

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANA BİLİM DALI

MİYOPATİDE KATILIM PATERİNİN ELEKTROFİZYOPATOLOJİSİNİN
ELEKTROFİZYOLOJİK YÖNTEMLERLE İNCELENMESİ

Dr. Ayça Ahsen KAYA

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2017

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca, iyi bir insan, bir abi ve ideal bir hekim olmanın yanında, çok yönlü bakış açısı ile iyi bir bilim insanı olmanın örneğini gösteren, uzmanlık tez konumun seçiminde, yürütülmesinde ve sonuçlandırılmasında benden ilgi, destek ve sabrını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Çağrı Mesut Temuçin'e,

Her zaman güleryüzlü ve her konuda desteğini gördüğüm, tezimin şekillenmesinde büyük emeği olan Uzm. Dr. Gökçem Yıldız'a

Her konuda donanımlı, iyi eğitilmiş birer nörolog olarak yetişmemizi sağlayan, Nöroloji heyecanını ve sevgisini bize aşıl原因an, engin bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen, her fırsatta Nörolojiyi onlardan öğrendiğim için ne kadar şanslı olduğumu düşündüren başta Prof.Dr. M. Akif Topçuoğlu olmak üzere tüm değerli Hacettepe Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Hem tez çalışmamda, hem de asistanlık hayatım boyunca yanımda olan Dr. Vefa İsmayilova ve Dr. Berin İnan başta olmak üzere birlikte keyifle çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her zaman destek ve sevgilerini hissettiğim, beni bugünlere getiren, haklarını asla ödeyemeyeceğim biricik anne-baba ve abime,

Son olarak asistanlık hayatım boyunca desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan eşim Dr. Murat Saraylı'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

KAYA AA., Miyopatide erken katılım paterni elektrofizyopatolojisinin elektrofizyolojik yöntemlerle incelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Uzmanlık Tezi. Ankara, 2017. Miyopatilerde iğne EMG’de, “minimal kası sırasında çok sayıda motor ünitenin ateşlemesi” şeklinde gözlenen erken katılım paternini mekanizması ile ilgili ayrıntılı incelemeler bulunmamaktadır. Olası mekanizmalardan birisi kortikal veya spinal uyarılabilirlikteki değişikliklerdir. Bu çalışmada miyopatide gözlenen erken rekrütmanda santral uyarılabilirlik değişikliklerinin rolü incelenmiştir. Çalışmada, 12 hasta ve 27 sağlıklı kontrolde kutanöz sessiz süre (KuSS), H Refleksi ve transkranyal magnetik stimülasyon çalışmaları kullanılarak kortikal veya spinal düzeyde uyarılabilirlik incelenmiştir. Çift uyaran testleri sırasında normal bireylere göre miyopati hastalarında koşullayıcı uyaranlar sonrası H Refleksi veya motor uyarılmış potansiyel (MUP) yanıtında gözlenen normal fizyolojik fasilitasyon veya inhibisyondaki değişikliğin kortikal veya spinal düzeyde uyarılabilirlikteki değişikliği yansıtacağı düşüncesinden yola çıkılmıştır. Çalışmanın en önemli bulgusu, spinal inhibitör devreleri kullanan KuSS bitişinde, normal bireylerde gözlenen MUP inhibisyonunun, miyopati hastalarında gözlenmemesi, tersine MUP fasilitasyonunun izlenmesidir. Bu bulgu spinal düzeyde bir disinhibisyon ile uyumlu olup erken rekrütman fenomeninin, santral sürücü etkide değişiklik olmaksızın spinal düzeydeki uyarılabilirlikteki değişikliklere bağlı olabileceğini akla getirmektedir. Yine istirahat motoreşiği ve kortikal sessiz süre ile gerçekleştirilen çift uyaran çalışmalarında kontrol ve hasta grubu arasında belirgin farklılık izlenmemesi, miyopati hastalarında kortikal düzeyde uyarılabilirlikte belirgin bir değişiklik olmadığını desteklemektedir. Elde edilen bulgular ile erken rekrütman paterninin fizyopatolojisinin yorumlanmasının, miyopatilerde kuvvet artırma stratejisinin anlaşılmasını ve bu hastalık grubunun semptomatik tedavi yaklaşımlarına ve benzer mekanizmaların kullanıldığı farklı fizyopatolojik süreçlere ışık tutacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: miyopati, erken rekrütman, transkranyal magnetik stimülasyon, kortikal uyarılabilirlik, spinal uyarılabilirlik

ABSTRACT

KAYA AA., Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis of Neurology. Ankara, 2017. In myopathies, there is no detailed examination of the early recruitment patterns mechanism observed in needle EMG, which is observed as the "firing of multiple motor units during minimal contraction". One of the possible mechanisms is the change in cortical or spinal excitability. In this study, the role of central excitability changes in the early recruitment of myopathy was investigated. In the study, cortical or spinal level excitability was examined using cutaneous silent period, H Reflex and transcranial magnetic stimulation studies in 12 patients and 27 healthy controls. During double stimulus tests in myopathy patients compared to normal subjects, the change in normal physiological facilitation or inhibition observed in the H reflex or motor-evoked potential (MEP) response after conditioned stimuli is thought to reflect a change in the cortical or spinal level excitability. The most important finding of the study was that, at the end of KuSS using spinal inhibitor circuits, inhibition of MEP observed in normal subjects was not observed in myopathic patients, on the contrary MEP facilitation was observed. This finding is consistent with disinhibition at the spinal level, suggesting that early recruitment phenomena may be due to changes in the excitability at the spinal level without alteration in the central drive effect. Again observation of no significant difference between the control and the patient group in double stimulation studies performed with resting motor threshold and cortical silent duration suggests that there is no significant change in excitability at cortical level in myopathy patients. With obtained findings, interpretation of the physiopathology of the early recruitment pattern is thought to provide an understanding of the strategy of increasing the force in myopathies and to shed light on symptomatic treatment approaches of this group of patients and on the different physiopathological processes that use similar mechanisms. **Keywords:** Myopathy, cortical excitability, spinal excitability, early recruitment, transcranial magnetic stimulation

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.MİYOPATİLER	3
2.1.1. Terminoloji – Tanım ve Sınıflandırılması.....	3
2.1.2. Klinik Özellikler.....	3
2.1.3. Ayırıcı Tanı ve Tanı	5
2.2 MİYOPATİ TANISINDA ELEKTROFİZYOLOJİNİN KATKISI	8
2.2.1. Sinir İletim Çalışmaları	9
2.2.2. İğne EMG Çalışmaları	9
2.2.3. Spontan Denervasyon Potansiyelleri	9
2.2.4. İstemli Kası İğne EMG	10
2.3. KORTİKAL VE SPİNAL UYARILABİLİRLİK ÇALIŞMALARI	11
2.3.1. Kutanöz Sessiz Süre.....	11
2.3.2. H Refleksi	14
2.3.3. Transkranyal Magnetik Stimulasyon.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
3.1. HASTALARIN VE KONTROL GRUBUNUN SEÇİMİ VE ÇALIŞMA DESENİ.....	18
3.2. RUTİN ENMG İNCELEMELERİ	19
3.2.1. Motor ve Duyu Sinir İletim Çalışmaları	20
3.2.2. İğne EMG Çalışmaları	21
3.3. KORTİKAL VE SPİNAL UYARILABİLİRLİK ÇALIŞMALARI	22
3.3.1. Temel Parametrelerin Elde Edilmesi.....	22

3.3.2. Çift Uyarın Çalışmaları	29
3.4 İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER	43
4. BULGULAR	44
4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	44
4.2. MİYOPATİ HASTALARINDA SİNİR İLETİM VE İĞNE EMG BULGULARI	44
4.3. KORTİKAL VE SPİNAL UYARILABİLİRLİK ÇALIŞMALARI	45
4.3.1. Temel Parametreler	45
4.3.2. Çift Uyarın Çalışmaları	47
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	81
7. KAYNAKÇA	82

