5) sural sinir iletim hızlarında, ayrıca bunların 3'ünde(%6,6) sural sinir dışında başka sinirlerde de iletim anormallikleri saptandı. Bu da hiperlipidemili vakalarda erken subklinik polinöropati bulgularının olabileceğini düşündürmektedir.

Hiperlipidemisinin süresinin iletim hızlarına olan etkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmadı. Dawoud ve arkadaşlarının, hafif hiperlipidemili hastalarda yaptıkları çalışmada, motor sinirlerde anormallik saptanmamıştır. Ancak hiperlipidemisinin süresi arttıkça, periferik sinirlerdeki hasarı artırıyor olabilir. Miyelin yapısında yeralan lipidlerin yapım yıkım hızı yavaş olduğundan hiperlipidemisinin süresi hasar üzerinde etkili olabilir.(56)

Sandbank ve arkadaşlarının, hiperlipidemisinin periferik sinir sistemine etkilerini incelemek üzere yaptıkları deneysel bir çalışmada; ratlar, hiperlipemik diet ile beslenerek büyütülmüştür. 3 ay sonra değerlendirilen ratlarda

herhangi nörolojik bir disfonksiyon saptanmamış ve siyatik sinirleri de patolojik olarak incelenmiştir. Elektron mikroskopisi ile incelenen siyatik sinir kesitlerinde; aksonların çoğunda belirgin değişiklik saptanmazken, bazılarında nörofilamanların bir araya toplanarak daha yoğun bir görüntü verdikleri dikkati çekmiştir. Perinöral fibroblastlar ve perinöral konnektif dokuda ise herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Miyelin kılıfta hipermyelinizasyon ve dismyelinizasyonu düşündürür bulgular izlenmiştir. Sağlam aksonların yanı sıra normalden kalın miyelinle çevrili aksonların bir tarafta daha kalın, diğer tarafta daha ince myelin kılıfla çevrili olmalarından dolayı yarım ay şeklindeki görünümünün tipik olduğu vurgulanmış ve bu bulguların deneysel diet ile oluşturulan hiperlipemiden kaynaklandığı düşünülmüştür. (60) Sandbank ve arkadaşlarının bir diğer olgusunda, irregüler myelin kılıfı ve aksoplazmada uzun kıvrımlı membran elemanları şeklinde aksonal değişikliklerin izlenmesi patolojinin, ratlardaki ile benzer olduğunu düşündürmüştür. Bu patolojik bilgiler ışığında fizyopatolojiyi açıklamak üzere çeşitli fikirler öne sürülmüştür.(61)

Bazı araştırmacılar tarafından, abetalipoproteinemilerde tanımlandığı gibi serumda artmış yapısı bozuk lipidlerin , periferik sinir sistemindeki lipidlerin yapısını bozduğu düşünülmüştür. Vincent ve arkadaşları, miyelin kılıfın dış katmanlarında lipid yapım ve yıkımının iç kısma göre daha hızlı olduğunu kabul ederek, serum lipidlerinin direk hücre membranını etkileyip, dış katmanların yapısını bozduğunu savunmuşlardır. (72)

Aravindan ve arkadaşları, lipoproetinlerin polisakkarid ve proteinlerin biyosentezinde enzim kofaktörü olarak görev aldığını ve bu nedenle de sinirin

yapısı ve fonksiyonu üzerinde etkileri olabileceğini vurgulamışlardır. Diğer bir mekanizmanın ise lipidle tetiklenen platelet agregasyonu veya yağ embolisinin sinirde enfarkta yol açtığı yönündedir. (73)

Bu çalışmanın amaçlarından biri de, enerji homeostazı üzerinde etkili, hipotalamik peptiderjik sistemler içinde yer alan grelinin, hiperlipidemi ve sinir iletimleriyle olan ilişkisini incelemektir. Greltin hipotalamik nükleus aktivasyonu ve nöropeptid Y salınımı ile yiyeceklerle yağ alımı ve depolanması üzerine etki göstererek enerji dengesini düzenler. Bu çalışmada normo ve hiperlipidemik grupta yaş, boy, kilo, BMI ve diğer biyokimyasal parametreler birbirlerinden farklılık göstermiyordu. Greltin düzeyleri açısından da bu iki grup arasında farklılık saptanmadı.

