

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MYASTENIA GRAVIS'LI BİREYLERDE KOGNİTİF İŞLEVIN BASİT VE  
KOMPLEKS REAKSİYON ZAMANI YÖNTEMİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ruhid KERİMOV**

**İleri Nörolojik ve Psikiyatrik Bilimler**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**ANKARA  
2023**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKULTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**MYASTENIA GRAVIS'LI BİREYLERDE KOGNİTİF İŞLEVIN BASİT VE  
KOMPLEKS REAKSİYON ZAMANI YÖNTEMİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Ruhid KERİMOV**

**İleri Nörolojik ve Psikiyatrik Bilimler**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Tez Danışmanı:  
Prof. Dr. Çağrı Mesut Temuçin**

**ANKARA  
2023**

## ONAY SAYFASI

### MYASTENİA GRAVİS'Lİ BİREYLERDE KOGNİTİF İŞLEVİN BASİT VE KOMPLEKS REAKSİYON ZAMANI YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

**Öğrenci: Ruhid Karimov**

**Danışman: Prof. Dr. Çağrı Mesut Temuçin**

Bu tez çalışması 24.05.2023 tarihinde jürimiz tarafından "İleri Nörolojik ve Psikiyatrik Bilimler - Yüksek Lisans Programı'nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:** *Prof. Dr. Sevim Erdem Özdamar*

*(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD)*

**Tez Danışmanı:** *Prof. Dr. Çağrı Mesut Temuçin*

*(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD)*

**Üye:** *Prof. Dr. Bülent Cengiz* s

*(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD)*

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

*Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN*

**Enstitü Müdürü**

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan "**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**" kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

..... / ..... / .....

(İmza)

Öğrencinin Adı SOYADI

<sup>1</sup>"Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge"

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü tezle ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlerle ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

\* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof Dr. ağrı Mesut Temuçin'in danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

*Uzm. Dr. Ruhid KARİMOV*

## TEŞEKKÜR

Tez konumun seçilmesinde benim merak ve tutkumu dikkate alan, konunun yürütülmesi boyunca ortaya çıkan sorunları kendisi ile beraber keyifle çözüm bulduğumuz, elektrofizyoloji eğitimim için deneyimlerini ve bilgilerini benden esirgemeyen, elektrofizyoloji dışında her mevzuyu keyifle tartışa bildiğim tez danışmanlarım Prof. Dr. Çağrı Mesut Temuçin'e, Prof. Dr. Sevim Erdem Özdamar'a ve Doç. Dr. Gökçem Yıldız Sarıkaya'ya,

Yüksek lisans eğitim programı boyunca bilgisini, zamanı esirgemeyen, tez konumun seçiminde beni yönlendiren Prof. Dr. M. Akif Topçuoğlu, Prof. Dr. Bülent Elibol başta olmak üzere tüm değerli Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Tezin metodunun geliştirilmesi ve yürütülmesi sırasında her zaman yardımına güvendiğim arkadaşım Ecem Karanfil'e, uzun süre hareketsiz kalma zahmetine katlanarak çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülere ve tüm elektrofizyoloji ekibine, kendileri uzakta olsalar da destek ve sevgileri ile hep yanımda olan aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**KARIMOV R., Myastenia Gravis’li Bireylerde Kognitif İşlevin Basit Ve Kompleks Reaksiyon Zamanı Yöntemi İle Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İleri Nörolojik ve Psikiyatrik Bilimler Programı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara,2023.** Myastenia Gravis (MG) nöromusküler kavşak fonksiyonunda önemli rol oynayan, ağırlıklı olarak postsinaptik proteinleri karşı oluşan antikörlerin kavşağın fonksiyonunu bozması sonucu oluşan otoimmün bir hastalıktır. Myastenia Gravis motor bulgularla beraber non-motor bulgular da hastaların hayat kalitesini belirgin şekilde etkileyebilmekte olup, özellikle de kognitif etkilenme ile ilgili süreçlerin araştırılmasına ihtiyaç vardır. MG’ hastalarından kognitif tutulumla ilgili literatür büyük çoğunlukla nöropsikolojik test bataryaları ve anket çalışmalarından oluşmakta olup sonuçları çelişkilidir. Bu amaçla çalışmamızda MG hastalarında, basit ve kompleks reaksiyon zamanı (KRZ ve BRZ) ölçümü ve BRZ kıyasla KRZ ölçümünde oluşan artışın sağlıklı bireylerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bunun için katılımcılardan ışık uyarısı anında düğmeye basmaları istenmiş ve bu sırada oluşan kas aktivasyonu yüzeysel EMG ile kaydedilmiştir. Elde edilen doğru yanıtlar, yanlış yanıtlar ve düğme basma gerçekleşmemiş kasılmaların latansı, sayı kontrol ve MG grubu arasında karşılaştırılmış, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

**Anahtar kelimeler:** Myastenia Gravis, kognitif etkilenme, basit reaksiyon zamanı, kompleks reaksiyon zamanı



## ABSTRACT

**KARIMOV R., Evaluation of Cognitive Function in Individuals with Myasthenia Gravis by Simple and Complex Reaction Time Method. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Advanced Neurological and Psychiatric Sciences Program, Master's Thesis, Ankara,2023.** Myasthenia Gravis (MG) is an autoimmune disease caused by antibodies against mainly postsynaptic proteins that play an important role in the function of the neuromuscular junction. Function disruption of the junction leads to weakness of skeletal and ocular muscles. Myasthenia Gravis can significantly affect the quality of life of patients with motor as well as non-motor symptoms and there is a need to investigate the processes related to cognitive impairment. The literature on cognitive involvement in MG patients mostly consists of neuropsychological test batteries and questionnaire studies and the results are contradictory. For this purpose, our study aimed to measure simple and complex reaction time (CRT and BRT) in MG patients and to compare the increase in CRT compared to BRT with healthy subjects. For this purpose, the participants were asked to press the button at the moment of light stimulus and the muscle activation that occurred during this time was recorded with superficial EMG. The number of correct responses, incorrect responses and the latency of contractions without button pressing were compared between the control and MG groups, and no statistically significant difference was found.

**Keywords:** Myasthenia Gravis, cognitive impairment, simple reaction time, complex reaction time

**İÇİNDEKİLER**

<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>iii</b>
<b>YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI</b>	<b>iv</b>
<b>ETİK BEYAN</b>	<b>v</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>vi</b>
<b>ÖZET</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>xii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>xiii</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b>	<b>xiv</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>2</b>
2.1. Myastenia Gravis hastalarında kognitif etkilenme	2
2.1.1. MG'li hastalarda kognitif etkilenmenin olası patofizyolojik mekanizmaları	3
2.2. Reaksiyon zamanı	4
2.2.1. Basit reaksiyon zamanı (Basit RZ)	5
2.2.2. Kompleks reaksiyon zamanı (Kompleks RZ)	5
2.2.3. Reaksiyon Zamanı nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda değişimi	5
2.2.4. RZ ölçümleri istatistik değerlendirme yöntemleri	9
2.3. Yüzeysel EMG ile kas aktivitesi başlangıcı tespiti	10
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER</b>	<b>14</b>
3.1. Bireylerin Seçilmesi ve Çalışma Deseni	14
3.1.1. Araştırmaya dahil edilme kriterleri:	14
3.1.2. Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:	14
3.2. Çalışma Düzeni, Reaksiyon zamanı ölçümü ve kayıt ekipmanı	15

	x
3.2.1. Reaksiyon zamanı çalışmaları	16
3.2.2. Diğer değerlendirme Parametreleri:	17
3.3. Verilerin toplanması:	17
3.4. Verilerin analizi	18
<b>4. BULGULAR</b>	<b>20</b>
4.1. Parametrelerin normallik analizi	20
4.2. RZ değerlerinin genel istatistik parametrelerinin değerlendirilmesi (normal dağılım)	22
4.2.1. Ortalama RZ değerlerinin analizi	23
4.2.2. BRZ ve KRZ değerlerinin standart sapmalarının (BRZ_std, KRZ_std) değerlendirilmesi	24
4.2.1. BRZ ve KRZ değerlerinin en düşük ve ne yüksek değerlerinin (BRZ_min, KRZ_min, BRZ_max, KRZ_max) değerlendirilmesi	25
4.3. İlk 4 reaksiyon zamanı değerlerinin karşılaştırılması (BRZ_r1, BRZ_r2, BRZ_r3, BRZ_r4, KRZ_r1, KRZ_r2, KRZ_r3, KRZ_r4 )	28
4.4. Kırmızı uyarı dışında oluşan yalancı pozitif kasılma ve düğme basımlarının analizi.	31
4.5. Ex-Gaussian transformasyon parametreleri sonuçları	33
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>35</b>
5.1. Normal dağılım kaynaklı genel istatistik parametrelerin değerlendirilmesi	35
5.2. Ex-Gaussian dağılım kaynaklı istatistik parametrelerin değerlendirilmesi.	35
5.3. İlk 4 BRZ ve KRZ karşılaştırılmış analizi	36
5.4. Yanlış yanıtların değerlendirilmesi.	36
<b>6. SONUÇ</b>	<b>37</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>38</b>
<b>8. EKLER</b>	<b>44</b>
8.1. Turnitin Ekran Alıntısı	44
8.2. Dijital makbuz	45

8.3. Etik kurul onayı

46

## 9. ÖZGEÇMİŞ

47

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
1: Reaksiyon zamanı ex-gaussian dağılımı	8
2. Ex-gaussian dağılım	10
3: Eşik tabanlı yöntem	11
4: Teager-kaiser enerji operator. solda: orijinal sinyal. sağda : tkeo sonrası	12
5: Ortalama rz değerlerinin grup karşılaştırması	23
6: Rz_std değerlerinin grup karşılaştırması	24
7: Basit rz minimum değerlerinin gruplar arası dağılımı	26
8:Kompleks rz minimum değerlerinin gruplar arası dağılımı	26
9: Basit rz maksimum değerlerinin gruplar arası dağılımı	27
10: Kompleks rz maksimum değerlerinin gruplar arası dağılımı	27
11: Brz ilk 4 değer karşılaştırılması	29
12: Krz ilk 4 değer karşılaştırılması	30
13: Ex-gaussian dağılım parametreleri	34

**TABLolar DİZİNİ**

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
1: Demografik veriler	20
2: Rz genel istatistik dağılım parametreleri normallik test	22
3: Rz_std değerler tekrarlayan ölçüm anova testi	24
4:Brz ve krz içi r1-r4 değerlerinin non-parametrik değerlendirilmesi	29

**SİMGELER ve KISALTMALAR**

**1DI** :1. dorsal interoseöz

**BRZ**:Basit reaksiyon zamanı

**KRZ**: kompleks reaksiyon zamanı

**EMG** : Elektromiyografi

**HÜTF** : Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

**ISI** : İnterstimulus interval

**MEP** : Motor uyarım potansiyeli

**MRG** : Manyetik rezonans görüntüleme

**TMS** : Transkraniyal Manyetik stimülasyon

**TKEO** : Teager-Kaiser Enerji Operator

**ETY**: Eşik tabanlı yöntem

**YGOO**: Yaklaştırılmış genelleştirilmiş olasılık oranı” ():

**OSAS**: Obstrüktif uyku apne sendromundan (OSAS)

**DEHB**: Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu

**PH**: Parkinson hastalığı

## 1. GİRİŞ

Myastenia Gravis (MG) nöromüsküler kavşak fonksiyonunda önemli rol oynayan, ağırlıklı olarak postsinaptik proteinleri karşı oluşan antikörlerin kavşağın fonksiyonunu bozması sonucu oluşan otoimmün bir hastalıktır(1, 2). Genellikle gün sonuna doğru belirginleşen ve tekrarlayan hareketlerle artan proksimal iskelet, fasiyal, oküler ve bulber kas kuvvetsizliği temel klinik özelliklerini oluşturur. Oküler kas tutulumu hariç tutulum genellikle simetriktir. Solunum kaslarının etkilenmesi ile hayati tehdit eden ve solunum desteği gerektiren durum ortaya çıkar(3). Uygun tedavi verilmesi durumunda hastalık rölatif olarak stabil seyreder ve hastaların günlük işlevselliğinde belirgin bir gerileme izlenmez(4) Uygun tedavinin sağlanmadığı durumlarda hastalarda özellikle proksimal kasların kullanımını gerektiren merdiven çıkma, oturduğu yerden kalkma ve ellerini kaldırılması gerektiren durumlarda erken başlayan fiziksel yorgunluk ortaya çıkar. Sadece fiziksel yorgunluk değil aynı zamanda da kognitif yorgunluk da olarak izlenir.(5, 6)



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Myastenia Gravis hastalarında kognitif etkilenme

Myastenia Gravis motor bulgularla beraber non-motor bulgular da hastaların hayat kalitesini belirgin şekilde etkileyebilmekte olup, özellikle de kognitif etkilenme ile ilgili süreçlerin araştırılmasına ihtiyaç vardır. Yaklaşık %60 hasta hafıza ile ilgili zorluklardan yakınmaktadır(7). Farelerde oluşturulan “MG pasif transfer” modeli ile Sabre ve ark. tanıma-doğrulama hafızasının etkilenebileceği gösterilmiştir(8). Bunun dışında Mao ve arkadaşları tarafından MG hastalarının normal bireylere göre verbal öğrenme ve hatırlamada daha kötü performans sergiliyor olabileceklerini bildirmişler.(9) Bunlarla beraber MG hastaları ve kontrol gruplarına uygulanmış nöro-kognitif test bataryaları sonucuna dayanarak MG hastalarında anlamlı kognitif bozukluğunun olmadığını iddia eden çalışmalar da var.(9, 10).