SİMGELER VE KISALTMALAR

BKAP	: Bileşik kas aksiyon potansiyeli
CK	: Kreatinin kinaz
EMG	: Elektromiyografi
FKR	: Fleksör karpı radialis
GABA	: Gamma aminobutirik asit
HÜTF	: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
ISI	: İnterstimulus intervalı
İME	: İstirahat motor eşik
KuSS	: Kutanöz sessiz süre
KoSS	: Kortikal sessizsüre
MRC	: Medical Research Council
MUP	: Motor uyarılmış potansiyeller
MÜAP	: Motor ünite aksiyon potansiyeli
TMS	: Transkranyal Manyetik Stimülasyon

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa no:

Şekil 3.3.1.1. Kutanöz sessiz süre çalışması	23
Şekil 3.3.1.2. Kutanöz sessiz süre ISI hesaplanmasında kullanılmak üzere latansların hesaplanması	24
Şekil 3.3.1.3. H refleksi çalışması	25
Şekil 3.3.1.4. H_{AmpMax} ve H_{Lat} hesaplanması	26
Şekil 3.3.1.5. TMS çalışmalarında bobin konumu ve işaretlenmesi.....	27
Şekil 3.3.1.6. Kortikal sessiz süre ISI hesaplanmasında kullanılmak üzere latansların hesaplanması	29
Şekil 3.3.1.7. Koşullayıcı uyarın KuSS, Test/Kontrol uyarın H-refleksi çalışması.....	32
Şekil 3.3.1.8. Koşullayıcı uyarın KuSS, Test/Kontrol uyarın MUP çalışması	34
Şekil 3.3.1.9. Koşullayıcı uyarın KoSS, Tetst/Kontrol uyarın H-refleksi çalışması.....	36
Şekil 3.3.1.10. Koşullayıcı uyarın KoSS, Test/Kontrol uyarın MUP çalışması ...	39
Şekil 3.3.1.11. Çalışma deseni	41
Şekil 3.3.1.12. Latans değerlerinden ISI'ların hesaplanması ve KuSS (A) ve KoSS (B) başlangıç, bitiş ve fasilasyon dönemine denk düşen H Refleksi ve MUP yanıtlarının şematik gösterimi	42
Şekil 4.3.1.1. Kontrol bir bireyden elde edilen KuSS.....	46
Şekil 4.3.1.2. Kontrol bir bireyden elde edilen KoSS.....	47

Sayfa no:

- Şekil 4.3.2.1.** Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyarın olarak KuSS, test/kontrol uyarın olarak ise H Refleksi ve ISI olarak KuSS başlangıcının (ISI₁) kullanıldığı $KuSS_H_ISI_1_T/K$ değerleri. >0 değerler fasilitasyonu, <0 değerler ise inhbisyonu göstermektedir. 48
- Şekil 4.3.2.2.** Bir kontrol bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtına göre fasilitasyon. 49
- Şekil 4.3.2.3.** Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyarın olarak KuSS, test/kontrol uyarın olarak ise H Refleksinin ve ISI olarak KuSS bitişinin (ISI₂) kullanıldığı $KuSS_H_ISI_2_T/K$ değerleri. >0 değerler fasilitasyonu, <0 değerler ise inhibisyonu göstermektedir..... 50
- Şekil 4.3.2.4.** $KuSS_H_ISI_2-K/T'$ de kontrol bir bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtına göre fasilitasyon 51
- Şekil 4.3.2.5.** $KuSS_H_ISI_2-K/T'$ de kontrol ve test yanıtlarının üst üste çakıştırılması ile test yanıtlarındaki fasilitasyon 51
- Şekil 4.3.2.6.** Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyarın olarak KuSS, test/kontrol uyarın olarak ise H Refleksinin ve ISI olarak fasilitasyon döneminin (ISI₅) kullanıldığı $KuSS_H_ISI_5_T/K$ değerleri. >0 değerler fasilitasyonu, <0 değerler ise inhbisyonu göstermektedir 52
- Şekil 4.3.2.7.** $KuSS_H_ISI_5-K/T'$ de kontrol bir bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtına göre fasilitasyon 53

Sayfa no:

- Şekil 4.3.2.8.** Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyarın olarak KuSS, test/kontrol uyarın olarak ise MUP yanıtının ve ISI olarak KuSS başlangıcının (ISI₁) kullanıldığı *KuSS_MUP_ISI₁_T/K* değerleri. >0 değerler fasilitasyonu, <0 değerler ise inhibisyonu göstermektedir..... .54
- Şekil 4.3.2.9.** Kontrol bir bireyde test MUP yanıtında kontrol yanıtına göre inhibisyon..... .55
- Şekil 4.3.2.10** Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyarın olarak KuSS, test/kontrol uyarın olarak ise MUP yanıtının ve ISI olarak KuSS bitişinin (ISI₂) kullanıldığı *KuSS_MUP_ISI₂_T/K* değerleri. >0 değerler fasilitasyonu, <0 değerler ise inhibisyonu göstermektedir56
- Şekil 4.3.2.11.** Kontrol bir bireyde test MUP yanıtında kontrol yanıtına göre inhibisyon izlenmektedir..... .57
- Şekil 4.3.2.12.** Kontrol ve test yanıtının üst üste çakıştırılması ile test yanıtındaki fasilitasyon izlenmektedir58
- Şekil 4.3.2.13.** Bir hastadan elde edilen test MUP yanıtında kontrol yanıtına göre fasilitasyon izlenmektedir58
- Şekil 4.3.2.14.** Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyarın olarak KuSS, test/kontrol uyarın olarak ise MUP yanıtının ve ISI olarak fasilitasyon döneminin (ISI₅) kullanıldığı *KuSS_MUP_ISI₅_T/K* değerleri. >0 değerler fasilitasyonu, <0 değerler ise inhibisyonu göstermektedir59
- Şekil 4.3.2.15.** Kontrol bir bireyde test MUP yanıtında kontrol yanıtına göre inhibisyon izlenmektedir..... .60

Sayfa no:

- Şekil 4.3.2.16.** Test yanıtlarındaki inhibisyon kontrol ve test yanıtlarının üst üste çakıştırılması ile gösterilmiştir61
- Şekil 4.3.2.17.** Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyarın olarak KoSS, test/kontrol uyarın olarak ise H Refleksinin ve ISI olarak KoSS başlangıcının (ISI_1) kullanıldığı $KoSS_H_ISI_1_T/K$ değerleri. >0 değerler fasilitasyonu, <0 değerler ise inhbisyonu göstermektedir62
- Şekil 4.3.2.18.** Kontrol bir bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtına göre fasilitasyon63
- Şekil 4.3.2.19.** Test yanıtlarındaki fasilitasyon kontrol ve test yanıtlarının üst üste çakıştırılması ile gösterilmiştir64
- Şekil 4.3.2.20.** Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyarın olarak KoSS, test/kontrol uyarın olarak ise H Refleksinin ve ISI olarak KoSS bitişinin (ISI_2) kullanıldığı $KoSS_H_ISI_2_T/K$ değerleri. >0 değerler fasilitasyonu, <0 değerler ise inhbisyonu göstermektedir65
- Şekil 4.3.2.21.** $KoSS_H_ISI_2-K/T$ de kontrol bir bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtına göre inhibisyon izlenmektedir..... . 66
- Şekil 4.3.2.22.** Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyarın olarak KoSS, test/kontrol uyarın olarak ise H Refleksinin ve ISI olarak fasilitasyon döneminin (ISI_5) kullanıldığı $KoSS_H_ISI_5_T/K$ değerleri. >0 değerler fasilitasyonu, <0 değerler ise inhbisyonu göstermektedir67
- Şekil 4.3.2.23.** $KoSS_H_ISI_5-K/T$ de kontrol bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtına göre fasilitasyon68
- Şekil 4.3.2.24.** Test yanıtlarındaki fasilitasyon kontrol ve test yanıtlarının üst üste çakıştırılması ile gösterilmiştir69

Sayfa no:

