



CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Nöroloji Anabilim Dalı

**D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ OLAN OLGULARDA PERİFERİK SİNİR
ETKİLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Bilge OKTAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hatice MAVİOĞLU

Manisa - 2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, bu süreçte kişisel gelişimimde ve hekimlik nosyonumun oluşmasında önemli katkılar sağlayan çok değerli hocalarım Prof. Dr. Deniz Selçuki, Prof. Dr. Hatice Mavioğlu ve Prof. Dr. Hikmet Yılmaz'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresinde deneyimlerini bizimle paylaşan, bilimsel ve manevi açıdan bize destek olan, tıbbi bilgisi ve nezaketi ile örnek olan değerli hocam Yard. Doç. Dr. Ayşın Kısabay'a teşekkürlerimi sunarım.

Hasta grubuna uygulanan elektrofizyolojik tetkikler sırasında destek, sabır ve yardımını eksik etmeyen EMG teknisyeni Figen Pehlivan Demirel'e teşekkürlerimi sunarım.

Kliniğimizde birlikte çalıştığım destek ve dostluklarını hep yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, kliniğimiz teknisyen ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Hayat boyu yanımda olmalarını dilediğim güzel aileme, sabrı, ilgisi ve sonsuz sevgisi ile beni her zaman destekleyen eşim Dr. Mehmet Ası Oktan'a, bu serüvende aramıza katılması ile hayata daha anlamlı bakmamı sağlayan canım oğlum Çınar'a fedakarlığı için teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bilge OKTAN

Manisa-2015

KISALTMALAR

A	Amplitüd
BKAP	Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli
CBÜ	Celal Bayar Üniversitesi
CBP	Kalsiyum Bağlayıcı Protein
DL	Distal Latans
EMG	Elektromiyografi
ENMG	Elektronöromiyografi
MÜP	Motor Ünit Potansiyel
MS	Multiple Skleroz
PNP	Polinöropati
SDY	Sempatik Deri Yanıtları
SNAP	Duysal Sinir Aksiyon Potansiyeli
VAS	Visüel Analog Skala

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	i
Kısaltmalar	ii
Tablo Dizini	v
Şekil Dizini	vi
1. Giriş ve Amaç	1
2. D Vitamini ve Metabolizması	3
2.1. D Vitamininin Nörolojik Hastalıklarla İlişkisi	5
3. Periferik Sinir Sistemi, Nöropatiler ve D Vitamini	8
3.1. Nöropati Nedenleri	13
3.2. Periferik Nöropatilerde Tanı Yöntemleri	14
3.2.1. Elektronöromiyografi (ENMG)	15
3.3. D Vitamini Periferik Nöropati İlişkisine Yönelik Çalışmalar	21
4. Araştırma Grubu ve Yöntem	23
4.1. Araştırma Grubu	24
4.2. Yöntem	24
4.2.1. Ayrıntılı Nörolojik Muayene	24
4.2.2. Kan Tetkikleri	24
4.2.3. Elektrofizyolojik Tetkikler	25
5. Veri Analizi	34
6. Bulgular	35
6.1. Çalışma olgularının demografik özellikleri	35
6.2. Gruplara ait klinik özellikler ve D vitamini düzeyleri	35

6.3.Gruplara ait elektrofizyolojik bulgular	36
7. Tartışma ve Sonuç	42
8. Özet	46
9. Abstract.....	48
10.Kaynakça	50

TABLO DİZİNİ

Sayfa No.

Tablo 1:	Periferik Sinir Sınıflaması.....	10
Tablo 2:	PeriferikNöropati Semptom ve Bulguları	12
Tablo 3:	Polinöropati Nedenleri.....	13
Tablo 4:	PNP Tanısı için Elektrofizyolojik Kriterler	18
Tablo 5:	Demiyelinizan ve Aksonal Dejenerasyon Kriterleri.....	19
Tablo 6:	Gruplara ait Demografik Özellikler	35
Tablo 7:	Gruplara ait D Vitamin Düzeyleri.....	35
Tablo 8:	Median ve Ulnar Duysal Sinirlere ait Elektrofizyolojik Değerler ..	38
Tablo 9:	Median ve Ulnar Motor Sinirlere ait Elektrofizyolojik Değerler ...	39
Tablo 10:	Fibuler,PosteriorTibial ve Sural Sinirlere aitElektrofizyolojik Değerler	40
Tablo 11:	Sempatik Deri Yanıtlarına ait Elektrofizyolojik Değerler	41

ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa No.
Şekil 1: D Vitamini sentezi	4
Şekil 2: Median Sinir Duysal İletimi.....	26
Şekil 3: Ulnar Sinir Duysal İletimi	27
Şekil 4: Sural Sinir Duysal İletimi	28
Şekil 5: Median Sinir Motor İletimi.....	29
Şekil 6: Ulnar Sinir Motor İletimi.....	30
Şekil 7: PosteriorTibial Sinir Motor İletimi.....	31
Şekil 8: Peroneal Sinir Motor İletimi	32
Şekil 9: Sempatik Deri Yanıtlarının Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi	33

1. Giriş Ve Amaç

D vitamini terimi, morötesi ışığın etkisi ile belirli provitaminlerden oluşan, birbiri ile yakın ilişkili bir sterol grubunu kapsamaktadır. Kolekalsiferol olarak da adlandırılan D3 vitamini memelilerin derisinde güneş ışığı etkisi ile 7-dehidrokolesterolden oluşturulur. Aktif D vitamini barsaklardan kalsiyum emilimini sağlarken, renal kalsiyum ve fosfor atılımının azaltarak, kemik metabolizması üzerinde düzenleyici rol oynamaktadır. D vitamin yetersizliği kemik yatağında bozulmuş kalsifikasyona neden olarak çocuklarda raşitizm, erişkinlerde ise osteomalaziye neden olmaktadır.

D vitaminin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerindeki klasik etkilerinin yanısıra, nöromuskuler iletim, otoimmünite, kardiyovaskuler sistem, tip 1 ve tip 2 diyabet, kanser gelişimi, nörokognitif fonksiyonlar, infertilite gibi birçok sistem ve hastalık gelişimi üzerine etkileri bulunmaktadır¹.

Son dönemlerde D vitaminin klasik olmayan nöroprotektif ve nörotrofik etkilerine yönelik çalışmalar yapılmaktadır . D vitamini reseptörleri, periferik ve santral sinir sisteminde bulunmaktadır. Ratlarda yapılan bir çalışmada D vitaminin sinir hücresi büyüme faktör sentezini ve kalsiyum bağlayıcı protein sentezini arttırdığı, nörotransmitter sentezini düzenlediği ve sinir hücresinde detoksifikasyonu sağlayarak santral ve periferik sinir sisteminde olumlu etkiler oluşturduğu izlenmiştir²³.

Bazı nörolojik hastalıklarla D vitamini eksikliği arasında ilişki gösteren çalışmalar da vardır. Bunlardan en popülerimultipl skleroz (MS) hastalığıdır. Martinelli ve ark. nın yapmış oldukları bir çalışmada klinik izole sendrom tanılı 100 hasta ortalama 7 yıl izlenmiş, 25- OH D vitamin düzeyi eksiklik seviyesinde (10ng/ml den düşük) olan hastalarda MS gelişim riskinin 2.12 kat arttığı saptanmıştır⁴. Yapılan bir diğer çalışmada Mowry ve ark. çocukluk çağı başlangıçlı MS veya klinik izole sendrom tanılı 110 çocukta, vitamin D düzeylerinin 10ng/ml artışı ile relaps sıklığının %34 azaldığını bulmuştur

⁵.Garcion ve ark. tarafından yapılan deneysel araştırmada, in vitro ortamda ensefalomiyelit oluşturulan farelerde, D vitamini verilmesi ile enflamasyondan sorumlu yolakların baskılandığıve farelerde klinik olarak iyileşme olduğu gözlenmiřtir².

Alzheimer hastalığı fizyopatogenezinde disfonksiyone proteinlerin (amiloid β) birikimi rol oynamaktadır. Aktif D vitamini ise oksitadif strese ikincil gelişen hücre hasarını önleyerek intracellüler Ca homeostazını düzenler ve nörotrofik faktör üretimini arttırarak amiloid β birikimini engeller⁶⁷. Afzal ve arkadaşlarının yapmış olduğu, yaklaşık 10.000 kişinin dahil edildiği kohort çalışmada vitamin D düzeyleri 10ng/ml den düşük olan kişilerde genel populasyona göre alzheimer gelişim riski 1.25 kat yüksek saptanmıştır ⁸. 60 yaş üzeri olguların araştırmaya alındığı bir başka çalışmada, olgulara minimal test uygulanarak serum D vitamini seviyesi ile ilişki irdelenmiştir. Bilişsel fonksiyonlarda bozulma ile serum D vitamini seviyesi arasında ters korelasyon saptanmıştır ⁹.

Periferik sinir hastalıklarında D vitamini ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Bazı hasta gruplarında kalsiyum ve D vitamini takviyesi sonrasında sinir iletim hızlarında iyileşme saptayan araştırmalar bulunmaktadır. Bir çalışmada, hipoaktif derin tendon reflekslerine sahip olan hipoparatiroidi tanılı olguda ENMG de distal ileti latanslarında uzama, iletim hızlarında yavaşlama saptanmış, D vitamini ve kalsiyum replasmanı sonrasında bu değerlerde düzelme, iyileşme tespit edilmiştir ¹⁰.Dionisi ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir araştırmada distal sensorimotor nöropati gelişmiş hipoparatiroidi tanılı bir olguda 5 ay süreyle yalnız D vitamini replasmanı sonrası sinir iletim çalışmalarında iyileşme saptanmıřtır¹¹. Tip 2 diabetli hastalarda periferik nöropati gelişiminde D vitamini eksikliği bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır ¹². Diabetik ratlara D vitamini verilmesi sonrasında siyatik sinirde sinir büyüme faktörü seviyesi arttığı buna bağlı olarak da nörolojik defisitlerin azaldığı saptanmıřtır¹³. Yapılan hücre kültürü ve hayvan çalışmalarında D vitaminin çeşitli sinir büyüme faktörlerini ve nörotransmitter yapımını

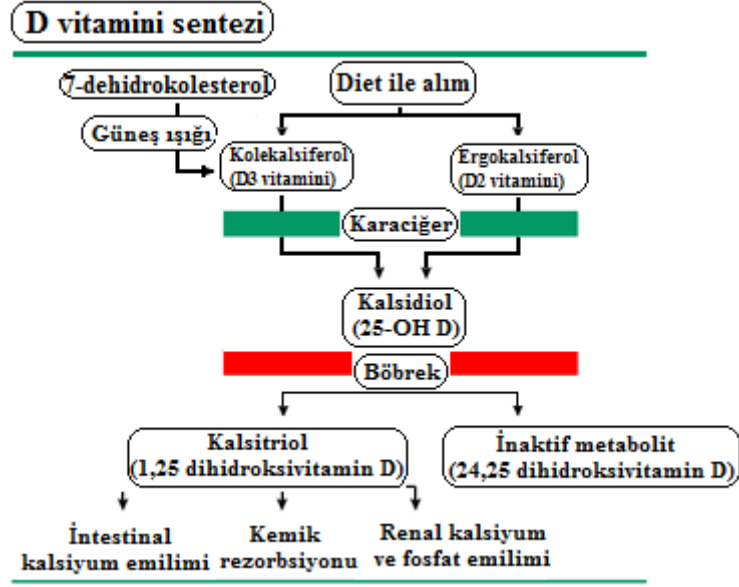
indükleyerek sinir hücrelerinin gelişiminde ve onarımında önemli rol oynadığı saptanmıştır. D vitamininin, sinir hasarı oluşturulmuş hayvan modelinde aksogenezisi, akson çapını ve fizyolojik olgunlaşmayı arttırarak wallerian dejenerasyonu sınırladığı gösterilmiştir ¹⁴.

Ülkemizin konumu nedeniyle güneşli gün sayısı oldukça fazla olmasına rağmen beslenme alışkanlıkları, giyinme ve sosyokültürel nedenlerden ötürü çeşitli hasta gruplarında yapılan çalışmalarda serum D vitamini düşüklüğü yaygın bulunmuştur. Hatun ve arkadaşlarının ülkemizde yapmış oldukları prevelans çalışmasında adelösan yaş grubundaki kızlarda D vitamini yetersizliği %43.8, eksikliği %21.3 oranında bulunmuştur¹⁵. İlerleyen yaş ile D vitamini eksikliği oranı daha da artış göstermektedir.

D vitamininin sinir sistemi ve hastalıkları ile ilişkisini gösteren verilere dayanarak, eksikliğine bağlı subklinik periferik sinir etkilenmesi olabilir mi sorusu aklımıza geldi. Toplumumuz, D vitamini yetersizliği ve eksikliği prevalansı yüksek olduğu için bunu araştırmak için uygun bir popülasyon olarak görünmektedir. Biz, bu hipotezden yola çıkarak çalışmada D vitamini eksikliği olan kişilerde periferik sinir fonksiyonlarını ölçmeyi ve periferiknöropativarlığını araştırmayı amaçladık.

2. D Vitamini Ve Metabolizması

D vitamini aktif metabolitleri ile vücutta hormon gibi etki gösteren yağda çözünen bir vitamindir. Başlıca iki formda bulunur. D2 vitamini gıdalardan alınır, D3 vitamini ise deride fotokimyasal olarak 7-dehidrokolesterolden sentezlenerek vücuttaki primer D vitamini kaynağını oluşturur. D3 ve D2 vitamini karaciğerde, dolaşımdaki başlıca form olan 25(OH)D'ye dönüştürülür. Son olarak böbreklerde bir kez daha hidrosillenerek aktif metaboliti olan 1,25(OH)2D halini alırlar (Şekil 1).



Şekil 1. D vitamini sentezi (Uptodate'den alınmıştır)

D vitamini reseptörleri vücutta çok sayıda organda yer almaktadır. D vitamininin etkileri klasik ve klasik olmayan etkiler olarak ikiye ayrılmaktadır. Klasik etkisi kalsiyum, fosfor homeostazı ve kemik metabolizması üzerinedir. D vitamini, kalsiyum-fosfor metabolizması ve kemiğin mineralizasyonu aşamasında önemli rol oynar. Son dönemde D vitamininin bilinen bu klasik etkilerinin yanında diğer organ ve sistem fonksiyonları üzerine olan etkileri de (kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi, neoplazik hastalıklar, bağışıklık sistemi ve glukozhomeostazı) ilgi ile incelenmektedir¹⁶.

Dünyada farklı toplumlarda D vitamini eksikliğine oldukça sık rastlanılmaktadır. Yapılan çalışmalarında D vitamini eksikliği prevalansı erişkin yaşta % 30-50 olarak saptanmıştır¹⁷. Serum 25-OH D vitamini düzeyinin < 10 ng/ml (25 nmol/l) olması D vitamini eksikliği olarak tanımlanırken, serum 25-OH D vitamini düzeyinin 10-20 ng/ml (25-50 nmol/l) arasında olması D vitamini yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Merkezi A.B.D'de yer alan The Institute of Medicine serum 25-OH D vitamini düzeyinin > 20 ng/ml (> 50 nmol/l) olmasını yeterli düzey olarak tanımlarken bazı araştırmacılar tarafından > 30-40 ng/ml (75-100 nmol/l) üstü değerler önerilmektedir^{18,19,20}. Güneş ışığına maruziyetin azalması, cilt

pigmentasyonu, diyetle yetersiz alım, sosyokültürel nedenler ve inançlar sebebiyle kapalı giyim alışkanlığı D vitamini eksikliği açısından risk faktörlerini oluşturmaktadır. Ülkemizde çeşitli hasta gruplarında yapılan çalışmalarda serum D vitamini düşüklüğü yaygın bulunmuştur. Hatun ve arkadaşlarının ülkemizde yapmış oldukları prevelans çalışmasında adelösan yaş grubundaki kızlarda D vitamini yetersizliği %43.8, eksikliği %21.3 oranında bulunmuştur¹⁵. İlerleyen yaş ile D vitamini eksikliği oranı daha da artış göstermektedir.