Bir meta-analizde bulunduğu üzere(11), sağlıklı kontrol deneklerinin aksine, MG'li hastalara dil, görsel-uzamsal işlev, bilgi işleme, sözel anlık ve gecikmeli hatırlama belleği, görsel anlık hatırlama belleği ve yanıt akıcılığı alanları da dahil olmak üzere bilişsel işlevlerde bir düşüş eşlik ederken, dikkat, yürütme işlevi ve görsel gecikmeli hatırlama belleği bozulmamıştır.

Yapılan çalışmalarda istatistiklerin sınırlı olması analizin heterojenliğinin artmasına neden olabilir. Buna ek olarak, sözel öğrenme ve hafızayı değerlendirmek için kullanılan nöropsikolojik muayene türleri farklılığı heterojenliğini katkıta bulunmakta.

Hastaların ortalama başlangıç yaşı, hastalık şiddeti ve tedavisine göre global bilişsel işlev için yapılan bir sub-grup analizi, erken başlangıçlı MG veya GMG hastalarının sağlıklı bireylerden anlamlı derecede daha kötü performans gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu durum, başlangıç yaşı ve hastalık şiddetinin bilişsel işlevdeki düşüşle ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

MG hastalarını hastalık süreciyle ilgili ek faktörlerin etkilerine bakıldığında global bilişsel performans steroid tedavisi alan ve almayan grupta sağlıklı kontrol grubuna göre eşit derecede daha kötü olduğu izlenmiştir. Timoma açısından bakıldığında,

benzer şekilde hem timomalı ve timomasız grupların global bilişsel işlev skoru da sağlıklı kontrol grubu ile kıyasta anlamlı derecede düşük izlenmiştir. Bu sonuçlar da steroid tedavisi, timoma gibi faktörler ve bilişsel bozukluk arasında anlamlı bir ilişki olmadığını düşündürmektedir(11).

MG hastalarında kognitif etkilinim çalışmalar arasında antikör oranlarını bildiren çalışma sayısı kısıtlıdır(12). Bu nedenle alt grup analizi yapılamamaktadır. Tek değişkenli ve çoklu regresyon analizleri, yaş, hastalık şiddeti, prednizon tedavisi, spesifik antikörler ve timoma varlığı gibi MG ile ilişkili değişkenlerin bilişsel performans üzerindeki etkisini araştırmış ve yaş dışında hiçbir değişkenin nöropsikolojik performansı etkilemediğini bulmuştur (12).

### **2.1.1. MG'li hastalarda kognitif etkilenmenin olası patofizyolojik mekanizmaları**

Bugüne kadar, MG'li hastalarda bilişsel gerileme için dört olası hipotez ortaya konulmuştur:

1. *MG'li hastalarda merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu hipotezi(13-17).* Periferik asetilkolin reseptör antikörlerinin santral reseptörlere erişimi olabileceği ve bunun sonucu da MG'de santral ve periferik reseptörün fonksiyonun bozulmuş olabileceği dair çalışmalar var(18). Ancak, santral ve periferik reseptör alt birimlerdeki farklılıklar nedeniyle bu hipotezi desteklemeyen çalışmalar da mevcut (18, 19)
2. *Solunum kas zayıflığı sonucu hipoksi veya hiperkapni:* KOAH veya obstrüktif uyku apne sendromundan (OSAS) yakınan hastaların kognitif performansında düşüş gösteren çalışmalar mevcut.(20) Benzer mekanizma ile MG hastaların da kognitif olarak etkilenebileceği düşünülebilir. Ancak yeterli veri olmaması ve yapılan çalışmalarda değerlendirilen hastaların solunumun fonksiyonları ile ilgili bilgilerin eksikliği nedeniyle bu hipotezin de yeterli literatür desteği mevcut değil. Buna ek olarak, bir

çalışmada KOAH'ı MG'li hastalarda bilişsel bozukluklar için öngörücü değişken olabileceği mantığıyla yapılan lojistik regresyon analizi sonucu anlamlı ilişki bulunamamıştır(12).

3. *Artan fiziksel ve zihinsel yorgunluğun*:(6, 21, 22) Bilişsel yorgunluğun MG'nin önemli bir semptomu olduğunu ve yorgunluğun hastaların yaşamlarının önemli yönlerinde yaygın bozukluklar yarattığını gösteren çalışmalar mevcut.
4. *Spesifik olmayan immünolojik süreçlerin olası etkisi* [7]. Bu hipotez, MG hastalarının ve EAMG'li hayvanların beyinlerinde sürekli olarak tespit edilen elektriksel anormalliklerin olası bir etiyolojisi olarak ortaya atılmıştır(23, 24)

Kuşkusuz, MG ve bilişsel bozukluk arasındaki mevcut mekanizmalar spekülatif ve kesin mekanizmalar araştırılmaya devam etmektedir. Literatürde yer alan bu çelişkili bildirimler sebebiyle MG hastalarının kognitif etkilenimin basit ve kompleks reaksiyon zamanı paradigması kullanarak değerlendirilmesinde ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## 2.2. Reaksiyon zamanı

Reaksiyon zamanı (**RZ**) çalışması, herhangi bir modalitede verilen uyarının başlama anı ile bireyin bu uyarana verdiği tepkinin başlama anı arasında geçen süre ile ilgili ölçümlere dayanan girişimsel olmayan bir yöntemdir. Bu süreç uyarının tanımlanması, verilecek tepkinin seçilmesi, programlanması ve seçilen programın uygulanması aşamalarından oluşmaktadır. RZ'nin uzaması sadece kognitif değil, aynı zamanda afferent ve efferent yolları içeren farklı süreçlerden herhangi birinde oluşan bozulmalar, gecikmelerle ilgilidir. Bu aşamaların izole edilmesi ve bu RZ aşamalarındaki değişimin incelenmesi, ortaya çıkabilecek gecikmenin hangi aşamada olduğu konusunda, RZ'nin bir bütün olarak değerlendirilmesine kıyasla daha ayrıntılı bilgi sağlamaktadır. Bu aşamaların izole edilmesi amacıyla literatürde iki farklı deney paradigması kullanılmaktadır(25):

### **2.2.1. Basit reaksiyon zamanı (Basit RZ)**

Ölçümü sırasında kullanılan uyaran modalitesi ve bireyden beklenen tepki, kırmızı renkli lamba yandığı anda bireyin elini kaldırması örneğinde olduğu gibi, deney süresince değişmez. Bu paradigma ile RZ, bireyin vereceği tepkiyi çok ayrıntılı programlama ihtiyacı olmadığı için kısadır. Bu paradigma ile elde edilen tepki zamanı esas olarak basit motor fonksiyonlarla ilgili olup, kognitif fonksiyonlarla dolaylı olarak bağlantılıdır. Bu basit tepki zamanı,, sağlıklı yaşlı bireylerde düşme riskinin (26) ve motorlu araç kaza riski değerlendirme amacıyla(27) kullanılmıştır.

### **2.2.2. Kompleks reaksiyon zamanı (Kompleks RZ)**

Değerlendirilmesinde ise bireyin vermesi gereken tepki kullanılan uyaran modalitesine göre değişmektedir. Bu şekilde “go/no go” prensibine uygun paradigma oluşturularak (örneğin: kırmızı lamba yandığı anda elini kaldır, diğer renkler yandığında kaldırma) RZ’ye tepkinin belirlenmesi ve programlama süreci de eklenmektedir. Tahmin edileceği gibi bu süreçte kognitif fonksiyonlar çok daha belirgindir. Bu 2 paradigma arasında diğer farklılıklar da var: Kompleks RZ’nin, Basit RZ’ye göre daha çok klinik kullanımı olabileceği düşünülmektedir. Örneğin Kompleks RZ’in kognisyonla daha çok bağlantılı olmasının yanı sıra, mortalite, akıcı zeka ile daha çok ilgili olduğu da gösterilmiştir(28-30). Basit RZ 50 yaşına kadar rölatif olarak değişmediği halde, Kompleks RZ yaşla beraber sürekli artış göstermektedir(31). Son olarak Kompleks RZ’nin günlük hayat zorluklarını daha iyi yansıttığı ve emniyetsiz araç kullanımının Basit RZ’ye göre daha iyi yordayıcısı olduğu gösterilmiştir(32).

### **2.2.3. Reaksiyon Zamanı nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda değişimi**

RZ paradigmatı çalışmaları bir çok nörolojik ve psikiyatrik hastalıkta kognitif performans değerlendirilmesi için kullanılmıştır:

### a. Parkinson hastalığı

Bilateral nörolojik bulguların asimetric olduğu Parkinson hastalarında, daha fazla etkilenen tarafın RZ daha yavaş olduğu gösterilmiş(33).

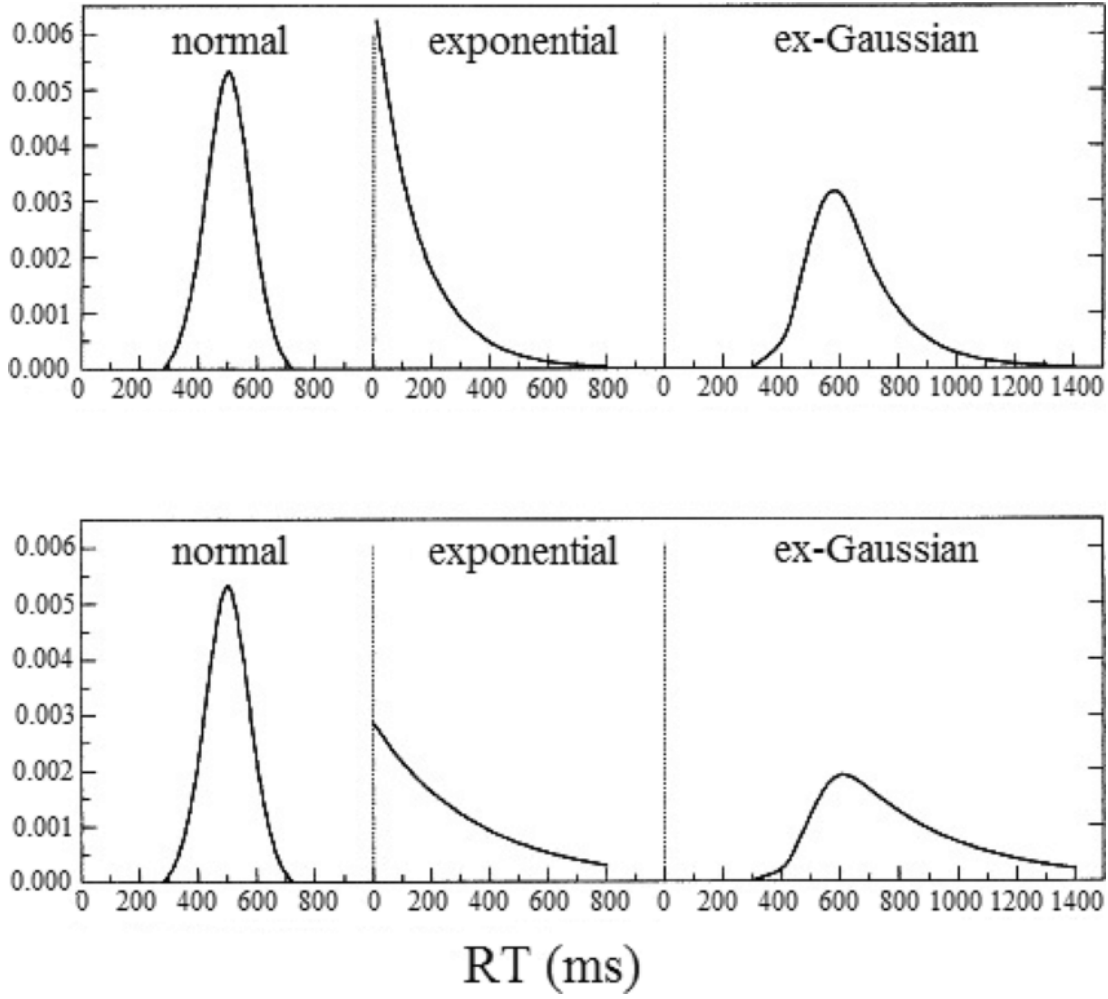
Yeni tanı Parkinson hastaları ile yapılan çalışmalarda, PH'li bireylerin hastalığın erken evrelerinden itibaren birey için RZ değişkenliğinde artış ve daha uzun seçim reaksiyon süresi sergiledikleri gösterilmiştir. Yazarlar, bu değişikliklerin PH için potansiyel biyolojik belirteçler olarak hizmet edebileceğini öne sürmektedir. (34) Bu çalışmalarda RZ ile bilişsel veya motor ölçümler arasında korelasyon gösterilememesi, RZ ve hareket yavaşlamasının farklı yolların fonksiyonlarını yansıttığını düşündürmekte. En çok PH'nin bu erken evresinde bir dereceye kadar noradrenerjik ve kolinerjik değişiklik meydana gelebilir ve bunlar değişkenlik ölçümlerine yansiyabilir

Başka bir çalışmada, parmak vurma testinin bir dopamin agonisti olan apomorfine duyarlı olduğu halde RZ değişmemesi, RZ'ın dopaminerjik sistemler fonksiyonlarını yansıtmadığı olasılığına daha fazla kanıt eklemiştir.(35)

