



T.C.

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**UZUN DÖNEM STATİN KULLANAN HASTALARDA PERİFERİK
NÖROPATİ GELİŞİMİ**

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge COPKIRAN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hakan TIKIZ

MANİSA 2015

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜRLER

Hekimlik hayatımda edinmeyi çok istediğim Kardiyoloji ihtisas eğitimim boyunca üstün bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yanlarında çalışmaktan onur ve keyif duyduğum değerli hocalarım Prof. Dr. Hakan Tıkız, Prof. Dr. Uğur Kemal Tezcan, Prof. Dr. Ali Rıza Bilge, Doç. Dr. Özgür Bayturan, Prof. Dr. Talat Tavlı, Yard. Doç. Dr. Ozan Ütük ve Yard. Doç. Dr. Salahettin Akçay'a;

Tezimde bana her daim zamanını ayıran ve yardımlarını esirgemeyen Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD. Başkanı Prof. Dr. Canan Tıkız'a, tezime katkılarından dolayı Dr. Fatih Akkoç'a, istatistiksel yardımlarından dolayı Halk Sağlığı ABD. öğretim üyesi Doç. Dr. Beyhan Özyurt'a,

Klinikte birlikte çalışma şansı bulduğum ve eğitimime katkıda bulunan meslektaşlarım; Dr. Alkım Alkan, Dr. Bekir Akkaya, Dr. Celal Dindar, Dr. Veysel Yavuz, Dr. Nurullah Çetin, Dr. Onur Dalgıç, Dr. Hülya Acet, Dr. Zeynep Yapan Emren, Dr. Uğur Taşkın, Dr. Bülent Özlek, Dr. Ferhat Yurdam, Dr. Eda Özlek, Dr. Çağrı Özben, Dr. İbrahim Özdemir, Dr. Gizem Türkel, Dr. Ahmet Dal, Dr. Özlem Karaarslan Yüksel ve Dr. Alper Özbakkaloğlu'na;

Klinikte birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve ailem gibi gördüğüm hemşire arkadaşlarım ve klinik personeline;

Hayatımın tüm aşamalarında maddi, manevi desteğini esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan annem ve babam, ablam ve kardeşime,

Her daim desteği ile bana bu zorlu yolda yoldaş olan sevgili eşim Mehmet'e,

Sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özge Copkiran

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
RESİMLER DİZİNİ	VIII
KISALTMALAR DİZİNİ	IX
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
1.1. Hiperlipidemi	3
1.2. Hiperlipidemi Tedavisi	5
1.2.1. Hiperlipidemi Tedavi Yöntemleri	6
1.3. Statinler	7
1.3.1. Atorvastatin	11
1.3.2. Rosuvastatin	12
1.3.3. Statinlerin Yan Etkileri	13
2.1. Periferik Nöropatiler	16
2.1.1. Mononöropatiler	17
2.1.2. Mononöritis Multiplex	17
2.1.3. Polinöropatiler	18
2.1.4. Elektronöromiyografi	26
III. GEREÇ VE YÖNTEM	29
IV. BULGULAR	39
V. TARTIŞMA	54

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
VII. ÖZET	61
VIII. SUMMARY	63
IX. KAYNAKÇA.....	65

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. NCEP ATP III Kılavuzuna Göre Serum Lipid Düzeylerinin Sınıflandırılması

Tablo 2. Primer Hiperlipidemiler ve Sekonder Hiperlipidemi Nedenleri

Tablo 3. NCEP ATP III LDL-K Hedefleri

Tablo 4. Statinlerin Yapı ve Tiplerine Göre Sınıflandırılması

Tablo 5. Yüksek, Orta ve Düşük Düzeyde Statin Tedavisi

Tablo 6. Statinlerin Farmakokinetik Özellikleri

Tablo 7. Periferik Nöropati Nedenleri

Tablo 8. Kronik Demiyelinizan Polinöropatinin tipleri

Tablo 9. Polinöropatinin Sistemik Nedenleri

Tablo 10. Başlıca Demiyelinizan Polinöropatiler

Tablo 11. Cinsiyet Dağılımına Göre Gruplar

Tablo 12. Grupların Ortalama Yaşları

Tablo 13. İlaç Kullanan Grup ile Kontrol Grubunda ENMG ile Polinöropati Saptanması

Tablo 14. İlaç Gruplarına Göre ENMG ile Polinöropati Saptanması

Tablo 15. İlaç Gruplarına Göre Nörolojik Muayene

Tablo 16. Atorvastatin Dozlarına Göre ENMG ile Polinöropati Saptanması

Tablo 17. Atorvastatin Dozlarına Göre Nörolojik Muayene

Tablo 18. Rosuvastatin Dozlarına Göre ENMG ile Polinöropati Saptanması

Tablo 19. Rosuvastatin Dozlarına Göre Nörolojik Muayene

Tablo 20. Atorvastatin Kullanım Sürelerine Göre ENMG ile Polinöropati Saptanması

Tablo 21. Atorvastatin Kullanım Sürelerine Göre Nörolojik Muayene

Tablo 22. Rosuvastatin Kullanım Sürelerine Göre ENMG ile Polinöropati Saptanması

Tablo 23. Rosuvastatin Kullanım Sürelerine Göre Nörolojik Muayene

Tablo 24. İlaç Kullanan Hastalarda Elektrofizyolojik Olarak Saptanan Polinöropati ve Nörolojik Muayenede Saptanan Polinöropati Derecesinin Karşılaştırması

Tablo 25. İlaç Kullanan Hastalarda ENMG ile Saptanan Polinöropati ile Vibrasyon Duyu Karşılaştırması

Tablo 26. Motor Sinirlerin ENMG verileri

Tablo 27. Duyusal Sinirlerin ENMG verileri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Median Sinir Motor İletim Çalışması

Şekil 2. Ulnar Sinir Motor İletim Çalışması

Şekil 3. Peronal Sinir Motor İletim Çalışması

Şekil 4. Posterior Tibial Sinir Motor İletim Çalışması

Şekil 5. Ulnar Sinir Duyu İletim Çalışmaları

Şekil 6. Sural Sinir Duyu İletim Çalışmaları

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Çalışmada Kullanılan Elektronöromiyografi Cihazı

KISALTMALAR DİZİNİ

Ark: Arkadaşları

BKAP: Birleşik kas aksiyon potansiyeli

CETP: Kolesterol ester transfer proteini

CIDP: Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati

CK: Kreatin kinaz

CoQ10: Koenzim Q10 veya ubikinon

DSAP: Duyusal sinir aksiyon potansiyeli

DTR: Derin tendon refleksi

EMG: Elektromiyografi

ENMG: Elektronöromiyografi

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GBS: Guillain-Barré sendromu

HDL-K: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü

HMG Co-A redüktaz: Hidroksimetilglutaril koenzim A

KVH: Kardiyovasküler Hastalıklar

LDL-K: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol

LP (A): Lipoprotein a

LPL: Lipoprotein Lipaz Eksikliği

mv: Milivolt

NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

Prt: Protein

SSS: Santral sinir sistemi

TG: Trigliserid

TK: Total kolestrol

TKD-KKHK: Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma Kılavuzu

TSH: Troid stimölan hormon

TYŞD: Terapötik yaşam şekli değişikliği

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

I. GİRİŞ

Statinler hiperlipidemi tedavisinde günümüzde dünyada en sık kullanılan ilaç grupları arasındadır. Statinler, kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli hastalarda, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) düzeylerini düşürmede tercih edilen ilk sıra ilaçlar olarak kabul edilmektedir (1,2). Hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterol sentezini engellerler. Statinlerin HMG-CoA redüktaz üzerine olan etkilerinin yanında ayrıca mitokondriyal solunum zinciri enzimi olan ubikinon'un da sentezini inhibe ettikleri gösterilmiştir. Bu istenmeyen yan etkileri ile çizgili kaslar ve sinir hücreleri için gerekli olan enerjinin üretim aşamasında engelleyici etki gösterdikleri bildirilmiştir (3). Statinler bu olumsuz etkileri ile sinir ve kas metabolizmasındaki önemli yan etkileri ortaya çıkarabilirler. Statinlerinin olumlu yan etkilerinin yanında başta myopati ve karaciğer enzimlerinde yükseklik olmak üzere, gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı, ciltte döküntü, uyku bozuklukları, merkezi sinir sistem bozuklukları, ilaç etkileşimleri ve periferik nöropati gibi yan etkileri bulunmaktadır. Periferik nöropati üzerinde çok durulmayan yan etkisi olup biz çalışmamızda bu olumsuz etkisini incelemeyi amaçladık.

Periferik nöropati duyusal, motor ve / veya otonom sinirleri etkileyen nörolojik bir hastalıktır ve çeşitli nedenlere bağlı bu sinirlerin anormal işlevine neden olur. Bu bozukluklar diyabet, alkolizm, toksine maruz kalma, metabolik bozukluklar, vitamin B12 eksikliği ya da bazı ilaçların yan etkileri gibi birçok nedenden kaynaklanabilir (4). Periferik nöropati ayırıcı tanısında elektrofizyolojik kriterler kullanılır (5). Biz çalışmamızda nöropatiyi saptamak için uzun dönem statin kullanan hastalarda elektronöromiyografi (ENMG) çalışmasını kullanmayı planladık. Elektronöromiyografi; sinir ve kasların elektriksel potansiyellerinin incelenmesine dayanan bir nörolojik tetkik yöntemidir.

Yapılan alışmalar göstermiştir ki; statin kullanımına bağlı izole alt ekstremite periferik nöropati gelişimini açıklamaktadır. Gözlemsel veri kronik statin kullanımı ve periferik nöropati riski arasında bir bağlantı vardır (6). Edward ve arkadaşları statin kullanımı ve periferik nöropati arasında ılımlı ilişki saptamış olup daha fazla prospektif çalışma gerektiğini öne surmüşlerdir (7).

Biz de çalışmamızda hiperkolesterolemi tedavisi amacıyla bir yıldan fazla suredir statin kullanan hastaları periferik nöropati yan etki gelişimini göstermek için nörolojik muayene ve ENMG tetkiki ile incelemeyi planladık. Çalışmamıza günümüzde en sık kullanılan iki statin olan atorvastatin ve rosuvastatin kullanan hastaları dâhil ettik. Diğer statinleri gerek sınırlı kullanımları gerekse düşük popülasyonda kalmaları nedeni ile çalışmamıza dâhil etmedik. Hastaları ilaçları kullanım sure ve kullanım dozuna göre grupladık. Boylice statinlerin önemli bir komplikasyonu olan periferik nöropatinin en çok kullanılan ve en etkili iki statin olan atorvastatin ve rosuvastatin için gelişim oranı ve şiddetini belirlemeyi amaçladık.

II. GENEL BİLGİLER

1.1. HİPERLİPİDEMİLER

Hiperlipidemi; genetik ve diyetetik faktörlere bağlı olarak plazmada bir ya da birden fazla lipid fraksiyonunun normalden fazla bulunması ile karakterize metabolik bozukluklardır (8).

Kolesterol her ne kadar tüm hücre membranlarında, steroid hormonlarda ve safra asitlerinin yapısında bulunan yaşamsal bir molekül olsa da, yüksek kolesterol düzeyleri hipertansiyon, obezite, sigara kullanımı ve diyabetes mellitusa ek olarak koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü oluşturmaktadır (9). Kolesterol düzeyi ile koroner arter hastalığı mortalitesi arasındaki ilişki doğrusal bir beraberlik gösterir. Öyle ki, serum total kolesterolündeki her 20 mg/dl artış, koroner kalp hastalığı mortalitesinde %12'lik bir yükselme yaratır. Yapılmış çalışmalarda, total kolesteroldeki her %1'lik yükselmenin, koroner arter hastalığı riskinde yaklaşık %2'lik bir artışa sebep olduğu gösterilmiştir (10).

Yapılmış kontrollü randomize çalışmalarda, LDL-K'nın ilaç tedavisi ile düşürülmesinin, koroner kalp hastalığı riskini belirgin biçimde azalttığı saptanmıştır (11). Bu nedenle, hem Amerikan hem de ulusal kılavuzlarda LDL-K temel tedavi hedefi olarak gösterilmektedir (12).

Amerikan "National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)" raporunda lipoprotein profilinde normal değerler; total kolesterol (TK) <200mg/dl, trigliserid (TG) <150mg/dl, LDL-K <100'mg/dl, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) <40mg/dl olarak tanımlanmıştır (8). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III ve Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma Kılavuzu kardiyovasküler risk durumuna bakılmaksızın her 5 yılda bir 20 yaş ve üzerindeki tüm hastalar için serum TK, HDL-K, LDL-K ve TG düzeylerini içeren açlık lipid profiline

bakılmasını önermektedir (Tablo 1) (13). LDL-K düzeyi ile kardiyovasküler hastalıklar (KVH) riski arasındaki ilişki devamlılık gösterdiğinden NCEP ATP III tarafından tedavinin ana hedefi LDL-K gösterilmektedir (14).

Tablo 1. NCEP ATP III Kılavuzuna Göre Serum Lipid Düzeylerinin Sınıflandırılması

	Serum Lipid Konsantrasyonu	Sınıflandırma
LDL-K	<100 100-129 130-159 160-189 ≥190	Normal Normale yakın/hafif yüksek Sınırdan yüksek Yüksek Çok yüksek
Total Kolesterol	<200 200-239 ≥240	Normal Sınırdan yüksek Yüksek
HDL-K	<40 ≥60	Düşük Yüksek
Trigliserid	<150 150-199 200-499 ≥500	Normal Sınırdan yüksek Yüksek Çok yüksek

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 (Tablo 2) (15,16).

Tablo 2. Primer Hiperlipidemiler ve Sekonder Hiperlipidemi Nedenleri

Primer Hiperlipidemiler	Sekonder Hiperlipidemiler
Ailesel Hiperkolesterolemi	Diyabetes Mellitus
Ailesel Defektif Apo B100	Hipotiroidizm
Tip III Hiperlipoproteinemi (Ailesel Disbetalipoproteinemi)	Alkol Kullanımı
Lipoprotein Lipaz Eksikliği	Nefrotik Sendrom
Apo CII Eksikliği	Obezite
Ailesel Hipertrigliseridemi	İlaçlar
Yüksek Plazma Lipoprotein (a)	Diğerleri: Üremi, kolestaz, anoreksia nervroza, glukojen depo hastalıkları
Polijenik Hiperkolesterolemi	
Sporadik Hipertrigliseridemi	

1.2. HİPERLİPİDEMİ TEDAVİSİ

Hiperkolesterolemi tedavisinde temel prensip, hastanın kardiyovasküler riskinin belirlenmesine dayanır (Tablo 3). Çünkü risk sınıflamasına göre tedavide hedeflenen LDL-K değeri değişmektedir. Hastalarda hedeflenen LDL-K seviyesine ulaşmada terapötik yaşam şekli değişikliği ve ilaç tedavisi olmak üzere iki tedavi yöntemi bulunmaktadır (17).

Tablo 3. NCEP ATP III LDL-K Hedefleri

Risk grubu	LDL-K	Yaşam tarzı değişimi	İlaç tedavisi
Yüksek risk KVH veya eşdeğeri 10 yıllık risk>%20	<100 mg/dl (opsiyonel hedef<70 mg/dl)	>100 mg/dl	>100 mg/dl (<100 mg/dl ilaç opsiyonları düşün)
Orta-yüksek risk 1 risk faktörü 10 yıllık risk %10-20	<130 mg/dl	>130 mg/dl	>130 mg/dl (100-129 mg/dl ilaç opsiyonları düşün)
Orta risk 2 risk faktörü 10 yıllık risk <%10	<130 mg/dl	>130 mg/dl	>160 mg/dl
Düşük risk 0-1 risk faktörü	<160 mg/dl	>160 mg/dl	>190 mg/dl (160-189 mg/dl; ilaç opsiyonel)

1.2.1 Hiperlipidemi Tedavi Yöntemleri

İlaçsız tedavi: Tedavi amaçlı yaşam tarzı değişikliğini içerir. Diyete uyma, kilo fazlası olanlarda zayıflama, daha fazla fiziksel aktivite yapma ve diğer risk faktörlerinin kontrol altına alınması değişiklikler olarak sayılabilir.

İlaç tedavisi: Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ilaç grupları:

1.HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (Statinler): Karaciğerde kolesterol biyosentezinin hız kısıtlayıcı basamağında yer alan HMG-Co A redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterol sentezini azaltırlar. LDL-K'de %18-55, TG %10-40 azalma, HDL-K'de %5-15 artış sağlarlar. Bu grupta bulunanlar, atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatindir.

2.Safra asidi bağlayan reçineler: Bu grupta kolestiramin, kolestipol, kolesevelam bulunur. Barsak lümeninde safra asitlerini bağlayarak fekal ekskresyonlarını artırır ve enterohepatik dolaşımlarını azaltırlar. Kolesterolün safra asitlerine artmış dönüşümü, de novo hepatik kolesterol sentezini artırır; hepatik LDL reseptörlerinin upregülasyonu sonucu karaciğerin kullandığı LDL-K artar ve dolaşımdaki LDL-K düşer. LDL-K'de %15-30 azalma,

HDL-K'de %3-5 artma sağlarlar. TG'leri etkilemezler.

Yaklaşık %30 oranında gastrointestinal yan etki görülür. Günde birden fazla doz uygulanması gereklidir. İlaç emiliminde azalma olmaması için uygulama statin, fibrat, varfarin, siklosporin, hipoglisemik ajanlar, β -blokerler, tiroid hormonları ve diüretikler gibi diğer ilaçlardan 3 saat arayla yapılmalıdır.

3.Nikotinik asit: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) üretimini ve serbest yağ asitlerinin periferik adipositlerden mobilizasyonunu azaltırlar. LDL-K'de %10-25, TG'de %20-50 azalma, HDL-K'de %15-35 artış sağlarlar.

4.Fibrik asit türevleri: Bu grupta klofibrat, fenofibrat, gemfibrozil bulunur. Lipoprotein lipaz aktivitesini artırır, periferik adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını azaltırlar. LDL-K'de %10-15, TG'de %20-50 azalma, HDL-K'de %10-15 artmaya neden olurlar.

5.Ezetimib: Ezetimib bağırsaklardan kolesterol absorpsiyonunu inhibe eden bir ajandır. LDL-K düzeyini %18-25 oranında azalttığı gösterilmiştir. Hedef LDL-K değerlere ulaşamayan hastalarda statinlerle kombine edilerek veya statinleri tolere edemeyen hastalarda tek başına kullanılabilir. Kardiyovasküler mortalite azalmasına statin tedavisine ek katkı sağlamaz (18-19).

7. CETP inhibitörleri: HDL-K'den VLDL'ye veya LDL-K'ye kolesterol transferi yapan kolesterol ester transfer proteinini inhibe ederek etkisini gösteren ilaçlardır.