Son epidemiyolojik çalışmalar düşük D vitamini düzeyleri ile kronik hastalıklar arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. 25-OH D vitamini düzeyi yetersiz bireylerde kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölüm, serebrovasküler olay, metabolik sendrom ve diyabet gelişim riskinde artış saptanmıştır¹⁸. Ginde ve arkadaşları tarafından yapılan, yaşlı populasyonun (≥65 yaş) başlangıç 25-OH D vitamini düzeylerine göre beş gruba sınıflandırıldığı prospektif kohort (NHANES III) çalışmada, hastalar ortalama 7,3 yıl izlenmişlerdir. Serum 25-OH D vitamini düzeyi 10 ng/ml altında olan grup ile serum 25-OH D vitamini 40 ng/ml ve üzeri değerlere sahip populasyon karşılaştırıldığında, 25-OH D vitamin düzeyi düşük olan grupta, kardiyovasküler hastalıklara ve tüm nedenlere bağlı ölüm çok daha sık izlenmiştir²¹. Yine Parker ve arkadaşları tarafından 1990-2009 yıllarında yapılmış 28 kesitsel, olgu kontrollü ve kohort çalışmaların metaanalizinde (99.745 hasta) yüksek serum 25-OH D vitamini düzeyleri ile diyabet gelişiminde % 55, kardiyovasküler hastalık gelişiminde % 33, metabolik sendrom gelişiminde % 51'lik düşüş tespit edilmiştir²².

2.1. D Vitaminin Nörolojik Hastalıklarla İlişkisi

D vitaminin sistemik hastalıklara paralel olarak nörolojik hastalıklarla da ilişkisi ortaya koyulmuştur. Pilz ve arkadaşları tarafından yapılan bir prospektif kohort çalışmada koroner anjio yapılan 3316 hasta, başlangıç serum 25-OH D vitamini düzeyleri bakılarak ortalama sekiz sene fatal serebrovasküler olay gelişimi açısından izlenmiştir. Başlangıç 25-OH D

vitamini düzeyi düşük olgularda fatal serebrovasküler (iskemik, hemorajik) olay geçirme riski anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ²³. Bir başka kesitsel araştırmada akut serebrovasküler olay geçirenlerde sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşük D vitamini düzeyleri saptanmıştır ²⁴.

Yapılan güncel araştırmalarda D vitamininin bilişsel ve kognitif fonksiyonlar ile de ilişkili olduğu gözlenmiştir ^{25,26,27}. Afzal ve arkadaşları tarafından yürütülen prospektif kohort çalışmaya 10.186 hasta dahil edilmiş, bazal serum D vitamini seviyeleri ölçülerek 30 yıl süre ile hastalar Alzheimer demans ve vasküler demans gelişimi açısından izlenmişlerdir. 30 yıllık izlem sonucunda 418 hastada Alzheimer, 92 hastada vasküler demans gelişmiştir. Serum D vitamini seviyesi eksiklik düzeyinde olan hastalarda Alzheimer demans gelişim riski 1.25 kat, vasküler demans gelişim riski 1.29 kat fazla saptanmıştır ⁸. 60 yaş ve üzeri 2004 hastanın dahil edildiği Choy-Lye Chei ve arkadaşları tarafından yapılan kesitsel çalışmada, hastaların serum D vitamini seviyeleri ölçülerek minimental test uygulanmış, bilişsel bozukluk ile serum D vitamini seviyesi arasında ters korelasyon saptanmıştır. Serum D vitamini en düşük grup ile en yüksek grup kıyaslandığında bilişsel bozukluk açısından 2 kat risk artışı saptanmıştır (OR: 2.15, CI: 1.05-4.41). Düşük serum D vitamini seviyeleri ile bilişsel fonksiyonlarda bozulma açısından güçlü bir ilişki tespit edilmiştir ⁹. Yine Etgen ve arkadaşları tarafından yapılan 5 kesitsel, 2 kohort çalışmanın dahil edildiği (7688 hasta) bir metaanaliz çalışmasında normal serum D vitamini seviyelerine kıyasla düşük serum D vitamini seviyesine sahip hastalarda bilişsel fonksiyonlarda bozulma açısından risk artışı saptanmıştır (OR: 2.39, CI: 1.91-3.0) ²⁸.

Amyotrofik lateral skleroz gibi nörodejeneratif hastalıklarda kalsiyum bağlayıcı proteinlerin (CBP) yokluğu erken ve ciddi nöronal hasarlanma ile korele bulunmuştur ²⁹. D vitamininin CBP sentezini indükleyerek nöronlarda kalsiyum homeostazı ve survival üzerinde olumlu etkisi olduğu düşünülmektedir. Dahası Alzheimer tanılı kişilerde de hipokampusta D

vitamini reseptörüne yanıtın azaldığı, azalmış CBP nedeniyle bozulmuş kalsiyum homeostazı rapor edilmiştir³⁰.

Bilindiği üzere multipl skleroz santral sinir sisteminde otoreaktif T lenfosit ve mononükleer hücre infiltrasyonunun neden olduğu oligodendrosit kaybı, aksonal dejenerasyon ve demiyelinizasyon ile seyreden kronik, inflamatuvar, nörodejeneratif bir hastalıktır. D vitaminin demiyelinizan süreçlerle de ilişkisini ortaya koyan çok sayıda deneysel ve epidemiyolojik araştırma bulunmaktadır. Ensefalomyelit modeli oluşturulmuş farelere aktif D vitamini verilmesi ile inflamasyondan sorumlu tutulan nitrik oksid sentaz aktivitesinde azalma ve klinik göstergelerde iyileşme izlenmiştir². Yine bir başka deneysel çalışmada yüksek D vitamini ile beslenen fareler ile diyetinde D vitamini olmayan farelerde ensefalomyelit modeli oluşturulmuş, yüksek D vitamini ile beslenen grupta ensefalomyelit gelişim insidansı daha düşük bulunmuştur³¹. D vitaminin santral sinir sisteminde antiinflamatuvar ve nöroprotektif etkilerini Th1 hücreleri ve proinflamatuvar sitokinlerin yapımını baskılayarak, alloreaktif T hücrelerini aktive eden dentritik hücrelerin diferansiasyonunu inhibe ederek, inflamasyondan sorumlu nitrik oksid sentaz sentezini inhibe ederek göstermektedir¹⁴. D vitamininin demiyelinizan süreçlerle olan ilişkisini ortaya koyan epidemiyolojik çalışmalara örnek verecek olursak, Freedman ve arkadaşları tarafından yapılan, ABD'de 24 eyalette, 1984-1995 yılları arasında yaşamını yitiren hastaların tarandığı retrospektif olgu-kontrollü çalışmada, multipl skleroz ilişkili mortalite ile güneş ışığına maruziyet arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Mesleki ya da ikamet ettiği lokalizasyon baz alınarak güneş ışığına maruziyetin kategorize edildiği olgularda, açık alanda çalışanlar ve güneş ışığını iyi alan bölgelerde ikamet edenlerde multipl skleroz ilişkili mortalite en düşük izlenmiştir (OR: 0.24, CI:0.15-0.38)³². Diyetel D vitamini alımının multipl skleroz gelişimine etkisini değerlendiren bir prospektif, kohort çalışmada yaklaşık 190.000 kadın, 1980-2001 yılları arasında takip edilmiş, izlem süresince 172 hastada multipl skleroz gelişmiştir. Diyet ile en yüksek miktarda D vitamini alan grup ile diyetinde D vitamini içeriği en düşük olan grup kıyaslandığında multipl

skleroz gelişimi açısından rölatif risk 0.67 saptanmıştır (CI: 0.40-1.12 p=0.03). Yine aynı çalışmada diyet haricinde D vitamini desteği yapılan hasta grubunda da multipl skleroz gelişim riski daha düşük saptanmıştır (OR: 0.59 CI = 0.38- 0.91; p = 0.006). D vitamininin multipl skleroz gelişimi açısından koruyucu olabileceği düşünülmektedir ³³. Yine Munger ve arkadaşları tarafından yürütülen bir başka prospektif olgu kontrollü araştırmada, 1992-2004 yılları arasında yedi milyon ordu personelinin sağlık kayıtları incelenerek elde olunan veriler doğrultusunda 257 olguda multipl skleroz geliştiği tespit edilmiştir. Beyaz ırkta serum 25-OH D vitamini düzeyinde her 20ng/ml artışın multipl skleroz gelişim riskini % 41 azalttığı saptanmıştır (OR: 0.59 CI: 0.36-0.97) ³⁴.

D vitamininin periferik sinir sistemi ile ilişkisinden aşağıdaki bölümde bahsedilecektir.

3. Periferik Sinir Sistemi, Nöropatiler ve D Vitamini

Periferik sinir sistemi kısaca merkezi sinir sistemi dışında kalan sinir sistemi bölümü olarak tanımlanabilir. Yapısal ve işlevsel olarak merkezi sinir sistemi ile devamlılık gösteren periferik sinir sisteminin büyük bölümü sinir liflerinden oluşur. Periferik sinir sisteminde genellikle bir akson, çevresindeki schwann hücreleri ile birlikte sinir lifi olarak anılır. Periferik sinir, sinir lifi demetlerinin ortak bir bağ dokusu kılıfla sarılması ile şekillenir. Buna epineurium denir. Epineurium geniş bir örtüdür, içinde vas nervorumları taşır. Her bir sinir fasikulusu bir perineurium ile sarılmıştır. Perineurium fibroblastik kökenlidir, fasikulusların içi ve dışı arasında bir difüzyon bariyeri olarak görev yapar. Endoneurium, tek sinir lifleri arasında bulunan endonöral boşluk gibi kabul edilir. Periferik sinirler duysal, motor ve otonomik sinir liflerini içerirler. Omurilik ön boynuzunda yerleşmiş ikinci motor nöronların aksonları ön kökten omuriliği terk ederler ve periferik motor sinir liflerini oluştururlar. Hücre gövdeleri omuriliğin dışında intervertebral foramende yerleşen arka kök

gangliyonunun içinde olan duysal aksonlar ve/veya sempatik ganglionların myelinsiz aksonları da duysal ve otonomik sinir liflerini oluştururlar.

Periferik sinir lifleri kalınlık ve ileti özelliklerine göre A, B ve C lifleri olmak üzere üç gruba ayrılır. Kalın myelinli lifler (A-alfa, A-beta), orta myelinli lifler (A-gamma), küçük myelinli lifler (A-delta) ve myelinsiz lifler (C lifleri) bulunmaktadır. (tablo-1 periferik sinir sınıflaması). Tüm kalın lifler myelinlidir ve iletim hızları yüksektir. Myelin kılıf, sürekli iletim dışında saltatorik iletime neden olarak iletim hızını daha da artırır. A beta lifleri miyelinli, kalın, hızlı iletimli liflerdir. Zararlı olmayan uyarıyı iletirler ve düşük mekanik uyarılara hassastırlar. A delta lifleri ince miyelinli, orta iletim hızına sahip ve orta kalınlıktadırlar. Zararlı ve zararlı olmayan uyarıyı iletirler. Mekanik uyarının yanında ısıya karşıda hassastırlar, 45-57 derecedeki ısıya cevap verirler. Ani keskin ağrıdan sorumludurlar, mekanotermal nosiseptör adını alırlar. A-delta liflerinin kutanöz ve derin yapılardan kaynaklanan pregangliyonik sempatik ve kolinerjik fonksiyonları da vardır. C lifleri miyelinsiz, ince, yavaş iletim hızına sahiptir. Zararlı uyarıları iletirler, hem mekanik –termik, hem de kimyasal uyarıya hassastırlar. C lifleri bu yüzden polimodal reseptörler olarak tanımlanmaktadır. Bu nosiseptörlerin tekrarlayan uyarıya duyarlılıkları artmaktadır, yani sensitizasyona uğramaktadırlar. A delta ve C lifleri nosiseptif nöronlardır. C-liflerinin ayrıca postgangliyonik otonom fonksiyonları mevcuttur.^{35, 36}

Tablo- 1 Periferik Sinir Sınıflaması ³⁷

	İSİM	ALT TİP	BOYUT	İLETİM HIZI	ALTERNATİF SINIFLAMA	DUYSAL RESEPTOR
MYELİNLİ SOMATİK AFFERENT/EFFERENT						
Kutanöz afferent	A	B	6-12 µm	35-75 m/s	A	Meisner, Pacinian, Ruffini, kıl kökü reseptörü, Merkel
		Δ	1-5 µm	5-30 m/s		Mekanik ve termal nosiseptörler
Kas afferenti	A	A	12-21 µm	80-120 m/s	I	Kas içiği, golgi tendon organı
		B	6-12 µm	35-75 m/s	II	Eklem mekanoreseptör
		Δ	1-5 µm	5-30 m/s	III	Mekanik ve termal nosiseptörler
Kas efferenti (Ön boynuz alfa ve gama motor nöron)	A		6-12 µm	35-75 m/s		
MYELİNLİ OTONOM EFFERENT						
Pregangliyonik efferent	B		3 µm	3-15 m/s		
MYELİNSİZ SOMATİK/OTONOM AFFERENT/EFFERENT						
Postgangliyonik efferent	C		0.2-1.5 µm	1-2 m/s	IV	Termal, mekanik ve polimodal nosiseptörler
Otonomik afferent						
Somatik afferent						

Periferik nöropatiler, periferik motor, duyu ve otonomik sinirlerin yapı veya fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan sık görülen nörolojik problemlerdir. Nöropatilerin sebepleri ve klinik yansımaları çok çeşitlilik göstermektedir. Nöropatiye yol açan nedenlerin çok çeşitliliğine karşın, periferik sinirlerin bu tehditlere karşı geliştirdikleri reaksiyonlar sınırlıdır. Bu patolojik süreçler temel olarak dört kategoride incelenebilir.