### b. Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu

Aynı zamanda bilgisayarlı görevlerde birey için değişkenlik olarak da bilinen reaksiyon zamanı variabilitesinin (RZV) artması DEHB'nun nöropsikoloji literatüründeki en tutarlı bulgulardan biridir (36). DEHB'li bireyler arasında tipik gelişim gösteren çocuklara kıyasla yüksek RZV, çalışma belleği (37-39), dikkat (31), engelleyici kontrol (30) ve seçim ayrımcılığını(40) değerlendirenler de dahil olmak üzere çok çeşitli bilgisayarlı görevler kullanılarak çok sayıda çalışmada belgelenmiştir. DEHB'de RZV üzerindeki gruplar arası bu farklılıklar, diğer nöropsikolojik göstergelerin çoğundan daha büyük olma eğilimindedir(41). Ayrıca, hem pediatrik (42, 43) hem de yetişkin DEHB örneklerinde artmış RZV belgelenmiştir (44)

DEHB'de artmış RZV'yi belgeleyen çalışmaların büyük çoğunluğu, hesaplanması kolay olduğu için sıklıkla reaksiyon süresi standart sapması (RZSD) kullanmıştır. Ancak RZSD neredeyse her zaman ortalama reaksiyon zamanı ile oldukça yüksek korelasyon gösterir ( $r = 0.90$ ) (42, 44-46). Bu nedenle, bazı yazarlar varyasyon katsayısının (VK) kullanılmasını savunmaktalar. ( $VK = RZSD / \text{ortalama reaksiyon zamanı}$ ) (45). Bununla birlikte bu parametreler, RZV yapısının belirli yönleri, özellikle de ara sıra meydana gelen dikkat kayıpları sonucu beklenen asimetric pozitif çarpıklık hakkında bilgi sağlamak için çok kısıtlı kalıyorlar. Bu nedenle geçtiğimiz on yıllar boyunca, alan yavaş yavaş daha sofistike RZV ölçümlerine doğru ilerlemektedir. Leth-Steensen ve arkadaşları RZ dağılımının normal (Gaussian) ve üstel dağılımın toplamı şeklinden ifade ederek, normal bileşenin ortalamasının ( $\mu$ ) ve standart sapmasının ( $\sigma$ ), üstel bileşenin değişkenlik ölçüsü ( $\tau$ ) ayrı ayrılıkta ölçümünü mümkün kılmak için ex-Gaussian modellemesini kullanmıştır(47) (48)



Şekil 1: Reaksiyon zamanı Ex-Gaussian dağılımı

### c. Depresyon

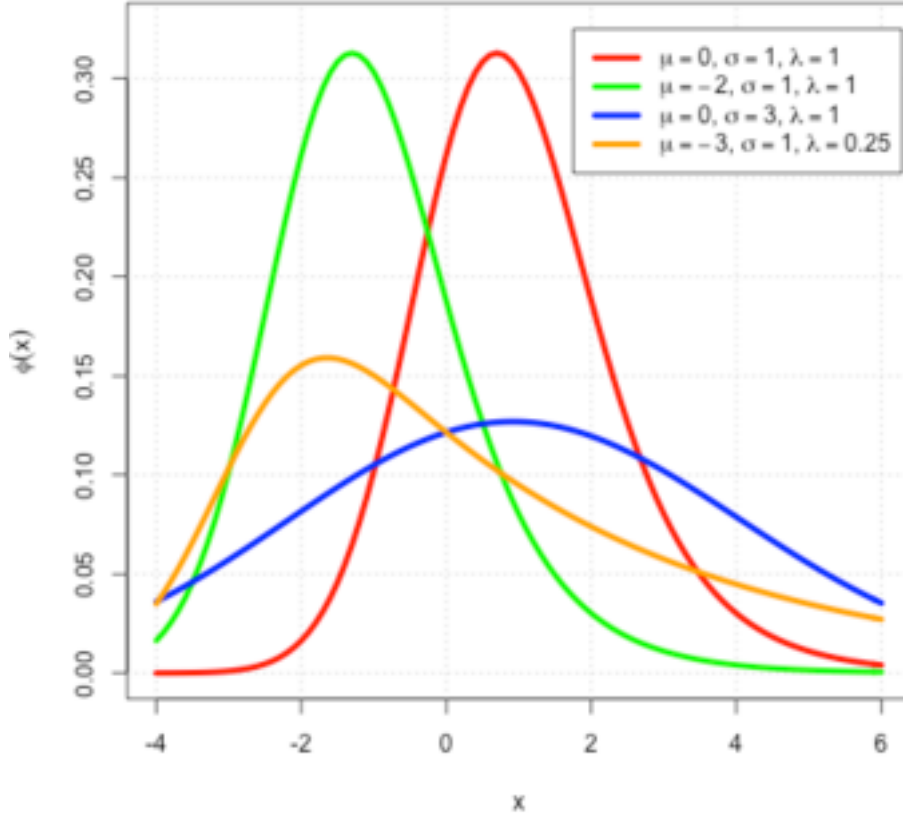
Depresyon tedavisinin katılımcıların bilişsel görevlerdeki ortalama RZ süreleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için yapılan deneyler sonucu ortalama RZ'de tedavi sonrası önemli bir düşüş gösterilmiştir. Bunun dışında, tek başına RZ değerlendirmesi dışında, özellikle ardışık RZ çalışmaları sırasında oluşan kısalma trendi dinamiklerin analizi de yapılabilmekte. Bu tür trend analizi yapılan çalışmada depresyon grubunda tedavi başlangıcından sonra kontrol grubuna benzer eğilimler gösterdi(3).

RZ deneylerinde ortaya çıkan bir başka ilginç fenomen de "hız-doğruluk değiş tokuşu". Bu fenomen, katılımcıların daha yavaş ancak daha az hatayla mı, yoksa daha hızlı ancak daha yüksek hata oranlarıyla tepki verme arasında oluşan denge anlamına gelir. Örneğin depresif hastalarda optimal hız ve doğruluk arasındaki dengenin bozulduğu iddia edilen ve antidepresant verildikten sonra RZ kısalmasıyla beraber hata oranının arttığına dair başka kanıtlar mevcut(3).

#### **2.2.4. RZ ölçümleri istatistik değerlendirme yöntemleri**

RZ’de edilen veriler üzerinde yapılan ölçümler, istatistik değerlendirmeler de alta yatan patoloji ve RZ arasında ilişkiyi anlamakta büyük önem taşıyor. Örneğin RZ ile en sık araştırılmış patolojilerden biri olan “Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu”da (DEHB) kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlılığa ulaşamayan variabilite artışı, tek bir bireyden elde edilen RZ değerlerinin dağılımının “ex\_Gaussian”-modellemesi kullanılarak hastalık grupundan elde edilen ölçümlerin dağılım paterninde kontrol grupuna göre anlamlı derecede farklı “pozitif çarpıklık” olduğu ortaya çıkarılarak açıklanmıştır. Bu dağılımlara ex\_Gaussian fonksiyonunu uydurarak ortalama( $\mu$ ) ve standart( $\sigma$ ) sapma gibi sık kullanılan parametreler haricinde, pozitif çarpıklıkla körele “tau” ( $\tau$ ) parametreleri de elde edilebilir(47). Böylece ortalama RZ anlamlı bir farklılık olmasa da DEHB hastalarının kontrol gruplara daha sık uzun RZ sergileyebildikleri gösterilmiştir. (47, 49)





Şekil 2. Ex-Gaussian dağılım

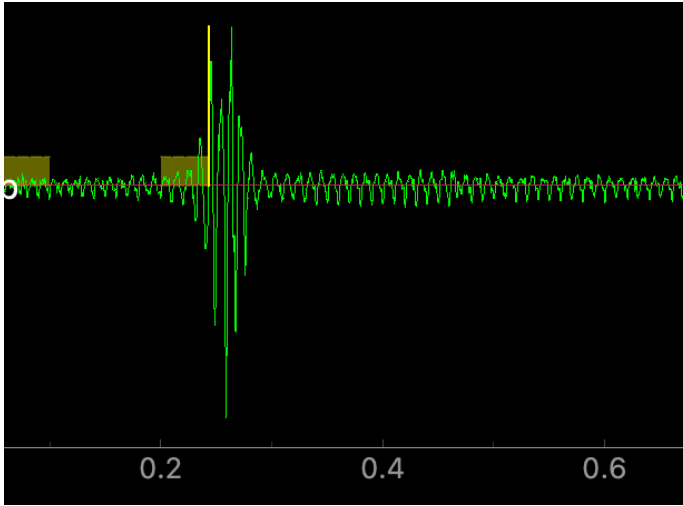
### 2.3. Yüzeysel EMG ile kas aktivitesi başlangıcı tespiti

Literatürde kullanılan RZ ölçümü paradigmalarında bireylerden herhangi bir amaca yönelik motor işlev yapılması ve başarılı olması istenmekte, ölçülecek zaman aralığının bitiş noktası da bireyin istenilen motor işlevi bitirdiği an olarak belirlenmektedir. Ancak verilen görevi uygulama tarzı bireyler arasında farklılık gösterebilir. Örneğin düğmeye basma görevi sırasında bireyin parmağını düğmenin üzerinde bekletmesine bağlı olarak RZ değişebilir. Bu sebeple çalışmamızda RZ ölçüm anı olarak görev yerine yetirilme anı değil, kas aktivitesi başlatma anı belirlendi.

Kas aktivitesinin başlama anının tespiti, kayıt cihazlarının gürültüye karşı yüksek duyarlılığı nedeniyle zordur. Bu amaçla farklı istatistiksel ve sinyal analizi yöntemleri mevcuttur:

- “Eşik tabanlı yöntem” (ETY) teknik olarak en basit ve ilk geliştirilen otomatik yöntemdir. Bu yöntemde bazal kas aktivitesi sinyalinin belli standart sapması eşik olarak belirlenir ve kasılma başlangıç anı kas aktivitesi sinyalinin bu eşğin üzerine çıktığı an olarak kabul edilir. Ancak beklenildiği gibi bu yöntem reaksiyon süresini gerçek değerden uzun hesaplıyor (Şekil 3).

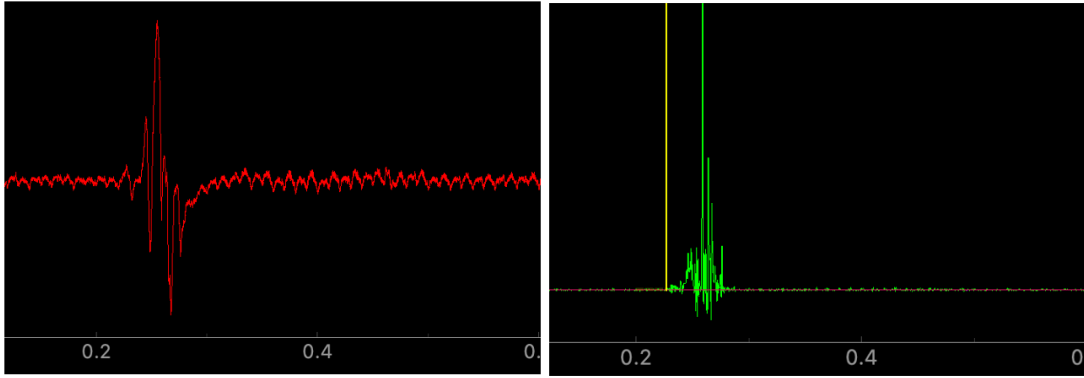
- $T = m + h.s,$



Şekil 3: Eşik tabanlı yöntem

- **Teager-Kaiser Enerji Operator( TKEO )**: son zamanlarda hatalı EMG başlangıç tespitini azaltmak için kullanılmakta (50). TKEO değişken frekanstan oluşan sinyallerdeki anlık enerji değişikliklerini ölçer. Kas aktivasyonu boyunca, bir motor ünite aksiyon potansiyeli olduğu sırada, buna sinyal frekansında ve genliğinde ani bir artış eşlik eder. TKEO, bu artışları daha keskin ve daha dar hale getirerek motor ünite aksiyon potansiyellerinin frekans ve amplitüd özelliklerini vurgular. **TKEO** hızlı, patlayıcı kasılmaların başlangıç tespiti için en iyi doğruluğu göstermektedir(51).

$$\circ Y[x(n)] = x^2(n) - x(n+1)x(n-1),$$



Şekil 4: Teager-Kaiser Enerji Operator. Solda: orijinal sinyal. Sağda : TKEO sonrası

- **“Yaklaştırılmış genelleştirilmiş olasılık oranı” (YGOO):** Kas aktivitesi başlangıç noktasının belirlenmesi, analiz edilen EMG sinyalinin bu noktadan önce ve sonra belli boyutlu fragmanlarını arasında değişikliği değerlendiren, H0 2 fragman arasından değişikliğin olmadığı, H1 ise değişiklik olduğunu işaret eden istatistiksel ikili test problemi olarak bakılabilir. YGOO, ETY'ye kıyasla EMG başlangıcı tespitinin doğruluğunda iyileştirmeler göstermiştir(52). Yavaş gelişen kasılmalar için, **TKEO** koşullandırılmalı **YGOO** kasılma başlangıcı tespitinde en iyi doğruluğu göstermektedir.
- **“Görsel Yöntem”:** Ancak hala yüzeysel kayıtlı EMG’de tecrübeli elektromiyografi uzmanı tarafından yapılan görsel yöntemli kas aktivitesi başlangıç tespiti “altın standart” olarak kabul edilmektedir(53, 54). Bu nedenle kas aktivitesi başlangıç tespiti için çalışmamızda TKEO, ETY, YGOO ile algoritmaları ile asiste edilmiş görsel yöntem kullanıldı.