1.3. STATİNLER

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ya da sık kullanılan isimleri ile “statinler” günümüzde kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisinde kullanılan ilaçların başında gelmektedir.

Bu ilaçlar, kolesterol sentezinin hız kısıtlayıcı basamağı olan HMG-CoA redüktazı parsiyel olarak inhibe ederek endojen kolesterol sentezinde azalmaya yol açarlar ve bu sayede LDL reseptörlerinin sayısını arttırmakta, LDL ekstraksiyonu ile katabolizmasına katkıda bulunmaktadır. Statinler ayrıca apo B ve TG düzeyini düşürür ve HDL-K düzeyini yükseltirler (20-22). Statinlerin lipid düşürücü etkileri, 1976'da Endo ve arkadaşları tarafından

tesadüfen saptanmıştır (23). Statinler 1980'lerin sonlarında klinik kullanımına girmişlerdir. Statinlerin ilk kuşağını oluşturan lovastatin ve pravastatin molekülleri, mantar metabolitlerinden doğal olarak üretilmiştir. Daha sonra yarı sentetik olan simvastatin kullanılmaya başlanmıştır. Tamamen sentetik olan fluvastatinin üretiminden sonra da, daha yeni kuşak statinler olan serivastatin, atorvastatin ve en son olarak da rosuvastatin imal edilmiştir. 1997 yılında üretilen serivastatin ölümcül ve ölümcül olmayan rabdomiyoliz olgularındaki artıştan dolayı üretiminden dört yıl sonra piyasadan çekilmiştir (24). İlk kuşak statinlerden simvastatin, pravastatin ve fluvastatin ile yapılan çalışmalarda bu ilaçların hepsinin güvenli ve etkin olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışmada pravastatinin, lovastatin ve simvastatin ile gözlenen sonuçlara benzer şekilde, güvenli ve etkin olduğu gösterildi. Dünyada en çok reçete edilen statin olan atorvastatin 1997 yılında üretildi. Yeni bir statin olan rosuvastatin 2003 yılında kullanılmaya başlandı (25). Rosuvastatinin keşfedilmesinden önce statinler arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalar en etkin statin olarak atorvastatini göstermekteydi. Rosuvastatin molekülünün keşfedilmesi ile bu yeni statinin diğer statinlerle karşılaştırıldığı çok sayıda randomize çalışma gerçekleştirildi. Rosuvastatinin diğer statinlere göre LDL-K, TG ve non-HDL kolesterol düzeylerinde daha fazla düşüş HDL kolesterol düzeylerinde ise daha fazla artış yaptığı saptandı (26,27).

Tablo 4. Statinlerin Yapı ve Tiplerine Göre Sınıflandırması

Doğal	Sentetik	Hidrofilik	Lipofilik
Mevastatin	Fluvastatin	Pravastatin	Lovastatin
Pravastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
Lovastatin	Cerivastatin		Atorvastatin
Simvastatin	Dalvastatin Rosuvastatin		Fluvastatin

Statinlerin Farmakokinetik Özellikleri

Lovastatin ve simvastatin ön ilaç lakton şeklinde uygulanıp vücutta enzimatik olarak aktif hidroksi asit formuna hidrolize edilirler, diğer statinler ise aktif hidroksi asit formunda verilirler. Tüm statinler uygulamanın ardından hızla absorbe edilerek dört saat içinde en yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşırlar (28,29). Karaciğerden ilk geçişte temizlenmeleri genellikle yüksek olup, yarılanma ömürleri genelde kısadır; atorvastatinin ve rosuvastatinin yarılanma ömrü uzun olduğu için sabah verildiğinde aynı derecede etki gösterebilir (27,30,31). Atorvastatinin absorpsiyon hızı ve oranı gün içinde alınma zamanına göre değişirken, rosuvastatinin farmakokinetik özellikleri zamandan etkilenmez. Statinler gece verildiklerinde daha fazla kolesterol düşüşü sağlar. Atorvastatin ve rosuvastatinin yarı ömrünün daha uzun olması diğer statinlere kıyasla LDL-K'yı düşürme etkinliğinin daha yüksek olmasına katkıda bulunur. İleri derecede ilk geçiş eliminasyonundan dolayı, genellikle statinlerin sistemik biyoyararlanımları düşüktür. Ancak statinler için hedef organ karaciğerdir ve bu yüzden ilk geçişte alınmaları, etkileri açısından biyoyararlanımlarından daha önemlidir (32-38).

Tablo 5. Yüksek, Orta ve Düşük Düzeyde Statin Tedavisi

Yüksek düzeyde statin tedavisi	Orta düzeyde statin tedavisi	Düşük düzeyde statin tedavisi
Günlük doz ortalama $\geq$ %50 LDL-K düşürür	Günlük doz ortalama %30-%50 LDL-K düşürür	Günlük doz ortalama $<$ %30 LDL-K düşürür
Atorvastatin 40-80 mg Rosuvastatin 20-40 mg	Atorvastatin 10-20 mg Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20-40 mg Pravastatin 40-80 mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg BID Pitavastatin 2-4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg Pitavastatin 1 mg

Yiyecek alımının statinler üzerine etkileri değişkendir; lovastatin yiyeceklerle birlikte alındığında daha etkin şekilde absorbe edilirken,

atorvastatin, fluvastatin ve pravastatinin biyoyararlanımları azalır. Simvastatin ve rosuvastatin için ise herhangi bir etki saptanmamıştır. Bununla birlikte kolesterol düşürücü etkilerin, ilacın akşam yemeğiyle birlikte veya yatarken alınması durumunda değişmediği gösterilmiştir. Pravastatin dışındaki tüm statinler büyük oranda plazma proteinlerine bağlanırlar, bu sebeple de bağlı olmayan yani sistemik olarak aktif ilaca maruz kalmak nispeten azdır (39).

Plazma LDL-K konsantrasyonu hepatosit membranında bulunan LDL reseptör aktivitesiyle belirlenir. Statinler bu reseptörlerde upregulasyona yol açarak karaciğer tarafından LDL-K ve VLDL alımını artırır. Dolaşan LDL-K ve TG miktarında azalmayla birlikte HDL miktarında artma meydana gelir. LDL-K düşürücü etkiye ek olarak statinler, TG'de %10–45 azalmaya, HDL-K'da %5–10 artmaya neden olurlar. Trigliseridler üzerindeki etki için yüksek dozda statin gerekirken, HDL-K üzerindeki etkileri dozdan bağımsızdır. Farklı statinlerin serum lipid düzeyleri üzerine olan etkileri farklıdır (Tablo 6).

Tablo 6. Statinlerin Farmakokinetik Özellikleri

Parametre	Atorva statin	Rosuva statin	Fluvas tatin	Pravast atin	Simva statin	Lovasta tin
Doz(mg/dl)	10-80	5-40	20-80	10-80	10-80	10-80
Max LDL ↓%	60	55	24	34	47	40
Trg ↓%	29	43	10	24	18	16
HDL ↑%	6	9	8	12	12	8
Prt bağlanma	80-90	88	>99	43-55	94-98	>95
Lipo/hidrofil ite	lipofilik	hidrofilik	lipofilik	hidrofilik	lipofilik	lipofilik
Metabolizma	CYP3 A4	CYP2C 9	CYP2 C9	Sülfatla nma	CYP3 A4	CYP3A 4
Metabolitler	Aktif	Aktif	Aktif	İnaktif	Aktif	Aktif
T1/2(sa)	15-30	20,8	4,7	1,3-2,8	2-3	2,9
SSS geçiş	Hayır	Hayır	Hayır	Hayır	Evet	Evet
Renal atılım	2	10	<6	20	13	10

Statinler pek çok yapısal benzerlikler göstermekle birlikte aralarında klinik önemi olan farklılıklar mevcuttur. Gastrointestinal emilimleri %30 (pravastatin)

ile %90 (fluvastatin) arasında değişmektedir (31). Statinler genellikle yüksek oranda intestinal ve/veya hepatik ilk geçiş eliminasyonuna uğrarlar. Pravastatin dışındaki diğer statinler sitokrom P 450 enzim sistemi tarafından metabolize edilir. Simvastatin ve lovastatin; sitokrom P-450 3A4 izoenzimi, rosuvastatinin % 10'u ve fluvastatin sitokrom P 450 2C9 izoenzimi, atorvastatin sitokrom P 450 3Y4 izoenzimi ile metabolize olur. Statinlerin maksimum etkinlikleri 3-4 hafta sonunda ortaya çıkar. Doz-yanıt ilişkisi doğrusal değildir, doz iki katına çıkarıldığında LDL-K ilave olarak ancak %6'lık bir düşüş elde edilebilir. Toksisite ve doz arasındaki ilişki ise doğrusaldır ve doz artırılırken buna dikkat edilmelidir. Statinler genellikle iyi tolere edilirler, klinik açıdan en önemli yan etkileri hepatotoksisite, rabdomiyoliz ve ilaç etkileşimleridir. Büyük statin çalışmaları giderek artan sayıda olguyu ve yüksek dozları içermelerinin yanında, bizlere statin kullanımı emniyeti bakımından yeterli güvenceyi vermektedir (27).

Statinlerin Pleotropik Etkileri

İlaçların amaçlanan etkisi dışında, diğer sistemler üzerine olan farklı etkilerine pleotropik etkiler denir. Bu etki ilacın primer metabolizması ile ilgili olabileceği gibi tamamen bağımsızda olabilir. Bilindiği üzere statinlerin esas amaçlanan etkileri LDL-K düşürülmesidir. Pleotropik etkileri ise, LDL oksidasyonunu azaltıcı, anti inflamatuvar, plak stabilizasyonu, düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu azaltıcı etki, antiagregan, tümör büyümesi üzerine etki, immün sisteme etki, osteoporoz ve inme üzerine olan etkileri başlıkları altında toplanabilir (40-42). Tüm bu pleotropik etkiler, hem kardiyovasküler hem de kardiyovasküler dışı pek çok hastalığın tedavisinde faydalı olabilir.

1.3.1. Atorvastatin

Atorvastatin, üzerinde çok sayıda klinik araştırma yapılmış olan ve statinler arasında etkin ve güçlü bir ilaçtır. 1997 yılında ailevi ve ailevi olmayan hiperkolesterolemi ile mikst tip dislipidemi tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır (43).

Doz aralığı 10-80 mg/gün'dür. Klasik başlangıç dozu olan 10 mg ile LDL-K'da %26-60, total kolesterolde %25-45, trigliserid düzeyinde %17-53 azalma, HDL-K'da %5-13 artış sağlar. Yarılanma ömrü 15-30 saattir, günde tek doz alınması yeterlidir.

Oral olarak alındığında oldukça hızlı bir şekilde absorbe edilir ve 1-2 saat içerisinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır. Gıda maddeleriyle etkileşime girebilir. Plazma proteinlerine %98 oranında bağlanır. Sentetik bir statin olup lipofilik özelliktedir. Karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna uğrayarak biyotransformasyona uğrar. Sitokrom P450 enzim sistemiyle beta oksidasyon ürünlerine ve orto-parahidroksilat türevlerine dönüşür. Atorvastatinin aktif metabolitinin antioksidan etkinlik göstererek membran kolesterol birikimini azalttığı gösterilmiştir (32). Bazı metabolitleri farmakolojik olarak aktiftir. Enterohepatik siklusa katılmasına rağmen klinik yönden sakınca oluşturmaz. Esas olarak safra yoluyla atılır, fakat %2 oranında üriner atılım söz konusudur. Biyolojik yarılanma ömrü 15 saat kadardır (44).

1.3.2. Rosuvastatin

2003 yılında ailevi ve ailevi olmayan hiperkolesterolemi ile mikst tip dislipidemi tedavisinde kullanılmak üzere Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almış, yaygın olarak kullanılan sentetik hidrofilik bir statindir. Diğer statinler gibi, kolesterol sentezindeki hız kısıtlayıcı basamak olan HMG-CoA redüktaz enziminde yarışmacı baskılanmaya neden olarak, karaciğer hücresi içinde kolesterol yapımını engeller. Ayrıca, hücre yüzeyinde LDL reseptör ekspresyonuna yol açarak, apo B içeren lipoproteinlerin klirensini artırır. HDL-K düzeyinde artış sağlar.

Rosuvastatin, diğer statinlerden farklı olarak, HMG-CoA redüktaza daha güçlü bağlanma özelliğine sahiptir, bu da enzimde daha güçlü bir baskılanmaya yol açar. Onay almış doz aralığı 5-40 mg/gün'dür. Klasik başlangıç dozu olan 10 mg ile LDL-K'da %45-50, TG'de %10-19, TK'da %33-35 azalma, HDL-K'da %8 artış sağlar. Başlangıç dozunda en fazla LDL-K düşüşü sağlayan statindir. Alındıktan 3-5 saat sonra pik plazma konsantrasyonuna erişir. 20 saatlik plazma yarılanma ömrüne sahiptir.

Günde tek doz kullanılır. Sabah ya da akşam; aç ya da tok alınması etkinliğini değiştirmez. Rosuvastatin hem hepatik, hem de renal yolla elimine edildiğinden, karaciğer ve böbrek yetersizliği durumunda, daha az agresif düşüş planlanıyor veya hastanın miyopati yatkınlığı varsa 5 mg gibi düşük başlangıç dozları tercih edilmelidir. Rosuvastatin mevcut statinler arasında LDL-K'da en güçlü düşüşe yol ačan ilaştır. Bu etkilerin araştırıldığı MERCURY ve STELLAR çalışmalarında aynı zamanda metabolik sendromu olan ve olmayanlarda total kolesterol ve non-HDL kolesterolde diğer statinlerden daha güçlü, trigliseridlerde ise eşdeğer düşüş sağladığı gösterilmiştir (26,45,46).

Rosuvastatin kimyasal yapı olarak diğer statinlerden farklıdır. Sentetik bir enantiomerdir ve hidrofilik özellik taşır. Polar metan sülfonamid grubu içerir (25, 47). Oral alımı takiben orta hızda emilir ve doruk plazma düzeylerine 3-5 saat sonra ulaşır. Yarılanma mr 18-20 saat kadardır. Farmakokinetiği birden çok doz alımını takiben değişmez ve kararlı duruma 5 günde ulaşılır. Günün herhangi bir saatinde a ya da tok alınabilir. Başta albumin olmak üzere plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır ve metabolitleri aktiftir. Yaklaşık %90'ı dışkı ile değişmeden atılır, geri kalanı ise idrarla atılır. İn vivo ve in vitro çalışmalardan elde edilen sonuçlar rosuvastatinin sitokrom P450 izoenziminin ne inhibitörü ne indükleyicisi olduğunu göstermektedir ve bunun sonucunda ilacın tamamına yakını değişmeden atılır (48,49).

1.3.3. Statinlerin Yan Etkileri

Statinler genelde çok iyi tolere edilirler, kronik kullanımda ilaç kesilmesini gerektiren ciddi yan etkiler olduğa nadirdir. Statinlere bağlı en önemli iki yan yan etkisi rabdomiyoliz ve karaciğer üzerine olan olumsuz etkilerdir. Bu nadir yan etkiler için karaciğer transaminazları ve miyosit reaksiyonu açısından genellikle tedavinin başlangıcını takiben ilk 1,5-2 ay içerisinde ve ilk yıl üç ayda bir izlem gerekir. Bu değerlerin normal saptanması durumunda takip eden dönemde 1-2 yılda bir kontrol yeterlidir. Ayrıca gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı, ciltte döküntü, periferik nöropati, uyku bozuklukları, merkezi sinir sistem bozuklukları ve ilaç etkileşimleri gibi yan etkileri vardır (27).

Hepatik Yan Etkiler

Karaciğer fonksiyon bozukluğu genellikle tedavinin ilk 4-12. haftalarında ya da doz ayarlanması döneminde görülür. Alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz düzeylerinde normalin üst sınırının üç katını aşan artışlar genellikle doza bağımlı olup, %0,5-2 oranında görülür. Transaminaz yüksekliği dozun azaltılması ile sıklıkla normale döner (50). Transaminaz yüksekliğine genellikle statin tedavisinin ilk üç ayı içerisinde ya da doz ayarlamasının yapıldığı dönemlerde rastlanır. Transaminaz yüksekliği genellikle statin dozunun azaltılmasıyla normale geriler. Bu dönemde transaminaz yüksekliği diğer karaciğer fonksiyon testleriyle doğrulanmalı, testler normale dönünceye kadar sık aralıklarla takip yapılmalıdır. Transaminaz düzeylerinin 3 kat ve üzeri olduğunda statin tedavisi kesilmesi önerilmektedir (27, 50). Hafif transaminaz yükselmeleri, şikâyet belirtmeyen hastalarda önemli değildir. Normalin 3 katından az transaminaz yükselmeleri olan hastalar sık aralıklarla takip ediliyorsa statin tedavisine başlamak, devam etmek veya dozu artırmak için kontrendikasyon teşkil etmemektedir. Aşırı doz alkol tüketimi statinlere bağlı hepatotoksiteyi artırmaktadır. Aktif karaciğer hastalığı ve kolestaz statin tedavisi için kontrendikasyon oluşturur. Obeziteye bağlı hepatosteatoz saptanan hastalarda statin tedavisi transaminaz düzeylerini düşürebilmektedir (27, 51).

Miyopati

Statinlerin iskelet kasına yönelik istenmeyen etkileri, gerek klinik çalışmalarda gerekse de geri bildirimlerde oldukça sık olarak rapor edilmektedir. Bunlar kas ağrısı, kas enzimlerinde yükselme, miyopati ve rabdomiyolizdir (52). Statinlere bağlı miyalji gelişme riski %2-11, miyozit riski %0,5, rabdomiyoliz gelişme riski %0,1 civarındadır (53). Statinlere bağlı kas semptomlarının ortaya çıkışı, ilaç alımından 1-2 hafta ile 1-2 ay arasında değişmektedir. İlaç kestikten sonra kas gücünün ve kreatin kinaz (CK) seviyelerinin normale gelmesi 1-2 gün veya 2-3 haftayı almaktadır. Statinlerin hangi mekanizma ile miyopati yaptığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak statinlerin, kolesterol sentezi sırasında ortaya çıkan ubiquinin (kas hücresi

mitokondrisinde bulunan, intrasellüler enerji elemanı) bileşiklerinin sentezini inhibe ettiği düşünülmektedir. Ancak bu mekanizma invitro olarak desteklenmesine karşılık, klinik çalışmalarla desteklenmemektedir (54). Statinlerin sitokrom P-450 hepatik enzim sistemi ile metabolize edilen diğer bazı ilaçlarla birlikte alınması miyopati riskini arttırdığından, bu enzim sistemi ile statin etkileşiminin miyopati ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (54). Statinlere bağlı ciddi miyopati statin monoterapisinde oldukça enderdir. CK artışının olmadığı nonspesifik kas ve eklem ağrıları görülebilir. Plasebo kontrollü statin çalışmalarında miyalji ve atralji tarzındaki şikâyetlerin sıklığı plasebo ile benzer bulunmuştur (50, 55). Lakin miyopati fark edilmez ve ilaca devam edilirse rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliği gelişebilir.