- 1) Aksonal kesintiye bağlı olarak wallerian dejenerasyon
- 2) Aksonal dejenerasyon veya aksonopati
- 3) Nöronopati
- 4) Segmental demiyelinizasyon

Wallerian dejenerasyon periferik sinir aksonunun herhangi bir nedenle (travma, iskemi, uzamış bası) hasarlanması ve bütünlüğünün bozulması sonucu oluşan zararlanmadır. Aksonun kesintiye uğradığı yerin distalinde akson ve çevresindeki miyelin kılıfı dejenere olur proksimalinde kalan kısmı ve periferik sinir hücre gövdesi sağlam kalır. Aksonal dejenerasyonda periferik sinir hücre gövdesinin veya aksonunun hasarı söz konusudur. Nedeni çoğunlukla metabolik veya toksiktir. Nöronopati sinir hücre gövdesinin, tüm periferik ve santral aksonal yapılarının dejenerasyonu ile sonuçlanan primer kaybı veya yıkımı olarak tanımlanmıştır. Segmental demiyelinizasyonda ise miyelinli sinir liflerinde periferik sinir aksonunda bir hasar olmaksızın etrafında schwann hücresinde ve veya miyelin kılıfında hasar söz konusudur. Miyelin yenilenebilir bir yapıdır. Bu sebeple nedeni ortadan kalktığında demiyelinizasyon tümüyle geri dönüşü olan bir süreçtir.³⁸

Periferik sinir nöropatileri karşımıza mononöropati, multipl nöropati veya polinöropati (PNP) olarak çıkabilir. Mononöropati; tek bir sinirin fokal olarak etkilenmesi ve buna bağlı olarak sınırlı alandaki bir süreci tanımlar. Multipl mononöropati veya mononöropati multipleks anatomik olarak ilişkisiz birden fazla periferik sinirineş zamanlı veya birbiri ardına hasara uğramasıdır. PNP, periferik sinirlerin aynı nedene ve fizyopatolojik süreçlere bağlı olarak hep birlikte, yaygın şekilde hasarlanması ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. Klinik, genellikle distale doğru giderek artan simetrik duyu ve motor defisit ve zayıflamış distal reflekslerle karakterizedir. Bazı PNP'ler proksimal ağırlıklı tutulum gösterebilirler. PNP'de motor belirtilerin, duysal belirtilerin ya da otonom sinir sistemi bulgularının egemen olması ayırıcı tanı açısından ipucu vermektedir.³⁹

Nöropatik hastalıklar klinikte 3 ana semptom şeması halinde karşımıza çıkmaktadır; motor, duysal ve otonomik. Kas krampları,fasikülasyonlar, myokimi veya tremor motor sinirlerlerdeki fonksiyon kaybının pozitif göstergeleridir. Kas zayıflığı – güçsüzlükleri ise negatif motor belirtileridir. Pozitif duysal semptomlara yanma, karıncalanma, gerilme, üşüme, acıma gibi yakınmalar örnek gösterilebilir. Negatif duysal belirti olarak hipoestezi, anestezi saptanır. Otonomik fonksiyon bozukluklarına bağlı semptomlar; ortostatik baş hipotansiyon,senkop,azalmış/artmış terleme,mesane-kolon-seksüel fonksiyon bozukluğu olarak sıralanabilir. Hastaların semptomları, bulguların dağılım türü ve paterni, sinir iletimi testlerindeki anormal bulguların özellikleri altta yatan patolojik değişiklikler hakkında fikir verir.^{40,41}

Tablo 2. PeriferikNöropati Semptom ve Bulguları⁴²

Motor Lifler	Duysal Lifler	Otonomik Lifler
Refleks kaybı	Ağrı ve ısı duyusu kaybı	Kalp hızı
Güçsüzlük	Yanıcı ağrı	anormalliği
Kramp fasikülasyon	Hiperestezisi	Postural
Kaslarda erime	Parestezi	hipotansiyon
Sinir ileti hızı	Ayak ülserleri	Anormal terleme
yavaşlaması	Visseral ağrı kaybı	İmpotans
	Vibrasyon duyusu kaybı	Retrograd
	Propriosepsiyon duyusu kaybı	ejakülasyon
		Gastroparezi
		Nöropatikdiare

3.1. Nöropati nedenleri:

Nöropatilerin sık görülen nedenleri; tuzak sendromları, diyabet ve diğer sistemik metabolik hastalıklar, kalıtsal bozukluklar, inflamatuvar demiyelinizan, iskemik ve paraneoplastik durumlar, bazı moleküllerin eksikliği, enfeksiyonlar ve toksinler olarak sayılabilir. PNP nedenleri tablo 3 de gösterilmiştir.

Tablo 3. Polinöropati Nedenleri⁴³

I. EDİNSEL
Metabolik bozukluklar
Diyabetes mellitus
Böbrek hastalığına bağlı nöropatiler
Vitamin yetersizlikleri
İmmün bozukluğa bağlı
Guillain-Barré sendromu (GBS)
Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP) ve varyantları
Vaskülit
Monoklonal antikörlerle birlikte nöropati
Pleksitler (servikal ve lumbosakral)
Multifokal motor nöropati
İnfeksiyona bağlı
Herpes zoster
Lepra, Lyme, HIV ve sarkoidozla ilişkili
Kanser ve lenfoproliferatif hastalıklarla ilişkili
Lenfoma, miyeloma ve kanserle ilişkili
Paraneoplastik subakut duyusal nöronopati
Primer amiloidoz
İlaçlar veya toksinler
Kemoterapiye bağlı
Diğer ilaçlar

Ağır metaller ve endüstriyel toksinler
Mekanik/kompresif
Radikülopati
Mononöropati
Etyolojisi bilinmeyen
Kriptojenik duyuşal ve duyuşal-motor nöropati
Amiyotrofik lateral skleroz
II. HEREDİTER
Herediter motor-duyuşal nöropati (Charcot-Marie-Tooth hastalığı)
Herediter basınca duyarlılık nöropatisi
Ailesel brakial pleksopati
Ailesel amiloidoz
Porfiri
Diğer nadir periferik nöropatiler (Fabry hastalığı, metakromatik lökodistrofi, adrenolökodistrofi, Refsum hastalığı vb.)
Motor nöron hastalığı
Spinal müsküler atrofi
Ailesel amiyotrofik lateral skleroz.
X-e bağlı bulbospinal müsküler atrofi

3.2. Periferik Nöropatilerde Tanı Yöntemleri:

Periferik nöropati düşünölen hastaların fizik incelemesinde dikkat edilmesi gereken ilk basamak hastalığın anatomik paternini ve lokalizasyonunu ortaya koyarak, motor- duyu ve otonomik sinir bozukluklarını ayırt etmektir. Sinir iletim incelemeleri ve iğne EMG'si polinöropatilerin tanısında vazgeçilmeyecek bir yere sahiptir. Elektrodiagnostik çalışmalar uygun klinik durumlarda ve dikkatle uygulandığında; nöropati varlığının doğrulanması, fokal sinir lezyonlarının yerlerinin titiz bir şekilde belirlenmesi ve altta yatan sinir patolojisinin özellikleri hakkında ipucu vermesindenleriyle değerlendirmede önemli bir rolü vardır. Bu testler yardımı ile aksonal ve

demyelinizan nöropatiler arasında ayırım yapmak ve böylece ayırıcı tanı listesini önemli ölçüde daraltmak mümkün olur. Bir diğer tanı yöntemiince lifleri değerlendirmek için deri biopsisidir.

3.2.1. Elektronöromyografi (ENMG)

Periferik nöropatilerin gösterilmesi ve ayırıcı tanısında ENMG altın standarttır. Sinirlerin distal, proksimal ve segmental iletim hızları, aksiyon potansiyel amplitüdüleri ve iğne EMG ile denervasyon potansiyellerinin varlığı ve motor ünit potansiyelleri (MÜP) değerlendirilir. Sinir iletim incelemeleri, önplanda kalın myelinli sinirlerin işlevine dayandığından ince lif nöropatilerinde sıklıkla normal bulunur. Büyük çaplı lifler, küçük çaplı liflere göre daha kolay uyarılma eşiğine sahiptirler⁴⁴. Duysal iletim çalışmalarıyla A-beta lifleri değerlendirilir. Küçük çaplı nosiseptif liflerin bu şekilde incelenmesi mümkün değildir. Duysal sinir çalışmalarında temel yöntem, siniri uyardıktan sonra, proksimal ya da distal bir noktadan akson üzerinde oluşan aksiyon potansiyelinin kaydedilmesi prensibine dayanır. Duysal sinir iletim çalışmalarında üst ekstremité için sıklıkla median, ulnar, radial sinirler, alt ekstremité için ise sural, fibüler sinirin duysal dalı, safen ve lateral femoral kutanöz sinir çalışmaları yapılır. Motor sinir iletim çalışmalarında temel yöntem, bir kası inerve eden motor siniri distalden ve proksimalden elektriksel olarak uyararak kastan yüzeyel elektrot aracılığıyla birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP)'ni kayıtlamaktır. BKAP'ın latansı, amplitüdü ve segment iletim hızı değerlendirilir⁴⁵.

Otonomik tutuluşu ve ince lif nöropatisini değerlendirmek için sempatik deri yanıtları (SDY) bakılabilir. SDY, dışardan gelen veya vücutta oluşan beklenmeyen bir uyarana cevap olarak deride oluşan geçici elektriksel potansiyel değişikliğinin kaydıdır. Polisinaptik bir reflekstir. Değişik kökenli afferent girdilerle aktive olur. Görsel, işitsel, taktil, termal somatosensoriyal ve viseral afferentler SDY'nın afferentlerini oluşturmaktadır. Afferent iletimde kalın lifler ön planda yer almaktadır. Efferentleri ince miyelinli ve miyelinsiz C lifleri oluşturmaktadır. Avuç içi ve ayak tabanı derisinde ani, kalıcı olmayan

uyaranla ortaya çıkan elektrik potansiyel kaydedilir. Genel olarak SDY'nın elde edilip edilmemesi değerlendirilir⁴⁶. Yanıtın latansı ve amplitüdünün değerlendirilmesini önerenler de vardır. Dezavantajları, duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması; kolayca habitüe olması, (latans ve amplitüd değerlerinin analizi sık değişkenlik gözlenmesi) ve potansiyelin yaş, cinsiyet, derisi, mental stres ile değişebilmesidir⁴⁷.

Aksonal dejenerasyon: periferik sinirlerin iskemi, toksik yada metabolik ajanların etkilemesi sonucu akson hasarı olarak tanımlanabilir. Bu patolojik süreç değişik çaplardaki aksonları ayrı ayrı, gruplar halinde yada selektif olarak tutabilir. Geniş çaplı aksonlar tutulursa duyu yitimleri ve kas paralizileri ortaya çıkar. Küçük çaplı A-delta ve C lifleri tutulmuşsa ağrılı PNP ortaya çıkabilir⁴⁸. Aksonal PNP' de miyelinli sinir liflerinde miyelin kılıfı korunur. Ancak uzun süren ve progresif seyirli aksonal PNP' lerde sekonder demyelinizasyon meydana gelebilir. Aksonal PNP' de aksoplazmik transportun bozulması ile ilk önce distalde tutulum görülür ve giderek sentripedal yönde ilerler. Bu durum 'Dying Back Neuropathy' olarak tanımlanır. Aksonal PNP' lerde sinir iletim hızları normal veya hafif yavaş, duysal ve bileşik kas aksiyon potansiyeli amplitüdüleri düşüktür⁴⁹. İğne EMG de akut dönemde maksimal kasıda interferans alınmaz. Kas liflerinin aksondan yoksun kalmaları denerve kas lifi sayısını arttırır, spontan denervasyon aktivitesi görülür. Kronik dönemde geniş süreli, polifazik nörojenik MÜP ler gözlenir⁵⁰. Aksonal dejenerasyonla giden PNP tanı kriterleri tablo 4'de ve aksonal tutulum kriterleri tablo 5'de özetlenmiştir.

Segmental demyelinizasyon: Demyelinizan PNP' lerde ise distal ve segmental sinir iletim hızları belirgin derecede yavaşlamıştır. Demyelinizan PNP'nin en önemli elektrofizyolojik özellikleri; sinirde normalin %30-40 oranında iletim yavaşlaması, distal motor ve duysal latansların uzaması, F yanıt latanslarının uzaması, iletim bloklarının görülmesidir⁴⁷. Yine sinir iletim incelemeleri herediter ve edinsel demyelinizan PNP'lerin birbirinden ayrılmasında da yardımcı olur. Herediter PNP' lerde sinir iletimlerinde

homojen bir yavaşlama izlenirken,edinsel demyelinizan PNP lerde sinir iletim hızları aynı ekstremite segmentindeki ve karşılıklı iki ekstremitenin aynı sinirleri arasında belirgin değişiklik gösterir. Segmental demyelinizasyon ile giden PNP tanı kriterleri tablo 4'de ve demyelinizasyon kriterleri tablo 5'de özetlenmiştir.

İğne EMG, kas içine iğne elektrodlarla girilerek, kasın istirahat ve kontraksiyon halinde elektriksel aktivitesinin kayıtlanma yöntemidir. Bir alfa motor nöronun inerve ettiği kas liflerinden iğne elektrodlarla elde edilen toplam elektriksel aktiviteye motor ünit potansiyel (MÜP) denir. Nöropatide denervasyon potansiyelleri,süresi genişlemiş, polifazik MÜP'ler görülür. Kasın maksimal kasılması sırasında oluşan interferansnöropatide oluşamaz.Aksonal hasar oluşmuş ve durmuşsa denervasyon görülmez⁴⁵.

Tablo 4. PNP Tanısı İçin Elektrofizyolojik Kriterler ⁵¹

Demiyelinizan polinöropati	Aksonal polinöropati	Mix polinöropati
2 sinirde kesin demiyelinizasyon veya 1 sinirde kesin, 2 sinirde muhtemel demiyelinizasyon veya 4 sinirde muhtemel demiyelinizasyon	2 duysal veya motor sinirde aksonal kayıp	2 sinirde kesin demiyelinizasyon veya 1 sinirde kesin, 2 sinirde muhtemel demiyelinizasyon veya 4 sinirde muhtemel demiyelinizasyon
İkiden fazla ekstremitede tutulum	İkiden fazla ekstremitede tutulum	2 duysal veya motor sinirde aksonal kayıp
	Demiyelinizan polinöropati kriterlerinin olmaması	Demiyelinizasyon ve aksonal kayıp farklı sinirlerde bulunmalı
		İkiden fazla ekstremitede tutulum

Tablo 5. Demyelinizasyon ve Aksonal dejenerasyon Kriterleri

- Demyelinizasyon
 - İletimler
 - Kesin Demyelinizasyon Kriterleri (ESTEEM)⁵¹
 - Duysal veya Motor iletim hızında → >5.5 SD ↓
(AL'den) VEYA
 - Distal motor latans ve F latansda → >8 SD ↑
(ÜL'den)
 - Olası Demyelinizasyon Kriterleri (ESTEEM)⁵¹
 - Duysal veya Motor iletim hızında → >4.5 SD ↓
(AL'den) VEYA
 - Distal motor latans ve F latansda → >6 SD ↑
(ÜL'den)
 - Distal BKAP süresi ve temporal dispersiyon
 - Distal BKAP süresinde ≥ (EFNS-PNS 2010)⁵²
 - 6msn ↑-median
 - 6.7 msn ↑-ulnar
 - 7.6 msn ↑- peroneal
 - 8.8 msn ↑- tib. Post.
 - Temporal dispersiyon ≥ %30 ↑ (EFNS-PNS 2005)⁵³
 - Motor İleti Bloğu
 - Amplitüdde veya BKAP süresinde > %20-%60 ↓
(EFNS-PNS 2005)
- Aksonal kayıp (ESTEEM)⁵¹
 - Distal stimülasyon ile SNAP-BKAP amplitüdünde
 - < 2,5 SD ↓
 - İletim N veya normale yakın (<2,5 SD ↓)

Periferik sinir biyopsileri oldukça az sayıdaki nöropati nedeninin tanısı için gereklidir. Sinir biyopsisinden bilgi verici sonuçlar alınabilmesi için standart parafin ve dondurulmuş kesitlerin yanında ışık ve elektron mikroskopi için plastik gömme preparatlar hazırlanması ve sinir lifi ayırma yöntemi kullanılabilen laboratuvar incelenmesi gerekmektedir. Periferik sinir biyopsilerinde distal sural alışılmış ve sık kullanılan bir örnekleme yeridir. Alternatif olarak superfisiyel peroneal sinirin kullanılması, aynı insizyon ile peroneus brevis kasına ulaşılarak kas biyopsisi yapılmasına da olanak sağlar. Periferik sinirle birlikte alınan kas örneği özellikle vaskülitlerin ortaya konulmasında yararlı olur⁵⁴.