Çalışmamızda temel olarak MG hastalarında, RZ çalışmaları kullanılarak olası bir kognitif etkilenmenin gösterilmesi hedeflenmiştir. Kontrol grubu ile MG’li hastaların RZ ölçümleri arasında gözlenebilecek anlamlı bir farklılığın bu konuda bilgi verebileceği düşünülmüştür. Diğer yandan MG’li hastalarda, hastalığa bağlı var olan motor güçsüzlük RZ çalışmaları ile ilgili motor işlevi etkileyecektir. Bu güçlüğü aşılması için Basit RZ çalışmalarının yanı sıra Kompleks RZ çalışmaları gerçekleştirilecektir. Gerçekleştirilen motor işlevin aynı olduğu Basit RZ ile Kompleks RZ çalışmalarını arasında gözlenecek farklılık kognitif işlev açısından daha doğrudan bilgi verecektir. Kontrol bireylerde Basit RZ ile Kompleks RZ ölçümleri arasında beklenen bu farkın, MG’li hastalarda anlamlı derecede farklı bulunması ise, MG’li hastalarda kognitif etkilenme açısından bilgi verecektir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, karar numarası ile Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan onay sonrasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 2023 Ocak - Nisan tarihleri arasında çalışmayı onaylayan sağlıklı erişkin gönüllüler ve MG tanılı hastalar dahil edildi. Bireylerin tümüne aydınlatılmış onam formu okunup anlatılarak, imzalamaları istenmiştir

#### 3.1. Bireylerin Seçilmesi ve Çalışma Deseni

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG laboratuvarında yapılmıştır. Kontrol grubuna araştırmacılarla kıdem ilişkisi olmayan, 18-65 yaş arası, cinsiyet farkı gözetmeksizin ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan, herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan, sağlıklı ve nörolog tarafından seropozitif myasthenia gravis tanısı almış bireylerden seçilmiştir.

##### 3.1.1. Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

Çalışma grubu dahil edilme kriterleri:

- Nörolog tarafından seropozitif jeneralize myasthenia gravis tanısı almış olmak,
- 18-65 yaş arasında olmak,
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubu dahil edilme kriterleri;

- Çalışma grubuyla demografik özellikleri benzer (yaş ve cinsiyet),
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olan bireyler olarak belirlenmiştir.

##### 3.1.2. Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri:

Çalışma grubu çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- Mekanik ventilasyona bağlı olması,
- Seronegatif özellik göstermek,

- Gebe olma,
- Alzheimer veya demans tanısı almış olmak,
- Son 3 ay içinde miyastenik kriz geçirmiş olmak,
- Son 3 ay içinde timektomi operasyonu geçirmiş olmak,
- Kognitif probleminin olması, Mini Mental Test puanının 24'ün altında olması,
- Son 1 ay içerisinde tıbbi tedavi şekli ve dozunda değişiklik olması,
- Kortikal eksitabiliteyi değiştirebileceği düşünülen ilaç kullanımı olanlar olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubu çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

- Herhangi bir nörolojik hastalık, Alzheimer veya demans tanısı almış olmak,
- Kortikal eksitabiliteyi değiştirebileceği düşünülen ilaç kullanımı olanlar,
- Kognitif probleminin olması, Mini Mental Test puanının 24'ün altında olması olarak belirlenmiştir.

### **3.2. Çalışma Düzeni, Reaksiyon zamanı ölçümü ve kayıt ekipmanı**

Çalışma gün içi 12:00-18:00 saatleri arasında, sessiz odada, koltukta oturur pozisyonda iken gösterilen plan üzere gerçekleştirildi (Şekil). Sinyallerin kaydı, amplifikasyonu ve depolanması 2 Kanal EMG/EP Cihazı- Neuro-MEP-Micro (Neurosoft, İvanova, Rusya) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sinyal analizi Python (Pandas, NumPy ve MNE ) kullanılarak, offline olarak yapılmıştır. Cihazın yüksek frekans filtresi 5 KHz, düşük frekans filtresi 10 Hz, örneklem hızı 100.000/san olarak ayarlanmıştır.

### 3.2.1. Reaksiyon zamanı çalışmaları

İşlem öncesi hem kontrol hem hasta grubunda görme keskinliği ve renkli görme testi, motor muayenesin nörolog tarafından değerlendirildi.

“Python 3.9” ve “PyFirmata” kütüphanesi kullanarak Uzm. Dr. Ruhid Kerimov tarafından geliştirilen yazılımla “Arduino UNO” cihazının 3 farklı renkli diyot (LED) lambasının yanma süresi, sırası ve aralarındaki rasgelelik kontrol edilerek görsel uyarı sağlandı. LED lamba yanışı ile eşzamanlı olarak EMG cihazı ile yüzeyel EMG kaydını tetiklendi. Hastalarda “sıkılma etkisini” den kaynaklanabilecek dikkat eksikliğini azaltmak amacıyla kırmızı LED yanması ile beraber düğmeye basması ve ekranda çıkan reaksiyon zamanı süresini düşük tutması istendi. Kullanılan düğme üzerinde kuvvet duyarlı sensörle (KDS) dokunuş verileri de kaydedildi.

Dominant hemisferin kontralateralindeki Adductor polisis(AP) kası düğmeye basma anından aktive olan kas olması nedeniyle kayı kası olarak seçildi. Kas ortasına aktif, tendonuna refereans ve aktif elektrotun proksimaline cilt üzerine toprak Ag-AgCl yüzeyel kayıt elektrotları yerleştirilecektir.

#### a. Basit Reaksiyon zamanı (BRZ) ölçümü:

Bireylerden kırmızı renkli diyot lamba yanması anında düğmeye basması istendi. Her biri 500 ms olmakla toplam 40 ışık uyarısı, uyarılar arasında süre  $4\pm 1$  sn rasgele olacak şekilde verilecektir. LED ışık uyarısında 1000 ms süresince AP kasından rektifiye yüzeyel EMG kaydı alındı.

#### b. Kompleks Reaksiyon zamanı (KRZ) ölçümü:

Yazılımla 3 farklı renkte LED ışık uyarısının (mavi, kırmızı, yeşil) 4:3:3 oranında rastgele sıralandığı, her biri 500 ms süreli, uyarılar arası aralığın  $4000\pm 500$  ms rasgele olmak üzere toplam 100 uyarı verildi. Kullanılan sıralama hem kontrol hem çalışma grubunda değiştirilmeden uygulandı. Bireylerden sadece kırmızı renkli diyot lamba yanması düğmeye basması istendi. Tüm renklerdeki LED ışık uyarısında 1000 ms süresince AP kasından rektifiye yüzeyel EMG kaydı alındı.

### 3.2.2. Diğer değerlendirme Parametreleri:

COVID-19 pandemisi önlemleri kapsamında değerlendirmeye alınan hastalar arasında en az 1 saat olacaktır. Değerlendirici önlük, maske, siperlik ve eldiven kullanacak olup hasta ise çift maske takarak değerlendirme odasına girecektir. Değerlendirmeler sırasında odanın penceresi açık tutulacaktır. Hasta odadan çıktıktan sonra genel hijyen kuralları çerçevesinde oda havalandırılıp temas edilen yüzeyler dezenfekte edilecektir. Bu işlemin ardından yaklaşık bir saat sonra ikinci hasta kabul edilecektir.

Çalışma grubuna dahil edilecek bireylerin değerlendirmeleri piridostigmin alım saatlerinden 1 saat sonraya denk gelecek şekilde yapılacaktır. Değerlendirmeler sırasında oluşabilecek yorgunluk durumları için de ek olarak uygun piridostigmin dozu hazır bulundurulacaktır.

#### Demografik verilerin kaydedilmesi:

Çalışma grubundaki bireylerin yaşları, cinsiyetleri, eğitim durumları, boy ve kiloları, myastenik yakınmalarının başlama yaşı, hastalık süresi, antikor pozitifliği (anti-AChR (+), anti-MuSK (+)), timus patolojisi, yapılmışsa timektomi ve aktif kullandığı ilaçlar not edilecektir. Kontrol grubundaki bireylerin yaşları, cinsiyetleri, eğitim durumları, boy ve kiloları not edilecektir.

### 3.3. Verilerin toplanması:

Hem çalışma hem kontrol grubu bireylerinden her biri 1000ms (100.000 örnek) BRZ için 40 (kırmızı), KRZ 100 ( 40 kırmızı, 30 yeşil, 30 mavi:) kayıt elde edildi. Kayıtlar Python MNE ve PyQt kütüphanesi kullanılarak geliştirilen yazılımla elde edilen EMG, KDS ve düğmeden elden edilen sinyaller grafikler üst üste görüntülendi. EMG sinyali düşük frekans 100, yüksek frekans 10KHz olacak şekilde filtre uygulandı ve rektifiye edildi. EMG kaydı sinyal gürültü oranını artırmak amacıyla “Teager-Kaiser energy operatör” (TKO) algoritması her traseye uygulandı. Bu yazılım tarafından EMG trasesinin ilk 100ms kaydınının 10 standart sapması olan eşik ve örneklerin en az %30



eşik üstü olan ilk 100 örnek (1ms) reaksiyon zamanı ölçüm noktası olarak belirlendi. Fazla artefakt nedeniyle kas aktivitesi başlangıç noktası belirlenemeyen ve 150 ms'dan önce düğme basımı gerçekleşen kayıtlar görsel olarak kontrol edildikten sonra dışlandı ve her trase için görsel yöntemle kas aktivitesi başlangıç noktası belirlenerek kaydedildi. Bununla beraber kompleks reaksiyon zamanı çalışması sırasında kırmızı dışında uyarılarda düğme basımı gerçekleştirilmeyen ancak kas aktivitesi veya KDS sinyalinde artış izlenen kayıtlar tamamlanmamış kasılma (TK) olarak kaydedildi.

Her bireyden elde edilen RZ örneklerinin (BRZ 40, KRZ 100) aşağıdaki veriler elde edildi:

- a. Öğrenme etkisini ölçmek için her bireyden elde edilen 1. 2. 3. RZ değerleri: BRZ\_r1, BRZ\_r2, BRZ\_r3, KRZ\_r1, KRZ\_r2, KRZ\_r3
- b. *Minimum ve Maksimum RZ değerler: RZ dağılımın Ex-Gaussian transformasyonu: "curve\_fit" (SciPy, Python) kullanılarak ex-Gaussian fonksiyonu uyduruldu ve dağılımın parametreleri elde edildi: BRZ\_eg\_m, BRZ\_eg\_sigma, BRZ\_eg\_tau, KRZ\_eg\_m, KRZ\_eg\_sigma, KRZ\_eg\_tau*
- c. *RZ genel istatistik parametreler: BRZ\_m, BRZ\_std, KRZ\_m, KRZ\_std, BRZ\_min, BRZ\_max, KRZ\_min, KRZ\_max*
- d. KRZ çalışması sırasında kırmızı dışındaki uyarı sırasında elde edilen RZ değerlerinin sayısı ve ortalaması: KRZ\_y\_m, KRZ\_y\_n
- e. KRZ çalışması sırasında kırmızı dışındaki uyarılarla oluşan tamamlanmamış kasılmaların sayısı ve ortalama başlangıç anı: KRZ\_tk\_m, KRZ\_tk\_n

### 3.4. Verilerin analizi

Veriler SPSS (Statistical Package For Social Sciences) for Windows 23.0 (SPSS Inc, Chicago,IL) kullanılarak değerlendirildi.

Parametrelerin normallik analizi Shapiro-Wilk testi kullanılarak yapılmıştır. Normal dağılımdan geldiği gösterilen parametreler gruplar arası Students T-testi, hem KRZ hem BRZ çalışmasından elde edilmişse tekrarlayan ölçümler ANOVA testi, normal dağılımdan gelmediği düşünölen parametreler Mann-Witney testi ile değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 13 MG ve 14 sağlıklı gönüllü katılmıştır.

*Tablo 1: Demografik veriler*

Descriptive Statistics				
	Yaş		Boy	
	mg	k	mg	k
Mean	37.353	41.500	165.471	178.125
Std.	10.506	12.150	6.032	10.763
Minimum	28.000	29.000	154.000	168.000
Maximum	62.000	62.000	174.000	198.000

Grup	Cinsiyet	
Kontrol	E	3
	K	11
MG	E	7
	K	6

##### 4.1. Parametrelerin normallik analizi

Parametrelerin normallik analizi Shapiro-Wilk testi kullanılarak yapılmıştır.