- Şekil 4.3.2.25** Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyaran olarak KoSS, test/kontrol uyaran olarak ise MUP yanıtının ve ISI olarak KoSS başlangıcının (ISI_1) kullanıldığı $KoSS_MUP_ISI_1_T/K$ değerleri. >0 değerler fasilitasyonu, <0 değerler ise inhbisyonu göstermektedir70
- Şekil 4.3.2.26** Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyaran olarak KoSS, test/kontrol uyaran olarak ise MUP yanıtının ve ISI olarak KoSS bitişinin (ISI_2) kullanıldığı $KoSS_MUP_ISI_2_T/K$ değerleri. >0 değerler fasilitasyonu, <0 değerler ise inhbisyonu göstermektedir71
- Şekil 4.3.2.27** Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyaran olarak KoSS, test/kontrol uyaran olarak ise MUP yanıtının ve ISI olarak fasilitasyon döneminin (ISI_5) kullanıldığı $KoSS_MUP_ISI_5_T/K$ değerleri. >0 değerler fasilitasyonu, <0 değerler ise inhbisyonu göstermektedir72
- Şekil 4.3.2.28.** Kontrol bir bireyde test MUP yanıtında kontrol yanıtına göre inhbisyon kontrol ve test yanıtlarının üst üste çakıştırılması ile gösterilmiştir72
- Şekil 4.3.2.29.** Kortikal ve spinal uyarılabilirlik çalışmalarına ait bulgular ve istatistiksel karşılaştırmalar73

TABLolar DİZİNİ

Sayfa no:

Tablo 4.2.1. Hasta grubu rutin iğne EMG bulguları	45
--	----

1. GİRİŞ

Fizyolojik koşullarda kasların kasılma sırasında, kas gücü santral sürücü etkinin artması ile spinal ön boynuzda yerleşik motor üniteler aracılığı ile iki yolla artırılabilir: zaten ateşlenmekte olan motor üniteler ateşleme frekansını artırabilir veya yeni motor üniteler ateşlemeye başlayabilir (1-3). Kas gücü kademeli olarak arttırıldıkça, ilk ateşlemeye başlayan az sayıdaki küçük motor ünitenin ateşleme frekansı giderek artarken, diğer yandan daha büyük motor üniteler de daha düşük frekansta ateşlemeye başlar. Bu iki temel strateji kas kuvveti maksimum düzeye ulaşana dek süregider. İğne elektromiyografisi (EMG) incelemesinde, kayıt alanına giren motor ünitelere ait motor ünite aksiyon potansiyellerinin (MÜAP) değerlendirilmesi, bu normal fizyolojik süreç ile ilgili bilgiler sağlar. *“Katılma paterni analizi”*, kasılma gücü istemli olarak arttırılırken ateşlemeye başlayan motor ünitelerin sayısı ve ateşleme frekansında gerçekleşen bu değişikliklerin elektrofizyolojik karşılıklarını yansıtır. Maksimum kontraksiyon sırasında ise birçok MÜAP, tek tek MÜAP’lar ayırt edilemeyecek şekilde üst üste biner ve normal interferans paternini oluştururlar (1, 4) .

Hem miyopatik hem de nöropatik süreçlerde ise kas gücündeki azalma ile ilişkili olarak bu fizyolojik katılım paterninde ve maksimum kontraksiyon sırasında patolojik değişiklikler gerçekleşmektedir. Miyopatik hastalarda her bir motor ünitenin kasılmaya katkısı azalmıştır. Minimal kas gücünün sağlanabilmesi için bile çok sayıda motor ünitenin ateşlenmesi gerekmektedir. Dolayısı ile miyopatik motor üniteler kuvvet çıktılarını arttıramadıklarından kasılmanın gücünü artırabilmek için yeni motor ünitelerin katılımı görece daha erken gerçekleşir. Bu patolojik durumun iğne EMG incelemesinde gözlenen karşılığına *“erken katılım, erken rekrütman, artmış rekrütman”* adı verilir. Nöropatik-nörojenik süreçlerde ise aksonal kayba bağlı olarak ateşlenebilir daha az sayıda motor ünite bulunur. Dolayısı ile kas gücünün arttırılması sırasında, sayısı azalmış motor üniteler ancak daha yüksek frekansta ateşlenerek kasılmaya katkı sağlayabilir. İğne EMG incelemesi sırasında bu duruma ise *“geç katılım”, “geç rekrütman”, “azalmış rekrütman”* adı verilir.

Miyopatilerde erken rekrütman, nöropatik-nörojenik süreçlerde de geç rekrütman iyi bilinen, tanıda kullanılan önemli elektrofizyolojik bulgulardır. Nöropatik-nörojenik süreçlerde gözlenen azalmış rekrütman paternini, kas kuvvetinin istemli olarak artırılması sırasında, santral motor sürücü etkinin giderek artmasına bağlı olarak motor sistemin son çıktısı olan motor ünitelerin ateşleme frekansının giderek artması, buna karşın katılacak yeni motor ünitelerin sayıca azalması şeklinde, kas kuvvetinin arttırılması ile ilgili bilinen fizyolojik mekanizmalar ile ve ek mekanizmalara gerek duymadan açıklamak mümkün görülmektedir. Buna karşın, miyopatik süreçlerde gözlenen erken-artmış rekrütman paterninin de nedeni anlaşılabilir olmakla birlikte, bu normal fizyolojik özellikler göstermeyen paternin santral sinir sisteminin hangi bölüm veya bölümlerinde gerçekleşen değişikliklere bağlı olarak ortaya çıktığı net değildir. Miyopatilerde, minimal kasılma sırasında motor ünitelerin ateşlenme özelliklerinde ortaya çıkan bu değişikliğin olası açıklamalarından biri, kortikal düzeyde santral motor sürücü etkide veya spinal kord düzeyinde motor nöronların uyarılabilirliğindeki değişiklikler olabilir.

Bu çalışmada, miyopatik hastalarda, normal bireylere göre kortikal veya spinal düzeylerde uyarılabilirlikte gözlenecek değişikliklerin-farklılıkların, erken katılım paterni oluşum mekanizmasının ve santral sinir sisteminin hangi bölümünde gerçekleştiği konularında kanıt sağlayacağı hipotezinden yola çıkılmıştır. Bu amaçla, miyopati hastaları ile normal bireylerde, kortikal ve spinal uyarılabilirlik, kutanöz sessiz süre, H Refleksi ve transkranyal manyetik stimülasyon kullanılarak elektrofizyolojik olarak incelenmiş ve karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MIYOPATİLER

2.1.1 Terminoloji – Tanım ve Sınıflandırılması

Miyopatiler; hareketin son ortak yolu olan iskelet kasının kanal, yapı veya metabolik bozukluklarının sonucu gelişen hastalıkların genel adıdır (5).

Etiyolojik olarak kalıtsal ve kazanılmış olmak üzere 2'ye ayrılarak incelenebilir. Kazanılmış miyopatiler; idiyopatik inflamatuvar miyopatiler (dermatomyozit, polimiyozit, inklüzyon cisimcikli miyozit), diğer inflamatuvar miyopatiler, kazanılmış endokrin/metabolik miyopatiler, toksik-ilaca bağlı miyopatiler ve diğer nedenlere bağlı gelişen miyopatiler olarak sıralanabilir. Kalıtsal miyopatiler de distrofik ve non-distrofik miyopatiler olmak üzere gözden geçirilebilir. Distrofik miyopatiler kavşak tipi kas distrofileri; Duchenne-Becker muskuler distrofi, ekstremitte kavşak muskuler distrofileri ve diğer özel kas zaafı dağılımı gösteren kas distrofilerini kapsarken non-distrofik miyopatiler konjenital miyopatiler, herediter endokrin veya metabolik miyopatiler ve herediter iyon kanalı hastalıklarını içerir (6).

Etiyolojik olarak oldukça heterojen bir grup hastalığı içeren miyopatilerde tedavi ve prognoz da buna bağlı olarak oldukça değişken ve tipe özgüdür (6).

2.1.2 Klinik Özellikler

Miyopatilerin klinik semptomları negatif ve pozitif semptomlar olmak üzere iki başlık altında toplanabilir (5).