Deri biyopsisi intraepidermal sinir liflerini incelemek amacıyla uygulanan bir tanı yöntemidir. Bu yöntemde alınan yaklaşık üç mm çapındaki punch biyopsiler basit ve ağrısızdır. Biyopsi materyalinde epidermis içindeki miyelinsiz aksonlar boyanarak konfokal mikroskop yardımı ile incelenir. Elektrofizyolojik incelemelerin normal saptandığı ince sinir liflerini tutan ağrılı distal PNP incelenmesi ve takibi için kullanılmaktadır⁵⁵.

Kantitatif duyuşal test bir cihaz yardımı ile hastaya sunulan vibrasyon, sıcak ve soğuk uyarılarına ilişkin duyum eşiklerinin çeşitli bilgisayar algoritmaları kullanılarak belirlenmesi ve sayısallaştırılmasını amaçlayan bir yöntemdir. Kalın miyelinli liflerin fonksiyonları vibrasyon tanıma eşiğı ile incelenirken, ince sinir lifleri soğuk sıcak tanıma eşikleri ile araştırılır⁵⁶.

Nöropatinin klinik paterni ve elektrodiagnostik çalışmalar uygun laboratuvar testlerin seçilmesi konusunda yönlendiricidir. Etyolojiye yönelik, tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 düzeyi, immunfiksasyon protein elektroforezi, kollagen doku testleri, hepatit belirteçleri, brusella, sifiliz gibi enfeksiyon ajanlarına yönelik tetkiklerin hepsi ya da bir kısmı periferik nöropatili hastalara yaptırılması gereken tetkiklerdir.

3.3. D Vitamini- Periferik Nöropati İlişkisine Yönelik Çalışmalar

D vitamininin kalsiyum-fosfor ve kemik metabolizması üzerindeki bilinen klasik etkilerinin yanı sıra D vitamini reseptörlerinin birçok farklı organda yer aldığı ve D vitamininin birçok sistem üzerinde düzenleyici rolü olduğu anlaşılmıştır. Farklı araştırmacılar deney hayvanlarının periferik ve merkezi sinir sisteminde D vitamini reseptörlerinin de var olduğunu göstermişlerdir^{57,58}. Yapılan çalışmalar D vitamininin nöroprotektif ve nörotrofik etkileri üzerinde yoğunlaşmıştır. D vitamininin periferik ve merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini immün sistemi düzenleyici sitokinler, sinir büyüme faktörü ve nörotransmitterler yolu ile yaptığı düşünülmektedir. Chabas ve arkadaşları tarafından yapılan bir deneysel araştırmada, periferik sinir hasarı oluşturulmuş rat modelinde ratların bir kısmına D vitamini verilerek 10 hafta süreyle izlenmiştir. D vitamini verilen ratlarda akson çapının ve aksogenezisin arttığı, sensöryal yanıtın iyileştiği, hızlı-yavaş fiber transformasyonunun indüklendiği tespit edilmiştir¹⁴. D vitamininin büyüme faktörleri ve nörotransmitter sentezini artırarak akson rejenerasyonunu kuvvetlendirdiği düşünülmektedir. Bir diğer çalışmada rat beyninden elde olunan astrosit örneklerine in vitro ortamda aktif D vitamini eklenmesi ile sinir büyüme faktörü sentezinin arttığı saptanmıştır⁵⁹. Yine Musiol ve arkadaşları tarafından yapılan in vitro araştırmada, fare fibroblastlarında ve hipokampüste aktif D vitamini verilerek sinir büyüme faktörü sentezinin artırılabilirdiği saptanmıştır⁶⁰. Buradan hareketle, D vitamininin birçok nöron grubu için önem arz eden sinir büyüme faktörü yolu ile nöroprotektif ve nörotrofik etkilerini ortaya koyduğu anlaşılmaktadır. Bu çalışmalar D vitamininin periferik sinir hasarında terapötik bir seçenek olabilmesi için umut vermektedir.

Günlük pratikte periferik nöropati gelişiminin en sık nedenlerinden biri de diabetir. Toplumda diabet sıklığının artışına paralel olarak diabete bağlı komplikasyonlardan periferik nöropatisıklığında da önemli derecede artış görülmektedir. Diabetik periferik nöropati, tip 2 diabetlilerin yarısından fazlasını etkileyerek yaşam kalitesinde belirgin derecede bozulmaya neden

olmaktadır. Polyol yolunun artmış aktivasyonu, glikolizasyon son ürünlerinin birikimi, oksidatif stres artışı, inflamatuvar değişiklikler ve nöral büyüme faktör eksikliği diabette gelişen periferiknöropatinin temelini oluşturmaktadır⁶¹. Hem diabeti hem de D vitamini eksikliği olan kişilerde ise diyabete bağlı polinöropati gelişiminin daha sık olduğu ve D vitamini eksikliğinin diyabetik polinöropati gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Periferik nöropatisiolan ya da olmayan diyabetli hastalarda D vitamini eksikliğinin araştırıldığı bir bilimsel araştırmada diyabetik periferik nöropatisi gelişmiş hasta grubunda D vitamini eksikliği çok daha sık tespit edilmiştir. Yine aynı çalışmada regresyon analizi ile periferik nöropatiye neden olan diğer etkenlerin dışlanması neticesinde D vitamini eksikliğinin periferik nöropati gelişimi açısından bağımsız, güçlü bir risk faktörü olduğu anlaşılmıştır (OR: 3.47 CI: 1.04-11.56 P = 0.043)¹². D vitamini eksikliğinin parasempatik sinir fonksiyonları üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir diğer çalışmada, diyabetli hastalarda derin inspiyumla R-R varyasyonu ölçülerek kardiyak otonomik fonksiyonlar değerlendirilmiştir. Çalışma neticesinde D vitamini eksikliğinin azalmış parasempatik fonksiyonlar ile ilişkili olduğu saptanmıştır. D vitamini takviyesinin kardiyak otonom fonksiyonlar üzerinde koruyucu rolü olabileceği düşünülmektedir⁶². Yine diyabetli olgularda serum D vitamini düzeyinin periferik nöropati ile ilişkisinin irdelendiği, Lvve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanaliz çalışmasında (1484 hasta) D vitamini eksikliğinin periferik polinöropati gelişiminde diabetten bağımsız bir risk faktörü olduğu anlaşılmıştır (OR: 2.68 CI: 1.67-4.30 p< 0.0001)⁶³. Ülkemizde Yozgat yöresinde Çelikköle ve arkadaşları tarafından yapılan tip2 diyabetli hastaların dahil edildiği bir başka araştırmada özellikle periferik nöropatisi gelişmiş diyabetli hasta grubundakontrol grubuna kıyasla çok daha düşük serum D vitamini seviyeleri saptanmıştır (p=0.032)⁶⁴.

Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar sonucunda elde olunan veriler doğrultusunda“D vitamini takviyesi periferik nöropati tedavisinde bir alternatif olabilir mi?” sorusu akla gelmektedir. Bu hipotezi araştırma konusu olarak ele alan bir deneysel araştırmada diyabetik ratlara D vitamini derivesi verilmesi ile

siyatik sinirde sinir büyüme faktörü sentezi arttırılmış ve nörotrofikdefisitler önlenebilmiştir⁶⁵.Lee ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka insan çalışmasında, nöropatik ağrı yakınması olan diabetli hastalarda D vitamini replasmanının ağrı düzeyi üzerindeki etkisi incelenmiştir.Yanma, karıncalanma, uyuşma ve zonklama yakınması olan, monofilaman testi ile azalmış dokunma duyusu tespit edilen 51 tip 2 diabetli hasta çalışmaya dahil edilmiş, hastaların ağrı düzeyi McGill ve VAS ağrı skalası ile değerlendirilmiştir. Hastaların hepsinde D vitamini düzeyi yetersiz düzeyde saptanmıştır (ort. D vit: 18ng/ml). Hastalara üç ay süre ile D vitamini takviyesi yapılmış, süre sonunda nöropatik ağrı düzeyi tekrar değerlendirilmiştir (ort. D vit: 30ng/ml). Süre sonunda VAS ağrı skalasında % 48.5, McGill ağrı skalasında %39.4 iyileşme saptanmıştır. Çalışmanın kör ve randomize bir çalışma olmaması araştırmanın bir handikapı olmasına rağmen, diğer tedavi modalitelerine kıyasla D vitamini takviyesinin ucuz, yan etkisinin minimal ve kemik sağlığı üzerindeki olumlu etkisi nöropatik ağrı yönetiminde önemli bir seçenek olabilmesi konusunda umut vaat etmektedir⁶⁶.

4. Araştırma Grubu Ve Yöntem

Araştırmamız olgu kontrollukesitsel bir araştırma olarak tasarlandı. Celal Bayar Üniversitesi Yerel Etik Kurul komitesinin 04/12/2013 tarihli 20478486-317 numaralı kararı ile çalışmamız için etik kurul onayı alındı. 75602888.604.01.01 kararı ile CBÜ Bilimsel Araştırma Projeleri biriminden destek alındı.Araştırma 06/08/2014 – 06/06/2015 tarihleri arasında yapıldı.

4.1. Araştırma Grubu

Rutin tetkiklerinde serum D vitamini düzeyi düşük saptanan ancak periferik sinir etkilenmesine neden olabilecek nörolojik, sistemik, metabolik hastalığı ya da ilaç kullanımı olmayan ve araştırmaya katılmayı kabul eden 40 olgu araştırma grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Ayrıca benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip serum D vitamin düzeyi normal olan 40 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alınmıştır.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

- 1- Nöroloji polikliniğine ve fizik tedavi polikliniğine başvuran rutin tetkiklerinde serum D vitamini düzeyi düşük (< 20ng/ml) olmak
- 2- 18-60 yaş aralığında olmak

Araştırmadan dışlama kriterleri:

- 1-Gebe ve mentalretarde olmak
- 2-18 yaş altı, 60 yaş üzeri olmak
- 3-Periferik sinir etkilenmesine neden olabilecek nörolojik, sistemik, metabolik hastalık sahibi olmak ya da sinir iletim hızını etkileyecek ilaç kullanıyor olmak

4.2. Yöntem

4.2.1. Ayrıntılı Nörolojik Muayene

Olguların kas gücü, duyuuları, derin tendon refleksleri ve kas trofileri değerlendirildi.

4.2.2.Kan Tetkikleri

Rutin poliklinik muayenesinde D vitamini düzeyi normalden düşük olan olgular çalışmaya araştırma grubu, normal olanlar kontrol grubu olarak alınmıştır. Serum D vitamini düzeyi hastanemiz laboratuvarında bakılmış ise tetkik tekrarlanmamış, ancak başka hastane laboratuvarında bakılmış ise

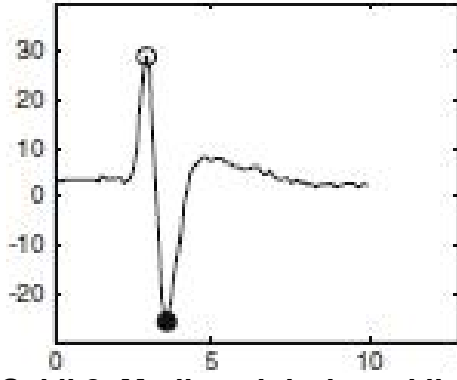
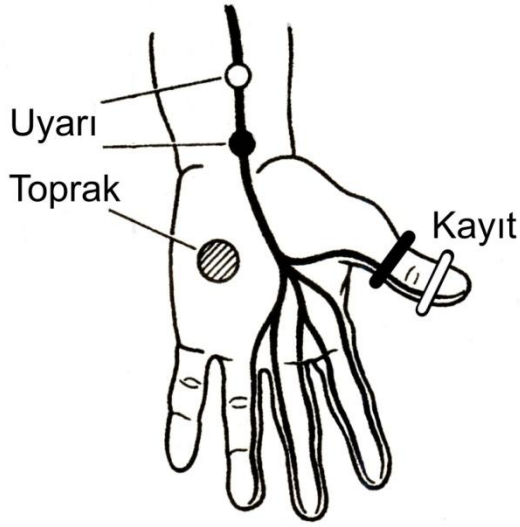
standardizasyonu sağlamak için hastanemiz laboratuvarında tekrarlanmıştır. Hastalar ve kontrollerden ENMG ile periferik polinöropati saptanan olgulara, polinöropati hastalarına uyguladığımız inceleme protokolü olan; hemogram, sedimentasyon, AKŞ, üre, kreatinin, tiroid fonksiyon testleri (TSH, FT4), CRP, ANA ve gerekirse profili, RF, Anti-ds DNA, p ve c ANCA, C3-C4 ayrıca vitamin B12, VDRL gerekirse TPHA, brusellaya yönelik tetkikler ve protein elektroforezi bakılması planlandı.

4.2.3. Elektrofizyolojik Tetkikler

Araştırma ve kontrol grubundaki tüm olgulara ENMG yapıldı. Elektrofizyolojik iletim çalışmaları: CBÜ Nöroloji AD, Nörofizyoloji laboratuvarında bulunan Medelec Synergi ve Dantec Key-Point markalı EMG cihazlarında gerçekleştirildi.

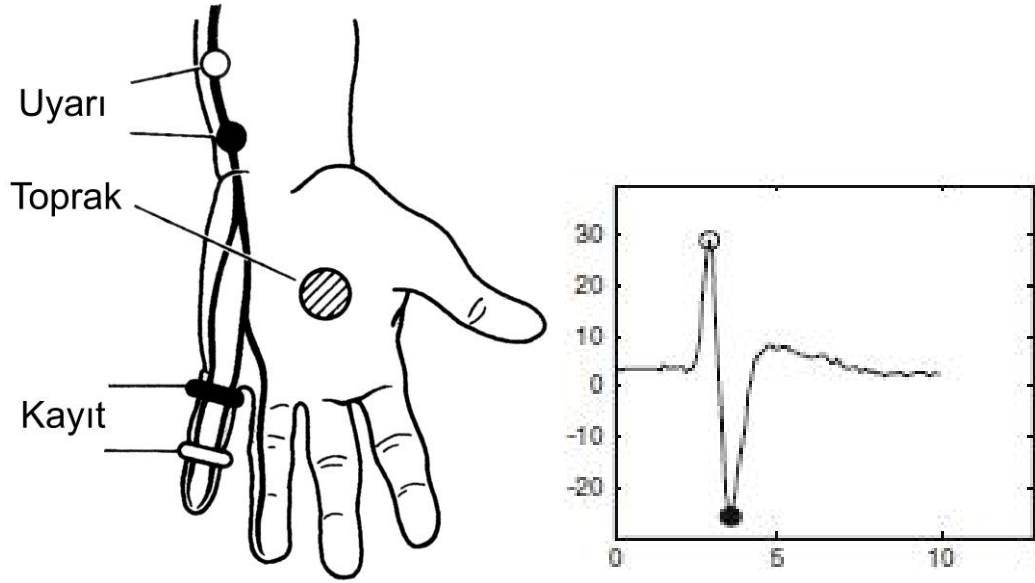
ENMG protokolü: Bilateral üst ekstremitede median ve ulnar sinirlere ait duysal ve motor, tek taraflı alt ekstremitede ise tibialis posterior, fibular sinirlerin motor, sural sinirin duysal iletimleri ve aksiyon potansiyel amplitüdüleri değerlendirildi. Duysal iletimler antedromik ve motor iletimler ortodromik yöntemle elde edildi. Ayrıca üstte ve altta sempatik deri yanıtları bakıldı. Sinir çalışmalarında bozukluk saptanan hastalarda etkilenmenin tipini ayırt etmek için altta ve üstte birer adet olmak üzere 2 kasa EMG yapıldı. ENMG bulguları Klinik Nörofizyoloji uzmanlığı olan sorumlu araştırmacı tarafından yorumlandı. Sinirlere ait iletim hızı ve amplitüd değerleri, Kopenhag-Rigshospitalet Klinik Nörofizyoloji Laboratuvar değerlerine göre ve polinöropati tanısı ise ESTEEM (European Standardized Telematic tool to Evaluate Electrodiagnostic Methods) kriterlerine göre değerlendirildi.