Statinle ilişkili miyopati riskini önlemede ilaç başlamadan önce bazal serum CK düzeyini tespit etmek önemlidir. Statin tedavisi esnasında yeni başlayan kas güçsüzlüğü ve kas ağrısı hekim tarafından dikkate alınmalıdır. Statine bağlı kas hasarından sorumlu tutulan koenzim Q10'nun (CoQ10) tedaviye eklenmesi olumlu sonuçlara yol açabilmektedir. Yapılan randomize bir çalışmada, statine bağlı kas ağrısı olan hastaların bir kısmına CoQ10 100 mg/gün, diğer kısmına E vitamini 400 IU/günlük dozlarda verilmiştir. 1 ay sonunda CoQ10 alan hastalarda kas ağrısında anlamlı azalma tespit edilirken, E vitamini alan grupta herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (56). Diğer bir çalışmada, statin tedavisi esnasında 150-200 mg/günlük dozlarda CoQ10'nun verilmesiyle, statinle ilişkili miyopati riskinin azaldığı gösterilmiştir (57). Rabdomiyoliz için en önemli risk faktörleri; düşük vücut ağırlığı, ileri yaş, kronik böbrek yetmezliği, enfeksiyonlar, kollajen doku hastalıkları, travma, hipotermi, hipertermi, toksinler ve statinlerin fibrat, makrolid grubu antibiyotikler, verapamil, amiodaron veya nikotinik asit gibi ilaçlarla birlikte kullanımıdır (50). Semivastatin ile ölümcül rabdomiyoliz diğer statinlere göre daha fazladır. Rosuvastatinle yürütülen tüm klinik araştırmalarda miyalji, tüm aktif tedavi gruplarında, en fazla oranda görülen istenmeyen etki olarak ortaya çıkmıştır. Rosuvastatinin 5-40 mg doz aralığında miyalji görülme oranı da %3,5 olarak gerçekleşmiştir. Bu oran %2,5 olarak bildirilen atorvastatin 10-80 mg, %3,2 olarak bildirilen simvastatin 10-80 mg ve %2,2 olarak bildirilen pravastatin

10-80 mg gruplarıyla benzerlik göstermektedir (58).

2.1 PERİFERİK NÖROPATİLER

Periferik nöropati; motor güçsüzlük, duysal bozukluk, derin tendon reflekslerinin kaybı ve kaslarda zayıflık bulguları ile periferik sinirlerin tutulumunun olduğu klinik sendromu ifade eder (59). Periferik nöropatinin tüm dünyada prevalansı yaklaşık olarak %2,4 bilinmekle birlikte, 55 yaşın üstünde bu sayı %8'e kadar yükselir (60).

Periferik nöropatinin klinik özellikleri; hissizlik, ağrı, kas güçsüzlüğü, atrofi ve otonomik bulguları içeren oldukça değişken bir tabloyla karşımıza çıkabilir. Doğru tanı için semptomlar, fizik muayene bulguları, elektrofizyolojik incelemelerle birlikte değerlendirilmelidir. Elektrofizyolojik çalışmalar periferik nöropati tanısında sensitif ve spesifik ölçümlerdir (61). Bazı araştırmacılar, elektrodyagnostik testlerden önce, periferik nöropatinin sık görülen nedenlerini araştırmayı önerse de, eldeki kanıtlar bu sonucu desteklememektedir (62). Periferik nöropatinin dağılımı, tipi (demyelinizan veya aksonal), süresi ve nöropatinin seyrinin değerlendirilmesi tanı ve tedavi açısından önemlidir (63-65). Öykü, fizik muayene ve elektrofizyolojik çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde nöropatinin tipi, olası nedenleri, tedavi seçeneklerini belirlemek kolay olacaktır. Elektrofizyolojik incelemeler, nöropatinin dağılımı ve demyelinizan olup olmadığıyla ilgili bilgi vermede önemlidir.

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 olan 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. Rejenere aksonların internodal segmentleri kısadır ve miyelin kılıfları daha incedir. Nöronopati, motor veya duyu hücre gövdesinin tutulduğu primer dejenerasyondur. Motor, duyu veya otonomik nöronopatiler kazanılmış veya kalıtsal nedenlerle olabilir. Miyelinopati, miyelin kılıfın etkilenmesiyle ortaya çıkar. Aşırı miyelin kaybı akson kaybıyla ilişkili olabilir. Remiyelinizasyon schwann hücre proliferasyonu ile oluşur. Demiyelinizasyon ve remiyelinizasyon birlikte olunca, schwann hücreleri ve konnektif doku aşırı çoğalarak, soğan kabuğu görünümüne yol açar (66).

Nöropati spesifik tanı için mononöropati, mononöropati multipleks ve polinöropati olarak sınıflandırılır (66-68).

2.1.1. Mononöropati

Tek bir periferik sinirin fokal lezyonu anlamına gelir. En sık neden travma, fokal bası ve sıkışmadır. En sık görülen mononöropati ise, median sinirin karpal tünelde sıkışmasıyla ortaya çıkan, karpal tünel sendromudur (69). İkinci en sık görülen tuzak nöropati ise ulnar nöropatidir. Diyabetes mellitus gibi genel metabolik veya toksik nedenli polinöropatiler mononöropatlere yatkınlık yaratırlar. Elektrofizyolojik çalışmalar, hasarın kesin yerini ve derecesini belirler. Ayrıca mononöropatinin, mononöritis multipleks ya da multipl kompresyon nöropatisi olup olmadığını da ayırt eder.

2.1.2. Mononöritis Multipleks

Çok sayıda birbirinden farklı periferik sinirin aynı anda veya seri halde tutulması anlamına gelir. Hastanın öyküsünden klinik tablonun zaman içinde farklı sinirlerin tutulmasıyla geliştiği anlaşılabilir, muayenede asimmetrik multifokal periferik sinir harabiyetine ait bulgular saptanabilir. Genellikle hızlı

ilerleme gösterir. Geç dönemde distal simetrik polinöropatiyi taklit edebilir. En sık sistemik vaskülit (poliarteritis nodosa, Churg-Strauss hastalığı) veya bağ dokusu hastalıklarından (Romatoid artrit, Sjögren sendromu) biriyle birlikte. Periferik sinirlere sınırlı bir vaskülit ile birlikte de olabilir. Sarkoidoz, lenfoma, karsinom, amiloidoz, lepra, Lyme hastalığı, HIV enfeksiyonu ve kriyoglobulinemi gibi diğer sistemik hastalıklarla beraber de görülebilir. Kesin tanı konulması için sural veya süperfisiyal sinir biyopsisi tanıya yardımcı olabilir. Vaskülit kesin olarak gösterildiyse immünosupresif (kortikosteroid, siklofosfamid gibi) ajanlar kullanılır. Mononöritis multipleksli hastaların üçte birinde kronik inflamatuvar demiyelinizan nöropati (CIDP) ya da multifokal motor nöropatiye sekonder multifokal demiyelinizasyon bulgularına rastlanabilir (70-75).

2.1.3. Polinöropati

Polinöropati, periferik sinirlerin aynı nedene ve fizyopatolojik süreçlere bağlı olarak hep birlikte, yaygın şekilde hastalanması ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. Polinöropatileri oluşturan hastalık süreçleri ön planda hücre gövdesini etkiliyorsa bir nöronopati, başlıca akson hasarına neden oluyorsa bir aksonopati ve sinir liflerinin miyelin kılıfı primer olarak hasara uğruyorsa bir miyelinopati söz konusudur. Polinöropatinin en sık görülen çeşidi distal simetrik polinöropatidir (76,77). Bu formunda, periferik sinir liflerinin uzunluk bağımlı olarak etkilenildiklerine inanılmakta, uzunluk değerlendirmesi de dorsal kök ganglionunda duyuşal nörona ve anterior kök motor nörona uzaklığına göre yapılmaktadır. Bunun için ilk önce, parmak uçları ve ayak tabanı etkilenmektedir. Polinöropati birçok sistemik ve metabolik hastalıkla, ekzojen toksinlerle ilişkilendirilmiştir (Tablo 7). Gelişmiş ülkelerde, distal simetrik polinöropatinin en sık nedeni diyabetes mellitustur.

Tablo 7. Periferik Nöropati Nedenleri

I. EDİNSEL	
A) Metabolik bozukluklar	• Diyabetes mellitus • Böbrek yetersizliğine bağlı nöropatiler • Vitamin yetersizlikleri (özellikle vitamin B12) • Primer amiloidoz
B) İmmün bozukluğa bağlı	• Guillain-Barré sendromu • Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati • Vaskülit • Monoklonal antikorlarla birlikte nöropati • Pleksopatiler (servikal ve lumbosakral) • Multifokal motor nöropati
C) Enfeksiyona bağlı	• Herpes zoster • Lepra, Lyme, HIV ve Sarkoidoza bağlı
D) Kanserle ilişkili	• Lenfoma, myeloma ve kanserle ilişkili • Paraneoplastik subakut duyusal nöronopati
E) İlaçlar veya toksinler	• Kemoterapiye bağlı • Diğer ilaçlar
F) Mekanik/kompressif	• Radikülopati • Mononöropati
G) Ağır metaller ve endüstriyel toksinler	
H) Etyolojisi bilinmeyen	
İ) Kriptojenik duyusal ve duyusal-motor nöropati	
J) Amiyotrofik lateral skleroz	
II. HEREDİTER	• Herediter motor-duyusal nöropati (Charcot-Marie-Tooth hastalığı) • Herediter basınca duyarlılık nöropatisi • Ailesel brakial pleksopati • Ailesel amiloidoz • Porfiri • Diğer nadir polinöropatiler (Fabry hastalığı, metakromatik lökodistrofi, adrenolökodistrofi, Refsum hastalığı vb.) • Amiyotrofik lateral skleroz

Çeşitli araştırmacılarca yeterli incelemeyle; polinöropatili hastalarda % 74-82 arasında etyolojik neden ortaya konmaktadır (78-83). Verghese ve arkadaşları tarafından, ayrıntılı araştırmaya rağmen, periferik nöropatili hastaların %12,5- 45,9'unun idyopatik olabileceği söylenmiştir (84).

Polinöropatilerde klinik tanı, bir hastada polinöropati tablosunun varlığının gösterilmesi ve daha sonra bunun hangi nedene bağlı olduğunun ortaya konmasından ibarettir. Bir hastada temel olarak amaçlanan, tedavisi olanaklı bir polinöropatinin belirlenmesidir. Bu nedenle hastada polinöropati varlığı saptandıktan sonra klinik ve laboratuvar verilerine dayanılarak nedenin araştırılmasına yönelik bir analiz yapılması gerekir. Birçok polinöropati sistemik hastalıklara bağlı olarak ortaya çıkar. Hastanın öyküsündeki halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı gibi özellikler böyle bir hastalığa dikkati çekebilir. Hastanın özgeçmişinde diyabet, hipotiroidizm, kronik böbrek yetersizliği, karaciğer hastalığı, intestinal malabsorbsiyon, malign hastalıklar, konnektif doku hastalıkları, HIV seropozitifliği, ilaç kullanımı, alkol ve beslenme alışkanlıkları, toksik maddelere maruz kalma, geçirilmiş enfeksiyonlar gibi özellikler üzerinde özellikle durulmalıdır.

Klinik, polinöropatinin tutulan sinir lifinin özelliğine göre, tutuluşun şekline ve derecesine göre kendini gösterir. Motor lifler tutulmuş ise sıklıkla distal el ve ayak kaslarında parezi ve atrofiler tespit edilir. Parezi ve atrofilerin şiddeti polinöropatinin sinirde demiyelinizasyon veya aksonal dejenerasyon yapıp yapmadığına göre farklılık gösterir (85). Polinöropati ilerledikçe, bulgular ve şikâyetler de merkeze doğru çıkar. Duyu kaybı ve disesteziler bacaklara yükselir. Aşil 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 duysal semptomlar üst ekstremitelerde parmak uçlarında uyuşma disesteziler 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 (61-68).

Duyusal sinir lifleri belirgin olarak tutulmuş ise hastada arefleksi, ekstremitte distallerinde duyu kusuru ön plandadır. Bunlara bazen altta belirgin vibrasyon/pozisyon duyu yitimi de eklenir. Bazen sensoriyal ataksi tabloya eklenir. Ancak böylesi bulguların görülebilmesi için geniş çaplı liflerin tutulmuş olması gerekir. Çünkü yüzeysel duyu, refleks afferentler, proprioseptif, kinestetik duyular geniş çaplı, miyelinli duyu sinir lifleri ile taşınırlar. Derinin dokunma duyusu genelde hem geniş, hem de küçük çaplı liflerle taşındığı için büyük ve küçük çaplı lifleri tutan polinöropatilerin her ikisinde de yüzeysel duyu kusuru ve dizestezi bulunur. Polinöropatilerde ağrı yakınması, kriptojenik duyu sinir polinöropati ve diyabete bağlı distal simetrik polinöropati de sık görülür. Hastalarda alt ekstremitte distallerinde belirgin, istirahat ve geceleri daha fazla olan ağrılar vardır. Kas kuvvetsizliği ekstremitte distaliyle birlikte proksimalinde de varsa ön planda inflamatuvar demiyelinizan polinöropatileri düşünmek gerekir.

Hereditör nöropatiler, polinöropatiler içinde geniş bir grubu oluştururlar. Yıllar içinde çok yavaş bir seyirle ilerlemeleri, batma, iğnelenme, karıncalanma gibi pozitif duyu sinir yakınmalarının çoğu kez bulunmaması nedeni ile hastalar ve özellikle onların hafif belirtili akrabaları tarafından uzun süre fark edilmezler (70-72). En erken semptomlar, ayakta uyuşma, yanma, paresteziler ve dizestezi şeklinde duyu sinir yakınmalardır. Yakınmalar distalde ve simetriktir. Bazı hastalarda erken dönemde ayak kaslarında güçsüzlük, ayak parmaklarında özellikle de birinci parmakta ekstansiyon zorluğu, ayak bileği dorsifleksiyonunda zorluk şeklinde ortaya çıkabilir.

Polinöropatiler akut ve kronik olmak üzere sınıflandırılırlar. Kronik nöropatiler de demiyelinizan ve aksonal olarak sınıflandırılırlar:

A-)Akut Polinöropati

Bir haftadan daha kısa bir sürede, genellikle alt ekstremitelerde paresteziler ve kuvvetsizlikle başlayıp, birkaç gün içinde yukarı doğru progresyon gösteren motor belirtiler yanında, daha hafif duyu sinir ve otonom

belirtilerle kendini gösteren polinöropatilerdir. Hızlı gelişen paralizi, arefleksi, değişken duyusal tutulumla prezente olan akut simetrik polinöropatinin en sık görülen şekli Guillain-Barre sendromudur. İnsidansı 100.000'de 1,8'dir (66). Guillain-Barre sendromu, acil tanı ve tedavi gerektiren bir durum olduğundan önemlidir. Güçsüzlük hızlıca ilerleyerek kraniyal kasları (özellikle yüz ve bulbar) tutarak solunum yetmezliğine yol açar. Hastaların üçte ikisinde, nörolojik semptomların başlangıcından 1-4 hafta önce enfeksiyon (üst solunum yolu, gastrointestinal sistem), cerrahi veya aşılanma öyküsü mevcuttur. Patogeneizde; T hücre aracılı otoimmünite suçlanmaktadır (59). Diğer nadir akut polinöropati nedenleri arasında porfiriya, difteri, kene paralizisi, vaskülit, paraneoplastik nöropati, kritik hastalık nöropatisi, ve poliomyelit sayılabilir (54).

B-)Kronik Polinöropati

Kronik simetrik polinöropatide klinik bulgular değişkendir ancak olgular genellikle polinöropati tanımlamasına uyarlar. Hastalığın progresif ya da relapslarla gidişi, motor, duyusal liflerin tutulumu, ince veya kalın liflerin etkilenimi, elektrofizyolojik çalışmalarla demiyelinizan (Tablo 8), aksonal olup olmadığı belirlenmelidir. Herediter polinöropatiler en sık görülen kronik polinöropatilerdendir.

Tablo 8. Başlıca Demiyelinizan Polinöropatiler

İmmün Kökenli	• Guillain-Barré sendromu ve varyantları • Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülönöropati • Multifokal motor nöropati • Paraproteinemik demiyelinizan polinöropatiler • Nedeni belirsiz monoklonal gamopati ile birlikte • Soliter miyelomla birlikte
Enfeksiyon	• Difteri
Toksik	• Perheksilen toksisitesi
Hereditör	• Charcot-Marie-Tooth hastalığı, Tip 1 ve diğer demiyelinizan formlar • Hereditör basınca duyarlılık nöropatisi • Diğer genetik nedenler (Refsum hastalığı, metakromatik lökodistrofi gibi)

a) Kronik Demiyelinizan Polinöropati

Kronik demiyelinizan nöropatiler genetik ve kazanılmış olarak sınıflandırılırlar. Sinir iletimlerinde yaygın yavaşlama genetik nöropatiyi, multifokal yavaşlama ve iletim blokları kazanılmış demiyelinizan nöropatiyi akla getirmektedir. Genetik ve kazanılmış olarak iki grupta sınıflandırılır (Tablo 9). Kazanılmış demiyelinizan nöropati, çoğunlukla immün aracılı nöropatilerden oluşur. Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati toplumda yaklaşık 100.000’de 2 kişide görülür (73).