Greltin düzeyleri besin alımı ve glukoz infuzyonu ile baskılanmış olup, açlıkta yüksek değerlere ulaşmaktadır.(74) Aşırı beslenme,yüksek yağlı diet ile beslenmenin grelin düzeylerini düşürmesi beklenirken, serum lipid düzeyleri ile arasındaki herhangi bir ilişki araştırılmamıştır. Bu çalışmayla, grelin yaş arttıkça artmış, boy ve vücut ağırlığı arttıkça azalma eğilimi göstermiştir. BMI ile ise zayıf bir istatistiksel ilişkisi mevcuttur. BMI arttıkça grelin azalmaktadır. Bu sonuçlar yaş açısından daha önce yapılmış olan çalışmalarla çelişmektedir. (75)

Ancak burada yaş ortalamasınının daha düşük, yaş aralığının daha dar olduğunu göz önünde bulundurmak doğru olacaktır. Boy ile direkt yapılmış bir araştırma olmamakla birlikte, akromegalide GH yüksekliği ile beraber grelin düşüklüğü gösterilmiştir. Ağırlık ve BMI ile ilgili sonuçlar daha önceki çalışmalar ile benzerdi. Greltin anabolik bir hormon olarak kabul edilerek, obesitede enerji

alımını kısıtlayacak şekilde düzeylerinin azaldığı, anoreksiya nervosa(76) veya düşük kalori diyetiyle (77) beslenenlerde arttığı bilinmektedir. Grelinin vücut ağırlığı üzerindeki rolünün büyük olasılıkla insülin düzenleyici etkisi nedeniyle olduğu, yağ kütlesi veya yağ dağılımı ile değişmediği gösterilmiştir. (78)

Bu çalışmada grelin düzeyleri ve kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı olan herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Tüm deneklerde, grelin düzeyi artışı ile median sinir avuçiçi-bilek segmentinde duyu iletim hızlarında yavaşlama görülmüş olup bu bulgunun önemi belirsizdir. Grelin düzeyleri ile karpal tünel sendromu ya da nöropatiye yatkınlık arasında bir ilişki olup olmadığını anlamak, grelinin vücuttaki tüm etkilerinin açıklığa kavuşmasıyla mümkün olacaktır.

Yapılan bu çalışmanın bazı sınırlamaları vardı. Polinöropati tanısında rutin elektrofizyolojik incelemelerde en distal sinir olarak sural sinir incelenmektedir. Ancak bazı çalışmalarda daha distalde yer alan medial plantar sinir incelenmiş olup, medial plantar sinir iletim anormalliklerinin erken polinöropati tanısında daha spesifik olduğu gösterilmiştir.(79) Medial plantar sinir iletimleri çalışılrsa daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir ve erken evredeki anormallikler ortaya konabilirdi.

Hiperlipidemi ve sinir iletimleri ile birlikte incelediğimiz grelin, değerleri gün içinde bile aynı kişide değişkenlik gösterme özelliğinde olup, normal aralığı henüz kesin olarak belirlenememiştir. Sadece glikoz ya da lipid metabolizmasıyla ilişkili olmayıp diğer hormonal sistemlerden de etkilendiği düşünülmektedir. Dolayısıyla gün içinde bakılmış tek grelin düzeyinin anlamı tartışmaya açıktır.

Grelinin keşfinin üzerinden sadece 10 yıl geçtiğini ve tüm etkilerini, etkileşimlerini bilmediğimizi de göz önünde bulundurmak yerinde olacaktır.

Bu çalışmada amaç hiperlipidemik bireylerde sinir iletim incelemelerinde normalden sapma olup olmadığının saptanmasının yanısıra, klinik olarak asemptomatik olmalarına rağmen subklinik ve sadece elektrofizyolojik incelemelerle ortaya konabilecek, periferik nöropatilerinin olup olmadığını belirlemek, bunun yanı sıra bir polipeptid olan grelinin hiperlipidemik bireylerde sinir iletim hızlarına olan etkilerini incelemektir.