Median Sinir Duysal Dalının Elektrofizyolojik Değerlendirmesi: El başparmağından yüzük elektrod kullanılarak bilek çizgisinden 1-3 cm yukarıdan bilek çizgisinin orta noktasından elektrik uyarım ile antidromik median sinir duysal iletim kayıtlaması yapıldı. Bilek-parmak segmentindeki iletim hızı hesaplandı. Amplitüd olarak izoelektrik çizgi-negatif dalga piki arası ölçüldü (Şekil 2).



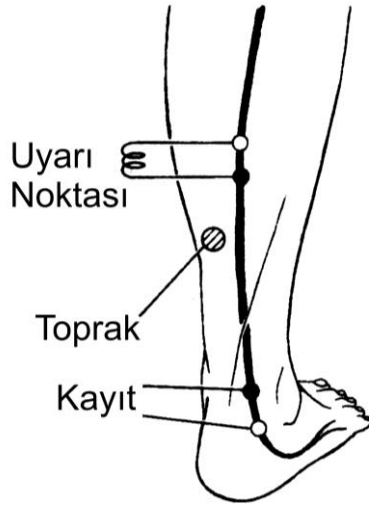
Şekil 2. Median sinir duysal iletimi

Ulnar Sinir Duysal Dalının Elektrofizyolojik Değerlendirmesi: 5. parmaktan yüzük elektrod kullanılarak bilek çizgisinden 2 cm yukarıdan volar yüzden elektrik uyarı ile antidromik ulnar sinir duysal iletim kayıtlaması yapıldı. İletim hızı ve aksiyon potansiyel amplitüdü median sinir gibi ölçüldü (Şekil 3)



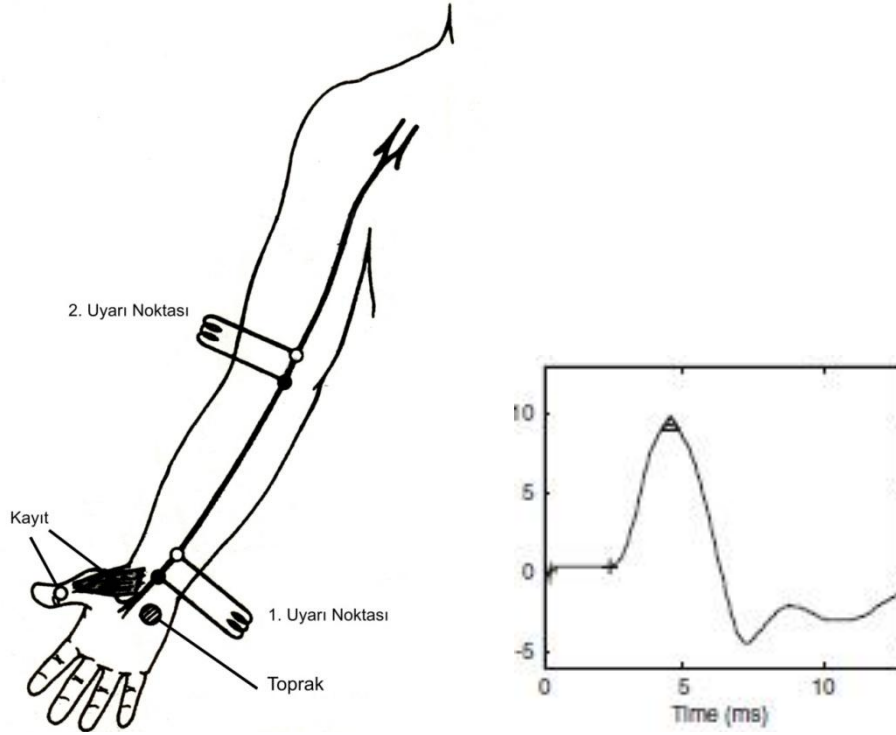
Şekil 3 .Ulnar sinir duysal iletimi

Sural Sinir Duysal Dalının Elektrofizyolojik Değerlendirmesi:
Bipolar yüzeye elektrod lateral malleol arkasına yerleştirilip uyarı 12–15 cm
proksimalden verilerek antidromik sural sinir duysal iletim kayıtlaması yapıldı.
İletim hızı ve aksiyon potansiyel amplitüdü median ve ulnar sinirdeki gibi
ölçüldü (Şekil 4)



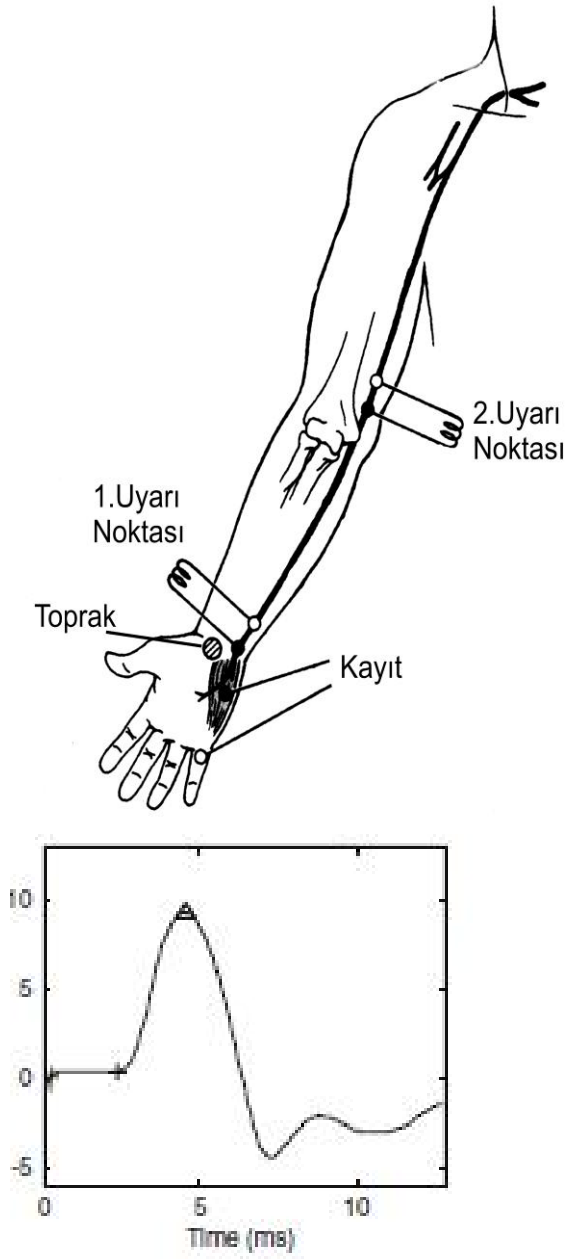
Şekil 4 .Sural sinir duysal iletimi

Median Sinir Motor Dalının Elektrofizyolojik Değerlendirmesi:Yüzeyel kayıt elektrodlarabduktörpollisisbrevis kasına yerleştirilip el bileği ve dirsek ön yüz brakial arter medialinden uyarı verilerek median sinir motor iletimi kayıtladı. Dirsek-bilek arası segmentin iletim hızı ve amplitüd olarak negatif pik-pozitif pik arası ölçüldü (Şekil 5).



Şekil 5 .Median sinir motor iletimi

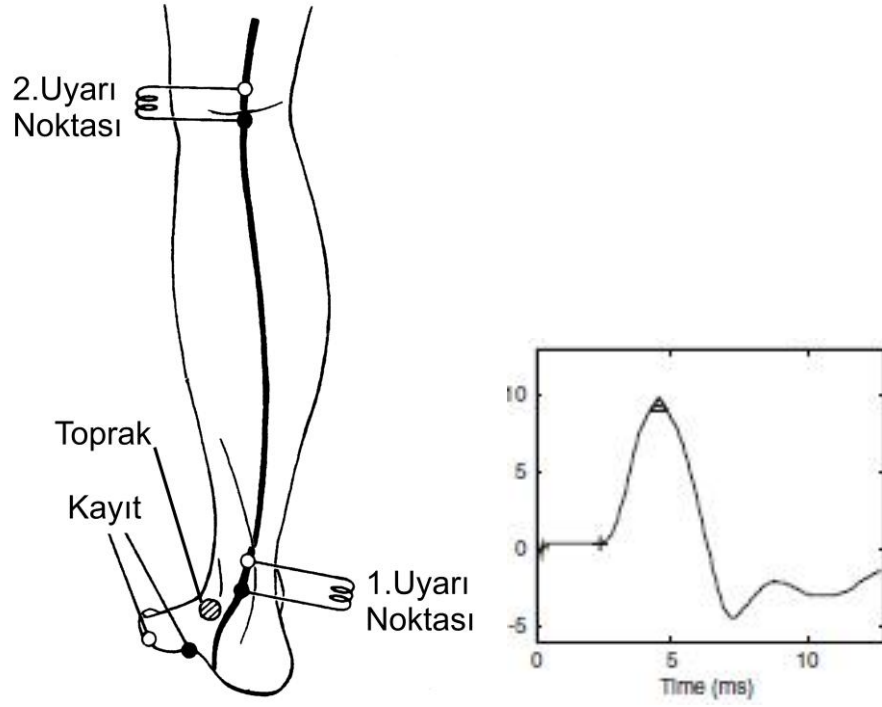
Ulnar Sinir Motor Dalının Elektrofizyolojik Değerlendirmesi: Yüzeyel kayıt elektrodlarAbduktör Dijiti Minimi kasına yerleştirilip el bileği ve kubitalsulkustan uyarı verilerek ulnar sinir motor iletimi kayıtladı. Dirsek-bilek arası segmentin iletim hızı ve amplitüd olarak negatif pik-pozitif pik arası ölçüldü (Şekil 6).



Şekil 6. Ulnar sinir duysal iletimi

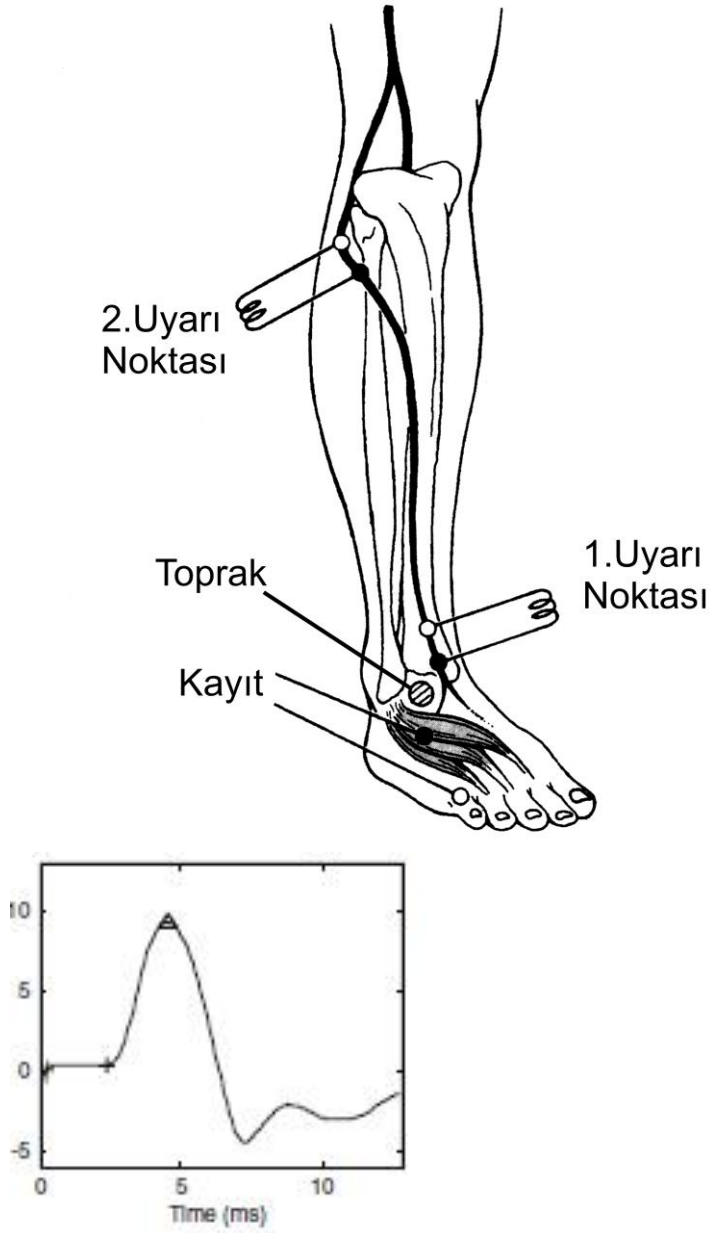
PosteriorTibial Sinir Motor Dalının Elektrofizyolojik Değerlendirmesi:

Yüzeyel kayıt elektroabduktorhallusis kasına yerleştirilip uyarı iç malleol ve fossa poplitea'dan verilerek tibialisposterior motor iletimi kayıt edildi. Diz-bilek arası segmentin iletim hızı ve amplitüd olarak negatif pik-pozitif pik arası ölçüldü (Şekil 7).