Tablo 9. Kronik Demiyelinizan Polinöropatinin Tipleri

Genetik	• Charcot-Marie-Tooth hastalığı tip 1, tip 4 ve tip X1 • Herediter basınca duyarlı nöropatiler • Metakromatik lökodistrofi • Globoid hücreli lökodistrofi • Refsum hastalığı
Kazanılmış	• Kronik inflamatuvar demiyelinizan poliradikülopati • Multifokal motor polinöropati • Paraproteinemik demiyelinizan polinöropati • Klinikle ilişkisi belirsiz monoklonal gamopati ile ilişkili • Anti-myelin assosiyeli glikoprotein ile ilişkili • Osteosklerotik myeloma ile ilişkili

Genel olarak, ekstremitelerin distal ve proksimallerini oldukça simetrik şekilde tutan kas kuvvetsizliği söz konusudur (86). Tipik klinik bulgularla tanı konur. Bunlar diffüz polinöropatinin subakut progresyonu, yüksek beyin omurilik sıvısı protein düzeyleri ve demiyelinizan nöropati düşündürülen sinir iletim anormallikleri olmasıdır (87). Sıklıkla altıncı ve yedinci dekaddeki erkeklerde görülür. Başlangıç haftalar ve aylar içerisinde sinsi gelişir. Öncelikle ayaklarda daha sonra ellerde uyuşma ve parestezileri takip eden ve daha çok simetrik güçsüzlük ve bir yıl ya da daha uzun sürede gelişen kaslarda hafif erime ile kendini gösterir (68). Nöropati kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatiye (CIDP) benzer şekilde öncelikli motor tutulum, yüksek BOS proteini, belirgin sinir iletim anormallikleriyle seyreder (88). Tedavide tek plazmositomda kemiğin radyasyonu ile nöropati iyileşebilir. Multipl lezyonlarda kemoterapi veya sınırlı radyoterapi ile kısmen iyileşme olabilir.

b) Kronik Aksonal Polinöropati

En sık nedeni diyabetes mellitustur. Nutrisyonel eksiklikler, kronik böbrek yetmezliği, malign hastalıklar gibi sistemik hastalıklar ve metabolik bozukluklarla, alkol kullanımı ve kimyasal ajanlar düşünülmesi gereken ayırıcı tanılarının başında gelir (Tablo 10).

Tablo 10. Polinöropatinin Sistemik Nedenleri

Sistemik hastalıklar	• Diyabet mellitus • Böbrek yetmezliği • Nutrisyonel eksikler (Tiamin, piridoksin, folik asit, pantotenik asit) • Vitamin B 12 • Kronik karaciğer hastalığı • Porfiriya • Malabsorpsiyon(inflamatuvar bağırsak hastalıkları) • Çölyak hastalığı • Primer sistemik amiloidozis • Akromegali • Kronik obstruktif akciğer hastalığı • Lepra • Lyme hastalığı • HIV enfeksiyonu • Sarkoidozis • Kanser • Lenfoma • Multipl myeloma • Kliniği belirsiz monoklonal gamopati • Kriyoglobulinemi
İlaçlar	• Amiodaron • Kloramfenikol • Klorokin • Kolşisin • Dapsone • Disülfiram • Etambutol • Hidralazin • İzoniazid • Metronidazol • Misonidazol • Statin • Nitroz oksit • Fenitoin • Piridoksin • Taxol • Talidomid • Vinkristin
Toksinler	• Akrilamid monomeri • Arsenik, kurşun, civa, talium, • Karbon disülfid, hekzakarbon (solventler),organofosfat

Tanıda Laboratuvar Testleri

Yapılan ayrıntılı klinik muayene ve elektrofizyolojik testler, incelemede kullanılacak diğer laboratuvar testlerinin seçiminde yardımcı olur. Tarama amaçlı tanıda yardımcı olacak laboratuvar testlerinin başlıcaları şunlardır; tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, kan şekeri, böbrek fonksiyonları, karaciğer fonksiyonları, tiroid fonksiyon testleri, serum vitamin B12, serum protein immunfiksasyon elektroferezi gibi laboratuvar testleridir. Kan ve beyin omurilik sıvısında ek laboratuvar incelemeleri ya da spesifik etyolojiler için gerekli diğer tetkikler yapılabilir (83).

Elektrofizyolojik İncelemeler

Sinir iletim incelemeleri ve iğne elektromiyografisi polinöropatilerin tanısında çoğu zaman vazgeçilemeyecek incelemelerdir. Polinöropatili hastalarda iyi tanısal değerlendirme için, çeşitli sinirler incelenmeli ve testler duysal ve karışık sinir iletimleri yapılmalıdır. Bu testler yardımı ile aksonal ve demiyelinizan nöropatiler arasında ayırım yapmak ve böylece ayırıcı tanı listesi önemli ölçüde daraltılabilir.

2.1.4. Elektronöromiyografi

Elektronöromiyografi, sinir ve kasların elektriksel potansiyellerinin incelenmesine dayanan bir yöntem ve periferik sinir sistemini etkileyen birçok hastalığın tanısında kullanılan bir tetkiktir. ENMG uygulamaları tek başına veya yardımcı tetkiklerle hastanın tanısının konulmasını sağlamaktadır. Tuzak nöropati, polinöropati, sinir yaralanmaları, radikülopati, motor nöron hastalığı, sinir kas kavşağı hastalığı ve kas hastalıklarının tanısında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde sık olarak kullanılmaktadır (89).

Duyusal Sinir İleti İncelemeleri

Duyu sinir iletim hızlarının hesaplanması ve normaller ile karşılaştırılması sinirin etrafındaki myelin kılıf hakkında bilgi verir. Amaç, incelenecek duysal veya mikst (duysal-motor) sinirin en hızlı ileten duysal liflerinin ileti hızını ölçmek ve hedef deri bölgesine giden duysal liflerin bütünlüğünün tamamen veya kısmen korunup korunmadığını anlamaktır.

Sinir iletim hızının azalması ve distal latansta uzama demyelinizan bozuklukları akla getirir. Diğer yandan göreceli olarak korunmuş distal latans, iletim hızı ile küçülmüş birleşik sinir aksiyon potansiyeli aksonal kayıpla giden bir patolojiyi düşündürür. Aksonopatiler uzunluk bağımlı iken nöronopati veya myelinopatiler değildir.

Duyusal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) duyusal sinir liflerinden kalın miyelinli hızlı iletenlerin aksiyon potansiyellerinin toplamını yansıtır. Ortodromik (distalden duyusal reseptörlerden uyarıp proksimalden kaydetmek) veya antidromik (proksimalden uyarıp duyusal reseptörlerden kaydetmek) olarak kayıtlama yapılabilir. DSAP parametreleri amplitüd, süre, ileti hızı ve distal latanstır. İleti hızı, motor sinirlerin ileti hızından farklı olarak, doğrudan doğruya uyarım noktasıyla kayıt yeri (katod) arasındaki mesafeye dayanarak ölçülür [mesafe (milimetre)/latans (milisaniye) = ileti hızı (metre/saniye)]. Bundan dolayı, motor sinir ileti hızı ölçümü için sinir trasesi üzerinde en az iki farklı uyarım yeri gerekiyken, duyusal sinir ileti hızı ölçümü tek bir yerden uyarımla yapılabilir. Motor sinir incelemesinde kayıtlanan birleşik kas aksiyon potansiyelinden (BKAP) farklı olarak, amplitüd çok daha küçüktür, ileti hızı daha fazladır ve BKAP, motor liflerin çoğunluğunu yansıtırken DSAP duyusal liflerin en hızlı ileten sayıca küçük bir kısmını yansıtır. Duyusal ileti çalışması, ılımlı patolojiyi göstermede motor incelemenden daha duyarlıdır. Periferik demyelinizan süreçlerde amplitüd ufak bulunurken ileti hızı yavaş ve distal latans uzundur. Daha ağır demyelinizan süreçlerde DSAP kaybolur (90,91).

Motor Sinir İleti İncelemeleri

İncelenecek motor veya mikst (duyusal-motor) sinirin en hızlı ileten motor liflerinin ileti hızını ölçmek ve hedef kasa giden motor liflerin ne kadarının fonksiyon gördüğünü yaklaşık olarak belirlemektir. Kas üzerine kayıt elektrodu yerleştirilip kası innerve eden motor sinir yeterli şiddette elektrikle uyarıldığında kastan bir aksiyon potansiyeli kaydedilir. Bu potansiyele BKAP adı verilir. BKAP'in çeşitli elektrofizyolojik özellikleri ölçülür. Elektrik uyarım verildiği andan potansiyelin başlangıcına kadar geçen süre distal latans

(milisaniye olarak) olarak adlandırılır. Distal latans, söz konusu sinir içindeki en hızlı ileten sinir liflerinin iletisini gösterir ve içinde yer alanlar sinirin iletim süresi, nöromüsküler ileti zamanı ve kas membranında elektrik ileti zamanıdır. BKAP'ın süre ve amplitüd diğer parametreleridir. Motor sinir ileti hızı ölçümü için, kayıt koşullarını değiştirmeksizin aynı sinirin daha proksimal bir noktasından sinir tekrar elektrikle uyartılıp yine kastan bir BKAP elde edilir. Proksimal uyarımla kayıtlanan BKAP latansından distal latans çıkartıldığında proksimal ve distal uyarım noktaları arasındaki mesafede ilgili motor sinirin iletim süresi hesaplanmış olur.

III. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma ve kontrol grubu; Celal Bayar Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniğine 2013-2015 yılları arasında başvurular arasından seçildi. Çalışma grubu daha önce endikasyon dahilinde atorvastatin veya rosuvastatin kullanımına başlanmış ve hala kullanan hastalar arasından seçilerek, ilaç kullanım süre ve doz bilgileri kayıt altına alındı.

Çalışmaya alınacak hastalara polikliniğimizde rutin olarak tam kanda hemogram, açlık kan şekeri ve ayrıca TSH, vitamin B12 bakıldı. Açlık kan şekeri, TSH, vitamin B12 değerleri tıbbi biyokimya laboratuvarında var olan oto analizörlerde serumda kemiluminesans metot ile yine rutinde tam kanda bakılan Hemogram değerleri ise Hematoloji laboratuvarında var olan kan sayım cihazı ile analiz edildi.

Anormal değer saptanmayanlar çalışmaya dâhil edilerek Celal Bayar Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda nörolojik muayene yapılarak Elektronöromiyografi işlemi uygulandı. Tüm olguların ayrıntılı olarak nörolojik ve sistemik muayeneleri yapıldı. Polinöropati muayene bulgularına göre derecelendirildi. Polinöropati derecelendirmesi yüzeysel dokunma duyusu, derin duyu, derin tendon refleksi (DTR) ve kas gücü muayenesine göre yapıldı. Derin duyu muayenesinde 128 Hz'lik diyapozonla vibrasyon duyumuna, ayrıca Romberg ve eklem pozisyonu duyusuna bakıldı. Kas gücü muayenesi 5 üzerinden değerlendirildi. Beş tam kuvvet, 0 ise plejik durum olarak yorumlandı. Muayenede dikkate alınan parametrelerden DTR, yüzeysel dokunma duyusu ve derin duyudan bir ya da ikisinde etkilenme olduğunda hafif şiddette polinöropati, her üçünde de etkilenme olduğunda orta şiddette polinöropati, her üç parametrede etkilenmeye ek olarak distal kaslarda motor defisit varlığı ise ağır şiddette polinöropati olarak

değerlendirildi. Elektronöromiyografi ile en az üç ekstremitede sinir iletimleri değerlendirildi. Rutin olarak üst extremiteden median, ulnar ve radyal; alt extremiteden peroneal, tibial ve sural sinir ileti hızlarına bakıldı.

Bilinen kronik sistemik hastalığı olanlar (diyabetes 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 çalışma dışı tutulmuştur.

Elektrofizyolojik İnceleme

Tüm elektronörofizyolojik incelemeler aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Elektronörofizyolojik incelemeler 2 kanallı Alpin-Biomed marka Keypoint portable ENMG cihazı kullanılarak yapıldı.



Resim 1. Çalışmada Kullanılan Elektronöromiyografi Cihazı

Çalışma ve kontrol grubuna elektronöromiyografi yapıldı. Sinir iletim çalışmaları 25-28°C oda sıcaklığında, yüzeysel stimülatör ve kaydedici elektrotlar ile yapıldı. Sinir iletim çalışmaları süresince ENMG cihazının; süpürme hızı 2msn, kazanç 10 mikroVolt, filtre genişliği duyuşal çalışmalar için

20 Hz-3 kHz, motor çalışmalar için 2 Hz-3 kHz idi. Sinir ileti çalışmalarında toprak elektrot, kayıt elektrodu ve uyarıcı elektrot arasına yerleştirildi. Üst ve alt ekstremitelerde tüm iletim çalışmalarında uyarılar her hastada en düzgün zemin, en yüksek amplitüdlü yanıt ve net latansın saptandığı standart bir mesafeden yapıldı. Uyarı, anodu katodun 2,5 cm proksimalinde yerleşik yüzeyel elektrotla uygulandı.

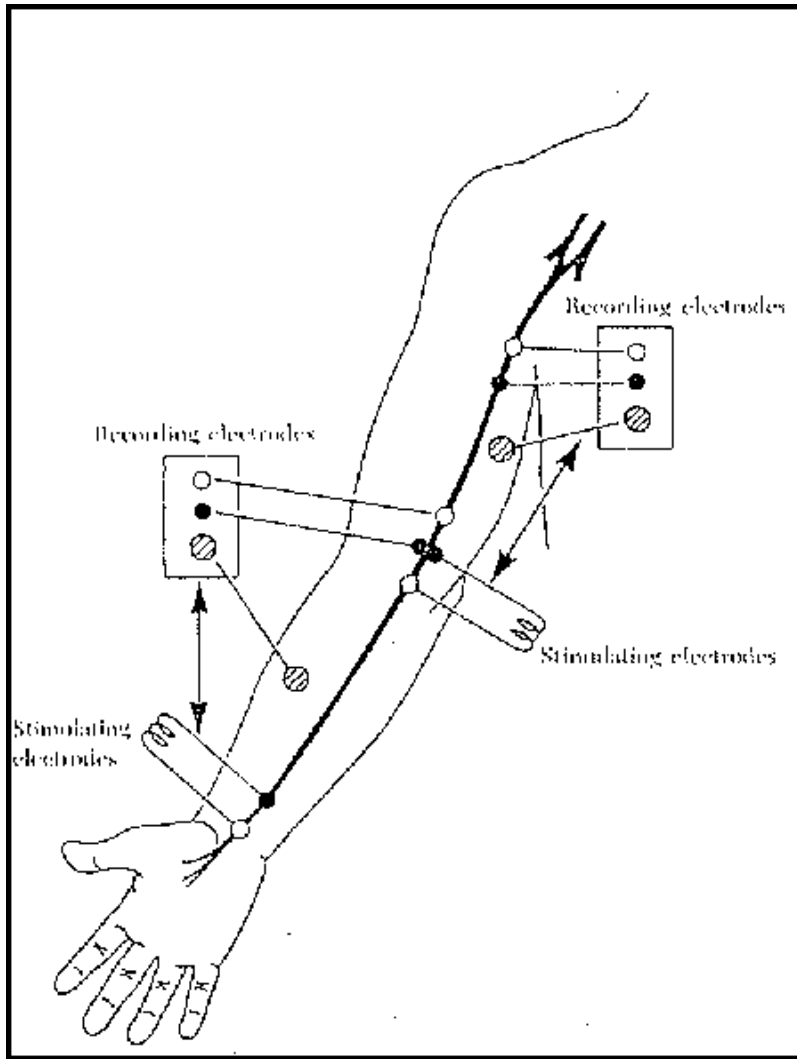
Literatürdeki standart protokollere uygun olarak referans değerlerdeki sapmalar kaydedildi. Polinöropati düşündüren olgularda, polinöropati olup olmadığı, elektrofizyolojik olarak incelenen sinirlerden birden fazlasının tutulması ve tutulan sinirlere ait patolojik bulguların (DAP amplitüdünde azalma, DİH'da yavaşlama, motor sinir DL'de uzama, BKAP amplitüdünde azalma, MİH'da yavaşlama) en az bir tanesinin karşılanması durumuna göre değerlendirildi (92).

Motor İletim alışmaları

Üst ekstremitelerde bilateral median ve ulnar, alt ekstremitelerde sağ peroneal ve tibialis sinirlerinde motor ileti çalışmaları yapıldı. Motor distal latans değeri stimulusun verildiği andan birleşik kas aksiyon potansiyelinin izoelektrik çizgiden ilk saptığı ana kadar geçen süre olarak ölçüldü. Motor aksiyon potansiyellerinin amplitüdü potansiyelin pozitif ile negatif pikleri arası milivolt olarak ölçüldü.

1. Median Sinir

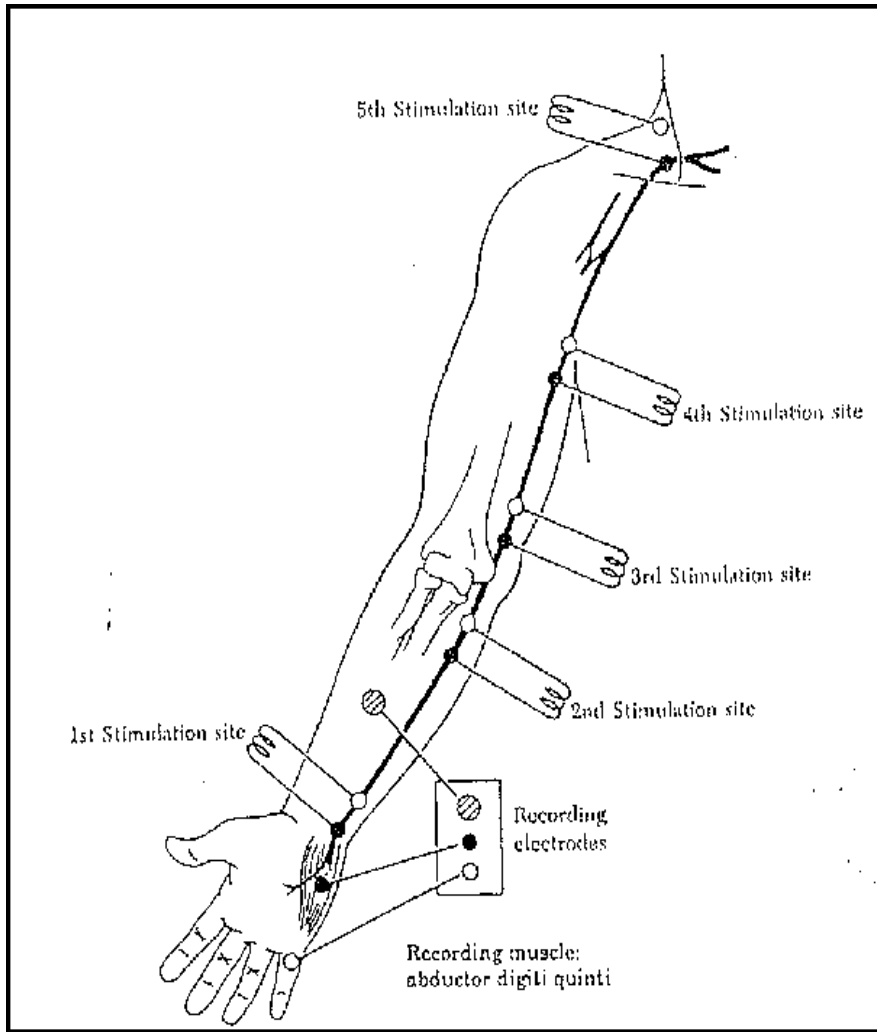
Aktif elektrod abduktor pollisis brevis kası üzerine, pasif elektrot kasın tendonuna yerleştirildi. Uyarı distalde, bilekte aktif elektrotun 5 cm proksimalinde olacak şekilde, belirgin iki tendon arasından, proksimalde brakial arterin ulnar tarafından verildi (Şekil 1) (92).