Negatif semptomlar; yorgunluk, güçsüzlük, egzersiz intoleransı, kas atrofisidir. Güçsüzlük; tutulan kas grubuna göre kliniğe farklı biçimlerde yansır. Üst ekstremitte etkilendiğinde hastalar diş fırçalarken, saç tararken, nesnelere yukarı kaldırırken güçlük yaşarlar. Alt ekstremitte etkilendiğinde merdiven çıkarken, oturduğu yerden kalkarken güçlük yaşarlar. Daha nadir olarak distal kas grubunu etkileyen hastalıklarda kavanoz kapağı açmada zorluk, anahtar

çevirmekte güçlük veya düşük ayağa bağlı yürüme güçlüğünden yakınabilirler. Bazı miyopatilerde de kranial kaslarda güçsüzlük olabilir ve klinik olarak dizartri, disfaji ve diplopi olabilir (5).

Nöromuskuler muayenede değerlendirilen kasların kuvveti 'Medical Research Council (MRC)' skalasıyla 0 ila 5 arasında derecelendirilir (7). Üst ekstremitede, omuz abdüksiyonu, dış ve iç rotasyonu; dirsek fleksiyon ve ekstansiyonu; el bileği fleksiyonu ve ekstansiyonu; parmak ve baş parmak abduksiyon, fleksiyon ve ekstansiyonu, alt ekstremitede; kalça fleksiyonu, ekstansiyonu ve abduksiyonu; diz fleksiyonu ve ekstansiyonu; ayak bileği dorsifleksiyonu, plantar fleksiyonu, inversiyon ve eversiyonu; parmak ekstansiyon ve fleksiyonu bilateral ve simetrik olarak değerlendirilmelidir. Ek olarak her hastada sırtüstü pozisyonda boyun fleksörleri ve yüzüstü pozisyonda da boyun ekstansörleri ve kranial kaslar değerlendirilmelidir (7). Nöromuskuler muayene sırasında inspeksiyonla kaslarda atrofi veya hipertrofi olup olmadığı varsa dağılımı da değerlendirilmelidir (5).

Yorgunluk, hastanın genel sağlığı, kardiyopulmoner durumu, kondisyon düzeyi, uyku alışkanlıkları veya duygusal durumun bir sonucu olabileceğinden çok daha az kullanışlı "negatif" bir semptomdur. Yorgunluktan şikayet eden hastada özellikle nörolojik muayene normale miyopatiden söz edilemez. Öte yandan, yorgunluğu tetikleyen egzersizin yoğunluğunu ve süresini tanımlamak önemlidir, çünkü metabolik ve mitokondriyal miyopatiler egzersiz sonrasında anormal yorgunluğa yani 'egzersiz intoleransına' neden olabilir (5).

Pozitif semptomlar ise; kramp, kontraktür, miyalji, kas sertliği ve miyoglobünüridir. Miyalji diğer adıyla kas ağrısı; yorgunluk gibi, bazı miyopatilerin spesifik olmayan başka bir semptomudur. Miyaljiler metabolik miyopilerde olduğu gibi epizodik olabilirler veya inflamatuvar kas hastalıklarında olduğu gibi sürekli olabilir. Bununla birlikte, kas ağrısı genellikle çoğu kas hastalığında yaygın değildir ve ağrının ortopedik veya romatolojik bozukluklara bağlı olma ihtimali akılda tutulmalıdır. Nöromuskuler muayenesi normal olan bir

hastada ağrı ve müphem kas rahatsızlığından miyopatinin sorumlu olması son derece nadirdir (5).

Kas krampları kas ağrısının spesifik bir türüdür. Sıklıkla sağlıklı bireylerde de görülebilirler ve benignelerdir ve altta yatan bir hastalık süreci ile ilgisi yoktur, nadiren primer bir miyopati özelliğidir. Kramp yaygın olarak dehidratasyon, hiponatremi, azotemi, miksödem ve sinir veya motor nöron bozuklukları nedeniyle oluşur. Kramplar saniyelerle dakikalar arasında sürebilir ve genellikle belirli bir kas bölgesine lokalize ağrılı kas kasılmalarıdır. Kramplar, iğne elektromiyografisinde hızla ateşlenen motor ünite deşarjları ile karakterizedir (5).

Kas kontraktürleri nadirdir, kramp ile karışabilirler. Genellikle glikolitik enzim defekti olan hastalarda egzersiz ile provoke olurlar. Kontraktürler kramplardan genellikle daha uzun sürmeleri ve iğne EMG ile elektriksel olarak sessiz olmaları ile ayrılırlar (5).

Miyotoni; kas membranının repetitif depolarizasyonu nedeniyle istemli kası sonrasında kasın gevşeyememesi olup klinik olarak kas sertliğine yol açar. Sıklıkla göz kapağı ve el kaslarında görülür. Soğukta kötüleşirken tekrarlayan kasılmalarla tipik olarak rahatlar ancak tersi de görülebilir (paradoksik miyotoni) (5).

Miyoglobunüri; hızlı kas yıkımının olduğu dönemlerde kana geçen yüksek miktarda miyoglobinin idrarla atılmasıdır. İçerdiği pigment nedeniyle idrar rengi değişir, kırmızı – kola renginde olur. Şiddetli miyoglobünüri akut tübüler nekroza bağlı böbrek yetmezliğine neden olabilir. Özellikle egzersizle indüklenen güçsüzlük ve miyaljilerden şikayet eden hastalarda mutlaka sorgulanmalıdır (5).

2.1.3 Ayırıcı Tanı ve Tanı

Miyopati tanısı klinik bulgular yanı sıra laboratuvar (kan testleri, elektrofizyolojik incelemeler, kas biopsisi ve moleküler genetik incelemeler) bulgularının rehberliğinde konulur (8).

Hastaların miyopati düşündüren pozitif/negatif semptomları, semptomlarının başlangıç yaşı, süresi, zaman içindeki seyri, tetikleyicilerin varlığı, aile öyküsü, akraba evliliği, sistemik tutulumun varlığı (kardiak, solunum sistemi, hepatomegali, dismorfizm, mental retardasyon ve benzeri,..) genetik ve kazanılmış birçok etiyolojiyi içeren heterojen bir grup olan miyopatilerde tanı koyabilmek ve ayırıcı tanı yapabilmek adına önemlidir. Yine benzer şekilde etkilenen kas gruplarına göre dağılım (distal-proksimal, bulber etilenim ve benzeri,..) ve yaygınlığın saptanması da yol göstericidir (5).

Miyopati hastalarında laboratuvar incelemelerinin başında bir kas enzimi olan serum kreatinin kinaz (CK) gelir. CK, iç mitokondrial membranda, miyofibriller üzerinde ve kas sitoplazmasında bulunur. Hücrel enerji depolama ve transferinde görev alır (9). CK, kas hastalığının çoğunda yükselir, ancak yavaş ilerleyen miyopatilerde normal olabilir. CK yükselmesi derecesi, farklı kas distrofileri biçimlerini ayırt etmede de yardımcı olabilir. Örneğin, Duchenne distrofisinde, CK'nın çoğu zaman en az 10 kez (ve çoğunlukla 100 katına kadar) yükselmesi beklenirken çoğu diğer miyopatide daha az belirgin yükselme vardır. Benzer şekilde ekstremite kavşak muskuler distrofisi 1C (caveolinopati), 2A (kalpainopati) ve 2B (disferlinopati)'de de CK belirgin şekilde yükselebilir. Kortikosteroid kullanımına bağlı gelişen miyopati, kollajen hastalıkları, alkolizm ya da hipertiroidizme bağlı miyopati tablolarında veya ağır kas yıkımının olduğu ilerlemiş olgularda CK normal sınırlardadır (5).

CK düzeyi inflamatuvar (dermatomiyozit/polimiyozit) miyopatiler ve rabdomiyolizin tedavi yanıtının takibinde de kullanılmaktadır (10-12).