BRZ parametreleri Shapiro-Wilk testi			
	MG	W	p
BRZ_m	False	0.909	0.153
	True	0.942	0.479
BRZ_max	False	0.879	0.056
	True	0.836	0.019
BRZ_min	False	0.983	0.990
	True	0.926	0.298
BRZ_r1	False	0.942	0.445
	True	0.838	0.020
BRZ_r2	False	0.784	0.003
	True	0.822	0.013
BRZ_r3	False	0.962	0.754
	True	0.892	0.105
BRZ_r4	False	0.935	0.359
	True	0.732	0.001
BRZ_eg_tau	False	0.307	$2.560 \times 10^{-7}$
	True	0.321	$5.834 \times 10^{-7}$
BRZ_eg_m	False	0.930	0.310
	True	0.936	0.407
BRZ_eg_sigma	False	0.969	0.867
	True	0.970	0.900

KRZ parametreleri Shapiro-Wilk			
	MG	W	p
KRZ_m	False	0.942	0.440
	True	0.923	0.273
KRZ_eg_tau	False	0.540	$1.237 \times 10^{-5}$
	True	0.428	$3.008 \times 10^{-6}$
KRZ_eg_m	False	0.894	0.092
	True	0.960	0.752
KRZ_eg_sigma	False	0.815	0.008
	True	0.956	0.689
KRZ_max	False	0.950	0.562
	True	0.951	0.613
KRZ_min	False	0.665	$1.655 \times 10^{-4}$
	True	0.749	0.002
KRZ_tk_n	False	0.883	0.065
	True	0.720	$8.760 \times 10^{-4}$
KRZ_tk_m	False	0.878	0.055
	True	0.812	0.009
KRZ_y_n	False	0.946	0.498
	True	0.926	0.299
KRZ_y_m	False	0.673	$1.954 \times 10^{-4}$
	True	0.808	0.009
KRZ_r1	False	0.938	0.393
	True	0.917	0.226
KRZ_r2	False	0.932	0.323
	True	0.955	0.680
KRZ_r3	False	0.844	0.019
	True	0.898	0.126
KRZ_r4	False	0.758	0.002
	True	0.947	0.557

#### 4.2. RZ değerlerinin genel istatistik parametrelerinin değerlendirilmesi (normal dağılım)

Tablo 2: RZ genel istatistik dağılım parametreleri normallik testi

##### Normallik testi (Shapiro-Wilk)

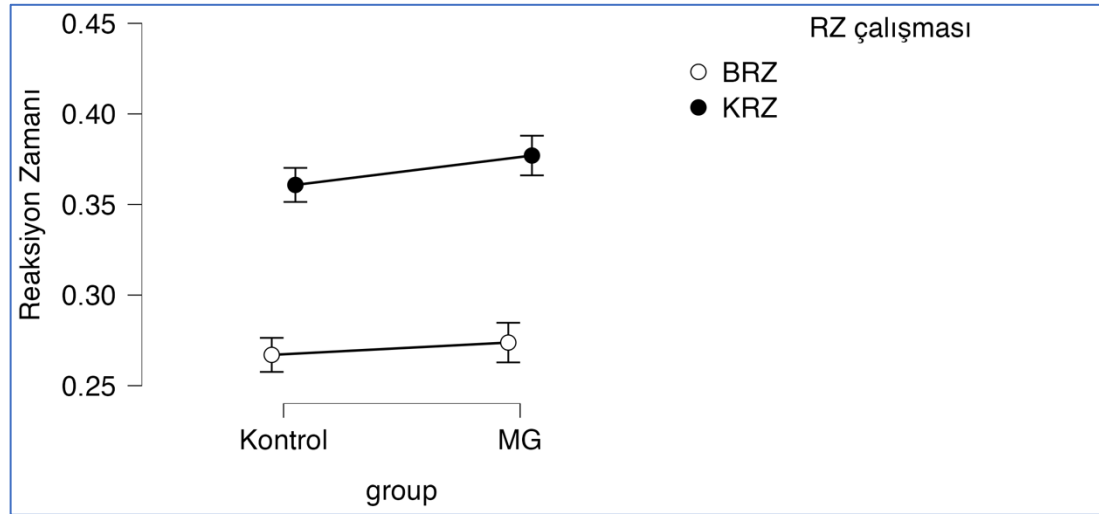
		W	p
BRZ_m	Kontrol	0.91	0.15
	MG	0.94	0.48
KRZ_m	Kontrol	0.94	0.44
	MG	0.92	0.27
BRZ_max	Kontrol	0.88	<b>0.06</b>
	MG	0.84	<b>0.02</b>
KRZ_max	Kontrol	0.95	0.56
	MG	0.95	0.61
BRZ_min	Kontrol	0.98	0.99
	MG	0.93	0.30
KRZ_min	Kontrol	0.67	<b>1.66e-4</b>
	MG	0.75	<b>1.79e-3</b>
BRZ_std	Kontrol	0.86	<b>0.03</b>
	MG	0.87	0.05
KRZ_std	Kontrol	0.91	0.15
	MG	0.98	0.95

#### 4.2.1. Ortalama RZ değerlerinin analizi

BRZ\_m ve KRZ\_m değerleri normal dağılım gösterdiği için BRZ ve KRZ ortalama değerlerinin MG faktörü ile etkilenmesi değerlendirmek açısından tekrarlı ölçümler ANOVA testi yapıldı. Beklendiği üzere kompleks RZ çalışması sırasında RZ'da istatistiksel anlamlı artış izlense de ( $p=1.984 \times 10^{-17}$ ), MG ve kontrol gruplar arasında bu artışın anlamlı farklılığı izlenmemiştir ( $p=0.322$ ).

#### Within Subjects Effects

Durum	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
RZ çalışması	0.131	1	0.131	443.705	$1.984 \times 10^{-17}$
RZ çalışması * grup	$3.005 \times 10^{-4}$	1	$3.005 \times 10^{-4}$	1.019	0.322
Residuals	0.007	25	$2.949 \times 10^{-4}$		



Şekil 5: Ortalama RZ değerlerinin grup karşılaştırılması

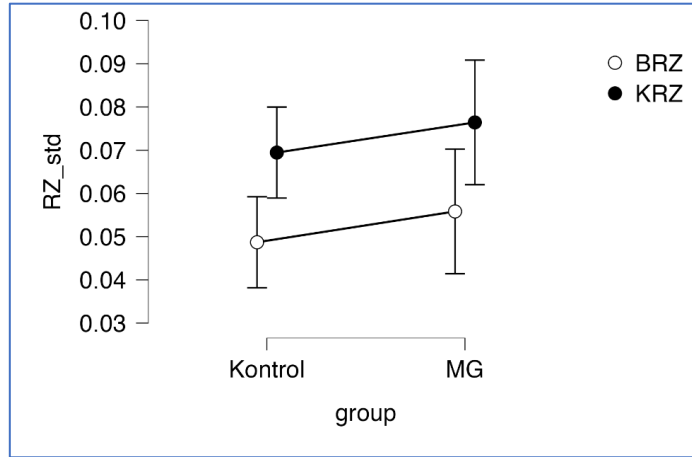
#### 4.2.2. BRZ ve KRZ değerlerinin standart sapmalarının (BRZ\_std, KRZ\_std) değerlendirilmesi

BRZ\_std, KRZ\_std normal dağılım gösterdiği için tekrarlayan ölçümler ANOVA testi ile değerlendirildi. Her 2 grupta kompleks reaksiyon zamanı standart sapmasında artış izlenmiştir. Ancak bu artışta gruplar arası anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Tablo 3: RZ\_std değerler tekrarlayan ölçüm ANOVA testi

Within Subjects Effects					
Cases	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
RZ çalışması	0.006	1	0.006	12.923	<b>0.001</b>
RZ çalışması * mg	$8.050 \times 10^{-8}$	1	$8.050 \times 10^{-8}$	$1.806 \times 10^{-4}$	0.989
Residuals	0.011	25	$4.458 \times 10^{-4}$		

Note. Type III Sum of Squares



Şekil 6: RZ\_std değerlerinin grup karşılaştırması

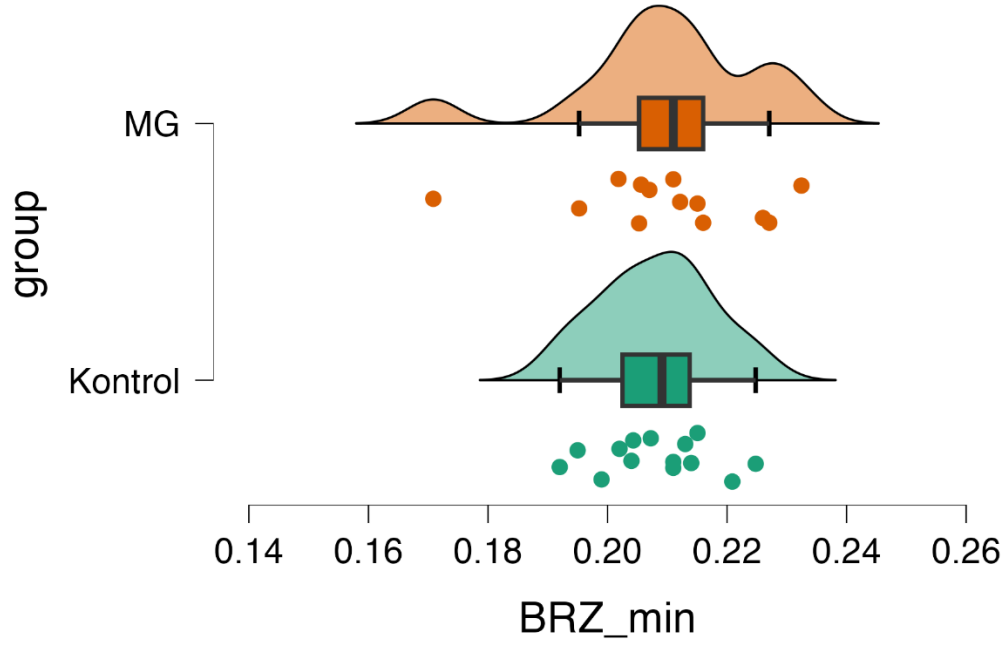
**4.2.1. BRZ ve KRZ değerlerinin en düşük ve ne yüksek değerlerinin (BRZ\_min, KRZ\_min, BRZ\_max, KRZ\_max) değerlendirilmesi**

BRZ\_min ve KRZ\_max değerleri t-testi, BRZ\_max, KRZ\_min değerleri ise Mann-Whitney testi ile değerlendirildi. En bireyden elde edilen en yüksek ve en düşük RZ değerlerine bakıldığında beklenildiği üzere KRZ çalışması sırasında BRZ ile kıyasla anlamlı yükselme izlense de gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

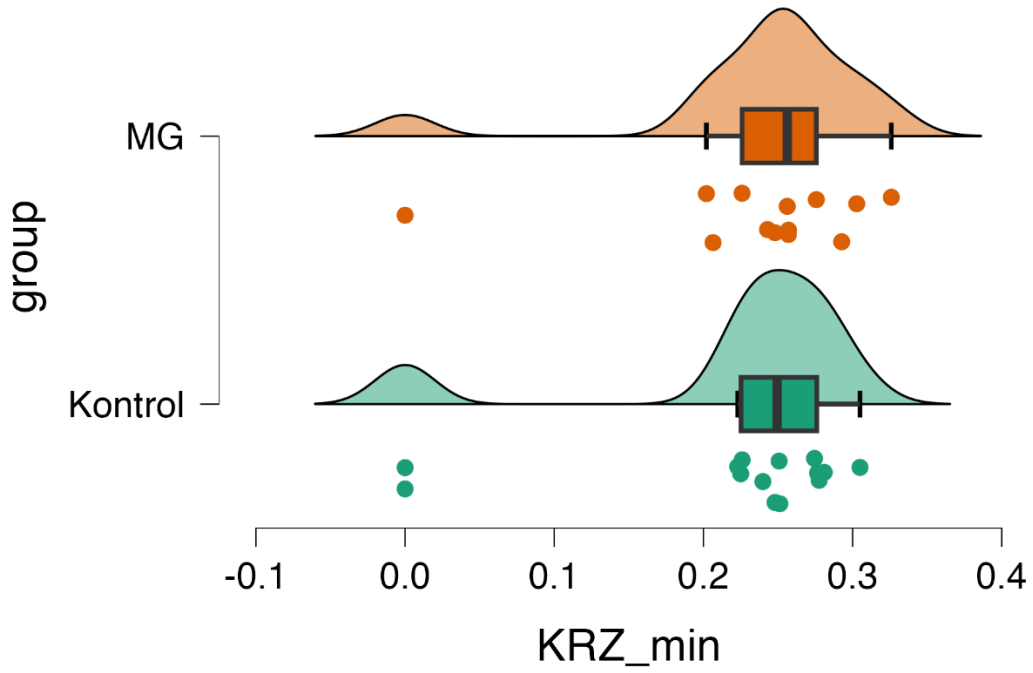
**Independent Samples T-Test**

	<b>Test</b>	<b>Statistic</b>	<b>df</b>	<b>p</b>
BRZ_min	Student	-0.32	25	0.75
KRZ_min	Mann-Whitney	83.50		0.73
BRZ_max	Student	-1.28	25	0.21
KRZ_max	Mann-Whitney	59.00		0.13