Hiperlipidemik vakalarda, sural sinirde ve median sinir 2.parmak-bilek segmentinde duyu iletim hızlarında yavaşlama ve median sinir 2.parmak-bilek segmentinde BSAP amplitüdlerinde küçülme,unlar sinir F-dalga latansında gecikme saptanmıştır.

Bu vakaların hiçbirinde klinik olarak periferik nöropati mevcudiyetini düşündürecek semptom ya da nörolojik muayene bulgusu mevcut olmamasına rağmen 3 vakada (% 6,6) elektrofizyolojik kriterleri karşılayan periferik nöropati saptanmıştır.(54)

Hiperlipidemik vakaların genç olmalarının yanı sıra, lipid düzeyleri de çok yüksek değildi. Hiperlipidemileri kontrol altına alınmaz ve daha da yükselmeye devam ederse yaşlarının ilerlemesi ile yaygın periferik nöropati geliştirmeye yatkınlıkları olabileceği olasılıklar dahilindedir.

Bu nedenle ileride trigliserid ve kolesterol yükseklikleri olan vakaların ayrı ayrı gruplar halinde inceleneceği çalışmalar yapılarak hiperlipideminin periferik

sinirlere olan etkisi, bu etkinin fizyopatolojisi ve grelinin periferik sinir sistemi üzerine olan etkilerini daha net bir şekilde belirlemek mümkün olacaktır.

## 6. SONUÇ

- 1) Hiperlipidemik bireylerde sural sinir, median sinir 2.parmak-bilek segmentinde duyu iletim hızı yavaşlamış , median sinir 2.parmak-bilek segmentinde BSAP amplitüdü küçülmüş, ulnar sinir F-dalga latansı gecikmiş olarak bulunmuştur.
- 2) Hiperlipidemik bireylerde elektrofizyolojik verilerle serum total kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL, HDL düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.
- 3)Grelin düzeyleri yaşla beraber artmakta olup, boy, BMI ve kilo artışı ile azalmaktadır.
- 4)Grelin düzeylerinin, Açlık kan şekeri, tokluk kan şekeri, BUN, kreatinin, AST, St4, TSH, folat, Vitamin B12, total kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL, HDL düzeyleriyle arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.
- 4)Grelin düzeyi arttıkça,median sinir avuçiçi-bilek segmentinde duyu iletim hızı azalma eğilimi göstermektedir.
- 5)Hiperlipidemik olup biri sural sinir olacak şekilde iki ya da ikiden fazla sinirde iletim anormalliği gösteren bireylerin trigliserid düzeyleri grubun geri kalanına oranla belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

## 7. ÖZET

Bu çalışmanın amacı, herhangi bir klinik semptomu ya da periferik nöropati düşündüren bulgusu olmayan hiperlipidemik vakalarda, sinir iletim anormalliği ya da kabul edilmiş elektrofizyolojik kriterlere göre periferik nöropatisi olup olmadığını saptamaktır. Ayrıca bu vakalarda, serum grelin düzeyleri belirlenerek, serum grelin düzeylerinin lipid profili ve sinir iletimiyle ilgili parametrelere olan etkisi incelenmiştir.

Yaş ortalaması 47,3 (31-61) olan 45 hiperlipidemik vaka, (29 kadın,10 erkek) bu çalışmaya dahil edilmiştir. Yaş ortalaması 43( 31-68) olan 32 normolipidemik vaka (22 kadın,10 erkek) kontrol grubu olarak kabul edilmiştir.

Tüm denekler literatürdeki şekilde elektrofizyolojik inelemeden geçirilmişlerdir. Hiperlipidemik vakalar , median sinir 2.parmak-bilek segmentinde yavaşlamış duyu iletim hızı ( $p:0,003$ ), küçülmüş BSAP amplitüdlerinin( $p:0,024$ ) yanı sıra sural sinirde yavaşlamış duyu iletim hızı ( $p:0,005$ ) göstermişlerdir.