CK yüksekliği; her zaman miyopati ile ilişkili değildir. Motor nöron hastalıkları, Charcot-Marie Tooth ve Guillain Barre sendromu gibi nöropatiler, renal hastalıklar, bazı endokrinopatilerde (hipotiroidizm, hipoparatiroidizm) de 10 kata kadar CK yüksekliği izlenebilir. Benzer şekilde intramuskuler enjenksiyonlar, iğne EMG incelemeleri, viral üst solunum yolu enfeksiyonları, nöbet veya egzersiz sonrası 5 kata kadar geri dönüşlü CK yüksekliği olabilir (5).

Yine bazı ilaçların kullanımı veya bazı bireylerde altta yatan bir kas hastalığı olmadan uzun süreli olarak yüksek saptanabilir (13, 14).

Miyopatilerde diğer kas enzimleri aldolaz, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz enzimlerinde de yükseklik saptanabilir, ancak CK'ya göre daha az yardımcıdır (5). Yine miyopatilerde hem tanı hem de ayırıcı tanı için serum elektrolitleri, tiroid fonksiyon testleri, D vitamini düzeyleri, inflamatuvar miyopati düşünülen hastalarda bağ doku hastalıkları için serolojik belirteçler (ANA, RF ve benzeri), diğer immünolojik belirteçler (anti-Jo1, anti-SRP, anti-Ma2) ve miyoglobüri için idrar tetkiki istenmelidir (15).

Klinik ve/veya elektrofizyolojik yöntemlerle miyopati düşünülen bir hastada tanıyı doğrulamak için kas biopsisi alınabilir (16). Kas biopsisinde örnek doku açık veya kapalı (iğne ve punch) olarak alınabilir. (5) Biopsi alınacak kasın seçimi oldukça önemlidir. İleri derecede zayıf kaslar son döneme ait yol gösterici olmayan bulgular gösterecek olmaları nedeniyle ve yakın zamanda iğne EMG ile değerlendirilmiş kaslardan biopsi alınmamalıdır (5).

Kas biopsisi MRC 4/5 ve üstü kuvvette bir kastan ve tendona uzak bir yerde alınmalıdır. Klinik pratikte üst ekstremitede deltoid veya biceps, alt ekstremitede ise vastus lateralis veya gastrokinemius tercih edilmektedir. Nadiren etkilenmiş kas seçimi için ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme faydalanılabilir (5).

Elde edilen biyopsi materyali ışık mikroskobu, elektron mikroskobu, biyokimyasal çalışmalar ve immün boyamalar ile değerlendirilir. Işık mikroskopunda izlenen tipik miyopatik anormallikler arasında normal morfolojisi poligonal ve periferik nukluslu lifler yerine merkezi yerleşimli çekirdekler, küçük ve büyük hipertrofik yuvarlak lifler, bölünmüş lifler, dejenere ve rejenere lifler bulunur. İnflamatuvar miyopatiler, lifler arasındaki periferik ve perimisiyel bağ dokusunda ve zaman zaman kan damarlarının etrafında mononükleer inflamatuvar hücrelerin varlığı olması ile karakterizedir. Buna ek olarak,

dermatomyozitte, bir kas fasikülünün çevresine yerleşmiş liflerin atrofisi, perifasiküler atrofi, ortak bir bulgudur. Kronik miyopatilerde sıklıkla artmış yağ ve yağ dokusu izlenir (5).

Elektron mikroskopisi, kas liflerinin ultrastrüktürel bileşenlerini değerlendirir ve tanı için miyopatilerin çoğunda gerekli değildir. Bununla birlikte, bazı konjenital miyopatilerin ve mitokondriyal hastalıkların teşhisinde EM bulguları önemlidir (5).

Günümüzde çok sayıda kalıtsal miyopati için spesifik moleküler genetik defekt bilinmekte ve mutasyonlar periferik kan DNA analizi ile tanımlanabilmektedir. Moleküler genetik testler sıklıkla kas biyopsisi ihtiyacını ortadan kaldırır. Aynı zamanda prenatal dönemde taşıyıcı durumunu belirlemek adına son derece yararlıdır (5).

2.2 MİYOPATİ TANISINDA ELEKTROFİZYOLOJİNİN KATKISI

Yaklaşık olarak 60 yıldır EMG miyopati hastalığının tanısında; hastaların biyopsi için değerlendirilmesinde ve takibinde kullanılmaktadır. Genel olarak miyopati tanısı koymada başarılı olabilirken; miyopatilerin alt grupları belirlenirken birbirinden ayırma kullanımı kısıtlıdır. Örneğin; ekstremitte kavşak kas distrofisi miyopatisi gibi genetik kas hastalıklarının EMG' de miyopatik değişiklikleri saptanırken; diğerlerinden ayırt etmek çoğu zaman imkânsızdır. Bazen ise; EMG'de miyopatik değişiklikler gözlenip, kas biyopsisinin tirotoksikoz ya da sistemik lupus eritromatozis gibi hastalıklarda normal yorumlandığı bilinmektedir (17, 18).

Kullanılan yöntemler görsel kalitatif (niteliksel) veya kantitatif (niceliksel) olarak değerlendirme ile sınırlıdır. Rutin EMG pratiğinde ise kalitatif olarak istemli kası esnasında MÜAP morfolojisi değerlendirilmekle sınırlıdır. Bu yöntem kişinin tecrübesi, eğitim durumu ile değişebilmektedir. Kantitatif yöntemler ise daha niceliksel veriler sağlamakla birlikte rutin tanı aşamasında kullanılmayıp; geliştirilmek üzere araştırma aşamasındadır.

2.2.1 Sinir İletim Çalışmaları

Miyopatilerde duyu sinir iletim çalışmalarının normal olması beklenir. Kas liflerindeki patolojinin kas liflerinin elektriksel aktivitesinde yol açtığı değişiklikler sonucu, özellikle sürecin ileri dönemlerinde gözlenen bileşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitütünde düşüş dışında motor sinir iletim çalışmaları genellikle normaldir. Sadece BKAP amplitütlerindeki düşüş ile, nöropati ve miyopati ayırımı yapmak ise imkansızdır.

2.2.2 İğne EMG Çalışmaları

Miyopati tanısında değerli olan iğne EMG çalışmasında istirahat halinde giriş aktivitesi ve spontan aktiviteler, hafif ve tam kası sırasında da motor ünite (MÜ) morfolojisi ve katılım paterni (rekrütman) değerlendirilir (1).

2.2.3 Spontan Denervasyon Potansiyelleri

Miyopati tanısında değerli olan iğne EMG çalışmasında istirahat halinde giriş aktivitesi ve spontan aktiviteler, hafif ve tam kası sırasında da motor ünite (MÜ) morfolojisi ve katılım paterni (rekrütman) değerlendirilir (1).

Spontan denervasyon potansiyelleri fibrilasyon ve pozitif keskin dalgadan oluşmaktadır. Fibrilasyon potansiyelleri spontan olarak ortaya çıkan di- veya tri-fazik dalgalardır. Pozitif bir başlangıç, 2-3 ms süresinde ve 100-200 μ V'lik bir amplitüd ile tanınırlar (19). Pozitif keskin dalga ile birlikte denervasyon potansiyelleri olarak adlandırılır (20). Miyopati hastalarında kas incelemesinde pozitif keskin dalga ile birlikte fibrilasyon potansiyelleri de görülebilmektedir.(19, 21). Özellikle Duchenne tipi kas distrofisi ile birlikte (22-24), sentronükleer miyopati hastaları (25), asit maltaz eksiliği olan hastalar (26, 27), polimiyozit (28), romatoid artritli hastalar (17, 28) ve tirotoksik miyopatisi olan hastalarda (18, 29) bulunabilirler.