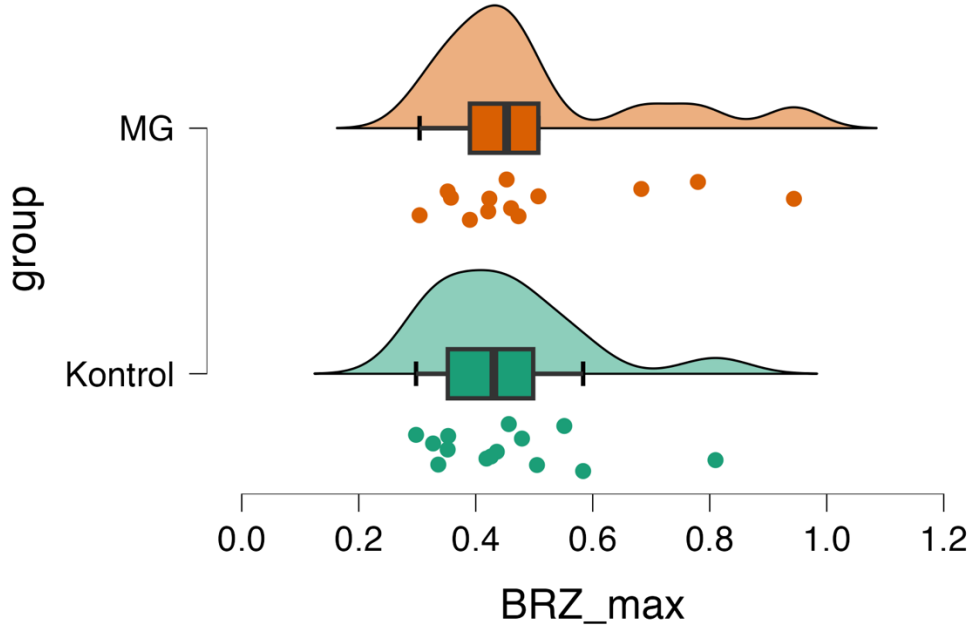




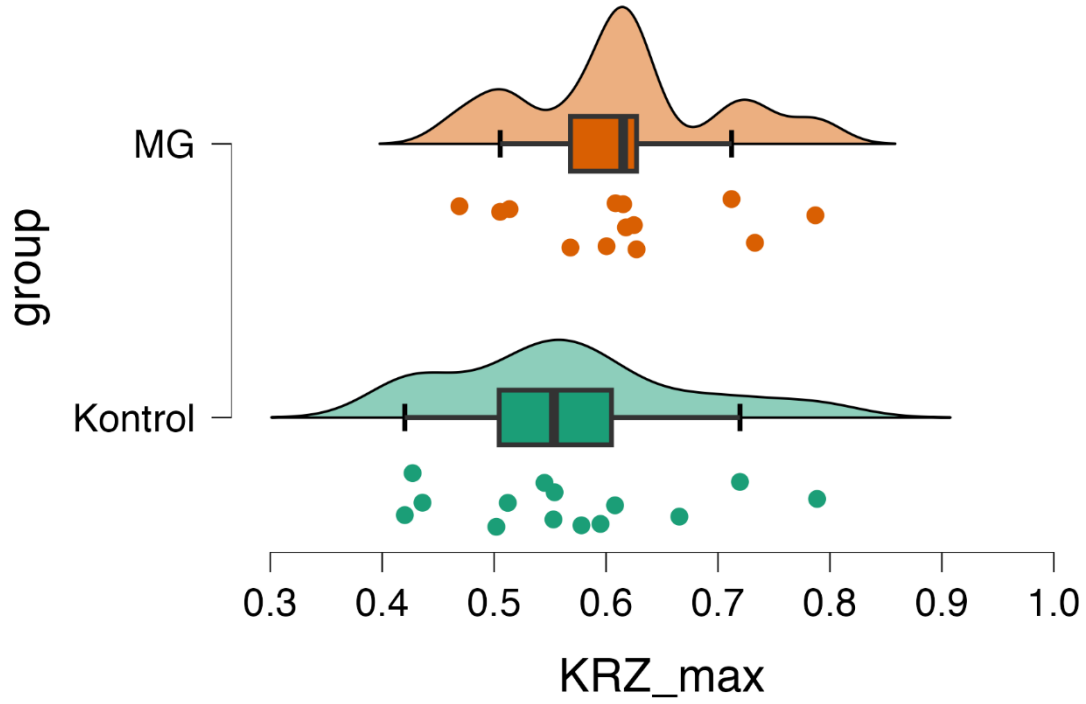
Şekil 7: Basit RZ minimum değerlerinin gruplar arası dağılımı



Şekil 8: Kompleks RZ minimum değerlerinin gruplar arası dağılımı



Şekil 9: Basit RZ maksimum değerlerinin gruplar arası dağılımı



Şekil 10: Kompleks RZ maksimum değerlerinin gruplar arası dağılımı

#### 4.3. İlk 4 reaksiyon zamanı değerlerinin karşılaştırılması (BRZ\_r1, BRZ\_r2, BRZ\_r3, BRZ\_r4, KRZ\_r1, KRZ\_r2, KRZ\_r3, KRZ\_r4 )

Her çalışma sırasında RZ değerlerinin giderek kısılması ile gösterilen öğrenme etkisi değerlendirmek ve bu etkinin gruplar arası farklılığına bakmak açısından hem KRZ hem BRZ çalışması sırasında elde olunan ilk 4 değer karşılaştırılması yapıldı. Elde edilen değerler normal dağılmadığı için non-parametrik bağımsız değişkenler analizi: “Mann-Whitney U” testi yapıldı. BRZ için MG grubu ortalama değerleri her 4 uyarıda daha uzun izlense de, hem BRZ ve KRZ için gruplar arası anlamlı farklılık izlenmedi.

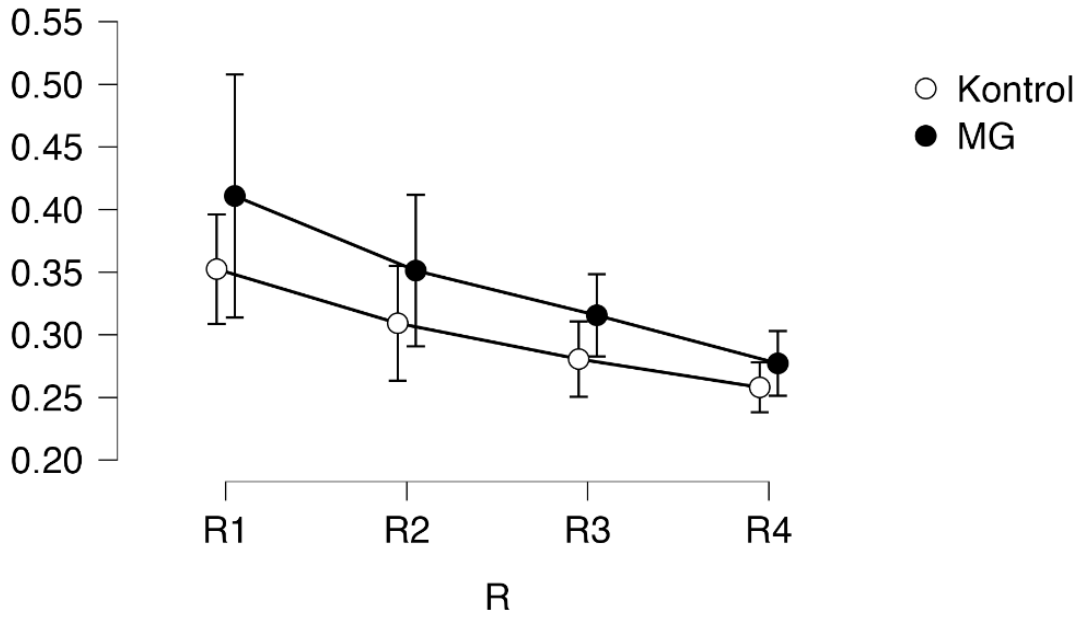
##### Normallik test (Shapiro-Wilk)

		W	p
BRZ_r1	Kontrol	0.94	0.45
	MG	0.84	0.02
BRZ_r2	Kontrol	0.78	3.23e-3
	MG	0.82	0.01
BRZ_r3	Kontrol	0.96	0.75
	MG	0.89	0.10
BRZ_r4	Kontrol	0.94	0.36
	MG	0.73	1.18e-3
KRZ_r1	Kontrol	0.94	0.39
	MG	0.92	0.23
KRZ_r2	Kontrol	0.93	0.32
	MG	0.96	0.68
KRZ_r3	Kontrol	0.84	0.02
	MG	0.90	0.13
KRZ_r4	Kontrol	0.76	1.60e-3
	MG	0.95	0.56

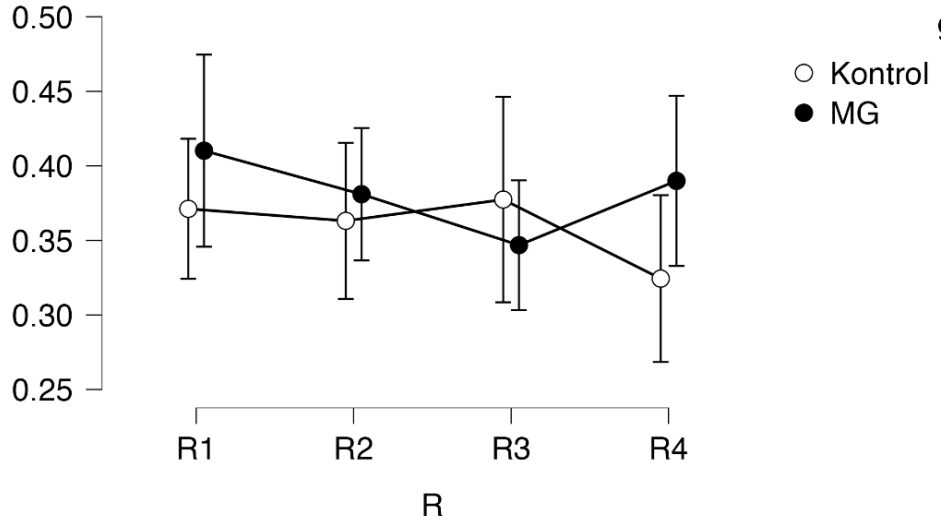
Tablo 4: BRZ ve KRZ için R1-R4 değerlerinin non-parametrik değerlendirilmesi

Independent Samples T-Test			
	W	df	p
BRZ_r1	84.50		0.77
BRZ_r2	66.00		0.24
BRZ_r3	60.50		0.15
BRZ_r4	76.00		0.49
KRZ_r1	77.50		0.53
KRZ_r2	80.00		0.61
KRZ_r3	95.00		0.87
KRZ_r4	66.00		0.23

Note. Mann-Whitney U test.



Şekil 11: BRZ ilk 4 değerini karşılaştırılması



Şekil 12: KRZ ilk 4 değerinin karşılaştırılması

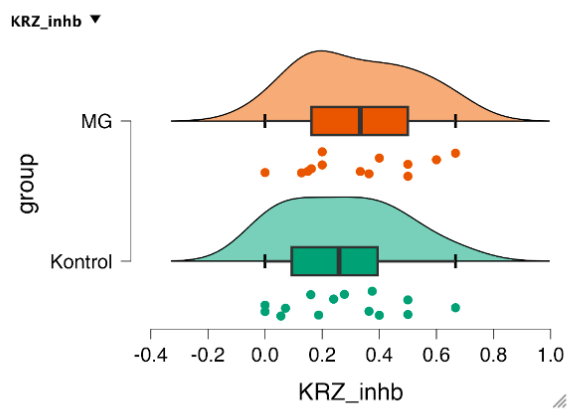
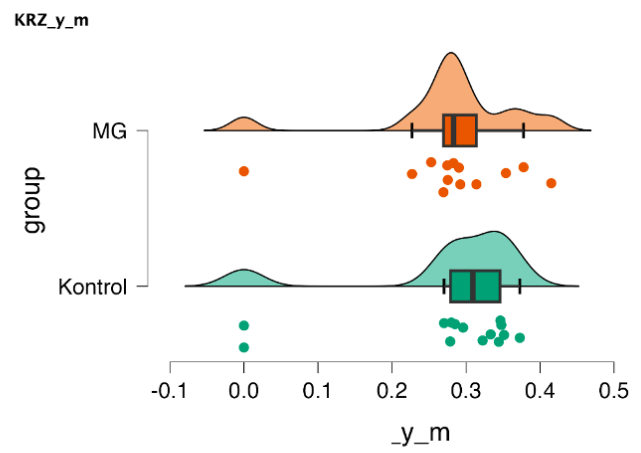
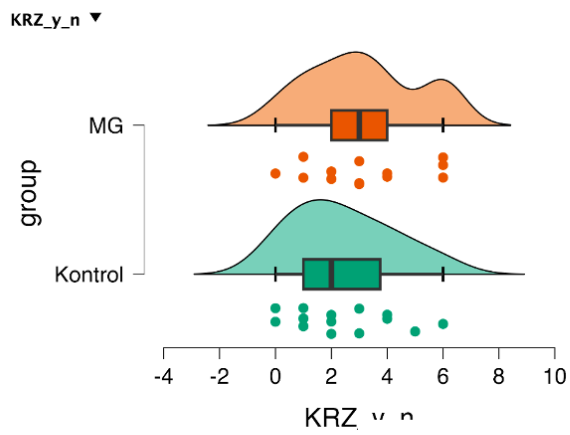
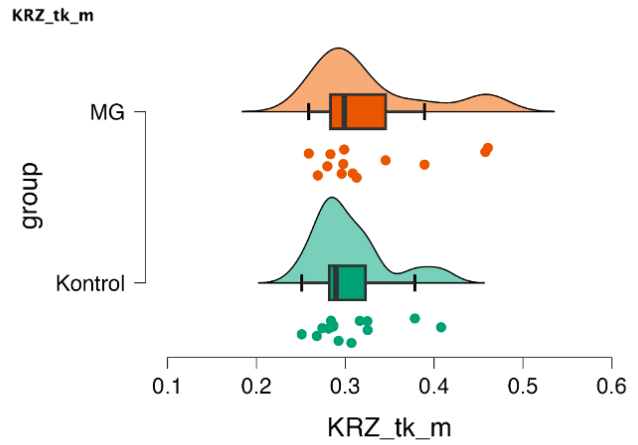
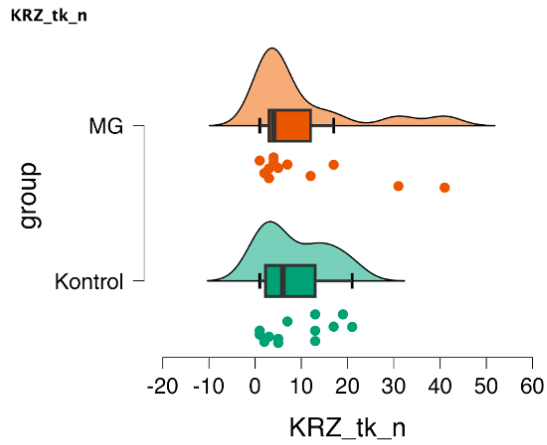
#### 4.4. Kırmızı uyarı dışında oluşan yalancı pozitif kasılma ve düğme basımlarının analizi.