Şekil 1. Median Sinir Motor İletim Çalışması

2. Ulnar Sinir

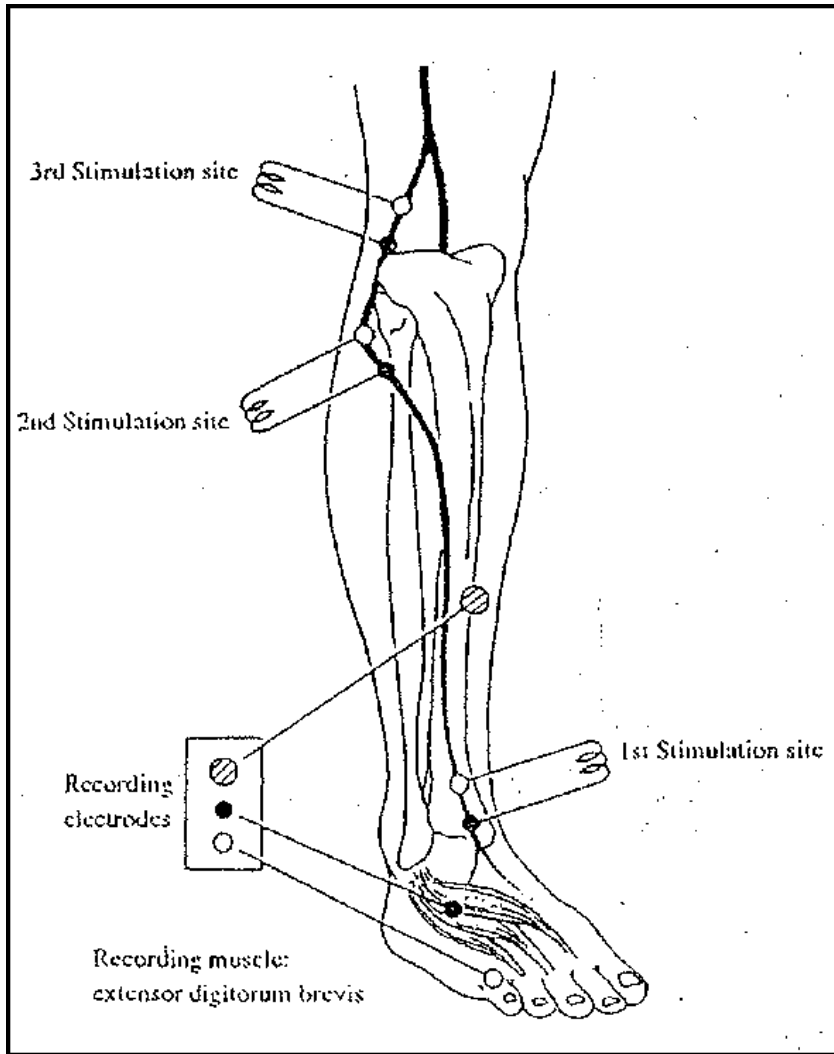
Aktif elektrot abdüktör digiti kuinti kası üzerine, pasif elektrot kasın tendonuna yerleştirildi. Uyarı distalde aktif elektrotun 5 cm proksimalinden, fleksor karpi ulnaris tendonunun radial tarafından, proksimalde ise sulkus ulnarisin 4 cm altından verildi (şekil 2) (92).



şekil 2. Ulnar Sinir Motor İletim alışması

3. Peronal Sinir

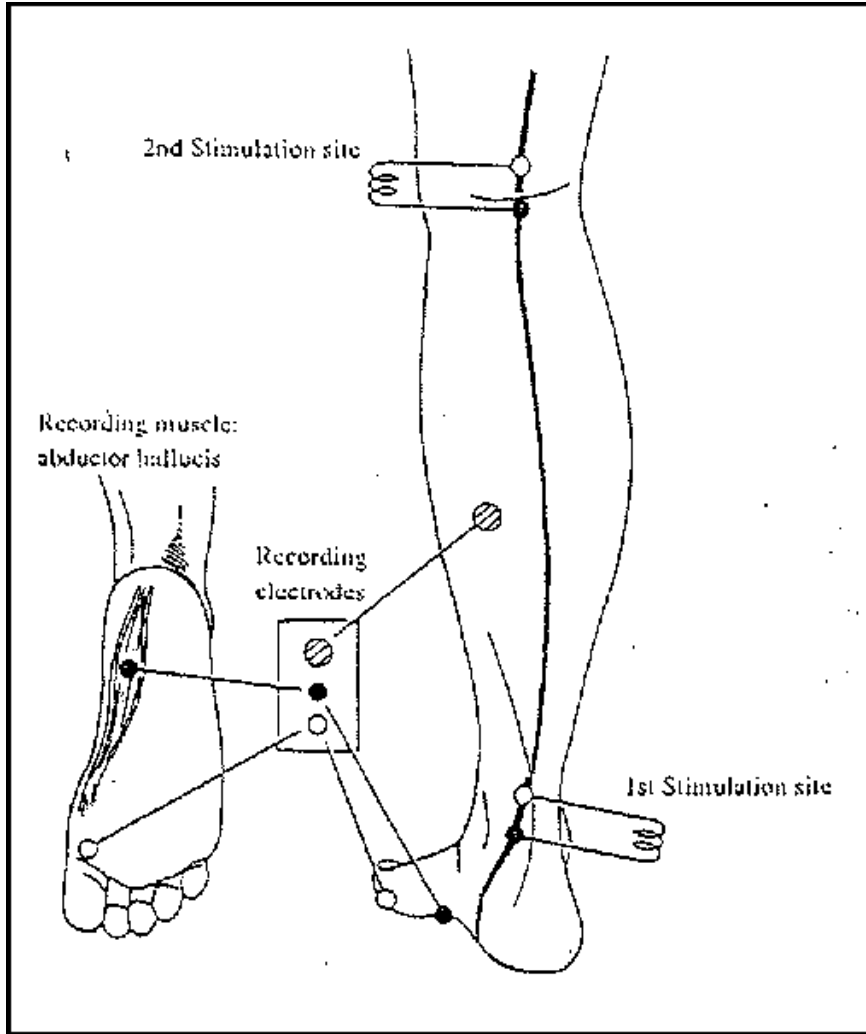
Aktif elektrod ekstensör digitorum brevis kası üzerine, pasif elektrod kasın tendonuna yerleştirildi. Uyarı distalde aktif elektrotun 8 cm proksimalinden, ayak bileğinde lateral ve medial malleollarm ortasından, proksimalde fibula başının hemen altından verildi (Şekil 3) (92).



Şekil 3. Peronal Sinir Motor İletim 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 popliteal çukurunun ortasının medialinden verildi (Şekil 4) (92).



Şekil 4. Posterior Tibial Sinir Motor İletim Çalışması

Duyu İletim Çalışmaları

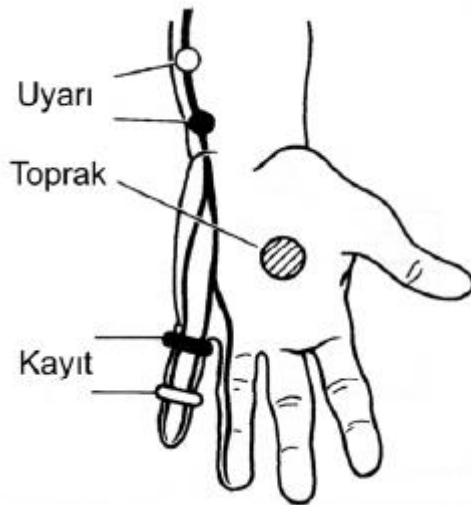
Duyusal ileti çalışmaları antidromik teknikle üst ekstremitede bilateral median, ulnar ve radial sinirde (kayıt için yüzük elektrod kullanılarak), sağ alt ekstremitede sural sinirde yapıldı. Duyusal ileti çalışmalarında distal duyu latansı, duyu iletim hızı ve duyu sinir aksiyon potansiyel amplitüdü kaydedildi. Duyusal ileti çalışmalarında latans ve hız ölçümleri ilk negatif tepe noktasından, amplitüd ölçümleri ise tepeden tepeye olacak şekilde gerçekleştirildi.

1. Median Sinir

Aktif kayıt elektrod proksimal interfalangeal eklem üzerinde, referans kayıt elektrodu distal interfalangeal eklemin üzerinde olacak şekilde yüzük elektrodlar 2. parmağa yerleştirildi. Uyarım yüzeyel stimülatör katodu aktif elektrottan 14 cm uzakta olacak şekilde yapıldı.

2. Ulnar Sinir

Kayıt elektrotları 5. parmağa yerleştirildi ve 11cm mesafeden bilek medikalinde fleksör carpi ulnaris tendonunun yanından uyarım yapıldı (Şekil 5).



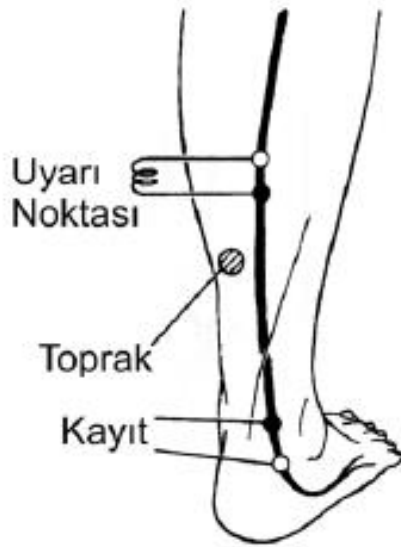
Şekil 5. Ulnar Sinir Duyu İletim Çalışmaları

5. Radial Sinir

Kayıt için yüzük elektrod başparmağa yerleştirildi, stimölasyon aktif elektrodun proksimalinden yaklaşık 10 cm uzaklıkta radiusun lateral kenarından verildi.

6. Sural Sinir

Diz fleksiyonda olacak şekilde hasta yatırılarak, plantar fleksiyonda antidromik metotla duyu iletimi yapıldı. Lateral malleolun hemen arkasına kayıt elektrotları yerleştirildi. Uyarı kayıt elektrotunun 12 cm üstü olacak şekilde, baldır kaslarının ortasının lateralinden verildi. Toprak elektrod, baldır üzerine yerleştirildi (Şekil 6) (92).



Şekil 6. Sural Sinir Duyu İletim Çalışması

İstatistiksel Metot:

Tüm verilerin istatistiksel analizleri için SPSS paket programı (Statistical Package for the Social Sciences, Version 15.0, SPSS Inc.) kullanıldı. Kategorik değişkenlerin analizi Ki kare testi, sürekli değişkenlerin analizinde Student's T testi ve Mann-Whitney U testi uygulandı. Üçlü ve çoklu

karşılaştırmalarda ANOVA kullanıldı. Analizlerde $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

IV. BULGULAR

1. Demografik Özellikler

Çalışmaya 50 ilaç kullanan hasta ve 50 ilaç kullanmayan kontrol olgusu alındı. Hasta grubu 34 atorvastatin kullanan ve 16 rosuvastatin kullanan olarak iki kola ayrıldı. Hasta grubunda 14 kadın 36 erkek olgu mevcut olup; atorvastatin kolunda 10 kadın 24 erkek, rosuvastatin kolunda 4 kadın 12 erkek mevcuttu. Kontrol grubunda 30 kadın 20 erkek olgu mevcuttu. İki grup arasında cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,238$) (Tablo 11).

Tablo 11. Cinsiyet Dağılımına Göre Gruplar

	Kadın (n%)	Erkek (n%)	Toplam n(%)	p
Atorvastatin kullanımı	10 (27,8)	24 (37,5)	34 (34,0)	$p=0,238$
Rosuvastatin kullanımı	4 (11,1)	12 (18,8)	16 (16,0)	
İlaç kullanımı yok	22 (61,1)	28 (43,8)	50 (50,0)	

Çalışmaya alınan 100 olgunun yaş ortalaması $53,2 \pm 12,27$; atorvastatin kullananların yaş ortalaması $62,3 \pm 8,25$, rosuvastatin kullananların yaş ortalaması $60,1 \pm 9,25$, ilaç kullanmayan kontrol grubunun yaş ortalaması $58,08 \pm 7,93$ olarak saptanmıştır. İki grup arasında yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,073$) (Tablo 12).

Tablo 12. Grupların Ortalama Yaşları

	Ortalama yaş $\pm$SS	Min	Max	p
Atorvastatin kullanımı	62,3 $\pm$ 8,25	49	79	p=0,073
Rosuvastatin kullanımı	60,1 $\pm$ 9,25	39	75	
İlaç kullanımı yok	58,08 $\pm$ 7,93	24	68	
Toplam	53,2 $\pm$ 12,27	24	79	

2. İlaç Kullanan Grup ile Kontrol Grubu Karşılaştırması

İlaç kullanan hasta grubunda ENMG ile 33 hastada polinöropati saptanırken, 17 hastada polinöropati saptanmadı. İlaç kullanmayan kontrol grubunda ENMG ile polinöropati saptanmadı. İki grup arasında ENMG ile saptanan polinöropatide istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,005$) (Tablo 13).

Tablo 13. İlaç Kullanan Grup ile Kontrol Grubunda ENMG ile Polinöropati Saptanması

	İlaç kullanan grup	İlaç kullanmayan grup	p
Polinöropati var n(%)	33 (66,0)	0 (0,0)	p<0,01
Polinöropati yok n(%)	17 (34,0)	50 (100,0)	

3. İlaç Gruplarına Göre ENMG ile Polinöropati Saptanması ve Nörolojik Muayene Verileri

Atorvastatin kullanan 23 olguda ENMG ile polinöropati saptanmış olup; 11 olguda polinöropati saptanmamıştır. Rosuvastatin kolunda 10 olguda ENMG ile polinöropati saptanmış 6 olguda polinöropati saptanmamıştır. İki grup arasında ENMG ile polinöropati saptanması açısından anlamlı fark

saptanmamıştır (p=0,720) (Tablo 14).

Tablo 14. İlaç Gruplarına Göre ENMG ile Polinöropati Saptanması

	Atorvastatin kullanımı	Rosuvastatin kullanımı	p
Polinöropati var n(%)	23 (67,6)	11 (32,4)	p=0,720
Polinöropati yok n(%)	10 (62,5)	6 (37,5)	

Atorvastatin kullanan 12 olguda nörolojik muayenede patoloji saptanmazken, 21 olguda hafif şiddette polinöropati ve 1 olguda orta şiddette polinöropati saptanmıştır. Rosuvastatin kullanan 7 olguda nörolojik muayenede patoloji saptanmazken, 7 olguda hafif şiddette polinöropati ve 2 olguda orta şiddette polinöropati saptanmıştır. İki grup arasında nörolojik muayenede anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,288) (Tablo 15).

Tablo 15. İlaç Gruplarına Göre Nörolojik Muayene

	Atorvastatin kullanımı	Rosuvastatin kullanımı	p
Normal nörolojik muayene n(%)	12 (35,3)	7 (43,8)	p=0,288
Hafif düzey polinöropati n(%)	21 (61,8)	7 (43,8)	
Orta düzey polinöropati n(%)	1 (2,9)	2 (12,5)	

Atorvastatin kullanan hastalar 10, 20 ve 40 mg olmak üzere üç kola ayrıldı. Atorvastatin 10 mg kullanan 9 olguda ENMG ile polinöropati saptandı, 4 hastada saptanmadı. 20 mg kullanan 13 olguda ENMG ile polinöropati saptandı, 5 hastada polinöropati saptanmadı. 40 mg kullanan 1 olguda ENMG ile polinöropati saptandı, 2 olguda polinöropati saptanmadı. Atorvastatin

kullanım dozları arasında ENMG ile saptanan polinöropati gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,406$) (Tablo 16) . Nörolojik muayenede 10 mg kullanan 5 olguda patoloji saptanmazken, 7 olguda hafif şiddette polinöropati ve 1 olguda orta şiddette polinöropati saptandı. 20 mg kullanan 5 olguda patoloji saptanmazken 13 olguda hafif şiddette polinöropati saptandı. 40 mg kullanan 2 olguda patoloji saptanmazken 1 olguda hafif şiddette polinöropati saptandı. Atorvastatin kullanım dozları arasında nörolojik muayenede saptanan polinöropati açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,460$) (Tablo 17).

Tablo 16. Atorvastatin Dozlarına Göre ENMG ile Polinöropati Saptanması

	Atorvastatin doz			Toplam n(%)	p
	10 mg n(%)	20 mg n(%)	40 mg n(%)		
Polinöropati var	9 (69,2)	13 (72,2)	1 (33,3)	23 (100)	$p=0,406$
Polinöropati yok	4 (30,8)	5 (27,8)	2 (66,7)	11 (100)	
Toplam	13 (100,0)	18 (100,0)	3 (100,0)	34 (100)	

Tablo 17. Atorvastatin Dozlarına Göre Nörolojik Muayene

	Atorvastatin doz			Toplam n(%)	p
	10 mg n(%)	20 mg n(%)	40 mg n(%)		
Normal nörolojik muayene n(%)	5 (38,5)	5 (27,8)	2 (66,7)	12 (35,3)	$p=0,460$
Hafif düzey polinöropati n(%)	7 (53,8)	13 (72,2)	1 (33,3)	21 (61,8)	
Orta düzey polinöropati n(%)	1 (7,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	
Toplam	13 (100,0)	18 (100,0)	3 (100,0)	34 (100,0)	

Rosuvastatin kullanan hastalar 5, 10 ve 20 mg olmak üzere 3 kola ayrıldı.

Rosuvastatin 5 mg kullanan 1 olgu vardı ve ENMG ile polinöropati saptandı. 10 mg kullanan 5 olguda ENMG ile polinöropati saptanırken, 4 olguda polinöropati saptanmadı. 20 mg kullanan 7 olguda ENMG ile polinöropati saptanırken 7 olguda polinöropati saptanmadı. Rosuvastatin kullanım dozları arasında ENMG ile saptanan polinöropati gelişimi açısından anlamlı fark saptanmamdı ($p=0,660$) (Tablo 18). Nörolojik muayenede 5 mg kullanan olguda hafif şiddette polinöropati saptandı. 10 mg kullanan 4 olguda patoloji saptanmazken, 4 olguda hafif şiddette polinöropati ve 1 olguda orta şiddette polinöropati saptandı. 20 mg kullanan 7 olguda patoloji saptanmazken, 7 olguda hafif şiddette polinöropati ve 2 olguda orta şiddette polinöropati saptandı. Rosuvastatin kullanım dozları arasında nörolojik muayenede anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,811$) (Tablo 19).