2.2.4 İstemli Kası İğne EMG

MÜAP Morfolojisi

İğne EMG'de, kas liflerinin elektriksel aktivitesi istirahat halindeki kasın içine yerleştirilen bir iğne elektrot yardımıyla kaydedilir. Normal bir kasın değerlendirilmesinde 20 ve üzerinde motor ünite kaydı almak gereklidir (30). MÜAP morfolojisi hafif kası esnasında değerlendirilir. Bir kaç giriş aktivitesi ile birlikte her alan üzerinde 1 veya 4 motor ünite morfolojisi değerlendirilmek üzere kayıt altına alınır (30, 31). MÜAP'ların değerlendirilen geleneksel parametreleri motor ünitenin boyutunu yansıtan süre; genlik (amplitüt), elektrotun yakın alanına en yakın polifazik MÜAP yüzdesidir. Sağlıklı bireylerde MÜAP süresinin yaş ile birlikte arttığı bilinmektedir (32). Miyopatilerde polifazik olmayan MÜAP'ların sürenin kısalmış olduğu bilinmektedir (29, 33). Miyopatisi olan bireylerin diğer EMG özellikleri; düşük amplitüt ve polifazik MÜAP'larda artış olarak bilinmektedir. Miyopatik bireylerin EMG'lerinde gözlenen süre kısalmasının kas lifi elektriksel aktivitesindeki değişikliklerden kaynaklandığı bilinmektedir (23, 24, 34).

MÜAP süresi nörojenik özellikteki motor üniteleri, miyojenik durumlardan ayırmada oldukça faydalıdır. Tanısal değerini arttırmak için; turn sayısının saptanması; alan/amplitüt değerinin ölçümü (35), boyut indeksi (size index) (36), MÜAP değerinin değişkenliği (jiggle) (37) gibi parametreler kullanılmaktadır. Polifazik potansiyeller ise kas liflerinin kaybı, varyasyon göstermesi ya da rejenerasyonu sonucunda oluşmaktadır (38).

Katılım Paterni

Motor ünitelerin görsel katılım paterninin kalitatif olarak incelenmesi kas kasılmasının derecesi ile direkt ilişkilidir (39, 40). Katılım paterni; diğer adıyla rekrütman, bir kasın kasılma gücünü arttırdıkça motor ünitelerin sırayla katılması anlamına gelir (1). Kasılma sırasında kas gücü iki yolla artırılabilir: zaten ateşlenmekte olan motor üniteler ateşleme frekansını artırabilir veya yeni motor üniteler ateşlemeye başlayabilir (1-3). Kas gücü arttırıldıkça, ilk ateşlemeye

başlayan motor ünite ateşleme frekansını artırır ve ikinci bir motor ünite de ateşlemeye başlar ve bu böyle devam eder. Ateşleme frekansının ateşleyen değişik motor ünite sayısına oranı 5:1'dir (3). Normalde bir motor ünite 5 Hz frekansında yarı-ritmik olarak ateşlemeye başlar. Kas gücü artırıldıkça önce kendi ateşleme frekansı artar. 10 Hz frekansa ulaştığında ise yeni bir motor ünite kasılmaya katılır. Yeni katılan motor ünite de başlangıçta 5 Hz frekansında ateşler (1). İlk motor ünite ateşleme frekansı 15 Hz'e ulaştığında, ikinci motor ünite de ateşleme frekansını 10 Hz'e çıkarır ve 5 Hz frekansında üçüncü bir motor ünite katılır. Maksimum kontraksiyon sırasında birçok motor ünite aksiyon potansiyeli tek motor üniteler ayırtedilemeyecek şekilde üst üste biner ve normal interferans paternini oluştururlar (1, 4). Miyopatik hastalarda sağlıklı bireylere göre MÜAP erken katılımı, yani çok sayıda MÜAP kasılma başlangıcında görülebilir (38). Miyopati hastalarında düşük şiddetteki kas kontraksiyonu seviyelerinde bile erken katılımın artmış olması, muhtemelen yanlış olarak ateşleme frekansının arttığı izlenimi vermektedir. Kuvvet zayıflığı nedeniyle bireyler daha yüksek kuvvet ile ilişkili olarak daha yüksek ateşleme frekansı veya erken katılım kullanması gerekir (38). Literatür; miyopatili hastalarda ateşleme frekansının kantitatif ölçümü ile ilgili çelişkilidir. Bir çalışmada miyopatili hastalarla sağlıklı bireylerin maksimal istemli kasının %10'u ile benzer ateşleme özellikleri gözlenmiştir (41). Buna karşılık olarak ise bazı dekompozisyon teknikleri ile miyopatili hastalarda maksimal kasının %30'u kuvveti ile ateşleme frekansının kontrollere göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (42).

2.3 KORTAL VE SPİNAL UYARILABİLİRLİK ÇALIŞMALARI

2.3.1 Kutanöz Sessiz Süre (KuSS)

Kutanöz refleksler; sensörimotor integrasyonun incelenmesinde oldukça kullanışlıdır (43). Kutanöz reflekslerden biri olan kutanöz sessiz süre (KuSS); ilk kez 1992 yılında Hoffman tarafından tanımlanmış olup bir kasın istemli kasısı

sırasında, kutanöz bir sinire ağırlı uyarın verilmesiyle o kasın EMG aktivitesinde ortaya çıkan geçici, tam veya kısmi baskılanmayı ifade eder (43-47).

KuSS elde etmek için verilen elektriksel uyarı hem kalın hem ince çaplı duyuşal lifleri aktive eder(48). Ekstremitelerde KuSS'nin latansı (43, 46) ve kalın liflerin değerlendirildiği duyuş sinir aksiyon potansiyelleri ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyellerin elde edilemediği periferik nöropatili hastalarda KuSS elde ediliyor olması göz önüne alındığında afferent yolun kalın çaplı liflerden oluşmadığını göstermektedir (46, 49, 50). Ancak düşük yoğunlukta uyarılarda da kısmi inhibisyonların izlenmesi her ikisinin de katkısı olabileceğini düşündürmektedir (45, 46, 48).

Genel kabul KuSS'nin afferent impulşlarının A delta lifleriyle taşındığıdır (45, 46, 51-53). A delta liflerinin çapları 1-6 µm arasında olup daha kalın çaplı liflere göre eşikleri daha yüksek ve iletim hızları 15-20 m/s'dir (54, 55). Kalın miyelinli diğer liflerin de KuSS'un supraspinal kontrolünden sorumlu olduğu düşünölmektedir (48).

KuSS'ta inhibisyonu oluşturan devreler henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalardan elde edilen veriler ışığında inhibisyon için en olası mekanizma; duyuş afferentlerinin bir ara nöron aracılığıyla kortiKoSSinal yolak veya la afferentlerini motor nöronla sinaps yapmadan önce inhibe etmesidir (56).

KuSS; standart EMG ekipmanlarıyla elde edilebilir. Yüzeyel elektrotlar hem kayıt hem de stimulus için kullanılabilir (43). Öncelikle duyuş eşiği saptanır ve KuSS oluşturacak ağırlı uyarın oluşturabilmek için 10-20 katı yoğunlukta uyarın verilir (46, 57). Uyarın süresi duyuş liflerinin uyarılabilmesi için 0,2-0,5 msn olmalıdır (43). Uyarın öncesi kasın %20-80 kasılı olması sağlanır (43). Bunun için dinamometreler kullanılabileceği gibi ekran görüntüsü veya sesi dinletilerek standardizasyon sağlanabilir. Kutanöz uyarı öncesi 50-150 msn bazal EMG aktivitesi kaydedilir (58). KuSS'de incelenen başlıca parametreler latans ve süredir. KuSS başlangıcı bazal EMG aktivitesinin %50 (bazı kaynaklarda %80) baskılandığı, bitişi de bazal EMG'nin %50'sini geçtiği noktalar olarak kabul edilir.

Süre; başlangıç latansı ile bitiş arasındaki zamandır (4, 46, 59). Niceliksel ölçüm için eğri altında kalan alan da hesaplanabilir. Aynı bireyde benzer yoğunlukta uyarılarda bile latans ve süre değişebilirken bitiş genellikle daha tutarlıdır (43, 46).