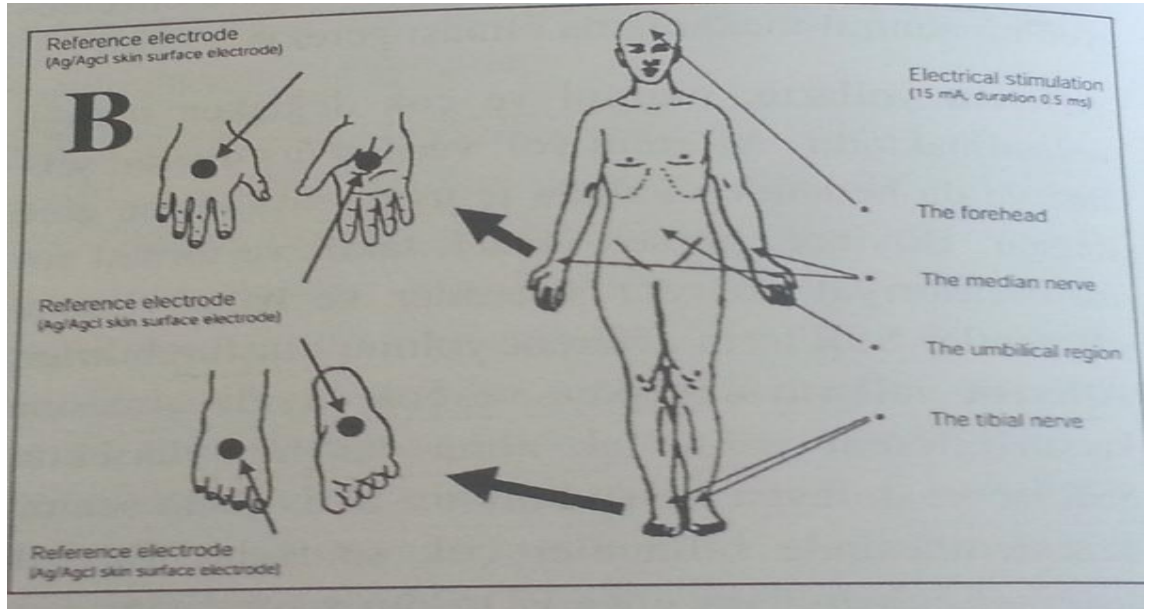
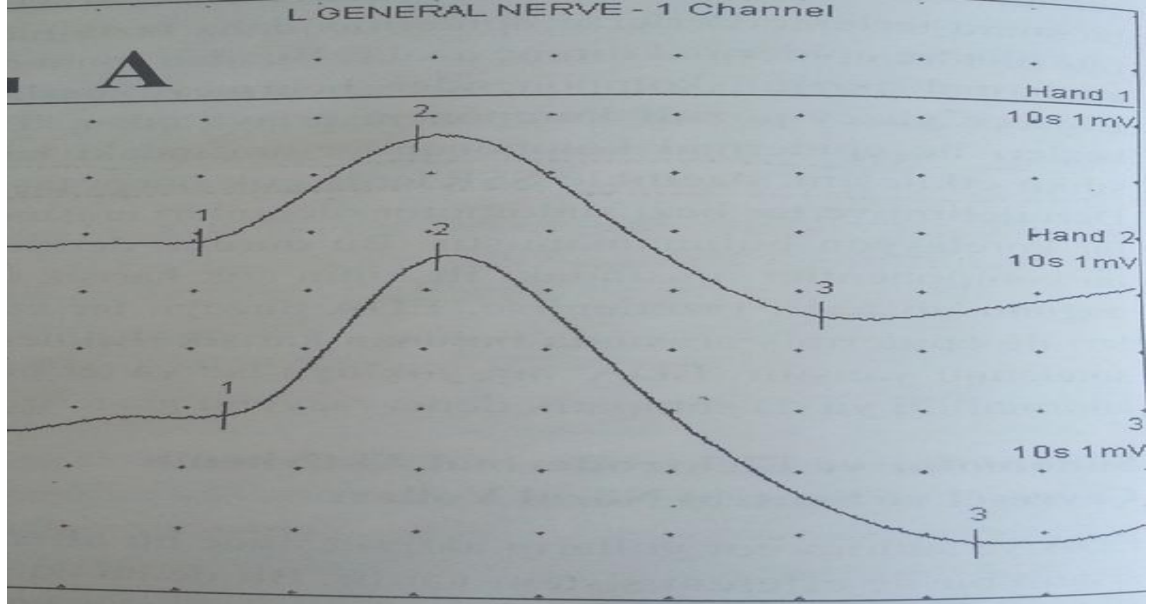
Şekil 7. Posteriortibial sinir motor iletimi

Peroneal Sinir Motor Dalının Elektrofizyolojik Değerlendirmesi: Yüzeyel kayıt elektrodu ekstensör digitorum brevis kasına yerleştirilip ayak bileği ön yüzü ve fibula başından uyarılarak peroneal sinir motor iletimi kayıt edildi. Kapitulumbibula-bilek arası segmentin iletim hızı ve amplitüd olarak negatif pik-pozitif pik arası ölçüldü (Şekil 8).



Şekil 8 .Peroneal sinir motor iletimi

Sempatik Deri Yanıtlarının Elektrofizyolojik Değerlendirmesi:Üst ekstremiteden kayıt elektrodunun aktifi avuç içine, referansı el sırtına yerleştirilerek ve alt ekstremitede ise aktif elektrod ayak tabanı mediali, referans ayak dorsaline yerleştirilerek yapıldı. Uyarı karşı taraftan median ve fibüler sinir bilekten uyarılarak verildi.



Şekil 9. Sempatik Deri Yanıtlarının Elektrofizyolojik Değerlendirmesi
(Santral ve Periferik EMG. Cumhur Ertekin 2006 Kitabından alınmıştır)

5. Veri Analizi

İstatistiksel analizler PASW Statistics 18 programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; yüzde dağılımları, ortalama ve standart sapma değerleri verilerek sunuldu. Araştırma ve kontrol grubunun bağımsız değişkenlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi yapıldı. Pearson's

korelasyon analizi ile klinik ve laboratuvar özellikler arasındaki ilişki incelendi. Rölatif riski belirlemek amacıyla hasta ve kontrol grupları arasında lojistik regresyon modeli oluşturuldu. Sonuçların değerlendirilmesi: %95 güven aralığında % 5 hata payı dikkate alınarak $p < 0.05$ değeri anlamlılık değeri olarak kabul edildi.

6. Bulgular

6.1. Çalışma olgularının demografik özellikleri

Çalışmaya alınan 40 araştırma ve 40 kontrol olgusunun demografik özellikleri tablo 6'da gösterilmiştir. Yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 6. Gruplara ait demografik özellikler

	Araştırma	Kontrol	p
Yaş	39 (18-60)	38 (18-59)	0,641
Kadın (n)	32	32	1,000
Erkek (n)	8	8	1,000

6.2. Gruplara ait klinik özellikler ve D vitamini düzeyleri

Bütün olguların yapılan nörolojik muayenesi normaldi. D vitamini düzeyleri gruplar arasında p: 0.000 anlamlılıkta farklı bulundu (Tablo 7)

Tablo 7. Gruplara ait D vitamin düzeyleri

	Grup	Ortalama \pmSD (ng/ml)	Min-max (ng/ml)	p
Serum D vitamini Düzeyi	Araştırma	11 \pm 4	3-17	0,000
	Kontrol	26 \pm 6	20-45	

6.3. Gruplara ait elektrofizyolojik bulgular

D vitamini düşük olan araştırma ve normal olan kontrol grubunda hiçbir olguda PNP saptanmamıştır. Gruplara ait median ve ulnar sinir motor ve duysal, posteriortibial ve peroneal sinir motor, sural sinir duysal dallarına ait ortalama distallatans, iletim hızı ve aksiyon potansiyel amplitüdüleri tablo 8, tablo 9, tablo 10 nda gösterilmiştir. Her iki gruba ait tüm ortalama değerler normal sınırlar içinde bulunmuştur. Buna rağmen İki grubun ortalama

değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; sağ median sinir duysal iletim hızı 47 ± 4 m/sn , distallatansı $2,15\pm 0,32$ msn , amplitüdü $36\pm 14\mu V$, sağ unlar duysal sinir iletim hızı 54 ± 4 m/sn, distallatansı $2,19\pm 0,26$ msn, amplitüdü $32\pm 11\mu V$, sağ median sinir motor iletim hızı 57 ± 3 m/sn, distallatansı $3,26\pm 0,61$ msn, amplitüdü 11 ± 4 mV, sağ ulnar motor sinir iletim hızı 59 ± 3 m/sn, distallatansı $2,50\pm 0,38$ msn, amplitüdü 11 ± 2 mV, sol median sinir duysal iletim hızı 47 ± 5 m/sn, distallatansı $2,10\pm 0,35$ msn, amplitüdü $35\pm 14\mu V$, sol ulnar sinir duysal iletim hızı 54 ± 4 m/sn, distallatansı $2,19\pm 0,23$ msn, amplitüdü $35\pm 14\mu V$, sol median sinir motor iletim hızı 57 ± 3 m/sn, distallatansı $3,12\pm 0,52$ msn, amplitüdü 12 ± 3 mV, sol ulnar sinir motor iletim hızı 59 ± 3 m/sn, distallatansı $2,49\pm 0,30$ msn, amplitüdü 11 ± 3 mV, peroneal sinir iletim hızı 49 ± 4 m/sn, distallatansı $4,02\pm 0,80$ msn, amplitüdü 4 ± 2 mV, sural sinir iletim hızı 46 ± 5 m/sn, distallatansı $2,47\pm 0,34$ msn, amplitüdü $8\pm 3\mu V$, tibialis posterior sinir iletim hızı 47 ± 3 m/sn, distallatansı $4,10\pm 0,80$ msn, amplitüdü 8 ± 3 mV olarak saptandı.

Kontrol grubunda grubunda sağ median sinir duysal iletim hızı 48 ± 4 m/sn, distallatansı $2,11\pm 0,34$ msn, amplitüdü $32\pm 10\mu V$, sağ unlar duysal sinir iletim hızı 50 ± 5 m/sn, distallatansı $2,20\pm 0,36$ msn, amplitüdü $32\pm 10\mu V$, sağ median sinir motor iletim hızı 55 ± 4 m/sn, distallatansı $2,96\pm 0,57$ msn, amplitüdü 10 ± 3 mV, sağ ulnar motor sinir iletim hızı 55 ± 4 m/sn, distallatansı $2,58\pm 0,55$ msn, amplitüdü 10 ± 2 mV, sol median sinir duysal iletim hızı 47 ± 3 m/sn, distallatansı $2,17\pm 0,37$ msn, amplitüdü $31\pm 11\mu V$, sol ulnar sinir duysal iletim hızı 49 ± 5 m/sn, distallatansı $2,22\pm 0,31$ msn, amplitüdü $30\pm 11\mu V$, sol median sinir motor iletim hızı 54 ± 3 m/sn, distallatansı $2,91\pm 0,54$ msn, amplitüdü 11 ± 3 mV , solulnar sinir motor iletim hızı 54 ± 3 m/sn, distallatansı $2,62\pm 0,55$ msn, amplitüdü 10 ± 2 mV, peroneal sinir iletim hızı 46 ± 4 m/sn, distallatansı $3,63\pm 0,57$ msn, amplitüdü 5 ± 2 mV, sural sinir iletim hızı 45 ± 4 m/sn, distallatansı $2,95\pm 0,53$ msn, amplitüdü $7\pm 2\mu V$, tibialis posterior sinir iletim hızı 45 ± 3 m/sn, distallatansı $4,08\pm 0,72$ msn, amplitüdü 6 ± 2 mV olarak saptandı.

Olgulara ait ENMG değerleri tek tek incelendiğinde; D Vitamin düzeyi düşük olan araştırma grubunda ; 4 olguda fibuler sinir, 2 olguda posteriortibial

sinir BKAP amplitüdünde, 3 olguda sural sinir ileti hızında normalin alt limitinden daha düşük değerler saptanmıştır. D vitamini değeri normal olan kontrol grubunda ise 1 olguda fibuler, 2 olguda posteriortibial sinir BKAP amplitüd düşüklüğü saptanmış gruplar arasında patoloji saptanan sinir sayısı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (p:0.117).

Tablo 8. Median ve Ulnar Duysal sinirlere ait elektrofizyolojik değerler

	Grup	Mean± SD	Min-max	p
Sağ median duysal hız	Hasta	47±4m/sn	40-54	0,696
	Kontrol	48±4m/sn	41-56	
Sol median	Hasta	47±5m/sn	40-60	0,148

duysal hız	Kontrol	47±3m/sn	41-57	
Sağ median duysal DL	Hasta	2,15±0,32msn	1,5-3	0,474
	Kontrol	2,11±0,34msn	1,6-3	
Sol median duysal DL	Hasta	2,10±0,35msn	1,50-3,30	0,408
	Kontrol	2,17±0,37msn	1,60-3,00	
Sağ median duysal A	Hasta	36±14µV	17-70	0,278
	Kontrol	32±10µV	18-59	
Sol median duysal A	Hasta	35±14µV	17-72	0,363
	Kontrol	31±11µV	20-62	
Sağ ulnar duysal hız	Hasta	54±4m/sn	41-60	0,000
	Kontrol	50±5m/sn	42-60	
Sol ulnar duysal hız	Hasta	54±4m/sn	43-61	0,000
	Kontrol	49±5m/sn	42-63	
Sağ ulnar duysal DL	Hasta	2,19±0,26msn	1,8-2,8	0,688
	Kontrol	2,20±0,36msn	1,7-3,3	
Sol ulnar duysal DL	Hasta	2,19±0,23msn	1,70-2,60	0,838
	Kontrol	2,22±0,31msn	1,80-3,10	
Sağ ulnar duysal A	Hasta	32±11µV	17-64	0,573
	Kontrol	32±10µV	20-55	
Sol ulnar duysal A	Hasta	35±14µV	13-70	0,202
	Kontrol	30±11µV	19-65	

Tablo 9. Median ve Ulnar Motor sinirlere ait elektrofizyolojik değerler

	Grup	Mean- standart deviasyon	Min-max	p
Sağ median motor hız	Hasta	57±3m/sn	47-64	0,017
	Kontrol	55±4m/sn	47-64	

Sol median motor hız	Hasta	57±3m/sn	50-63	0,000
	Kontrol	54±3m/sn	50-60	
Sağ median motor DL	Hasta	3,26±0,61msn	2,30-5,20	0,067
	Kontrol	2,96±0,57msn	1,70-4,10	
Sol median motor DL	Hasta	3,12±0,52msn	2,20-4,60	0,336
	Kontrol	2,91±0,54msn	1,60-3,90	
Sağ median motor A	Hasta	11±4mV	3-18	0,585
	Kontrol	10±3mV	6-18	
Sol median motor A	Hasta	12±3mV	3-17	0,091
	Kontrol	11±3mV	7-21	
Sağ ulnar motor hız	Hasta	59±3m/sn	53-64	0,000
	Kontrol	55±4m/sn	48-66	
Sol ulnar motor hız	Hasta	59±3m/sn	52-64	0,000
	Kontrol	54±3m/sn	50-63	
Sağ ulnar motor DL	Hasta	2,50±0,38msn	1,80-3,50	0,299
	Kontrol	2,58±0,55msn	1,60-3,70	
Sol ulnar motor DL	Hasta	2,49±0,30msn	1,90-3,00	0,337
	Kontrol	2,62±0,55msn	1,80-3,80	
Sağ ulnar motor A	Hasta	11±2mV	7-16	0,204
	Kontrol	10±2mV	7-14	
Sol ulnar motor A	Hasta	11±3mV	5-16	0,027
	Kontrol	10±2mV	7-13	

Tablo 10. Fibuler, Posteriortibial ve sural sinirlere ait elektrofizyolojik değerler

Grup	Mean- standart deviasyon	Min-max	p
------	--------------------------	---------	---

N. Fibularis hız	Hasta	49±4m/sn	42-56	0,008
	Kontrol	46±4m/sn	40-54	
N. Fibularis DL	Hasta	4,02±0,80msn	2,90-3,10	0,022
	Kontrol	3,63±0,57msn	2,70-3,00	
N. Fibularis A	Hasta	4±2mV	1-8	0,065
	Kontrol	5±2mV	2-9	
N.Tib. Post. hız	Hasta	47±3m/sn	41-56	0,246
	Kontrol	45±3m/sn	40-51	
N.Tib. Post. DL	Hasta	4,10±0,80msn	2,50-6,00	0,904
	Kontrol	4,08±0,72msn	2,90-6,00	
N.Tib. Post. A	Hasta	8±3mV	3-14	0,010
	Kontrol	6±2mV	3-13	
N.Suralis hız	Hasta	46±5m/sn	32-54	0,120
	Kontrol	45±4m/sn	40-54	
N.Suralis DL	Hasta	2,47±0,34msn	1,90-3,10	0,000
	Kontrol	2,95±0,53msn	1,80-4,00	
N.Suralis A	Hasta	8±3µV	2-18	0,781
	Kontrol	7±2µV	5-18	

Hastaların üst ekstremiteden ve alt ekstremiteden bakılan sempatik deri yanıtları latanslarının ve amplitüdlerinin ortalamaları tablo 11 de gösterilmiştir. Gruplar arasındaki üst ve alt ekstremitedeki latans ve amplitüd değerleri ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 11. Sempatik Deri yanıtlarına ait elektrofizyolojik değerler

	Grup	Mean- standart deviasyon	Min-max	p
SSR üst latans	Hasta	1,65±0,27sn	1,12-2,12	0,851
	Kontrol	1,63±0,34sn	0,79-2,33	
SSR üst Amplitüd	Hasta	1.283±626µV	497-2.830	0,893
	Kontrol	1.308±690µV	517-3.232	
SSR alt latans	Hasta	1,84±0,50sn	0,22-2,75	0,597
	Kontrol	1,78±0,48sn	0,48-2,96	
SSR alt Amplitüd	Hasta	447±194µV	190-1.020	0,996
	Kontrol	443±188µV	185-928	

Ayrıca D vitamini düşüklüğü olan grupta, Vitamin D düzeyi ile elektrofizyolojik değerler arasında korelasyona da bakılmış herhangi bir ilişki bulunamamıştır (Pearson korelasyon testi).