Biyokimyasal, hematolojik, hormonal parametrelerin ve grelin düzeylerinin elektrofizyolojik parametrelerle ya da birbirleriyle herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır.

Hiperlipidemik vakaların genç olmalarının yanı sıra, lipid düzeyleri de çok yüksek değildi. Üst ve alt ekstremitelerinde distal duyu iletimlerinde anormallik saptanması, kontrolsüz hiperlipidemi ve yaşlanma ile zaman içinde, bu vakaların yaygın periferik nöropati geliştirmeye yatkınlıkları olabileceği yönündedir.

İleride daha çok vakanın katılımının sağlandığı çalışmalarla, hiperlipideminin periferik sinir sistemi üzerine etkisini ve bu etkinin patofizyolojisini anlamamız mümkün olacaktır.

## 8. SUMMARY

The aim of the present study was to evaluate whether hyperlipidemic subjects without any clinical symptoms or signs peripheral neuropathy show nerve conduction abnormalities or peripheral neuropathy according to the universally accepted electrophysiologic criteria. Also serum ghrelin levels of these subjects were determined to see whether serum ghrelin levels have any influence on nerve conduction parameters or on lipid profile.

45 hyperlipidemic subjects (29 female,16 male) with a mean age of 47,3 (31-61) were included to the study. 32 normolipidemic subjects (22 female,10 male) with a mean age of 43(31-68) were served as controls.

All patients underwent an electrophysiological study in the classical manner described in the literature. Hyperlipemic subjects showed slowed sensory nerve conduction ( $p:0,003$ ) and decrease in SNAP(Sensory Nerve Action Potential) amplitude ( $p:0,024$ ) in 2<sup>nd</sup> finger –wrist segment of the median nerve and slowed sensory conduction of sural nerve( $p:0,0059$ ).

Biochemical, hematological and hormonal parameters and also serum ghrelin levels didn't show any correlation with any of the studied electrophysiological parameters nor with each other.

The hyperlipemic group consisted from subjects with a relatively young age and with not very high serum lipid levels. Finding abnormal nerve conduction in distal sensory nerves in both upper and lower extremities in these

hyperlipidemic subjects made us think aging or uncontrolled hyperlipidemia may make these subjects susceptible to generalized peripheral neuropathy in the future.

We believe consecutive studies with more subject participation would give us a better understanding of the influence of hyperlipidemia on peripheral nerves and the pathophysiology of this influence.

## 9. KAYNAKLAR

1. Grundy SM, CleemanJI, Bairey Merz CN, et al. Implications of Recent Clinical Trials For the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
2. Ersöz M. Lipoprotein bozuklukları ve tedavi yaklaşımları.1.Baskı , İstanbul, 2000 S: 62-120
3. P. Reed Larsen et al,Williams Textbook of Endocrinology ,10th ed., 2003, Hyperlipidemia: definitions and overview
4. Bradley W.G, Daroff R.B. Neurology in Clinical Practice. (Fourth Edition), Disorders of peripheral nerves, Chapter 82, S:2299-2401, 2004
5. Martyn CN, Hughes RAC. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 310–18.
6. John D England, Arthur K Asbury. Peripheral neuropathy. Review *Lancet*. 2004 Jun 26;363(9427):2151-61.
7. Rosenberg NR, Portegies P, deVisser M, Vermeulen M. Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluationof a clinical guideline. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:205–09.
8. Dyck PJ, Karnes JL, O'Brien PC, Litchy WJ, Low PA, Melton LJ. The Rochester Diabetic Neuropathy Study: reassessment of tests and criteria for diagnosis and staged severity. *Neurology* 1992; 42: 1164–70.
9. Albers JW. Clinical neurophysiology of generalized polyneuropathy. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10: 149–66.