Tablo 18. Rosuvastatin Dozlarına Göre ENMG ile Polinöropati Saptanması

	Rosuvastatin doz			Toplam n(%)	p
	5 mg n(%)	10 mg n(%)	20 mg n(%)		
Polinöropati var	1 (100,0)	5 (55,6)	4 (66,7)	10 (62,5)	$p=0,660$
Polinöropati yok	0 (0,0)	4 (44,4)	2 (33,3)	6 (37,5)	
Toplam	1 (100,0)	9 (100,0)	6 (100,0)	16 (100,0)	

Tablo 19. Rosuvastatin Dozlarına Göre Nörolojik Muayene

	Rosuvastatin doz			Toplam n(%)	p
	5 mg n(%)	10 mg n(%)	20 mg n(%)		
Normal nörolojik muayene n(%)	0 (0,0)	4 (44,4)	3 (50,0)	7 (43,8)	$p=0,811$
Hafif düzey polinöropati n(%)	1 (100,0)	4 (44,4)	2 (33,3)	7 (43,8)	
Orta düzey polinöropati n(%)	0 (0,0)	1 (11,1)	1 (16,7)	2 (12,5)	
Toplam	1 (100,0)	9 (100,0)	6 (100,0)	16 (100,0)	

İlaç kullanan hastalar kullanım sürelerine göre 1 yıl ve altı, 1-5 yıl arası, 5 yıl ve üstü olmak üzere 3 kola ayrıldı. Atorvastatin kullanım süresi 1 yıl ve altı olan 3 olguda ENMG ile polinöropati saptanırken, 3 olguda polinöropati saptanmadı. 1-5 yıl arası kullanan 12 olguda ENMG ile polinöropati saptanırken, 4 olguda polinöropati saptanmadı. 5 yıl ve üzeri kullanan 8 olguda ENMG ile polinöropati saptanırken 4 olguda polinöropati saptanmadı. Atorvastatin kullanım süreleri arasında ENMG ile saptanan polinöropati gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,534$) (Tablo 20). Nörolojik muayenede 1 yıl ve altı kullanan 4 olguda patoloji saptanmazken, 1 olguda hafif şiddette polinöropati ve 1 olguda orta şiddette polinöropati saptandı. 1-5 yıl arası kullanan 3 olguda patoloji saptanmazken, 13 olguda hafif şiddette polinöropati saptandı. 5 yıl ve üzeri kullanan 5 olguda patoloji saptanmazken, 7 olguda hafif şiddette polinöropati saptandı. Atorvastatin kullanım süreleri arasında nörolojik muayene açısından aralarında anlamlı fark saptandı ($p=0,03$) (Tablo 21).

Tablo 20. Atorvastatin Kullanım Sürelerine Göre ENMG ile Polinöropati Saptanması

	Atorvastatin doz			Toplam n(%)	p
	1 yıl ve altı kullanım n(%)	1-5 yıl arası kullanım n(%)	5 yıl ve üzeri kullanım n(%)		
Polinöropati var	3 (50,0)	12 (75,0)	8 (66,7)	23 (67,6)	p=0,534
Polinöropati yok	3 (50,0)	4 (25,0)	4 (33,3)	11 (32,4)	
Toplam	6 (100,0)	16 (100,0)	12 (100,0)	34 (100,0)	

Tablo 21. Atorvastatin Kullanım Sürelerine Göre Nörolojik Muayene

	Atorvastatin doz			Toplam n(%)	p
	1 yıl ve altı kullanım n(%)	1-5 yıl arası kullanım n(%)	5 yıl ve üzeri kullanım n(%)		
Normal nörolojik muayene n(%)	4 (66,7)	3 (18,8)	5 (41,7)	12 (35,3)	p=0,030
Hafif düzey polinöropati n(%)	1 (16,7)	13 (81,3)	7 (58,3)	21 (61,8)	
Orta düzey polinöropati n(%)	1 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)	
Toplam	6 (100,0)	16 (100,0)	12 (100,0)	34 (100,0)	

Rosuvastatin kullanım süresi 1 yıl ve altı olan 6 olguda ENMG ile polinöropati saptanırken, 2 olguda polinöropati saptanmadı. 1-5 yıl arası kullanan 3 olguda ENMG ile polinöropati saptanırken, 3 olguda polinöropati saptanmadı. 5 yıl ve üzeri kullanan 1 olguda ENMG ile polinöropati saptanırken 1 olguda polinöropati saptanmadı. Rosuvastatin kullanım süreleri arasında ENMG ile saptanan polinöropati gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,587$) (Tablo 22). Nörolojik muayenede 1 yıl ve altı kullanan 4 olguda patoloji saptanmazken, 3 olguda hafif şiddette polinöropati ve 1 olguda orta şiddette polinöropati saptandı. 1-5 yıl arası kullanan 2 olguda patoloji saptanmazken, 3 olguda hafif şiddette polinöropati ve 1 olguda orta şiddette polinöropati saptandı. 5 yıl ve üzeri kullanan 1 olguda patoloji saptanmazken, 1 olguda hafif şiddette polinöropati saptandı. Rosuvastatin kullanım süreleri arasında nörolojik muayene açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,950$) (Tablo 23).

Tablo 22. Rosuvastatin Kullanım Sürelerine Göre ENMG ile Polinöropati Saptanması

	Rosuvastatin doz			Toplam n(%)	p
	1 yıl ve altı kullanım n(%)	1-5 yıl arası kullanım n(%)	5 yıl ve üzeri kullanım n(%)		
Polinöropati var	6 (75,0)	3 (50,0)	1 (50,0)	10 (62,5)	p=0,587
Polinöropati yok	2 (15,0)	3 (50,0)	1 (50,0)	6 (37,5)	
Toplam	8 (100,0)	6 (100,0)	2 (100,0)	16 (100,0)	

Tablo 23. Rosuvastatin Kullanım Sürelerine Göre Nörolojik Muayene

	Rosuvastatin doz			Toplam n(%)	p
	1 yıl ve altı kullanım n(%)	1-5 yıl arası kullanım n(%)	5 yıl ve üzeri kullanım n(%)		
Normal nörolojik muayene n(%)	4 (50,0)	2 (33,3)	1 (50,0)	7 (43,8)	p=0,950
Hafif düzey polinöropati n(%)	3 (37,5)	3 (50,0)	1 (50,0)	7 (43,8)	
Orta düzey polinöropati n(%)	1 (12,5)	1 (16,7)	0 (0,0)	2 (12,5)	
Toplam	8(100,0)	6 (100,0)	3 (100,0)	16(100,0)	

Atorvastatin kullanan olgulardan ENMG ile polinöropati saptananların nörolojik muayeneleri 6 olguda normal, 17 olguda hafif şiddette polinöropati, polinöropati saptanmayan 6 olguda normal, 4 olguda hafif şiddette polinöropati ve 1 olguda orta şiddette polinöropati saptanmıştır (p=0,073) (Tablo 24).

Rosuvastatin kullanan olgulardan ENMG ile polinöropati saptananların nörolojik muayeneleri 3 olguda normal, 5 olguda hafif şiddette polinöropati ve 2 olguda orta şiddette polinöropati, polinöropati saptanmayan 4 olguda normal, 2 olguda hafif şiddette polinöropati saptanmıştır (Tablo 24).

Tablo 24. İlaç Kullanan Hastalarda Elektrofizyolojik Olarak Saptanan Polinöropati ve Nörolojik Muayenede Saptanan Polinöropati Derecesinin Karşılaştırması

İlaç adı		Normal nörolojik muayene n(%)	Hafif düzey pnp n(%)	Orta düzey pnp n(%)	Toplam n(%)	p
Atorvastatin kullanımı	Pnp var	6 (26,1)	17 (73,9)	0 (0,0)	23 (100,0)	p=0,073
	Pnp yok	6 (54,5)	4 (36,4)	1 (9,1)	11 (100,0)	
	Toplam	12 (35,3)	21 (61,8)	1 (2,9)	34 (100,0)	
Rosuvastatin kullanımı	Pnp var	3 (30,0)	5 (50,0)	2 (20,0)	11 (100,0)	p=0,274
	Pnp yok	4 (66,7)	2 (33,3)	0 (0,0)	6 (100,0)	
	Toplam	7 (43,8)	7 (43,8)	2 (12,5)	16 (100,0)	

Atorvastatin kullanan olgulardan ENMG ile polinöropati saptananların nörolojik muayenelerinde 10 olgunun vibrasyon duyusu normal, 13 olgunun vibrasyon duyusu azalmış olarak saptandı. ENMG ile polinöropati saptanmayan 6 olgunun nörolojik muayenede vibrasyon duyusu normal, 5 olgunun vibrasyon duyusu azalmış olarak saptandı (Tablo 25).

Rosuvastatin kullanan olgulardan ENMG ile polinöropati saptananların nörolojik muayenelerinde 4 olgunun vibrasyon duyusu normal, 6 olgunun vibrasyon duyusu azalmış olarak saptandı. ENMG ile polinöropati saptanmayan 5 olgunun nörolojik muayenede vibrasyon duyusu normal, 1 olgunun vibrasyon duyusu azalmış olarak saptandı (Tablo 25).

Tablo 25. İlaç Kullanan Hastalarda ENMG ile Saptanan Polinöropati ile Vibrasyon Duyu Karşılaştırması

İlaç adı		Vibrasyon		Toplam n(%)	p
		Normal n(%)	Azalmış n(%)		
Atorvastatin kullanımı	Polinöropati var	10 (43,5)	13 (56,5)	23 (100,0)	p=0,406
	Polinöropati yok	6 (54,5)	5 (45,5)	11 (100,0)	
	Toplam	16 (47,1)	18 (52,9)	34 (100,0)	
Rosuvastatin kullanımı	Polinöropati var	4 (40,0)	6 (60,0)	10 (100,0)	p=0,121
	Polinöropati yok	5 (83,3)	1 (16,7)	6 (100,0)	
	Toplam	9 (56,3)	7 (43,8)	16 (100,0)	

4. ENMG Verileri

a) N. Medianus

İlaç kullanan olguların sol n. Medianus motor distal latans median değeri $3,59 \pm 0,64$ ms, motor amplitüd median değeri $12,70 \pm 4,14$ mv, motor iletim hızı median değeri $51,20 \pm 4,41$ m/sn olarak saptandı. Kontrol grubundaki sol n. Medianus motor distal latans median değeri $3,23 \pm 0,69$ ms, amplitüd median değeri $13,63 \pm 4,90$ μ v, iletim hızı median değeri $55,6 \pm 5,60$ m/sn olarak saptandı.

İlaç kullanan olguların sağ n. Medianus motor distal latans median değeri $3,75 \pm 0,54$ ms, amplitüd median değeri $12,43 \pm 4,73$ mv, iletim hızı median değeri $51,09 \pm 6,10$ m/sn olarak saptandı. Kontrol grubundaki sağ n. Medianus motor distal latans median değeri $3,18 \pm 0,47$ ms, amplitüd median değeri $14,01 \pm 4,53$ mv, iletim hızı median değeri $56,3 \pm 5,14$ m/sn olarak saptandı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre sağ n. Medianus motor distal latans uzamış. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).

İlaç kullanan olguların sol n. Medianus duyuşal latans median değeri $2,50 \pm 0,46$ ms, amplitüd median değeri $22,99 \pm 10,94$ μ v, iletim hızı median değeri $45,22 \pm 6,22$ m/sn olarak saptandı. Kontrol grubundaki sol n. Medianus duyuşal latans median değeri $2,45 \pm 0,25$ ms, amplitüd median değeri

26,05±9,10 μ v, iletim hızı median değeri 56,04±7,21 m/sn olarak saptandı.

İlaç kullanan olguların sağ n. Medianus duyusal latans median değeri 2,55±0,41 ms, amplitüd median değeri 21,04±11,05 μ v, iletim hızı median değeri 44,41±6,18 m/sn olarak saptandı. Kontrol grubundaki sağ n. Medianus duyusal latans median değeri 2,48±0,28 ms, amplitüd median değeri 24,56±9,21 μ v, iletim hızı median değeri 55,01±7,91 m/sn olarak saptandı.

b) N. Ulnaris

İlaç kullanan olguların sol n. Ulnaris motor distal latans median değeri 2,60±0,49 ms, amplitüd median değeri 9,91±2,97 mv, iletim hızı median değeri 57,34±5,91 m/sn olarak saptandı. Kontrol grubundaki sol n. Ulnaris motor distal latans median değeri 2,59±0,57 ms, amplitüd median değeri 11,72±3,39 mv, iletim hızı median değeri 62,3±5,62 m/sn olarak saptandı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre sol n. Ulnaris motor amplitüd düşük olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,006).

İlaç kullanan olguların sağ n. Ulnaris motor distal latans median değeri 2,62±0,59 ms, amplitüd median değeri 11,28±3,57 mv, iletim hızı median değeri 55,90±6,66 m/sn olarak saptandı. Kontrol grubundaki sağ n. Ulnaris motor distal latans median değeri 2,57±0,61 ms, amplitüd median değeri 12,23±3,22 mv, iletim hızı median değeri 61,08±6,81 m/sn olarak saptandı.

İlaç kullanan olguların sol n. Ulnaris duyusal latans median değeri 2,12±0,38 ms, amplitüd median değeri 21,27±11,43 μ v, iletim hızı median değeri 44,43±5,17 m/sn olarak saptandı. Kontrol grubundaki sol n. Ulnaris duyusal latans değeri 2,30±0,41 ms, amplitüd median değeri 22,63±10,11 μ v, iletim hızı median değeri 53,06±7,24 m/sn olarak saptandı.

İlaç kullanan olguların sağ n. Ulnaris duyusal latans median değeri 2,09±0,38 ms, amplitüd median değeri 20,63±9,72 μ v, iletim hızı median değeri 43,98±5,04 m/sn olarak saptandı. Kontrol grubundaki sağ n. Ulnaris duyusal distal latans median değeri 2,28±0,38 ms, amplitüd median değeri 22,82±11,09 μ v, iletim hızı median değeri 51,90±7,38 m/sn olarak saptandı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre sol n. Ulnaris duyusal latans uzamış ve iletim hızı düşük olarak saptandı. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı

($p=0,017$ ve $p<0,001$).

c) N. Radialis

İlaç kullanan olguların sol n. Radialis duyusal distal latans median değeri $1,88\pm0,39$ ms, amplitüd median değeri $13,85\pm8,40$ μ v, iletim hızı median değeri $39,27\pm5,36$ m/sn olarak saptandı. Kontrol grubundaki sol n. Radialis duyusal distal latans median değeri $1,64\pm0,21$ ms, amplitüd median değeri $11,46\pm6,98$ μ v, iletim hızı median değeri $41,88\pm4,23$ m/sn olarak saptandı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre sol n. Radialis duyusal distal latans uzamış olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,017$).

İlaç kullanan olguların sağ n. Radialis duyusal distal latans median değeri $1,83\pm0,34$ ms, amplitüd median değeri $10,87\pm5,74$ μ v, iletim hızı median değeri $40,23\pm5,20$ m/sn olarak saptandı. Kontrol grubundaki sağ n. Radialis duyusal distal latans median değeri $1,65\pm0,26$ ms, amplitüd median değeri $11,36\pm5,43$ μ v, iletim hızı median değeri $40,10\pm3,62$ m/sn olarak saptandı. İki grup arasında sağ n. Radialis duyusal iletide anlamlı bir fark saptanmadı.

d) N. Peroneus Profundus

İlaç kullanan olguların sol n. Peroneus profundus motor distal latans median değeri $4,93\pm1,29$ ms, amplitüd median değeri $3,85\pm2,49$ mv, iletim hızı median değeri $45,26\pm5,95$ m/sn olarak saptandı. Kontrol grubundaki sol n. Peroneus profundus motor distal latans median değeri $4,01\pm1,28$ ms, amplitüd median değeri $4,24\pm1,89$ mv, iletim hızı median değeri $51,67\pm6,56$ m/sn olarak saptandı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre sol n. Peroneus profundus motor distal latans uzamış ve iletim hızı düşük olarak saptandı. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$ ve $p<0,001$).

e) N. Tibialis Posterior

İlaç kullanan olguların sol n. Tibialis posterior motor distal latans median değeri $3,88\pm0,99$ ms, amplitüd median değeri $9,43\pm4,69$ mv, iletim hızı median değeri $43,69\pm4,99$ m/sn olarak saptandı. Kontrol grubundaki sol n. Tibialis posterior motor distal latans median değeri $3,54\pm1,51$ ms, amplitüd median değeri $10,36\pm4,52$ mv, iletim hızı median değeri $48,41\pm7,24$ m/sn olarak

saptandı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre sol n. Tibialis posterior motor iletim hızı düşük olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

f) N. Suralis

İlaç kullanan olguların n. Suralis duyusal latans median değeri $2,87\pm0,95$ ms, amplitüd median değeri $10,61\pm6,44$ μ v, iletim hızı median değeri $38,08\pm4,66$ m/sn olarak saptandı. Kontrol grubundaki sol n. Suralis duyusal latans median değeri $3,04\pm0,66$ ms, amplitüd median değeri $11,82\pm10,35$ μ v, iletim hızı median değeri $47,25\pm8,20$ m/sn olarak saptandı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre sol n. Suralis duyusal iletim hızı düşük olarak saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

Çalışmamızda ilaç kullanan ve kullanmayan olgularımızın elektrofizyolojik olarak sinir ileti çalışmalarını karşılaştırdığımızda, ilaç alanların duyusal ve motor ileti hızı ortalamalarının daha düşük ve latanslarının daha uzun olduğunu saptadık. Motor ve duyusal aksiyon potansiyellerin amplitüdlerini karşılaştırdığımızda sol ulnar sinir motor amplitüdü dışında diğer bütün motor ve duyusal sinir amplitüdleri arasındaki farkın anlamlı olmadığını saptadık (Tablo 26,27).