Üst ekstremitelerde parmaklar, el ve ön kolda kutanöz uyarımla seesiz süre elde edilebilir (46). Üst ekstremitelerde KuSS'de sağ – sol ekstremitelere, dominant ekstremitelere veya uyarı yerinin değişmesinin latans üzerine etkisi yoktur. Ancak latans kadınlarda erkeklere göre daha kısa olup bu fark ekstremitelerin uzunluğuna bağlı olabilir. KuSS süresi için sağ-sol ekstremitelere ve cinsiyet farkı olmamakla birlikte uyarı verilen yere göre sürede değişiklik izlenebilir. KuSS latans ve süresi distal kaslarda proksimal kaslara göre latans ve süre daha uzundur. Yine distal kaslarda baskılanma proksimal kaslara göre daha belirgindir. Aynı anda farklı parmaklardan verilen kutanöz uyarılar KuSS latans ve süresi üzerinde belirgin değişiklik yaratmaz (60). Farklı parmakların ve kutanöz sinirlerin uyarılmasıyla aynı kaslarda benzer latans ve şiddette; aynı sinir veya parmağın uyarımıyla birçok ipsilateral veya kontralateral kasta (antagonistik kaslar da dahil olmak üzere) KuSS oluştuğu gösterilmiştir (46, 53).

Uyarı yoğunluğunun artırılmasıyla KuSS'de baskılanmanın ve KuSS süresinin arttığı (46, 52, 60) sonrasında bir plato çizdiği izlenmiştir (44, 48). Uyarı ağırlı olarak hissedildiğinde KuSS'un daha kolay elde edildiği bildirilmiştir. İstemli kasılma kuvvetinin artmasıyla KuSS'de baskılanmanın ve KuSS süresinin azaldığı izlenmiştir. Bu motor nöron katılımının artmasına veya aynı motor ünitelerin ateşleme frekansının artmasına bağlanabilir (46, 60).

KuSS sonrasında bazal aktivitenin de üstüne çıkan bir fasilitasyon evresi izlenmektedir. Kutanöz uyarıyla inhibe olan nöronların inhibisyon ortadan kalktıktan sonraki senkron deşarjları sonucu oluştuğu düşünülmektedir (43, 46).

Ekstremitelerde KuSS habütiasyona dirençlidir. Habütiasyon sinaps sayısına bağlı olup KuSS'nin dirençli olması oligosinaptik bir refleks olduğunu düşündürmektedir (46).

Klinik olarak rutin olarak elektrofizyolojik çalışmalarının bir parçası olmasa da literatürde proksimal duyu sinir hasarını, periferik nöropati gibi periferik ve parkinson hastalığı, distoni gibi santral birçok patolojinin gerek tanısında gerekse patofizyolojisinin anlaşılmasında kullanılmıştır (43).

Özetle; KuSS spinal inhibitör bir refleks olup supraspinal merkezler tarafından modüle edilir ve altta yatan devreler henüz netleşmemiştir (44-46, 61, 62).

2.3.2 H Refleksi

Spinal monosinaptik segmental bir refleks olan H refleksinin nöronal devresi grup Ia liflerinin spinal ön boynuz motor nöron hücrelerine projeksiyonundan oluşur (63).

Grup Ia lifleri; 12-20 µm çapında, daha ince liflere göre daha düşük eşikli olup iletim hızları 70-120 m/sn'dir (55). Grup Ia lifleri; kas içciklerinin primer afferentleridir. Kas içcikleri; iki ucunda intrafüzal kas lifleri, ortasında içi sıvı dolu bir kapsül bulunduran elastik bir zarla kaplı mekik şeklinde yapılardır. Kas içcikleri; gama-motor nöronlar tarafından innerve edilirler. Kas içcikleri kasın boyundaki değişiklikleri algılayan bir duyu organıdır. Gama motor nöronlar ise içcik içindeki kapsülü iki uçundan gerek kas içciğinin vereceği cevabın düzeyini ayarlar. Kasın boyu herhangi bir nedenle uzadığında kas içciği afferentlerinin ateşleme sıklığı artar, kısaldığında ise azalır. Böylece kasın boyu afferent sinyalin frekansı şeklinde kodlanır. Kasın boyundaki bu değişimleri grup Ia lifleri periferik sinirler içinde medulla spinalise taşır ve ilgili motor ünitenin alfa motor nöronunda monosinaptik bir sonlanma yapar. Fizyolojik şartlarda alfa ve gamamotor nöronlar kasın tonusunun sabit tutulmasını sağlarlar (63).

Miks bir sinirin perkütan eşik üstü (nörotransmitter salınımını sağlayacak ölçüde depolarizasyonu) elektriksel uyarımıyla hem efferent motor hem afferent duyu sinir aksonlarında bir aksiyon potansiyeli oluşur. Her iki sinir lifinde de uyarım hem ortodromik hem antidromik olarak yol alır. Efferent motor sinirin uyarımıyla oluşan aksiyon potansiyeli ortodromik olarak kasa doğru ilerler ve

motor yanıt (M yanıtı) oluşturur. Efferent motor sinirin uyarımıyla oluşan aksiyon potansiyeli antidromik olarak nöron gövdesine doğru ilerler ve nöron gövdesinden tekrar ortodromik olarak kasa doğru ilerler (63, 64). H refleksi çalışmasında miks bir sinirin perkütan eşik üstü elektriksel uyarımıyla düşük eşikli, büyük çaplı grup Ia liflerinde aksiyon potansiyeli oluşur ve ortodromik olarak ilerler, medulla spinalis arka hornundan girer, ön boynuzda yer alan refleks arkının efferentini oluşturan alfa-motor nöronlar ile sinaps yapar. Nöron gövdesinden ortodromik olarak ilerleyen bu aksiyon potansiyelinin kasta oluşturduğu yanıt ilk kez 1918 yılında Hoffman tarafından tanımlandığı için "H refleksi" olarak adlandırılır (63, 65-67). Düşük yoğunlukta uyarımlarda; alfa motor nöronlara göre daha kalın çaplı olan grup Ia lifleri görece daha erken uyarılır, uyarın yoğunluğu arttıkça daha küçük çaplı motor lifler de uyarılmaya başlar. Bu nedenle düşük yoğunluklu uyarımlarda daha M dalgası kaydedilmeden H refleksi elde edilebilir (68).

Teknik olarak sinirine ulaşılabilen her kastan elde edilebilmesinin yanı sıra; hem spinal uyarılabilirliğin hem de periferik sinirlerin proksimal kesimlerinin değerlendirilmesini sağlayabilmesi nedeniyle nörofizyoloji literatüründe yaygın kullanılan elektrofizyolojik bir parametre haline gelmiştir (63-65).

Kullandığı nöronal devreler açısından gerilme refleksine (derin tendon refleksi) benzer olduğu için; H refleksi gerilme refleksinin elektrofizyolojik karşılığı olarak kabul edilir (63).

H refleksi monosinaptik bir refleks olarak kabul edilse de yapılan bazı çalışmalarda oligosinaptik devrelerin de katkısı olduğu öne sürülmüştür. Bu nedenle genel fikir muhtemelen H reflesinin ilk 0,5 ms'nin ağırlıklı olarak monosinaptik devrenin, geri kalan kısmının ise oligosinaptik devrelerin de katkısıyla oluştuğudur (63, 69).

Katılım paterni göz önüne alındığında H refleksinin küçük motor üniteleri yansıttığı düşünülmektedir (70).

2.3.3 Transkranial Manyetik Stimulasyon (TMS)

Beynin anatomik yapılar intakt iken uyarılabilmesi nöro-bilim alanında önemli gelişmeler sağlamıştır. 1980'lerin başında önce elektriksel uyarıyla santral yollar anlaşılmasına çalışılmıştır. (71) Transkranial elektriksel uyarımın zorlukları göz önüne alınarak sürdürülen çalışmalar 1980'lerin sonunda non-invaziv olan transkranial manyetik stimulasyonunun (TMS) elektriksel stimulasyonun yerini almasını sağlamıştır (72).