KRZ çalışması sırasından kırmızı dışında uyarılar sırasında oluşacak reaksiyonun inhibisyonunun gruplar arasında farklılığını anlamak amacıyla düğme basımları sayı ve ortalama süresi ( $KRZ\_y\_m$ ,  $KRZ\_y\_n$ ), tamamlanmamış kasılmaların sayı ve süresi ( $KRZ\_tk\_m$ ,  $KRZ\_tk\_n$ ) ve  $KRZ\_inhb$  parametreleri değerlendirildi.

$$KRZ\_inhb = (KRZ\_y\_n)/(KRZ\_y\_n + KRZ\_tk\_n)$$

#### **Independent Samples**

	<b>Test</b>	<b>Statistic</b>	<b>df</b>	<b>p</b>
$KRZ\_tk\_n$	Mann-Whitney	93.000		0.942
$KRZ\_tk\_m$	Mann-Whitney	77.000		0.519
$KRZ\_y\_n$	Student	-0.986	25	0.333
$KRZ\_y\_m$	Mann-Whitney	104.000		0.544
$KRZ\_inhb$	Mann-Whitney	78.500		0.559



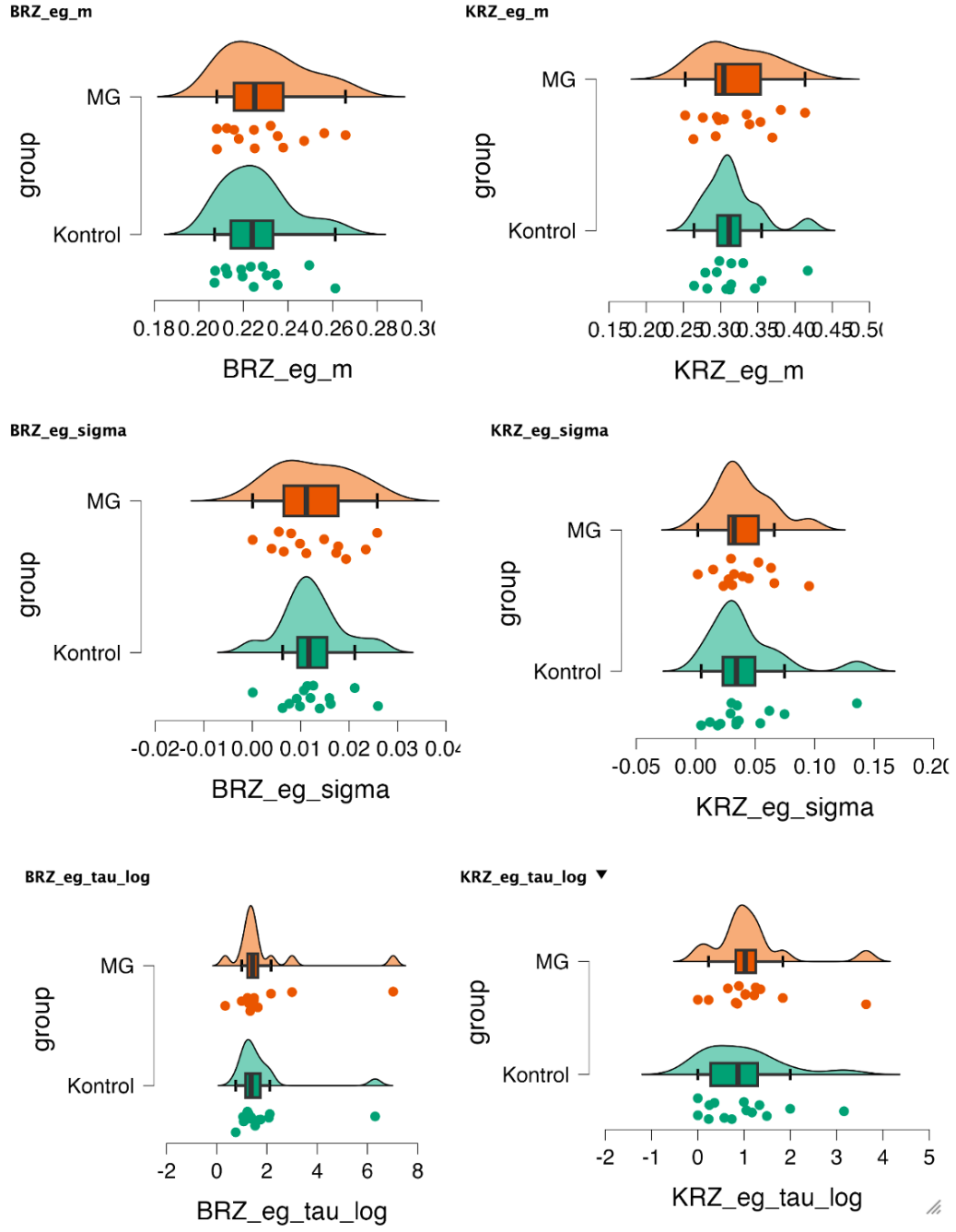
#### 4.5. Ex-Gaussian transformasyon parametreleri sonuçları

Ex-Gaussian dağılım parametrelerinin normallik açısından Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi: BRZ\_eg\_m, BRZ\_eg\_sigma, BRZ\_eg\_tau, KRZ\_eg\_m, KRZ\_eg\_sigma, KRZ\_eg\_tau parametreleri hepsi normal dağılımdan gelmediği için ANOVA yapılamadı. Bağımsız değişenler testi yapıldı.

Test of Normality (Shapiro-Wilk)			
		W	p
BRZ_eg_m	Kontrol	0.93	0.31
	MG	0.94	0.41
BRZ_eg_sigma	Kontrol	0.97	0.87
	MG	0.97	0.90
BRZ_eg_tau_log	Kontrol	0.57	2.10e-5
	MG	0.63	1.33e-4
KRZ_eg_m	Kontrol	0.89	0.09
	MG	0.96	0.75
KRZ_eg_sigma	Kontrol	0.82	7.78e-3
	MG	0.96	0.69
KRZ_eg_tau_log	Kontrol	0.90	0.10
	MG	0.82	0.01

Independent Samples T-Test			
	Test	Statistic	df p
BRZ_eg_m	Student	-0.56	25 0.29
BRZ_eg_sigma	Student	-0.09	25 0.46
BRZ_eg_tau_log	Mann-Whitney	87.00	0.43
KRZ_eg_m	Student	-0.29	25 0.39
KRZ_eg_sigma	Mann-Whitney	88.00	0.45
KRZ_eg_tau_log	Mann-Whitney	79.00	0.29





Şekil 13: Ex-Gaussian dağılım parametreleri

## 5. TARTIŞMA

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, MG'li hastalarda bilişsel performansın reaksiyon zamanına yansımalarını araştıran ilk çalışmadır. Çalışmada basit görevlerle kıyasla kognitif süreçlerle bağlantılı olarak kompleks görevler sırasındaki reaksiyon zamanının uzaması ve bu uzamanın MG ve sağlıklı kontrol arasında farklılıkları araştırmayı hedeflenmiştir. Bununla beraber her iki grup bireylerinden elde edilen RZ değerlerinin istatistiksel dağılım parametreleri ve görev başarısı için önemli olan negatif uyarılar sırasında oluşacak tepkilerin inhibisyonu araştırılmıştır. Daha önce reaksiyon zamanı ölçümleri çalışmalarında kullanılan düğme basımı kayıtlı yöntemlerden farklı olarak, düğme basımı ile beraber kas aktivitesi ve dokunuş sırasındaki basınç artışı kaydedilmiştir. Fikrimizce bu yöntemle, kayıt sırasında bireylerin düğme basma tarzı özellikleri kaynaklı varyasyonlar elimine edilmiştir. Aynı zamanda bu yöntem düğme basımı gerçekleşmeyen durumlarda oluşan kas aktivitesini de değerlendirmeye izin vermiştir.

### 5.1. Normal dağılım kaynaklı genel istatistik parametrelerin değerlendirilmesi

Hem kontrol ve MG grubunda RZ değerleri yaşla pozitif anlamlı korelasyon göstermiştir. Her 2 grupta her bireyden kompleks görev sırasında elde edilen reaksiyon zamanı değerlerinin basit görevle kıyasla ortalama ve standart sapmasında beklenildiği üzere artış izlenmiştir. Ancak bu artış gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir.

### 5.2. Ex-Gaussian dağılım kaynaklı istatistik parametrelerin değerlendirilmesi.

Hem BRZ hem de KRZ çalışması sırasında her bireyden elde edilen RZ dağılımları Ex-Gaussian fonksiyonuna uydurularak “mu”, “sigma” ve “tau” değerleri elde edilmiştir. Bu değerlerde gruplar arasında anlamlı farklılık elde edilememiştir.

Ex-Gaussian fonksiyonu uydurması için önerilen en az RZ örnek sayısı 100 olması önerilirse de çalışma seansı uzamasıyla bireylerde oluşan “sıkılma etkisi”(boredom effect) sebebiyle daha fazla kayıt elde edilememiştir.

### **5.3. İlk 4 BRZ ve KRZ karşılaştırılmış analizi**

Bireyin verilen göreve adaptasyonu ile RZ değerlerinde hem basit hem kompleks görev sırasında azalma izlenmektedir. Bu azalma öğrenme etkisini göstermektedir. Daha önceki RZ çalışmalarında bu azalma çalışmanın başlangıcı, ortası ve sonu olacak şekilde 3 eşit zaman diliminde elde edilen RZ değerlerinin ortalaması şeklinde değerlendirilmiştir. Fikrimizce bu azalma ilk 4 uyarıda daha belirgin olup çalışmanın sonlarına doğru belirgin değişiklik göstermemektedir. Hem BRZ hem KRZ çalışması sırasında elde edilen ilk 4 değer grup karşılaştırması anlamlı farklılık göstermemiştir.

### **5.4. Yanlış yanıtların değerlendirilmesi.**

Çalışmamızda bireylerden hem BRZ hem KRZ çalışması sırasında kırmızı lamba yandığı anda düğmeye basması istenmiştir. Diğer uyarılar (mavi ve yeşil) uyarı sırasında gerçekleşen düğme basımları ve düğme basımı gerçekleşmeden oluşan “tamamlanmamış” kasılmalar sayısal, ortalama değer ve inhibisyon indeksi olarak değerlendirilmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızda MG' ve kontrol grubu arasında bakılan RZ parametreleri açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Myasthenia Gravis hastalığının patofizyolojik süreçleri sırasında santral sinir sistemi etkilenmesinin olduğunu gösteren ve bunun tersini iddia eden çalışmalar mevcut. MG hastaların MR görüntüleri ile yapılan bir çalışmada hastaların kontrol grupla kıyasla yapısal değişikliklerin olduğunu göstermektedir. Ancak bu konuda hala yeterli örnek sayılı, ve MG sırasında oluşan ek faktörleri değerlendiren, yüksek kanıt düzeyine sahip literatur bilgisi hala mevcut değil.

Mevcut sonuçlar, MG hastalarında RZ değerleri ile ifade edilebilecek işlevsel farklılık olmadığını göstermektedir. Çalışmanın ana kısıtlaması, küçük örneklem büyüklüğü, ve KRZ çalışması sırasında tek modaliteli zorluk seviyesinin kullanılmasıdır. Gelecekteki çalışmalarda daha uzun süreli ve her çalışma sırasında daha çok RZ değeri kaydedecek ve bu verileri fMR ve/ve ya kortikal eksitabilite değerlendirmeleri ile kombine edecek çalışmalara yapılmalıdır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren J. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):30.
2. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015;14(10):1023-36.
3. Al-Bassam W, Kubicki M, Bailey M, Walker L, Young P, Pilcher DV, et al. Characteristics, incidence, and outcome of patients admitted to the intensive care unit with myasthenia gravis. *J Crit Care*. 2018;45:90-4.
4. Andersen JB, Gilhus NE, Sanders DB. Factors affecting outcome in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2016;54(6):1041-9.
5. Ruitter AM, Verschuuren J, Tannemaat MR. Fatigue in patients with myasthenia gravis. A systematic review of the literature. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(8):631-9.
6. Jordan B, Schweden TLK, Mehl T, Menge U, Zierz S. Cognitive fatigue in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2017;56(3):449-57.
7. Ochs CW, Bradley RJ, Katholi CR, Byl NN, Brown VM, Jones LL, et al. Symptoms of patients with myasthenia gravis receiving treatment. *J Med*. 1998;29(1-2):1-12.
8. Sabre L, Evoli A, Punga AR. Cognitive dysfunction in mice with passively induced MuSK antibody seropositive myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 2019;399:15-21.
9. Mao Z, Yin J, Lu Z, Hu X. Association between myasthenia gravis and cognitive function: A systematic review and meta-analysis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2015;18(2):131-7.
10. Feldmann R, Kiefer R, Wiegand U, Evers S, Weglage J. [Intelligence, attention, and memory in patients with myasthenia gravis]. *Nervenarzt*. 2005;76(8):960, 2-6.