Tablo 26. Motor Sinirlerin ENMG Verileri

Motor		İlaç kullananlar	İlaç kullanmayanlar	Üst/Alt sınır	p
Sol N. Medianus	Distal latans(ms)	3,59±0,64	3,23±0,69	≤4,0	p=0,10
	Amplitüt (mv)	12,70±4,14	13,63±4,90	>9	p=0,305
	İleti hızı (m/sn)	51,20±4,41	55,6±5,60	>50	p<0,001
Sağ N. Medianus	Distal latans(ms)	3,75±0,54	3,18±0,47	≤4,0	p<0,001
	Amplitüt (mv)	12,43±4,73	14,01±4,53	>9	p=0,091
	İleti hızı (m/sn)	51,09±6,10	56,3±5,14	>50	p<0,001
Sol N. Ulnaris	Distal latans(ms)	2,60±0,49	2,59±0,57	≤3,0	p=0,979
	Amplitüt (mv)	9,91±2,97	11,72±3,39	>8	p=0,006
	İleti hızı (m/sn)	57,34±5,91	62,3±5,62	>50	p<0,001
Sağ N. Ulnaris	Distal latans(ms)	2,62±0,59	2,57±0,61	≤3,0	p=0,710
	Amplitüt (mv)	11,28±3,57	12,23±3,22	>8	p=0,164
	İleti hızı (m/sn)	55,90±6,66	61,08±6,81	>50	p<0,001
Sol N. Peroneus Profundus	Distal latans(ms)	4,93±1,29	4,01±1,28	≤5,5	p=0,001
	Amplitüt (mv)	3,85±2,49	4,24±1,89	>4,5	p=0,381
	İleti hızı (m/sn)	45,26±5,95	51,67±6,56	>40	p<0,001
Sağ N. Tibialis Posterior	Distal latans(ms)	3,88±0,99	3,54±1,51	≤5,8	p=0,196
	Amplitüt (mv)	9,43±4,69	10,36±4,52	≥6	p=0,314
	İleti hızı (m/sn)	43,69±4,99	48,41±7,24	>40	p<0,001

Tablo 27. Duyusal Sinirlerin ENMG Verileri

Duyu		İlaç kullananlar	İlaç kullanmayanlar	Üst/Alt sınır	p
Sol N. Medianus	Distal latans(ms)	2,50±0,46	2,45±0,25	≤3,5	p=0,498
	Amplitüt (µv)	22,99±10,94	26,05±9,10	29	p=0,132
	İleti hızı (m/sn)	45,22±6,22	56,04±7,21	>40	p<0,001
Sağ N. Medianus	Distal latans(ms)	2,55±0,41	2,48±0,28	≤3,5	p=0,344
	Amplitüt (µv)	21,04±11,05	24,56±9,21	29	p=0,087
	İleti hızı (m/sn)	44,41±6,18	55,01±7,91	>40	p<0,001
Sol N. Ulnaris	Distal latans(ms)	2,12±0,38	2,30±0,41	≤3,1	p=0,026
	Amplitüt (µv)	21,27±11,43	22,63±10,11	>20	p=0,532
	İleti hızı (m/sn)	44,43±5,17	53,06±7,24	>40	p<0,001
Sağ N. Ulnaris	Distal latans(ms)	2,09±0,38	2,28±0,38	≤3,1	p=0,017
	Amplitüt (µv)	20,63±9,72	22,82±11,09	>20	p=0,297
	İleti hızı (m/sn)	43,98±5,04	51,90±7,38	>40	p<0,001
Sol N. Radialis	Distal latans(ms)	1,88±0,39	1,64±0,21	≤2,5	p=0,017
	Amplitüt (µv)	13,85±8,40	11,46±6,98	<18	p=0,295
	İleti hızı (m/sn)	39,27±5,36	41,88±4,23	>40	p=0,167
Sağ N. Radialis	Distal latans(ms)	1,83±0,34	1,65±0,26	≤2,5	p=0,063
	Amplitüt (µv)	10,87±5,74	11,36±5,43	<18	p=0,679
	İleti hızı (m/sn)	40,23±5,20	40,10±3,62	>40	p=0,581
N. Suralis	Distal latans(ms)	2,87±0,95	3,04±0,66	≤3.8	p=0,316
	Amplitüt (µv)	10,61±6,44	11,82±10,35	>9	p=0,482
	İleti hızı (m/sn)	38,08±4,66	47,25±8,20	≥37	p<0,001

V. TARTIŞMA

Hiperlipidemi; genetik ve diyetetik faktörlere bağlı olarak plazmada bir ya da birden fazla lipid fraksiyonunun normalden fazla bulunması ile karakterize metabolik bozukluklardır (8). Kolesterol her ne kadar tüm hücre membranlarında, steroid hormonlarda ve safra asitlerinin yapısında bulunan yaşamsal bir molekül olsa da, yüksek kolesterol düzeyleri hipertansiyon, obezite, sigara kullanımı ve diyabetes mellitusa ek olarak koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü oluşturmaktadır (9).

Statinler hiperlipidemi tedavisinde günümüzde dünyada en sık kullanılan ilaç grupları arasındadır. Statinler, kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli hastalarda, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeylerini düşürmede tercih edilen ilk sıra ilaçlar olarak kabul edilmektedir (1,2). HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile tedavi kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi anlamlı derecede azaltır. HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterol sentezini engellerler. Statinlerin HMG-CoA redüktaz üzerine olan etkilerinin yanında ayrıca mitokondriyal solunum zinciri enzimi olan ubikinon'un da sentezini inhibe ettikleri gösterilmiştir. Bu istenmeyen yan etkileri ile çizgili kaslar ve sinir hücreleri için gerekli olan enerjinin üretim aşamasında engelleyici etki gösterdikleri bildirilmiştir (3). Statinler bu olumsuz etkileri ile sinir ve kas metabolizmasındaki önemli yan etkileri ortaya çıkarabilirler.

İlaca bağlı nöropati çok sık meydana gelmez. Çeşitli ilaçlar, örneğin kemoterapi, antibiyotikler, amiodaron, enalapril, hidralazin ve HMG-CoA redüktaz inhibitörleri olarak kardiyovasküler ilaçlar arasında nöropati ile ilişkili olanlardır (93). HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile deneyimler nöropatinin ilacı başladıktan sonra aylar veya yıllar sonra ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Daha da önemlisi, nöropati riskinin önemli ölçüde HMG-CoA redüktaz

inhibitörlerinin uzun süreli kullanımından sonra artmasıdır (94). Backes ve ark. HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ve nöropati arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada; gözlemsel verilerin kronik statin kullanımı ve periferik nöropati riski arasında bir bağlantı olduğunu saptamışlardır. Ancak riskin ilacın kardiyoprotektif yararları düşünüldüğünde göreceli olarak düşük kaldığı yayımlanmıştır (6).

Edward ve ark. statin kullanımı ve periferik nöropati arasında ılımlı ilişki saptamış olup daha fazla prospektif çalışma gerektiğini öne sürmüşlerdir (7). Langen ve ark. Hollanda Farmakoloji Merkezinde raporladıkları, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ve nöropati isimli makalede; polinöropatinin nadir görülen HMG-CoA redüktaz inhibitörleri yan etkisi olduğunu ancak uzun süreli kullanımda riski arttırdıklarını saptayıp; elektromiyografi içeren ek araştırmaların yaralı olacağını yayınlamışlardır (5). Bizim çalışmamızda HMG-CoA redüktaz inhibitörleri kullanan grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında nörolojik muayenede polinöropatiyi destekleyen patolojik bulgular ve elektrofizyolojik olarak polinöropatinin saptanmasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,01$) ve bu sonuçlarımız statinlerin periferik nöropati gelişimi yan etkisini desteklemektedir.

Simvastatinin periferik nöropatiye neden olan ilk statin olduğu varsayılır. Çoğu çalışma da simvastatin ile yapılmıştır. Dağlıoğlu ve ark. simvastatin verilen sıçanlarda siyatik sinirin mikroskobik ve elektrofizyolojik değişikliklerini inceledikleri çalışmada; mikroskobik incelemede sinirin rejenerasyonunu geciktirdikleri gösterilmiştir. Ancak elektrofizyolojik incelemelerde bunu kanıtlayamamışlardır (3). Atorvastatin ve rosuvastatin günümüzde en sık kullanılan ve LDL-K düzeyine en etkin iki statindir. Bu iki statinin etki düzeyinden yan etkilerine kadar karşılaştıran birçok klinik çalışma yapılmıştır (2). Bizim çalışmamızda amaç hiperkolesterolemi nedeniyle statin tedavisi başlanmış hastaları ilaç kullanmayan kontrol grubu ile karşılaştırmanın yanı sıra; atorvastatin veya rosuvastatin kullanan hastaları kullanım süre ve kullanım dozuna göre gruplayıp polinöropati gelişimi açısından aralarındaki farklılığı incelemektir. Çalışmamızda atorvastatin ve rosuvastatinin elektrofizyolojik ve nörolojik muayene incelemesinde polinöropati gelişimi

açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Atorvastatin kullanım dozlarına ve kullanım sürelerine göre elektrofizyolojik incelemede polinöropati gelişimi açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Yapılan nörolojik muayenede hastaların yüzeysel dokunma duyusu, derin duyu, DTR ve kas gücü muayenesine bakıldı. Atorvastatin kullanım süreleri bir yıl, bir-beş yıl arası ve beş yıldan uzun olacak şekilde gruplandırılıp; gruplar göz önüne alındığında bir yıldan uzun süre kullanımda hastalara yapılan ayrıntılı nörolojik muayene sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).

Çalışmamızda rosuvastatin kullanım süreleri ve kullanım dozları arasında ENMG ile polinöropati gelişimi saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonucun çalışmamızın rosuvastatin kolundaki hasta sayısının atorvastatine göre az olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. Daha geniş popülasyonlarla yapılacak yeni karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Polinöropatileri kabaca ince ve kaba lif nöropatileri olarak ikiye ayırabiliriz. Farklı lif tiplerinin etkilene dereceleri, klinik bulguların özelliklerini belirlemektedir. Vibrasyon pozisyon duyusu gibi derin duyular ve derin tendon refleksi arkının getirici (afferent) lifleri kalın miyelinli, ağrı ve ısı duyusu ise ince miyelinli liflerle taşınır. Kalın miyelinli liflerin tutulumu ön planda olduğunda vakalarda vibrasyon ve pozisyon duyusu kaybı, arefleksi, duyusal ataksi ve psödoatetöz gözlenir. Elektrofizyolojik olarak yapılan rutin sinir iletim çalışmaları kalın miyelinli sinirlerin iletimini gösterir. İnce liflere ait nöropatolojileri göstermez. Bu nedenle ince liflerin belirgin olarak tutulduğu nöropatilerde objektif verilerin saptanması zordur. İnce lifler sıcak, soğuk ısı duyusunu, ağrı duyusunu ve otonom lifler ile terleme ve vasküler kontrolü sağlar. İnce lif tutulumlarında alt ekstremitelerde daha belirgin olmak üzere distalden başlayan ağrılı parastezi, ısı duyusu kaybı ve beraberinde otonom lifler tutulmuşsa ortostatik baş dönmesi, terleme bozuklukları, mesane ve barsak disfonksiyonu vb. otonomik disfonksiyonlar görülebilir. Vinik ve ark. C liflerinin hasarlanması ile ağrı, hiperestezi, hiperaljezi, allodini ve his kaybı oluştuğunu göstermişlerdir (95). Bizim çalışma hastalarımızda da hipoestezi

varlığı saptandı ancak verilerimiz istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yine istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber ENMG ile polinöropati saptadığımız olgularımıza yaptığımız nörolojik muayenede vibrasyon duyusu kaybı ile aralarında ilişki saptanmıştır. Bu sonuçlarla hastalarımızda kalın miyelinli liflerin tutulumunu göstermiş olduk. Çalışmamızın bir limitasyonu bu hastalarda ince lif tutulumunun da olup olmadığını gösteremeyişimizdir. Bunun için gerekli elektrofizyolojik testlerden otonomik tutulumu gösteren sempatik deri yanıtı, R-R interval analizi gibi testleri çalışmamıza dâhil etmedik.

Otruba ve ark. yayınladıkları statin tedavisi ve periferik nöropati: 36 aylık prospektif klinik ve nörofizyolojik takip sonuçları isimli makalede 3 yıllık uzun gözlem döneminde alt extremité periferik sinirlerini elektromiyografi tetkiki ile incelemişlerdir. Çalışmaya 23'ü erkek, 19'u kadın olmak üzere 42 hasta dâhil edip, ortalama yaşlarını 51,9 ve 52,3 yıl olarak belirlemişlerdir. Hastaların EMG ile peroneal ve tibial motor sinirleri ve yüzeysel peroneal ve sural duyu sinirleri incelenmiştir. Hastalara inceleme sonrasında simvastatin 20 mg başlanmıştır. Hastalar 24. ve 36. ayda tekrarlanan nörofizyolojik incelemeleri ile 36 ay boyunca takip edilmiştir. Çalışma sonucunda 2 yıldan uzun süre statin tedavisi klinik bulgu vermese de periferik sinirlere hasar verdiğini doğrulamıştır (96). Biz çalışmamızda bir yıldan daha uzun süreli statin kullanan ve ilaç kullanmayan 100 olguyu nörolojik muayene ve ENMG ile elektrofizyolojik değerlendirdik. Çalışmamızın sonucunda bir yıldan uzun süreli statin kullanan olgularda nörolojik muayene ile saptanan polinöropati gelişiminde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı.

Duyu ve motor sinir iletimlerindeki patolojilerin iyi değerlendirilmesi, nöropatinin patofizyolojik sınıflaması için de önemlidir (11). Sinir iletim hızının azalması ve distal latansta uzama demiyelinizan bozuklukları akla getirir. Diğer yandan göreceli olarak korunmuş distal latans ve iletim hızı ile küçülmüş birleşik sinir aksiyon potansiyeli aksonal kayıpla giden bir patolojiyi düşündürür (66). Daha ağır demiyelinizan süreçlerde DSAP kaybolabilir. Biz de çalışmamızın sonuçlarında; polinöropati saptadığımız hastalarımızda değişik ölçülerde median, ulnar, tibial ve peroneal sinir motor iletim hızlarında yavaşlama ya da distal latanslarında uzama saptadık. Aynı şekilde median,

ulnar ve sural sinir duyusal iletim hızlarında da yavaşlama saptadık. Bu nedenle ilaç kullanan olgularda duyu ve motor iletim çalışmalarında patoloji olanlarda sensörimotor demiyelizan tarzda polinöropati hafif ve orta seviyede idi.

2014 Haziran ayında Brenton ve ark. tarafından statin kullanımı ve periferik duyusal algı isimli bir pilot çalışma yapılmıştır. Çalışmanın amacı ile uzun dönem statin alan olgular ile statin almayan olguları duyusal algı testi ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak uzun dönem statin kullanımının periferik duyusal algıda azalma ile potansiyel bir ilişki olduğunu düşündürmüştür. Bu sonucu periferik sensöriyal nöropati olarak açıklamışlardır (97).

Sonuç olarak; çalışmamız statinlerin bir yıldan uzun süreli kullanımında periferik nöropati yan etki gelişimini desteklemektedir. Uzun dönem statin kullanan olgularda, sinir iletim çalışmalarında, motor ve duyusal sinirlerde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında elektrodagnostik değişiklikler tespit edilmektedir. Çalışmamızda bu değişiklikler klinik muayene ile paralel bulunmuştur. Bu sonuçlarla bir yıldan uzun statin kullanımı olan hastaların poliklinik kontrollerinde periferik nöropati gelişimi akılda tutularak; hastaların anamnezlerinde el ve ayaklarda karıncalanma hissi, uyuşma, hissizlik, ağrı, titreme ve yürüyüşte dengesizlik gibi nörolojik belirtiler sorgulanmalıdır. Şüphe edilen hastalara ayrıntılı nörolojik muayene yapılması ve gereğinde ENMG gibi ileri tetkikler yapılabileceği akılda tutulmalıdır. Bu olgularda statine bağlı nöropati saptanır ise ilaç dozu düşürülmesine ya da kolesterolü düşürmek için ilaç grubu değişikliğine gidilebileceği önerilebilmektedir.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Statinler hiperlipidemi tedavisinde günümüzde dünyada en sık kullanılan ilaç grupları arasındadır. Kolesterol her ne kadar tüm hücre membranlarında, steroid hormonlarda ve safra asitlerinin yapısında bulunan yaşamsal bir molekül olsa da, yüksek kolesterol düzeyleri hipertansiyon, obezite, sigara kullanımı ve diyabetes mellitusa ek olarak koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü oluşturmaktadır (9). Statinler, kardiyovasküler hastalıklar açısından yüksek riskli hastalarda, düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeylerini düşürmede tercih edilen ilk sıra ilaçlar olarak kabul edilmektedir.

Statinlerin önemli yan etkilerinden biri olarak gösterilmiş olan periferik nöropatinin değerlendirildiği çalışmamız da, kronik kullanımda statinlerin periferik nöropati gelişimini desteklemektedir. İlaç kullanan elektronöromiyografi ile polinöropati saptadığımız hastaların yapılan nörolojik muayeneleri ile korelasyon saptadık. Olguları atorvastatin ve rosuvastatin kullanımına göre iki kola ayırıp kullanım doz ve kullanım sürelerine göre gruplayıp analiz ettiğimizde; çalışmamız atorvastatinin kullanım kolunda uzun dönem kullanımda yapılan ayrıntılı nörolojik muayene ile polinöropati derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu göstermiştir. Rosuvastatin kullanım kolunda ise uzun dönem kullanımda yapılan ayrıntılı nörolojik muayene ile polinöropati derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gösterilememiştir. Ancak bu sonucun rosuvastatinin kolundaki olgu sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünülebilir. Rosuvastatin kolundaki olgu sayısı azlığı her iki statini karşılaştırmada da istatistiksel kısıtlılık oluşturmakta olup; daha geniş popülasyonlarla yapılacak yeni karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın sonucu statinlerin uzun dönem kullanımında periferik nöropati yan etki gelişimini desteklemektedir. ENMG ile polinöropati

saptadığımız hastaların yapılan nörolojik muayeneleri de bir biri ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlarla bir yıldan uzun statin kullanımı olan hastaların poliklinik kontrollerinde periferik nöropati gelişimi akılda tutularak; hastaların anamnezlerinde el ve ayaklarda karıncalanma hissi, uyuşma, hissizlik, ağrı, titreme ve yürüyüşte dengesizlik gibi nörolojik belirtiler sorgulanmalı ve gereğinde ayrıntılı nörolojik muayeneleri yapılmalıdır. Bu hastalar ileri tetkik için mutlaka yönlendirilmelidir. Bu olgularda statine bağlı nöropati saptanır ise ilaç dozu düşürülmesine ya da kolesterolü düşürmek için ilaç grubu değişikliğine gidilebileceği önerilebilmektedir.

VII. ÖZET

Statinler; dünyada en sık ölüm nedenlerinin başında gelen kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olan düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol düzeylerini düşürmede tercih edilen ilk sıra ilaçlar olarak kabul edilmektedir. Günümüzde sık kullanılan bu ilaçların yan etkisi de biz klinisyenler olarak göz ardı edilmemektedir.