Vitamin D düzeyi 10ng/ml altında olan grubun elektrofizyolojik değerleri, kontrol grubu değerleri ile karşılaştırılarak alt grup analizi de yapılmıştır. Bu analizde de gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

7.Tartışma

PNP öyküsü ve PNP nedeni olabilecek hastalık-ilaç kullanımı olmayan, D vitamini düşük ve normal olan 2 grubun periferik sinirlerine ait elektrofizyolojik bulgularının karşılaştırıldığı bu çalışmada her iki grupta da

hiçbir olguda PNP saptanmamıştır. Her iki gruba ait distallatans, sinir iletim hızı, amplitüd ortalama değerleri normal sınırlar içinde bulunmuştur. Ancak, D vitamini düşük ve normal olan grupların ortalama değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında özellikle iletim hızlarında olmak üzere bazı anlamlı farklar bulunmuştur (Tablo 8,9,10). Bunların çoğunda ortalama değerler D vitamini normal olan grupta daha düşüktür. Değerler normal sınırlar içinde olduğu için bu fark anlamlı değerlendirilmemiştir. Çünkü hem sinir iletim hızları hem de aksiyon potansiyel amplitüdülerine ait normal değerler aralığı geniştir. Normal değerleri etkileyen başta yaş olmak üzere birçok fizyolojik, çevresel ve teknik faktörler vardır. Bu çalışmaya alınan grupların yaşı arasında anlamlı fark yoktu. Ancak diğer etmenler açısından bir eşleştirme yapılmamıştır.

Olgulara ait ENMG değerleri tek tek incelendiğinde; D Vitamin değeri düşük olan araştırma grubunda; 4 olguda fibulersinir, 2 olguda posteriortibial sinir BKAP amplitüdünde, 3 olguda suralsinir ileti hızında normalin alt limitinden daha düşük değerler saptandı. D vitamin değeri normal olan kontrol grubunda ise 1 olguda fibuler, 2 olguda posteriortibial sinir BKAP amplitüd düşüklüğü saptandı. İstatistik olarak sınıdığında anormal sinir sayısı açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (p:0.117).

Ek olarak, D vitamini düşüklüğü olan grupta, Vitamin D düzeyi ile elektrofizyolojik değerler arasında korelasyona da bakılmış herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Vitamin D düzeyi daha düşük olan (10 ng/ml altında) olguları içeren bir alt grup oluşturularak bunların elektrofizyolojik değerleri de, kontrol grubu değerleri ile karşılaştırılmış ve alt grup analizi yapılmıştır. Bu analizde de yukarıda bahsedilen özellikler açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Literatürde, klinik ve elektrofizyolojik olarak daha önce periferiknöropati tanısı olmayan kişilerde D vitamini düşüklüğünün periferik sinirler üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmamıştır. Klinik çalışmalar daha çok polinöropatiye neden olan bir hastalığı olan kişilerde D vitamini eksikliğinin 2. bir risk faktör olarak araştırılması şeklindedir. Özellikle diabetlilerle yapılan çalışmalar öne çıkmaktadır. Shehab ve ark. periferiknöropatisi olan ya da

olmayan diyabetli hastalarda D vitamini eksikliğini araştırmış, periferiknöropati gelişmiş hasta grubunda D vitamini eksikliğini çok daha sık saptamıştır. Bu çalışmada regresyon analizi ile periferiknöropatiye neden olan diğer etkenlerin dışlanması neticesinde D vitamini eksikliğinin periferiknöropati gelişimi açısından bağımsız, güçlü bir risk faktörü olduğu ve riski 3.5 kat arttırdığı anlaşılmıştır (OR: 3.47 CI: 1.04-11.56 P = 0.043)¹². D vitamini eksikliğinin parasempatik sinir fonksiyonları üzerindeki etkisinin araştırıldığı bir diğer çalışmada, diyabetli hastalarda derin inspiryumla R-R varyasyonu ölçülerek kardiakotonomik fonksiyonlar değerlendirilmiştir. Çalışma neticesinde D vitamini eksikliğinin azalmış parasempatik fonksiyonlar ile ilişkili olduğu saptanmıştır. D vitamini takviyesinin kardiak otonom fonksiyonlar üzerinde koruyucu rolü olabileceği ileri sürülmüştür⁴². Lvve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanaliz çalışmasında ise diabetli hastalarda D vitamini eksikliğinin periferikpolinöropati gelişiminde diabetten bağımsız bir risk faktörü olduğu anlaşılmıştır (OR: 2.68 CI: 1.67-4.30 p< 0.0001)⁶³. Ülkemizde de Çelikkilek ve arkadaşları tarafından Yozgat yöresinde yapılan, tip 2 diabetli hastaların dahil edildiği bir başka araştırmada özellikle periferiknöropati gelişmiş diabetli hasta grubundakontrol grubuna kıyasla çok daha düşük serum D vitamini seviyeleri saptanmıştır (p=0.032)⁶⁴.

Bu çalışmaların verileri, D vitamini eksikliğinin hasarlı bir nöronda, nöropati için 2.bir risk faktör oluşturduğu ya da daha önemlisi nöron için koruyucu veya nöronun rejenerasyonuna katkı sağlayan bir faktör olduğu varsayımını akla getirmektedir. Nitekim D vitamininin nöroprotektif ve nörotrofik olduğunu gösteren başka deneysel ve klinik çalışma verileri de vardır. Deneysel olarak ratlarda yapılan çalışmalarda D vitamininin sinir hücresi büyüme faktör sentezini ve kalsiyum bağlayıcı protein sentezini arttırdığı, nörotransmitter sentezini düzenlediği ve sinir hücresinde detoksifikasyonu sağlayarak santral ve periferik sinir sisteminde olumlu etkiler oluşturduğu izlenmiştir.Chabas ve arkadaşları tarafından yapılan bir deneysel araştırmada, periferik sinir hasarı oluşturulmuş rat modelinde ratların bir kısmına D vitamini verilerek 10 hafta süreyle izlenmiş, D vitamini verilen ratlarda akson çapının ve aksogenezisin arttığı, sensöryal yanıtın iyileştiği,

hızlı-yavaş lif transformasyonunun indüklendiği tespit edilmiştir¹⁴. D vitamininin büyüme faktörleri ve nörotransmitter sentezini artırarak akson rejenerasyonunu kuvvetlendirdiği düşünülmüştür. Bir diğer çalışmada rat beyninden elde olunan astrosit örneklerine in vitro ortamda aktif D vitamini eklenmesi ile sinir büyüme faktörü sentezinin arttığı saptanmıştır⁵⁹. Yine Musiol ve arkadaşları tarafından yapılan in vitro araştırmada, fare fibroblastlarında ve hipokampüste aktif D vitamini verilerek sinir büyüme faktörü sentezinin artırılabilirdiği saptanmıştır⁶⁰. Bir başka deneysel araştırmada diabetik ratlara D vitamini derivesi verilmesi ile siyatik sinirde sinir büyüme faktörü sentezi artırılmış ve nörotrofikdefisitler önlenebilmiştir⁶⁵. D vitamininin birçok nöron grubu için önem arz eden sinir büyüme faktörü yolu ile nöroprotektif ve nörotrofik etkilerini ortaya koyduğu anlaşılmaktadır. Bu çalışmalar D vitamininin periferik sinir hasarında terapötik bir seçenek olabilmesi için umut vermiş ve bazı insan çalışmaları da yapılmıştır. Lee ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, nöropatik ağrı yakınması olan diabetli hastalarda D vitamini replasmanının ağrı düzeyi üzerindeki etkisi incelenmiştir⁶⁶. Bu hastaların hepsinde D vitamini yetersiz düzeyde saptanmıştır (ort. D vit: 18ng/ml). Hastalara üç ay süre ile D vitamini takviyesi yapılmış (ort. D vit: 30ng/ml) ve 3 ay sonunda VAS ağrı skalasında % 48.5, McGill ağrı skalasında %39.4 iyileşme saptanmıştır. Çalışmacılar, çalışmanın kör ve randomize bir çalışma olmaması gibi bir handikapı olmasına rağmen, D vitamini takviyesinin ucuz, yan etkisinin minimal ve kemik sağlığı üzerindeki olumlu etkisi gibi avantajları ile nöropatik ağrı tedavisinde önemli bir seçenek olabileceğini ileri sürmüşlerdir⁶⁶. Dionisi ve arkadaşlarının bildirdiği, distalsensorimotornöropati gelişmiş hipoparatiroidi tanılı bir olguda 5 ay süreyle yalnız D vitamini replasmanı sonrası sinir iletim çalışmalarında iyileşme saptanmıştır¹¹.

Bizim çalışmamızda D vitamini düşük olan gruba , normal olan grubun periferik sinirlere ait elektrofizyolojik değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamakla birlikte çalışmanın bazı kısıtlılıkları vardır. Bunlardan biri; çalışmamız kesitsel bir araştırma özelliğindedir ve çalışmaya dahil edilen araştırma grubunda D vitamin eksikliğine maruziyet süresi bilinmemektedir. D

vitamin eksikliği maruziyetinin süresi periferiknöropati gelişimi açısından belirleyici olabilir. Olgu grubunun prospektif olarak takip edildiği bir metodoloji ile bu etki daha iyi anlaşılabilir. Çalışmanın ikinci kısıtlılığı olgu sayısının az olmasıdır. Daha fazla sayıda olgu ile yapılan çalışmalarla hafif olan etkilenmelerin saptanma olasılığı daha yüksek olacağından yüksek sayıda olgularla çalışmaların yapılması etkilenmeyi saptama şansını arttıracaktır.

Sonuç olarak, yapılan çalışmaların verilerine göre D vitaminin sinirlerle henüz çok iyi bilinmeyen ilişkileri, rejenerasyon üzerine etkileri olduğu anlaşılmaktadır. D vitamini ve periferik sinir etkilenmesine dair çalışmalar sayıca az, yöntem olarak hetorejen ve indirektir. Literatürde D vitamin düzeyi ile periferik sinir etkilenmesinin direkt olarak araştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle bu tez çalışması özgündür. Bu çalışmada D vitamini düşük grupta sinirlere ait elektrofizyolojik değerlerde normal olan gruba göre anlamlı bir patoloji saptanmamışsa da D vitaminin periferik sinirler üzerine olan etkilerini tartışmak için daha fazla olgu içeren, iyi metodolojili daha birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

8.Özet

Giriş: D vitamini metabolitleri ile vücutta hormon gibi etki gösteren bir vitamindir. D vitamini reseptörleri sinirler de dahil olmak üzere vücutta çok sayıda organda yer almaktadır. Kalsiyum homeostazı ve kemik

metabolizması üzerindeki klasik etkilerinin yanı sıra başka sistemlere de etkilerinin ve bazı hastalıklarla ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Son dönemlerde D vitaminin nöroprotektif ve nörotrofik etkilerine yönelik deneysel ve klinik veriler bildirilmiştir. D vitamin eksikliğinin MS gelişimi ve atağı, Alzheimer hastalığı ve serebrovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Periferik sinir etkilenmesine dair çalışmalar sayıca azdır. Bunların da bir kısmı deneyseldir. Klinik olanlar daha çok diabetli hastalarda D vitamini eksikliğinin diabetten bağımsız olarak polinöropati için bir risk faktör oluşturduğu ve suplementasyon yapıldığında düzelme sağladığı yönündedir. D vitamin düzeyi ile periferik sinir etkilenmesini direkt olarak araştıran bir çalışma literatürde bulunamamıştır.

Yöntem: Rutin tetkiklerinde serum D vitamini düzeyi düşük saptanan ancak PNP nedeni olabilecek hastalık-ilaç kullanımı olmayan 40 olgu araştırma grubu, benzer yaş ve cinsiyet dağılımına sahip serum D vitamini düzeyi normal olan 40 sağlıklı birey de kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Araştırma ve kontrol grubundaki tüm olgulara nörolojik muayene ve ENMG yapıldı. ENMG ile bilateral üst ekstremitelerde median ve ulnar sinirler, alt ekstremitelerde ise tek taraflı posteriortibial, fibuler, suralsinirlere ait duysal, motor yanıtlar ve ek olarak alt ve üstten sempatik deri yanıtları değerlendirildi.

Bulgular: D vitamini düşük ve normal olan her iki grupta da hiçbir olguda PNP saptanmamış, sinirlere ait distal latans, sinir iletim hızı, amplitüd ortalama değerleri normal sınırlar içinde bulunmuştur. Ortalama değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldığında özellikle iletim hızlarında olmak üzere D vitamini düşük olan grubun lehine olmak üzere bazı farklar bulunmuşsa da değerler normal sınırlar içinde olduğu için bu anlamlı kabul edilmemiştir. Gruplar, tek bir sinirde anormal elektrofizyolojik bulgu olan hasta sayısına göre karşılaştırıldığında da anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ek olarak, D vitamini düşüklüğü olan grupta, Vitamin D düzeyi ile elektrofizyolojik değerler arasında korelasyona da bakılmış herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç: Bu çalışmada D vitamini düşük grupta sinirlere ait elektrofizyolojik değerlerde normal olan gruba göre anlamlı bir patoloji saptanmamışsa da D vitaminin periferik sinirler üzerine olan etkilerini tartışmak için daha fazla olgu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. Abstract

Introduction: Vitamin D is a vitamin acting in the body as a hormone through its metabolites. Receptors of vitamin D are present in many organs in the

body including the nerves. It has been shown to be related to some diseases and to have impacts on other systems in addition to its classical effects on the calcium homeostasis and bone metabolism. Recently, experimental and clinical data have been reported on neuroprotective and neurotrophic effects of vitamin D. There are several studies reporting that deficiency of vitamin D is a risk factor for development and attacks of multiple sclerosis, Alzheimer's disease, and cerebrovascular conditions. Studies on involvement of peripheral nerves are scarce. Some of them are experimental. Clinical studies suggest that deficiency of vitamin D is a risk factor for polyneuropathy independent of diabetes in the diabetic patients and supplementation of vitamin D improves polyneuropathy. No study has been found in the literature directly exploring relationship between level of vitamin D and involvement of the peripheral nerves.