10. Peripheral Nerve Society. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: consensus report of the Peripheral Nerve Society. *Ann Neurol* 1995; 38: 478–82.
11. Dumitru D, Zwarts M. Approach to peripheral neuropathy. In: Dumitru D, Amato AA, Zwarts M, *Electrodiagnostic Medicine*. (İkinci baskı). (Philadelphia: Hanley & Belfus). Chapter 21, S:885-899 2002
12. Bradley W.G, Daroff R.B. *Neurology in Clinical Practice*. (Fourth Edition), Disorders of peripheral nerves, Chapter 82, S:2299-2401, 2004
13. Adams RD, Victor M, Ropper AH: *Principles of Neurology*. Sekizinci baskı (McGraw Hill, New York), Periferik Sinir Hastalıkları S:1110-1178, 2006
14. Katz N, Simmons BP. Carpel tunnel syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 1807–12.
15. Bouchard C. Lacroix C, Plante V, et al. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1999; 52: 498–503.
16. Busby M, Donaghy M. Chronic dysimmune neuropathy: a classification based upon the clinical features of 102 patients. *J Neurol* 2003; 250: 714–24.
17. Rotta FT, Sussman AT, Bradley WG, Ayyar DR, Sharma KR, Shebert RT. The spectrum of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol Sci* 2000; 173: 129–39.
18. Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, Barohn RJ. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2001; 24: 311–24.
19. Parry GJ, Clarke S. Pure motor neuropathy with multifocal conduction block masquerading as motor neuron disease. *Muscle Nerve* 1988; 11: 103–09.

20. Beydoun SR. Multifocal motor neuropathy with conduction block misdiagnosed as multiple entrapment neuropathies. *Muscle Nerve* 1998; 21: 813–15.
21. Rosenberg NR, Portegies P, deVisser M, Vermeulen M. Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:205–09
22. Monticelli ML, Beghi E, Italian General Practitioner Study Group (IGPSG). Chronic symmetric polyneuropathy in the elderly. A field screening investigation in two regions of Italy: background and methods of assessment. *Neuroepidemiol* 1993; 12: 96–105.
23. Barohn RJ. Approach to peripheral neuropathy and myopathy. *Semin Neurol* 1998; 18: 7–18.
24. Hughes RAC. Peripheral neuropathy. *BMJ* 2002; 324: 466–69.
25. Jann S, Beretta S, Brammerio M, Defanti CA. Prospective follow-up study of chronic polyneuropathy of undetermined cause. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1197–1201.
26. Lubec D, Muellbacher W, Finsterer J, Mamoli B. Diagnostic work-up in peripheral neuropathy: an analysis of 171 cases. *Postgrad Med J* 1999; 75: 723–727.
27. Wolfe GI, Baker NS, Amato AA, et al. Chronic cryptogenic sensory polyneuropathy: clinical and laboratory characteristics. *Arch Neurol* 1999; 56: 540–547.
28. Notermans NC, Wokke JH, Franssen H, et al. Chronic

idiopathic polyneuropathy presenting in middle or old age: a clinical and electrophysiological study of 75 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;10:1066–1071.

29. Notermans NC, Wokke JH, van der Graaf Y, Franssen H, van Dijk GW, Jennekens FG. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy: a five year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1525–1527.

30. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Carter GT, Kinsella LJ, Cohen JA, Asbury AK,; American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation of distal symmetric polyneuropathy: role of laboratory and genetic testing (an evidence-based review). Report of the American Academy of Neurology, American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2009 Jan 13;72(2):185-92. Epub 2008 Dec 3. Review.

31. Vergheze J, Bieri PL, Gellido C, Schaumburg HH, Herskovitz S. Peripheral neuropathy in young-old and old-old patients. *Muscle Nerve*. 2001 Nov;24(11):1476-81.

32. Ertekin. Sentral ve Periferik EMG: Anatomi-Fizyoloji-Klinik (Meta Basım, İzmir). 2006

33. Boerkoel CF, Takashima H, Garcia CA, Olney RK, Johnson J, Berry K, Russo P. Charcot-Marie-Tooth disease and related neuropathies: mutation distribution and genotype-phenotype correlation. *Ann Neurol*. 2002 Feb;51(2):190-201.

34. Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, Barohn RJ. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve*. 2001 Mar;24(3):311-24. Review.
35. Oh SJ: Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies. (Third Edition) 2003. (Baltimore, Williams & Wilkins), Chapter 23, S:695-802
36. Research criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). Report from an Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force Neurology. 1991 May;41(5):617-8.
37. Kelly JJ Jr, Kyle RA, Miles JM, Dyck PJ. Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy. *Neurology*. 1983 Feb;33(2):202-10
38. Johnsen B, Fuglsang-Frederiksen A. Electrodiagnosis of polyneuropathy. *Neurophysiol Clin*. 2000 Dec;30(6):339-51. Review
39. Fraser JL, Olney RK. The relative diagnostic sensitivity of different F-wave parameters in various polyneuropathies. *Muscle Nerve*. 1992 Aug;15(8):912-8.
40. Mesrati F, Vecchierini MF. f-waves: neurophysiology and clinical value. *Neurophysiol Clin*. 2004 Dec;34(5):217-43. Epub 2004 Oct 19. Review.
41. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660
42. Date Y, Kojima M, Hosoda H, Sawaguchi A, Mondal MS, Suganuma T, Mat Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000; 141: (11):4255-61

43. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
44. Weikel JC, Wichniak A, Ising M, Brunner H, Friess E, Held K, Mathias S, Schmid DA, Uhr M, Steiger A. Ghrelin promotes slow-wave sleep in man. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 284: 407-415.).
45. Cassoni P, Papotti M, Ghe C, Catapano F, Sapino A, Graziani Identification, characterization, and biological activity of specific receptors for natural (ghrelin) and synthetic growth hormone secretagogues and analogs in human breast carcinomas and cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1738-1745.
46. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2988-2991
47. Broglio F, Arvat E, Benso A, Gottero C, Muccioli G, Papotti M, Lely AJ, Deghenghi R, Ghigo E. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5083–5086).
48. Muller AF, Janssen JA, Hofland LJ, Lamberts SW, Bidlingmaier M, Strasburger CJ, Der Lely AJA. Blockade of the growth hormone (GH) receptor unmasks rapid GH-releasing peptide-6-mediated tissue-specific insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 590-593.).
49. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913).

50. Dornonville De La Cour C, Lindstrom E, Norlen P, Hakanson R. Ghrelin stimulates gastric emptying but is without effect on acid secretion and gastric endocrine cells. *Regul Pept* 2004; 120: 23-32.)
51. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50: 1714-1719
52. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M, Nozoe S, Hosoda H, Kangawa K, Matsukura S. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 240-244.)
53. Erdmann J, Lippl F, Schusdziarra V. Differential effect of protein and fat on plasma ghrelin levels in man. *Regul Pept* 2003; 116: 101-107.)
54. England JD, Gronseth GS, Franklin G, Miller RG, Asbury AK, Carter GT, Cohen JA, Fisher MA, Howard JF, Kinsella LJ, Latov N, Lewis RA, Low PA, Sumner AJ; American Academy of Neurology; American Association of Electrodiagnostic Medicine; American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Distal symmetric polyneuropathy: a definition for clinical research: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2005 Jan 25;64(2):199-207.
55. Oh SJ: *Clinical Electromyography: Anatomical Guide for Common Nerve Conduction Studies*. (Third Edition) 2003. (Baltimore, Williams & Wilkins), Chapter 5, S: 54-78