Çalışmamızda, Celal Bayar Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği'nde daha önce endikasyon dahilinde statin tedavisine başlanmış ve bir yıldan uzun süredir kullanan hastalarda periferik nöropati yan etki gelişimini incelemeyi amaçladık. Çalışma grubu daha önce endikasyon dahilinde statin başlanmış olgular ve ilaç kullanımı olmayan ve dışlama kriterlerine uyan olgular arasından seçildi. Statin kullanan olgular atorvastatin veya rosuvastatin kullanımına; ilaç kullanım süre ve doz bilgilerine göre gruplandırıldı. Olgulara Celal Bayar Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda nörolojik muayene yapılarak ENMG işlemi uygulandı. Tüm olguların ayrıntılı olarak nörolojik ve sistemik muayeneleri yapıldı. Polinöropati muayene bulgularına göre derecelendirildi.

Çalışmaya katılan statin kullanan ve kontrol grubu olgular arasında cinsiyet ve yaş dağılımı açısından anlamlı fark izlenmezken; hem statin kullanan hem de kontrol grubunda erkek olguların sayıları yüksek olarak saptandı. Yapılan değerlendirme sonucunda uzun dönem statin kullanan hastalarda periferik nöropati gelişiminde istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı ($p<0,01$). Atorvastatin kullanan 23 olguda polinöropati saptanmış olup; 11 olguda polinöropati saptanmamıştır. Rosuvastatin kolunda 10 olguda polinöropati saptanmış, 6 olguda polinöropati saptanmamıştır. İki grup arasında polinöropati gelişimi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,720$).

Nörolojik muayenede atorvastatinin 1 yıl ve altı kullanan 4 olguda patoloji

saptanmazken, 1 olguda hafif derecede polinöropati ve 1 olguda orta derecede polinöropati saptandı. 1-5 yıl arası kullanan 3 olguda patoloji saptanmazken, 13 olguda hafif derece polinöropati saptandı. 5 yıl ve üzeri kullanan 5 olguda patoloji saptanmazken, 7 olguda hafif derecede polinöropati saptandı. Atorvastatin kullanım süreleri aralarında yapılan ayrıntılı nörolojik muayene ile saptanan nöropati açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,03$).

Çalışmamız statinlerin uzun dönem kullanımında periferik nöropati yan etki gelişimini desteklemektedir. ENMG ile polinöropati saptadığımız hastaların yapılan nörolojik muayeneleri de bir biri ile ilişkili bulunmuştur. Kronik statin kullanımı olan; anamnez ve muayene sonrası el ve ayaklarda karıncalanma hissi, uyuşma, hissizlik, ağrı, titreme ve yürüyüşte dengesizlik, kas güçsüzlüğü, atrofi ve otonomik bulguları saptanan hastalarda periferik nöropati gelişimi akılda tutulmalıdır. Bu hastalar ileri tetkik için mutlaka yönlendirilmelidir. Bu olgularda statine bağlı nöropati saptanır ise ilaç dozu düşürülmesi ya da kolesterolü düşürmek için ilaç grubu değişikliğine gidilebileceği önerilebilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Statin, atorvastatin, rosuvastatin, periferik nöropati, polinöropati

VIII. SUMMARY

Statins; are considered to be first-line drugs used for lowering low-density lipoprotein cholesterol levels which is an independent risk factor for cardiovascular disease and one of the leading causes of death around the World. As one of the commonly used drugs, side effects of statins can not be ignored.

The aim of the study was to determine the peripheral neuropathy side effect on patients who were prescribed statins in Celal Bayar University Department of Cardiology Out-patient clinic and have been using the drug for more than a year. The study group was selected from non-drug users who has been prescribed statins on indication and had none of the exclusion criteria. Statin users were grouped as atorvastatin and rosuvastatin users, depending on the dosage and length of drug use. All groups were neurologically examined by Celal Bayar University Physical therapy and rehabilitation clinic and ENMG tests were performed. All patients went through advanced physical examination. Polyneuropathy was graded according to the findings.

There was no significant difference in terms of age and sex between study and control groups, on the other hand male population was found to be dominant in both groups. Incidence of peripheral neuropathy was found to be statistically significantly higher in long term statin users ($p < 0,01$). Between the atorvastatin users polyneuropathy was diagnosed in 23 of the patients and 11 patients did not show any signs. On the other hand among the rosuvastatin users polyneuropathy was diagnosed in 10 of the patients and 6 patients did not show any signs. There was no statistically significant difference between two groups ($p = 0,720$).

Neurological findings of atorvastatin patients who has been using the drug less than a year showed 1 mild, 1 moderate polyneuropathy and 4 patients were healthy. Among the patients who has been using the drugs between 1 to

5 years; 3 patients were normal and 13 patients showed mild polyneuropathy. Among the patients who has been using the drug for more then while 5 patients did not show any signs of pathology, 7 patients were diagnosed with polyneuropathy. There was a statistically significant difference in polyneuropathy incidence according to the time interval of atorvastatin use ($p=0.03$).

Our study results support the argument that long term use of statins cause peripheral neuropathy. Physical examination findings of the patients who were diagnosed with neuropathy were also correlated with ENMG results. In patients with chronic statin use; in case of prickling, numbness, pain, trembling of the hand and feet, instability during walking, muscle weakness, atrophy and autonomic findings peripheral neuropathy should be kept in mind and these patients should be further evaluated. When diagnosis of polyneuropathy depending on statin use is suspected, change of treatment regime or lowering of the drug dose should be considered.

Key words: Statin, atorvastatin, rosuvastatin, peripheral neuropathy, polyneuropathy

IX. KAYNAKÇA

- 1) Üresin Y. , Sabırlı S. ; Statinlerin Güvenliliği; Türk Kardioloji Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2007; 35:15–23.
- 2) Anders G. Olsson, MD, PhD, Helge Istad, MD, Olavi Luurila, MD, PhD, Leiv Ose, MD, Steen Stender, MD, PhD, Jaakko Tuomilehto, MD, PhD, Olov Wiklund, MD, PhD, Harry Southworth, PhD, John Pears, MB, MD, FRCP, and J. W. Wilpshaar, MD; Effects of Rosuvastatin and Atorvastatin Compared Over 52 Weeks of Treatment in Patients with Hypercholesterolemia; Am Heart J 2002;144:1044-51.
- 3) Daglioglu E. , Berker M. , Demirci M. , Tuncel M. , Karabulut E. , Erben A. ; Microscopic and Electrophysiological Changes On Regenerating Sciatic Nerves of Rats Treated with Simvastatin ; Folia Neuropathol 2010; 48 (1): 49-56.
- 4) Dyck, P.J. et al. , Intensive Evaluation of Referred Unclassified Neuropathies Yields Improved Diagnosis. Annals of Neurology 1981; 10:222-226.
- 5) Langen de J.J. , Puijenbroek van E.P. , HMG-CoA Reductase Inhibitors and Neuropathy: Reports to the Netherlands Pharmacovigilance Centre; The Journal of Medicine; 2006 Oct. Vol.64.No.9.
- 6) Backes J.M., Howard P.A. ; Association of HMG-CoA reductase inhibitors with neuropathy ; Ann Pharmacother . 2003 Feb;37(2):274-8.
- 7) Tierney E.F. , Thurman D.J. , Beckles G.L. , Cadwell B,L. ; The association of statin use with peripheral neuropathy in the US population 40 years of age or older; DOI: 10.1111/1753-0407.12013.
- 8) 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.

- 9) Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). JAMA. 1993;269:3015-3023.
- 10) Kwiterovich PO Jr. State of the art update and review. Clinical trials of lipid lowering agents. Am J Cardiol. 1998;82:3-17.
- 11) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med. 1996;335:1001–1009.
- 12) Türk Kardiyoloji Dernegi Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu 2002. <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm?wbnum=1600>.
- 13) AD MB, Durrington PN: Lipoprotein (a): structure, properties and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. Atherosclerosis 1990, 85(1):1-14.
- 14) Safeer RS, Ugalat PS: Cholesterol treatment guidelines update. Am Fam Physician 2002, 65(5):871-880.
- 15) Ersöz M. Lipoprotein bozuklukları ve tedavi yaklaşımları.1.Baskı, İstanbul, 2000 S: 62-120.
- 16) P. Reed Larsen et al,Williams Textbook of Endocrinology ,10th ed., 2003, Hyperlipidemia: definitions and overview.
- 17) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285: 2486-97.
- 18) Hiperlipidemiye güncel yaklaşım. Prof. Dr. Hakan Karpuz İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri Sık Görülen Kardiyolojik sorunlarda

güncelleme sempozyum dizisi No:40 Haziran 2004; s69-74.

19) Davignon J, Roederer G, Montigny M, Hayden MR, Tan MH, Connelly PW, Hegele R, McPherson R, Lupien PJ, Gagné C, et al. Comparative efficacy and safety of pravastatin, nicotinic acid and the two combined in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1994 Feb 15;73(5):339-45.

20) Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1980;343:425-30.

21) Grundy SM. Statin trials and goals of cholesterol lowering therapy. *Circulation* 1998;97: 1436-39.

22) Gotto AM. Lipid risk factors and regresion of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995; 76:3A-7A.

23) Mosca L. Therapy of hyperlipidemia. In: Crawford M.H, DiMarco J.P, Paulus W.J *Cardiology*, Elsevier Limited, 2. Edition. 2004:73-90.

24) National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation* 2002;106:3143–421.

25) Olsson AG, McTaggart F, Raza A: Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2002, 20(4):303-328.

26) Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E et al: Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003, 92(2):152-160. 67.

27) Baykan M: Hiperlipidemide Statinler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006, 2(7):57-65.

28) Corsini A, Maggi FM. Catapano AL. Pharmacology of competitive inhibitors of HMG-CoA reductase. *Pharmacol Res*.1995; 31: 9–27.

29) Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New

insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther.* 1999; 84: 413–28.

30) Hamelin BA, Turgeon J: Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends Pharmacol Sci* 1998, 19(1):26-37.

31) Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D: Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998, 81(5):582-587.

32) Kajinami K, Mabuchi H, Saito Y. NK-104: a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs.* 2000; 9: 2653–61.

33) Cilla DD Jr, Gibson DM, Whitfield LR, Sedman AJ. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of atorvastatin after administration to normocholesterolemic subjects in the morning and evening. *J Clin Pharmacol.* 1996; 36: 604-609.59.

34) Tse FL, Jaffe JM, Troendle A. Pharmacokinetics of fluvastatin after single and multiple doses in normal volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1992;32: 630-38.

35) Martin PD, Mitchell PD, Schneck DW. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMGCoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 54: 472–77.

36) Singhvi SM, Pan HY, Morrison RA, Willard DA. Disposition of pravastatin sodium, a tissue-selective HMG-CoA reductase inhibitor, in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 1990; 29: 239–243.

37) Naoumova RP, Dunn S., Rallidis L. Prolonged inhibition of cholesterol synthesis explains the efficacy of atorvastatin. *J Lipid Res.* 1997; 38: 1496-1500.

38) Lennernas H. Clinical pharmacokinetics of atorvastatin. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42 1141-60.

- 39) Garnett WR. Interactions with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am J Health Syst Pharm.* 1995;52: 1639-45.
- 40) Salonen R, Nyyssonen K, Porkkala E, Rummukainen J, Belder R, Park J, Salonen JT. A Population-Based Primary Preventive Trial of the Effect of LDL Lowering on Atherosclerotic Progression in Carotid and Femoral Arteries Kuopio Atherosclerosis Prevention Study (KAPS) *Circulation.* 1995;92:1758-1764.
- 41) Crea F, Monaco C, Lanza GA, Maggi E, Ginnetti F, Cianflone D, Niccoli G, Cook T, Bellomo G, Kjekshus J. Inflammatory predictors of mortality in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Clin Cardiol.* 2002;25:461-466.
- 42) Egashira K, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Inou T, Takeshita A. Reduction in serum cholesterol with pravastatin improves endothelium-dependent coronary vasomotion in patients with hypercholesterolemia. *Circulation.* 1994;89:2519-2524.
- 43) Hsu I, Spinler SA, Johnson NE. Comparative evaluation of the safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitor monotherapy in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother.* 1995 Jul-Aug;29(7-8):743-59.
- 44) Reinoso RF, Sanchez NA, Garcia MJ, Prous JR: Clinical pharmacokinetics of statins. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2003, 25(10):457-481.
- 45) Schuster H, Barter PJ, Stender S, Cheung RC, Bonnet J, Morrell JM, Watkins C, Kallend D, Raza A; Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J.* 2004 Apr;147(4):705-1348.
- 46) Ridker PM; JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108:2292-7.
- 47) Blasetto JW, Stein EA, Brown WV, Chitra R, Raza A: Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in

hypercholesterolemic patients and in special population groups. *Am J Cardiol* 2003, 91(5A):3C-10C; discussion 10C.

48) McTaggart F, Buckett L, Davidson R, Holdgate G, McCormick A, Schneck D et al: Preclinical and clinical pharmacology of Rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol* 2001, 87(5A):28B-32B.

49) Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, Hill SJ, Giles PB, Phillips PJ et al: Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers. *Clin Ther* 2003, 25(11):2822-2835.

50) Cressman MD, Hoogwerf BJ, Moodie DS, Olin JW, Weinstein CE. HMG-CoA reductase inhibitors: a new approach to the management of hypercholesterolemia. *Cleve Clin J Med* 1988;55: 93-100.

51) Angulo P: Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002, 346(16):1221-1231.

52) Shepherd J, Vidt DG, Miller E, Harris S, Blasetto J. Safety of rosuvastatin: update on 16,876 rosuvastatin-treated patients in a multinational clinical trial program. *Cardiology*,107,433-43, 2007.

53) Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med* 2003;163:553-64.

54) Staffa JA, Chang j, Gren L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med*, 346,539-40, 2002.

55) Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Downton M, Franklin FA et al: Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991, 151(1):43-49.

56) Kelly P, Vasu S, Gelota M. CoQ10 improves myopathic pain in statin treated patients. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(3): 1-7.

57) Koumis T, Nathan JP, Rosenberg JM, Cicero LA. Strategies for the

prevention and treatment of statin-induced myopathy: is there a role for CoQ10 supplementation? *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 515-9.

58) Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when co-administered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol*, 94,1140-6, 2004.

59) Bradley W.G, Daroff R.B. *Neurology in Clinical Practice*. (Fourth Edition), Disorders of peripheral nerves, Chapter 82, S:2299-2401, 2004.

60) Martyn CN, Hughes RAC. Epidemiology of peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 310–18.

61) John D England, Arthur K Asbury. Peripheral neuropathy. *Review Lancet*. 2004 Jun 26;363(9427):2151-61.

62) 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.

63) 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.

64) Albers JW. Clinical neurophysiology of generalized polyneuropathy. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10: 149–66.

65) Peripheral Nerve Society. Diabetic polyneuropathy in controlled clinical trials: consensus report of the Peripheral Nerve Society. *Ann Neurol* 1995; 38: 478–82.

66) 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.

67) Bradley W.G, Daroff R.B. *Neurology in Clinical Practice*. (Fourth Edition), Disorders of peripheral nerves, Chapter 82, S:2299-2401, 2004.

68) Adams RD, Victor M, Ropper AH: *Principles of Neurology*. Sekizinci baskı (McGraw Hill, New York), Periferik Sinir Hastalıkları S:1110-1178, 2006

- 69) Katz N, Simmons BP. Carpel tunnel syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 1807–12.
- 70) Bouchard C, Lacroix C, Plante V, et al. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 1999; 52: 498–503.
- 71) Busby M, Donaghy M. Chronic dysimmune neuropathy: a classification based upon the clinical features of 102 patients. *J Neurol* 2003; 250: 714–24.
- 72) 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.
- 73) Saperstein DS, Katz JS, Amato AA, Barohn RJ. Clinical spectrum of chronic acquired demyelinating polyneuropathies. *Muscle Nerve* 2001; 24: 311–24. Review.
- 74) Parry GJ, Clarke S. Pure motor neuropathy with multifocal conduction block masquerading as motor neuron disease. *Muscle Nerve* 1988; 11: 103–09.59.
- 75) Beydoun SR. Multifocal motor neuropathy with conduction block misdiagnosed as multiple entrapment neuropathies. *Muscle Nerve* 1998; 21: 813–15.
- 76) 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.
- 77) 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.
- 78) Jann S, Beretta S, Bramerio M, Defanti CA. Prospective follow-up study of chronic polyneuropathy of undetermined cause. *Muscle Nerve* 2001;24:1197–1201.

- 79) 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.
- 80) Wolfe GI, Baker NS, Amato AA, et al. Chronic cryptogenic sensory polyneuropathy: clinical and laboratory characteristics. *Arch Neurol* 1999;56:540–547.
- 81) 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.
- 82) 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.
- 83) 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.
- 84) Verghese 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.
- 85) Ertekin. Sentral ve Periferik EMG: Anatomi-Fizyoloji-Klinik (Meta Basım, İzmir). 2006.
- 86) Bosch EP, Smith BE. Disorders of peripheral nerves. İçinde: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J (Eds). *Neurology in Clinical Practice*. 4. Baskı. Philadelphia: Butterworth Heinemann, 2004: 2299-2402.
- 87) 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.

88) Kelly JJ Jr, Kyle RA, Miles JM, Dyck PJ. Osteosclerotic myeloma and peripheral neuropathy. Neurology. 1983 Feb;33(2):202-10.

89) Robinson LR. Role of neurophysiological evaluation in diagnosis. J Am Acad Ortop Surg 2000;8(3):190-9.

90) Asbury AK. Standardized measures in diabetic neuropathy. Diabetes Care. 1995;18(1):59-82.

91) Ertekin C. Santral ve periferik EMG. İzmir: META Basım Matbaacılık, 2006: 1-153.

92) Oh SJ: Clinical Electromyography: Anatomical Guide for Common Nerve Conduction Studies.(Third Edition) 2003. (Baltimore, Williams & Wilkins), Chapter 5, S: 54-78.

93) Chong PH, Boskovich A, Stevkovic N, Bartt RE. Statin-associated peripheral neuropathy: review of the literature. Pharmacotherapy 2004;24(9):1194-203.

94) Weimer LH. Medication-induced peripheral neuropathy. Curr Neurol Neurosci Rep 2003;3(86):92.

95) Vinik AI, Erbas T, Park TS, Stansberry KB, Scanelli JA, Pittenger GL. Dermal neurovascular dysfunction in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2001; 24: 1468-1475.

96) Otruba P, Kanovsky P, Hlustik P. Treatment with statins and peripheral neuropathy: results of 36-months a prospective clinical and neurophysiological follow-up. Neuro Endocrinol Lett. 2011;32(5):688-90.

97) Brenton West, Cylie M. Williams, Elise Jilbert, Alicia M. James, and Terry P. Haines. Statin use and peripheral sensory perception: A pilot study. June 2014, Vol. 31, No. 2, Pages 57-61 (doi:10.3109/08990220.2013.840281).