11. Zhou X, Cao S, Hou J, Gui T, Zhu F, Xue Q. Association between myasthenia gravis and cognitive disorders: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2022;1-12.
12. Marra C, Marsili F, Quaranta D, Evoli A. Determinants of cognitive impairment in elderly myasthenia gravis patients. *Muscle Nerve*. 2009;40(6):952-9.
13. Glennerster A, Palace J, Warburton D, Oxbury S, Newsom-Davis J. Memory in myasthenia gravis: neuropsychological tests of central cholinergic function before and after effective immunologic treatment. *Neurology*. 1996;46(4):1138-42.
14. Muller KM, Taskinen E, Lefvert AK, Pirskanen R, Iivanainen M. Immunoactivation in the central nervous system in myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 1987;80(1):13-23.
15. Tucker DM, Roeltgen DP, Wann PD, Wertheimer RI. Memory dysfunction in myasthenia gravis: evidence for central cholinergic effects. *Neurology*. 1988;38(8):1173-7.
16. Kaltsatou A, Fotiou D, Tsiptsios D, Orologas A. Cognitive impairment as a central cholinergic deficit in patients with Myasthenia Gravis. *BBA Clin*. 2015;3:299-303.
17. Kimura K, Okada Y, Fujii C, Komatsu K, Takahashi R, Matsumoto S, et al. Clinical characteristics of autoimmune disorders in the central nervous system associated with myasthenia gravis. *J Neurol*. 2019;266(11):2743-51.
18. Balestra B, Moretti M, Longhi R, Mantegazza R, Clementi F, Gotti C. Antibodies against neuronal nicotinic receptor subtypes in neurological disorders. *J Neuroimmunol*. 2000;102(1):89-97.
19. Whiting PJ, Cooper J, Lindstrom JM. Antibodies in sera from patients with myasthenia gravis do not bind to nicotinic acetylcholine receptors from human brain. *J Neuroimmunol*. 1987;16(2):205-13.
20. Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, Eastwood PR. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: Insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev*. 2018;38:39-49.

21. Paul RH, Cohen RA, Goldstein JM, Gilchrist JM. Fatigue and its impact on patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2000;23(9):1402-6.
22. Paul RH, Cohen RA, Gilchrist JM. Ratings of subjective mental fatigue relate to cognitive performance in patients with myasthenia gravis. *J Clin Neurosci*. 2002;9(3):243-6.
23. Hokkanen E, Toivakka E. Electroencephalographic findings in myasthenia gravis. 180 EEG recordings of 109 patients. *Acta Neurol Scand*. 1969;45(5):556-67.
24. Saphier D, Birmanns B, Brenner T. Electroencephalographic changes in experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 1993;114(2):200-4.
25. Eckner JT, Richardson JK, Kim H, Lipps DB, Ashton-Miller JA. A novel clinical test of recognition reaction time in healthy adults. *Psychol Assess*. 2012;24(1):249-54.
26. Lord SR, Clark RD, Webster IW. Physiological factors associated with falls in an elderly population. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(12):1194-200.
27. McKnight AJ, McKnight AS. Multivariate analysis of age-related driver ability and performance deficits. *Accid Anal Prev*. 1999;31(5):445-54.
28. Shipley BA, Der G, Taylor MD, Deary IJ. Cognition and mortality from the major causes of death: the Health and Lifestyle Survey. *J Psychosom Res*. 2008;65(2):143-52.
29. Shipley BA, Der G, Taylor MD, Deary IJ. Association between mortality and cognitive change over 7 years in a large representative sample of UK residents. *Psychosom Med*. 2007;69(7):640-50.
30. Shipley BA, Der G, Taylor MD, Deary IJ. Cognition and all-cause mortality across the entire adult age range: health and lifestyle survey. *Psychosom Med*. 2006;68(1):17-24.
31. Der G, Deary IJ. Age and sex differences in reaction time in adulthood: results from the United Kingdom Health and Lifestyle Survey. *Psychol Aging*. 2006;21(1):62-73.

32. Mathias JL, Lucas LK. Cognitive predictors of unsafe driving in older drivers: a meta-analysis. *Int Psychogeriatr*. 2009;21(4):637-53.
33. Yokochi F, Nakamura R, Narabayashi H. Reaction time of patients with Parkinson's disease, with reference to asymmetry of neurological signs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985;48(7):702-5.
34. Camicioli RM, Wieler M, de Frias CM, Martin WR. Early, untreated Parkinson's disease patients show reaction time variability. *Neurosci Lett*. 2008;441(1):77-80.
35. van Hilten JJ, Wagemans EA, Ghafoerkhan SF, van Laar T. Movement characteristics in Parkinson's disease: determination of dopaminergic responsiveness and threshold. *Clin Neuropharmacol*. 1997;20(5):402-8.
36. Sonuga-Barke EJ, Sergeant JA, Nigg J, Willcutt E. Executive dysfunction and delay aversion in attention deficit hyperactivity disorder: nosologic and diagnostic implications. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2008;17(2):367-84, ix.
37. Klein RM, Castel AD, Pratt J. The effects of memory load on the time course of inhibition of return. *Psychon Bull Rev*. 2006;13(2):294-9.
38. Karatekin C. A test of the integrity of the components of Baddeley's model of working memory in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Psychol Psychiatry*. 2004;45(5):912-26.
39. Gmehlin D, Fuermaier AB, Walther S, Debelak R, Rentrop M, Westermann C, et al. Intraindividual variability in inhibitory function in adults with ADHD--an ex-Gaussian approach. *PLoS One*. 2014;9(12):e112298.
40. Andreou P, Neale BM, Chen W, Christiansen H, Gabriels I, Heise A, et al. Reaction time performance in ADHD: improvement under fast-incentive condition and familial effects. *Psychol Med*. 2007;37(12):1703-15.
41. Epstein JN, Langberg JM, Rosen PJ, Graham A, Narad ME, Antonini TN, et al. Evidence for higher reaction time variability for children with ADHD on a range of cognitive tasks including reward and event rate manipulations. *Neuropsychology*. 2011;25(4):427-41.



42. Coutinho TV, Reis SPS, da Silva AG, Miranda DM, Malloy-Diniz LF. Deficits in Response Inhibition in Patients with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The Impaired Self-Protection System Hypothesis. *Front Psychiatry*. 2017;8:299.
43. Klotz JM, Johnson MD, Wu SW, Isaacs KM, Gilbert DL. Relationship between reaction time variability and motor skill development in ADHD. *Child Neuropsychol*. 2012;18(6):576-85.
44. Adams ZW, Roberts WM, Milich R, Fillmore MT. Does response variability predict distractibility among adults with attention-deficit/hyperactivity disorder? *Psychol Assess*. 2011;23(2):427-36.
45. Wagenmakers EJ, Brown S. On the linear relation between the mean and the standard deviation of a response time distribution. *Psychol Rev*. 2007;114(3):830-41.
46. Epstein JN, Brinkman WB, Froehlich T, Langberg JM, Narad ME, Antonini TN, et al. Effects of stimulant medication, incentives, and event rate on reaction time variability in children with ADHD. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(5):1060-72.
47. Leth-Steensen C, Elbaz ZK, Douglas VI. Mean response times, variability, and skew in the responding of ADHD children: a response time distributional approach. *Acta Psychol (Amst)*. 2000;104(2):167-90.
48. Osmon DC, Kazakov D, Santos O, Kassel MT. Non-Gaussian Distributional Analyses of Reaction Times (RT): Improvements that Increase Efficacy of RT Tasks for Describing Cognitive Processes. *Neuropsychol Rev*. 2018;28(3):359-76.
49. Tamm L, Narad ME, Antonini TN, O'Brien KM, Hawk LW, Jr., Epstein JN. Reaction time variability in ADHD: a review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(3):500-8.
50. Lee AS, Cholewicki J, Reeves NP. The effect of background muscle activity on computerized detection of sEMG onset and offset. *J Biomech*. 2007;40(15):3521-6.
51. Crotty ED, Furlong LM, Hayes K, Harrison AJ. Onset detection in surface electromyographic signals across isometric explosive and ramped contractions: a comparison of computer-based methods. *Physiol Meas*. 2021;42(3).

52. Roetenberg D, Buurke JH, Veltink PH, Forner Cordero A, Hermens HJ. Surface electromyography analysis for variable gait. *Gait Posture*. 2003;18(2):109-17.
53. Hannah R, Minshull C, Buckthorpe MW, Folland JP. Explosive neuromuscular performance of males versus females. *Exp Physiol*. 2012;97(5):618-29.
54. Staude GH. Precise onset detection of human motor responses using a whitening filter and the log-likelihood-ratio test. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2001;48(11):1292-305.

## 8. EKLER

### 8.1. Turnitin Ekran Alıntısı

Feedback Studio - Google Chrome  
 ev.turnitin.com/app/carta/tr/?o=2127240584&u=1084668859&lang=tr&ts=1

turnitin  
 Ruhid Karimov Tez\_3

Eşleşmelere Genel Bakış

Katmanlar

0  
 26

%26

2	openaccess.hacettepe... İnternet Kaynağı	%2
3	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	%1
4	journals.plos.org İnternet Kaynağı	%1
5	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
6	www.wjnet.com İnternet Kaynağı	%1
7	www.mrc.ac.uk İnternet Kaynağı	%1
8	www.frontiersin.org İnternet Kaynağı	%1
9	acikerisim.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
10	pt.scribd.com İnternet Kaynağı	%1
11	University of Utah'ne g... Öğrenci Yazılı Ödevi	%1
12	ojrd.biomedcentral.com İnternet Kaynağı	%1
13	www.nemzetisport.hu İnternet Kaynağı	%1

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
 T.C.  
 HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
 TIP FAKÜLTESİ  
 NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MYASTENİA GRAVİS'Lİ BİREYLERDE KOGNİTİF İŞLEVİN BASİT VE  
 KOMPLEKS REAKSİYON ZAMANI YÖNTEMİ İLE  
 DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ruhid KERİMOV

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Çağrı Mesut Temuçin  
 Doç. Dr. Gökçem Yıldız Sarıkaya

YÜKSEK LİSANS TEZİ  
 Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA  
 2023

Sayfa 1 / 46 Kelime Sayısı: 6466 Salt-Metin Raporu Yüksek Çözünürlük Açık

## 8.2. Dijital makbuz

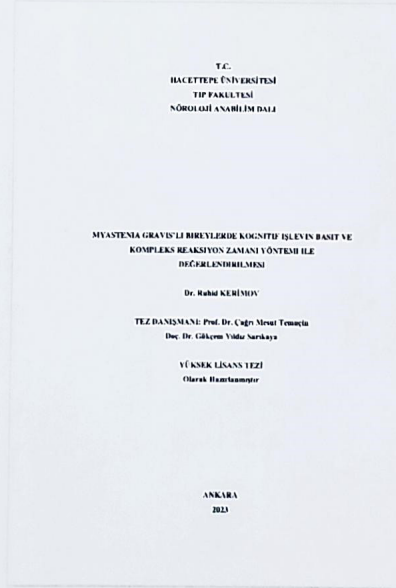


### Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Ruhid Karimov  
Ödev başlığı: Tez\_2  
Gönderi Başlığı: Tez\_3  
Dosya adı: 2023\_05\_18.docx  
Dosya boyutu: 1.36M  
Sayfa sayısı: 46  
Kelime sayısı: 6,466  
Karakter sayısı: 43,256  
Gönderim Tarihi: 06-Tem-2023 04:00ÖS (UTC+0300)  
Gönderim Numarası: 2127240584



## 8.3. Etik kurul onayı



**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 1221

Konu : **ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU**

**Toplantı Tarihi** : 21 HAZİRAN 2022 SALI  
**Toplantı No** : 2022/11  
**Proje No** : GO 22/579 (Değerlendirme Tarihi: 07.06.2022)  
**Karar No** : 2022/11-31

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Çağrı Mesut TEMUÇİN'in sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Sevim Erdem ÖZDAMAR, Doç. Dr. Fatma Gökçem Yıldız SARIKAYA, Arş. Gör. Dr. Ruhid KERİMOV ile birlikte çalışacakları, GO 22/579 kayıt numaralı **"Myastenia Gravis'li Bireylerde Kognitif İşlevin Basit ve Kompleks Reaksiyon Zamanı Yöntemi ile Değerlendirilmesi"** başlıklı proje önerisi araştırmannın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 22 Haziran 2022 - 22 Haziran 2023 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

**İZİNLİ**

1. Prof. Dr. G. Burça AYDIN	(Başkan)	8. Doç. Dr. Betül Çelebi SALTIK	(Üye)
2. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK	Başkan V.)	9. Doç. Dr. Hande Güney DENİZ	(Üye)
3. Prof. Dr. Ayşe Kin İŞLER	(Üye)	10. Doç. Dr. Merve BATUK	(Üye)
4. Prof. Dr. Sibel PEHLİVAN	(Üye)	11. Doç. Dr. Gülten KOÇ	(Üye)
5. Prof. Dr. Nüket Paksoy <b>ERBAYDAR</b>	(Üye)	12. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR	(Üye)
6. Prof. Dr. Tolga YILDIRIM	(Üye)	13. Av. Buket ÇINAR	(Üye)

**İZİNLİ**

7. Doç. Dr. H. Tuna Çak ESEN (Üye)

## 9. ÖZGEÇMİŞ

**Ad, Soyad:**

**Ruhid KARIMOV**