56. Abdul Raheem H Dawoud, MB,ChB, Board\* Shaymaa J Al Shareefi, MB,ChB, , The Role of Hyperlipidemia on Nerve Conduction, Bahrain Med Bull 2008; 30,2
57. Drory V.E. Groozman GB, Rubinstien A, et al. Hypertriglyceridemia may Cause Subclinical Peripheral Neuropathy. Electromyog Clin neurophysiology 1999; 39:39-41
- 58.David WS, Mahdavi Z, Nance M, Khan M. Hyperlipidemia and neuropathy. Electromyogr Clin Neurophysiol 1999 Jun; 39:227–30.
- 59.Kassem HS, Azar ST, Zantout MS, et al. Hypertriglyceridemia and Peripheral Neuropathy in Neurologically Asymptomatic Patients Neuroendocrinol. Lett 2005; 26(6):775-9.
60. Sandbank U, Bubis JJ. Hyperlipemic neuropathy experimental study. Brain 1973; 96:355–35
61. Sandbank, U., Bechar, M., and Bornstein, B. Hyperlipemic polyneuropathy. Acta neuropath 1971; 19:290–300.
- 62.Fessel, W.J. Fat disorders and peripheral neuropathy. Brain 1971;94:531–540.
- 63.McManis PG, Windebank AJ, Kiziltan M. Neuropathy associated with hyperlipidemia. Neurology 1994; 44:2185–2186.
64. Pastore C, Izura V, Geijo-Barrientos E,Dominguez JR (1999) A comparison of electrophysiological tests for the early diagnosis of diabetic neuropathy.) Muscle Nerve 22:1667–73

65. Karsidag S, Morali S, Sargin M, Salman S, Karsidag K, Us O. The electrophysiological findings of subclinical neuropathy in patients with recently diagnosed type1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005 Mar;67(3):211-9
66. N. Kohara<sup>1</sup>, J. Kimura<sup>1</sup>, R. Kaji<sup>1</sup>, Y. Goto<sup>2</sup>, J. Ishii<sup>3</sup>, M. Takiguchi<sup>4</sup> and M. Nakai<sup>4</sup> F-wave latency serves as the most reproducible measure in nerve conduction studies of diabetic polyneuropathy: multicentre analysis in healthy subjects and patients with diabetic polyneuropathy *Diabetologia*,2000)
67. Kayser-Gatchalian MC, Neundarfer B. Sural nerve conduction in mild polyneuropathy *J Neurol.* 1984;231(3):122-5.)
68. Kanda T. Polyneuropathy: diagnosis and treatment *Rinsho Shinkeigaku.* 2007 Nov;47(11):769-73
69. Padua L, LoMonaco M, Gregori B, Valente EM, Padua R, Tonali Neurophysiological classification and sensitivity in 500 carpal tunnel syndromehand .*Acta Neurol Scand.* 1997 Oct;96(4):211-7
70. Hypercholesterolemia as a risk factor for idiopathic carpal tunnel syndrome, *Muscle Nerve.* 2005 Sep;32(3):364-7.)
71. American Association Of Electrodiagnostic Medicine American Academy Of Neurology, Practice parameter for electrodiagnostic Studies in carpal tunnel syndrome:Summary statement \**Muscle& Nerve* June 2002 918-923
72. Vincent AD, Robert C, Sergott T, et al. Ischemic Optic Neuropathy as the First Manifestation of Elevated Serum Cholesterol Level. *Ophth* 2003; 110:1041-5.

73. Aravindan PD, Lioted M. Scalp Pain and Hyperlipidemia Int. J lin Pract 2000; 54(7):478-90.
74. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Dec;86(12):5992.
75. Rigamonti AE, Pincelli AI, Corrà B, Viarengo R, Bonomo SM, Galimberti D Plasma ghrelin concentrations in elderly subjects: comparison with anorexic and obese patients. J Endocrinol. 2002 Oct;175(1):R1-5
76. Otto B, Cuntz U, Fruehauf E, Wawarta R, Folwaczny C, Riepl RL, Heiman ML, Lehnert P, Fichter M, Tschop M. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. Eur J Endocrinol 2001;145: 669-673.
77. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. N Engl J Med 2002; 346: 1623–1630
78. Purnell JQ, Weigle DS, Breen PA, Cummings DE. Ghrelin levels correlate with insulin levels, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol, but not with gender, menopausal status, or cortisol levels in humans. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5747-5752
79. Sylantiev C, Schwartz R, Chapman J, Buchman AS. Medial plantar nerve testing facilitates identification of polyneuropathy. Muscle Nerve. 2008 Dec;38(6):1595-8.