Methods: Forty subjects with low serum level of vitamin D on their routine investigations without history of any disease or use of medication that might cause PNP were included in the present study as study group, and 40 age- and gender-matched subjects with normal serum level of vitamin D as control group. All subjects in the study and control groups underwent neurological examination and ENMG. ENMG evaluated bilateral median and ulnar nerves in the upper limbs and unilateral posterotibial, fibular, sural nerves in the lower limb for sensory and motor response and additionally, sympathetic skin responses were obtained from the lower and upper limbs.

Findings: No PNP was found in any subject in both groups, and distal latency, nerve conduction velocity, mean amplitude values were all found to be within normal limits. When compared statistically, although some differences were found in favor of the group with low level of vitamin D especially for nerve conduction velocities, this was not considered to be significant because the values were within normal limits. When the groups were compared in number of subjects with abnormal electrophysiological findings in only one nerve, no difference was found between them. Furthermore, correlation was examined between level of vitamin D and

electrophysiological values in the group with low level of vitamin D but no correlation was found.

Conclusion: In the present study, although no significant pathology was found for electrophysiological values in the group with low level of vitamin D compared to that with normal level of vitamin D, further studies with more subjects are needed to discuss impacts of vitamin D on the peripheral nerves.

10. Kaynakça

1. Pludowski, P., Holick, M.F., Pilz, S., et al., *Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular*

- disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence.* *Autoimmun Rev.* 2013.12:p.976-989. doi:10.1016/j.autrev.2013.02.004.
2. Garcion, E., Nataf, S., Beroda Darcy, F. and Brachet, P., *1, 25-Dihydroxyvitamin D 3 inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase in rat central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis.* 1997.p.255-267.
 3. Garcion, E., Sindji, L., Leblondel, G., Brachet, P. and Darcy, F., *1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of gamma-glutamyl transpeptidase and glutathione levels in rat primary astrocytes.* *J Neurochem.* 1999.73(2):p.859-866.
 4. Martinelli, V., Dalla Costa, G., Colombo, B., et al., *Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes.* *Mult Scler J.* 2014.20:p.147-155. doi:10.1177/1352458513494959.
 5. Mowry, E.M., Krupp, LB., Milazzo, M., et al., *Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis.* *Ann Neurol.* 2010.67:p.618-624. doi:10.1002/ana.21972.
 6. Meda, L., Cassatella, MA., Szendrei, GI., et al., *Activation of microglial cells by beta-amyloid protein and interferon-gamma.* *Nature.* 1995.374:p.647-650. doi:10.1038/374647a0.
 7. Brewer, L.D., Thibault, V., Chen, K.C., Langub, M.C., Landfield, PW. and Porter, NM., *Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons.* *J Neurosci.* 2001.21:p.98-108. doi:21/1/98 [pii].
 8. Afzal, S., Bojesen, S.E. and Nordestgaard, B.G., *Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia.* *Alzheimers Dement.* 2013.p.1-7. doi:10.1016/j.jalz.2013.05.1765.
 9. Chei, C., Raman, P., Yin, Z. and Shi, X., *Vitamin D Levels and Cognition in Elderly Adults in China.* 2014.p.2125-2129. doi:10.1111/jgs.13082.

10. Gay, J.D. and Grimes, J.D., *Idiopathic hypoparathyroidism with impaired vitamin B 12 absorption and neuropathy*. Can Med Assoc J. 1972.107:p.54-56 passim.
11. Dionisi-Vici, C., Garavaglia, B., Burlina, A.B., et al., *Hypoparathyroidism in Mitochondrial Trifunctional Protein Deficiency*. The Journal of pediatrics. 1996.129:p.159-162 .
12. Shehab, D., Al-Jarallah, K., Mojiminiyi, O.A., Al Mohamedy, H. and Abdella N.A., *Does Vitamin D deficiency play a role in peripheral neuropathy in Type 2 diabetes?* Diabet Med. 2012.29:p.43-49. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03510.x.
13. Fernyhough, P., Diemel, L.T., Brewster, W.J., Tomlinson, D.R., *Altered neurotrophin mRNA levels in peripheral nerve and skeletal muscle of experimentally diabetic rats*. J Neurochem. 1995.64:p.1231-1237.
14. Chabas, J.F., Alluin, O., Rao, G., et al., *Vitamin D2 potentiates axon regeneration*. J Neurotrauma. 2008.25(October):p.1247-1256. doi:10.1089/neu.2008.0593.
15. Hatun, S., Islam, O., Cizmecioglu, F., et al., *Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing*. J Nutr. 2005.135:p.218-222.
16. Kulie, T., Groff, A., Redmer, J., Hounshell, J. and Schrager, S., *Vitamin D: an evidence-based review*. J Am Board Fam Med. 2009.22:p.698-706. doi:10.3122/jabfm.2009.06.090037.
17. Van Schoor, N.M. and Lips, P., *Worldwide vitamin D status*. Best Pr Res Clin Endocrinol Metab. 2011.25(4):p.671-680. doi:S1521-690X(11)00071-6 [pii]\r10.1016/j.beem.2011.06.007.
18. Holick, M.F., *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med. 2007.357:p.266-281. doi:10.1056/NEJMra070553.
19. Ross, A.C., Manson, J.E., Abrams, S.A., et al., *The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know*. J Clin Endocrinol Metab. 2011.96:p.53-58. doi:10.1210/jc.2010-2704 [pii]\r10.1210/jc.2010-2704.

20. Bischoff-Ferrari, H.A., Giovannucci, E., Willett, W.C., Dietrich, T. and Dawson-Hughes, B., *Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes*. Am J Clin Nutr. 2006.84:p.18-28. doi:84/1/18 [pii].
21. Ginde, AA., Scragg, R., Schwartz, R.S. and Camargo, Jr. CA., *Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin d level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. Adults*. J Am Geriatr Soc. 2009.57:p.1595-1603. doi:JGS2359 [pii]r10.1111/j.1532-5415.2009.02359.x.
22. Parker, J., Hashmi, O., Dutton, D., et al., *Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: Systematic review and meta-analysis*. Maturitas. 2010.65:p.225-236. doi:10.1016/j.maturitas.2009.12.013.
23. Pilz, S., Dobnig, H., Fischer, JE, et al., *Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography*. Stroke. 2008.39: p.2611-2613. doi:10.1161/STROKEAHA.107.513655.
24. Poole, KES., Reeve, J. and Warburton, EA., *Falls, fractures, and osteoporosis after stroke: Time to think about protection*. Stroke. 2002.33: p.1432-1436. doi:10.1161/01.STR.0000014510.48897.7D.
25. Annweiler, C., Fantino, B., Schott, A.M., Krolak-Salmon, P., Allali, G., and Beauchet, O. *Vitamin D insufficiency and mild cognitive impairment: cross-sectional association*. Eur J Neurol. 2012.19: p.1023-1029. doi:10.1111/j.1468-1331.2012.03675.x.
26. Breitling, L.P., Perna, L., Müller, H., Raum, E., Kliegel, M. and Brenner, H., *Vitamin D and cognitive functioning in the elderly population in Germany*. Exp Gerontol. 2012.47: p.122-127. doi:10.1016/j.exger.2011.11.004.
27. Van der Schaft, J., Koek, H.L., Dijkstra, E., Verhaar, HJJ., van der Schouw, YT. and Emmelot-Vonk, MH., *The association between vitamin D and cognition: A systematic review*. Ageing Res Rev. 2013.12: p.1013-1023. doi:10.1016/j.arr.2013.05.004.
28. Etgen, T., Sander, D., Bickel, H., Sander, K. and Förstl, H., *Vitamin D deficiency, cognitive impairment and dementia: A systematic review and*

- meta-analysis*. Dement Geriatr Cogn Disord. 2012.33: p.297-305. doi:10.1159/000339702.
29. Siklós, L., Engelhardt, J., Harati, Y., Smith, R.G., Joó, F. and Appel, S.H., *Ultrastructural evidence for altered calcium in motor nerve terminals in amyotrophic lateral sclerosis*. Ann Neurol. 1996.39(2):p.203-216. doi:10.1002/ana.410390210.
 30. Sutherland, M.K., Wong, L., Somerville, M.J., et al., *Reduction of calbindin-28k mRNA levels in Alzheimer as compared to Huntington hippocampus*. Brain Res Mol Brain Res. 1993.18(1-2): p.32-42. doi:10.1016/0169-328X(93)90171-K.
 31. Spach, K.M. and Hayes, CE., *Vitamin D3 confers protection from autoimmune encephalomyelitis only in female mice*. J Immunol. 2005.175:p.4119-4126.
 32. Freedman, D.M., Dosemeci, M. and Alavanja, MC., *Mortality from multiple sclerosis and exposure to residential and occupational solar radiation: a case-control study based on death certificates*. Occup Environ Med. 2000.57:p.418-421. doi:10.1136/oem.57.6.418.
 33. Munger, K.L., Zhang, S.M., O'Reilly, E., et al., *Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis*. Neurology. 2004.62: p.60-65. doi:10.1212/WNL.63.5.939.
 34. Munger, K.L., Levin, L.I., Hollis, B.W., Howard, N.S. and Ascherio, A., *Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis*. JAMA. 2006.296: p.2832-2838. doi:10.1001/jama.296.23.2832.
 35. Light, A.R. and Perl, E.R., *Peripheral Sensory systems*. In Peter James Dyck, P. K. Thomas editors. Peripheral Neuropathy. WB Saunders, 2005.
 36. Weidner, C., Schmidt, R., Schmelz, M., et al., *Time course of post-excitatory effects separates afferent human C fibre classes*. J Physiol 2000.527: p.185-191
 37. David, C. and Preston Barbara, E., *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-Electrophysiologic Correlations*. Shapiro editors. Boston: Butterworth-Heinemann, 2005.

38. Haraiti, Y. and Bosch, E.P., *Periferik sinir hastalıkları*. In neurology Clinical Practise, 2008.
39. Bradley, W.G. and Daroff, R.B., *Neurology in clinical practise*. 2008, p.2550-551
40. Baron, R., Binder, A. and Wasner, G., *Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment*. Lancet Neurol 2010. 9: p.807–19
41. Gorson, K.C. and Ropper, A.H., *Idiopathic distal fiber neuropathy*. Acta Neurol Scand, 1995, 92.
42. Hoogwerf BJ. Complications of diabetes mellitus. Int J Diab Dev Countries 2005. 25 (3): p.63-9.)
43. İstanbul Üniv. Tıp Fakültesi, *Nöroloji*. 2011.
44. Robinson, LR., *Traumatic injury to peripheral nerves*. Muscle Nerve. 2000. 23(6): p.863-873. doi:10.1002/(SICI)1097-4598(200006)23:6<863::AID-MUS4>3.0.CO;2-0 [pii].
45. Uludağ, B., *Nöropatik ağrı değerlendirmesinde elektrofizyolojik yöntemler*. Editor. E.Tan, 2009. p113-114
46. Vınık, A.I., et al, Diabetic Autonomic Neuropathy. Diabetes Care, 2003. 26:p.1553-1579
47. Cumhuri, E., *Santral ve Periferik EMG*. 2006.
48. Dworkin, R.H., et al., *Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations*. Arch Neurol, 2003. 60(11): p. 1524-34.
49. Boulton, A.J., et al., *Diabetic somatic neuropathies*. Diabetes Care, 2004. 27(6): p.1458-86.
50. Dyck, *Peripheral Neuropathy: New Concepts and Treatment*. (Third Edition). 1992. p. 601-813
51. Tankisi, H., Pugdahl, K., Fuglsang-Frederiksen, A., et al., *Pathophysiology inferred from electrodiagnostic nerve tests and classification of polyneuropathies*. Suggested guidelines. Clin

Neurophysiol. 2005.116(7):p.1571-1580.
doi:10.1016/j.clinph.2005.04.003.

52. EFNS-PNS Task Force. *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. Eur J Neurol, 2010. 17
53. EFNS-PNS Task Force. *European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy*. Eur J Neurol 2005.10
54. Bennett, D.L., Groves, M., et al., *The use of nerve and muscle biopsy in the diagnosis of vasculitis*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008.
55. Sommer, C. *Skin biopsy as a diagnostic tool*. Curr Opin neuro 2008.21 (5).
56. Horowitz, S.H., *The diagnostic workup of patients with neuropathic pain*. Med Clin North Am 2007.91:p.21-30.
57. Baas, D., Prüfer, K., Iltel, M.E., et al., *Rat oligodendrocytes express the vitamin D3 receptor and respond to 1,25-dihydroxyvitamin D3*. Glia. 2000.31(1):p.59-68. doi:10.1002/(SICI)1098-1136(200007)31:1<59::AID-GLIA60>3.0.CO;2-Y.
58. Prüfer, K., Veenstra, T.D., Jirikowski, G.F. and Kumar, R., *Distribution of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor immunoreactivity in the rat brain and spinal cord*. J Chem Neuroanat. 1999.16(2):p.135-145. doi:S0891061899000022 [pii].
59. Neveu, I., Naveilhan, P., Jehan, F., et al., *1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells*. Brain Res Mol Brain Res. 1994.24(1-4):p.70-76. doi:10.1016/0169-328X(94)90119-8.
60. Musiol, I.M. and Feldman, D., *1,25-dihydroxyvitamin D3 induction of nerve growth factor in L929 mouse fibroblasts: Effect of vitamin D receptor regulation and potency of vitamin D3 analogs*. Endocrinology. 1997.138(1):p.12-18. doi:10.1210/en.138.1.12.

61. Sytze Van Dam, P., Cotter, M.A., Bravenboer, B. and Cameron, N.E., *Pathogenesis of diabetic neuropathy: Focus on neurovascular mechanisms*. Eur J Pharmacol. 2013.719:p.180-186. doi:10.1016/j.ejphar.2013.07.017.
62. Practice, E., *Vitamin D insufficiency is associated with reduced parasympathetic nerve fiber function in type 2 diabetes EP14332.OR*. Original Article. 2014. doi:10.4158/EP14332.OR.
63. Lv, WS, Zhao, W.J., Gong, S.L., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D levels and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta- analysis*. J Endocrinol Invest. 2014.25. doi:10.1007/s40618-014-0210-6.
64. Celikbilek, A., Yesim, A., Nermin, G. and Elif, T., *Decreased serum vitamin D levels are associated with diabetic peripheral neuropathy in a rural area of Turkey*. 2014. doi:10.1007/s13760-014-0304-0.
65. Riaz, S., Malcangio, M., Miller, M. and Tomlinson, D.R., *A vitamin D3 derivative (CB1093) induces nerve growth factor and prevents neurotrophic deficits in streptozotocin-diabetic rats*. Diabetologia. 1999.42(11):p.1308-1313. doi:10.1007/s001250051443.
66. Lee, P. and Chen, R., *Vitamin D as an analgesic for patients with Type 2 diabetes and neuropathic pain*. Arch Intern Med. 2008.7:p.771-772.