TMS'da manyetik uyarıcı yüksek kapasiteli bir kondansatör ve bir bakır sarımdan (coil) oluşur. Kondansatörün boşalmasıyla sarım çevresinde ani ve çok güçlü bir manyetik alan oluşur (72, 73). Manyetik alan, uygulanan kafa bölgesinin altındaki beyin dokusunda geçici ikincil elektriksel aktivite indükleyerek primer motor korteksteki çok sayıda ara nöronun depolarizasyonuna yol açar. Ara nöronlarla sinaptik bağlantıları bulunan piramidal nöronlarda trans-sinaptik olarak oluşturulan aksiyon potansiyelleri spinal kortta sinaps yaptıkları ikinci motor nöronlarda zamansal ve yersel olarak toplanarak ("summasyon") motor ünitelerde aksiyon potansiyellerinin oluşumuna yola açar. Motor liflerce kaslara iletilen aksiyon potansiyeli ise, kas liflerinde aksiyon potansiyeli oluşumuna yol açmakta ve kaslara yerleştirilen yüzeysel elektrotlardan motor uyarılmış potansiyeller (MUP) şeklinde yanıtlar kaydedilmektedir.

Motor Uyandırılmış Potansiyeller (MUP)

Motor korteksin eşik üstü uyarımıyla ilgili kastan kaydedilen elektriksel yanıt; motor uyandırılmış potansiyel adını alır. İstirahatte veya istemli kasılma sırasında elde edilebilir ancak istemli kasılma sırasında kaydedilen MUP, istirahat halindeki kaslarda uyarılan MUP'den daha büyük ve uzun sürelidir. Elde edilememesi veya düşük amplitüdü olması nöron ve/veya aksonların kaybını veya motor eşiğin çok yüksek olduğunu gösterir (73, 74). Uyarı verildikten sonra elde edilen cevabın başlangıcına kadar geçen süreye MUP latansı adı verilir.

Motor Eşik

İstirahat veya istemli kasılma sırasında belirli boyutta bir MUP yanıtı oluşturan en düşük uyarı şiddetine motor eşik adı verilir (73, 75). İstirahat motor eşik; 10 uyarının en az 5'inde, tepe tepe amplütüdü 50 μ V olan yanıt oluşturan uyarı şiddetidir. Aktif motor eşik ise; kayıt yapılan kas %5 kasılı haldeyken tepe tepe amplütüdü 100 μ V olan yanıt oluşturan uyarı şiddeti olarak tanımlanmıştır (76, 77).

Kortikal Sessiz Süre (KoSS)

İstemli olarak maksimum kasılma şiddetinin %50 kadar kasılan bir kasta, motor korteksin optimal pozisyonda TMS sonrası oluşan MUP kaydı sonrası EMG aktivitesindeki baskılanmaya 'kortikal sessiz süre' adı verilir (75, 78, 79). Ancak KoSS oluşturma için MUP yanıtının elde edilmesi şart değildir, daha düşük şiddetli uyarımlarda da KoSS elde edilebilir (80, 81).

KoSS süresi; 200-300 ms olup uyarı yoğunluğuna bağlı olarak değişebilir (75, 79). İlk 40-50 ms'nin spinal kord , geri kalan kısmının ise kortikal kaynaklı olduğu düşünülmektedir (79, 82). KoSS'un gamma aminobutirik asit (GABA) ilişkili inhibitör sistemin bir yansıması olduğu düşünülmektedir ve GABA-B reseptör aktivasyonundaki değişiklikler modüle edilebileceğine dair kanıtlar mevcuttur (83, 84).

Ayrıca motor eşik 1,5 katıyla yapılan uyarımlarda ipsilateral kaslarda da bir KoSS oluşur. Farkı; 10-15 ms daha geç olması (transkallozol geçiş) ve sağlıklı bireylerde yaklaşık 30 ms sürer (85, 86).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada, GO 16/1153-09 karar numarası ile Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan onay sonrasında, araştırma protokolümüze uygun şekilde, Temmuz 2016 - Temmuz 2017 tarihleri arasında herhangi bir hastalığı olmayan gönüllü bireyler ile miyopati ön tanısı ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) EMG laboratuvarına başvuran erişkin hastalar prospektif olarak incelenmiştir.

3.1 HASTALARIN VE KONTROL GRUBUNUN SEÇİMİ VE ÇALIŞMA DESENİ

Bu çalışmaya, Temmuz 2016 - Temmuz 2017 tarihleri arasında miyopati ön tanısı ile Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Nöroloji AD EMG laboratuvarına başvuran ve çalışmaya katılmayı onaylayan hastalar ile kontrol grubu olarak erişkin gönüllüler dahil edildi. Bu kişilerden,

1) Klinik ve/veya elektrofizyolojik özellikleriyle herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan 27 gönüllüden **kontrol grubu**,

2) Elektrofizyoloji laboratuvarına miyopati ön tanısı ile başvuran ve klinik ve elektrofizyolojik olarak miyopati tanısı alan 12 hastadan **hasta grubu** oluşturuldu.

Hasta grubundaki her hastaya nörolojik muayene (ayrıntılı kas gücü değerlendirilmesini de içerecek şekilde) yapıldı ve hastalığın başlangıç yeri, tutulan kaslar, hastalık süresi, CK değeri, aile öyküsü, varsa kas biyopsisi ve kullanılan ilaçlar sorgulandı. Hastalarda rutin elektronöromyografik incelemeler sırasında, sinir iletim çalışması ve iğne EMG incelemesi gerçekleştirilmiştir.

Kontrol ve hasta grubunda kortikal ve spinal uyarılabilirlik çift uyaran çalışmaları ile değerlendirilmiştir. Çift uyaran çalışmalarında, temel olarak koşullayıcı bir uyaran sonrası belli interstimulus intervalleri (ISI) ile test uyaran uygulanmış ve elde edilen yanıt, koşullayıcı uyaran olmadan kontrol uyaran uygulanması ile elde edilen yanıtlarla karşılaştırılmıştır. Bu amaçla, test/kontrol uyaran olarak H-Refleksi veya MUP yanıtları, öncelerinde koşullayıcı uyaran

olarak KuSS veya KoSS oluşturan elektriksel veya TMS uyarımı ile farklı ISI'larda koşullandırılarak değerlendirilmiştir.

Çift uyaran çalışmalarında kullanılan ISI'ları hesaplamak için öncelikle, her bir bireyde temel parametreler elde edilmiştir. Daha sonra bu parametrelerden elde edilen veriler kullanılarak her bir birey için, bireyselleştirilmiş ISI'lar hesaplanmıştır. Kortikal ve spinal uyarılabilirlik çalışmaları aşağıda belirtilmiştir;

a. Temel parametreler

- i. Kutanöz sessiz süre (KuSS) çalışması
- ii. H Refleksi çalışması
- iii. TMS ile uyarılabilirlik çalışmaları
 1. Motor uyandırılmış potansiyeller (MUP)
 2. İstirahat motor eşik (İME)
 3. Kortikal sessiz süre (KoSS) çalışması

b. Çift uyaran çalışmaları

1. KuSS_H-refleksi çalışması
2. KuSS_MUP çalışması
3. KoSS_H-refleksi çalışması
4. KoSS_MUP çalışması

Kontrol ve hasta grubunda elde edilen uyarılabilirlik çalışmasına ait veriler istatistiksel yöntemlerle karşılaştırılmıştır.

3.2 RUTİN ELEKTRONÖROMYOGRAFI (ENMG) İNCELEMELERİ

Hastalarda gerçekleştirilen, rutin ENMG incelemeleri, duyu ve motor sinir iletim çalışmaları ve iğne EMG çalışmasını içermektedir. Çalışmada Medtronic Keypoint, Denmark EMG cihazı kullanıldı.

3.2.1. Motor ve Duyu Sinir İletim Çalışmaları

Motor sinir iletim çalışmalarında, incelenen sinir stimülatör ile supramaksimal (uyarılan sinire ait tüm sinir liflerinin uyarıldığı kabul edilen, akım şiddeti artırılmasına karşın birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) amplitüdünün artmadığı stimulus şiddetinin % 20 üstü) şiddette ve biri distal diğeri daha proksimal olmak üzere 2 farklı noktadan uyarıldı ve potansiyel kas üzerinden kaydedildi. Ag/AgCl kayıt elektrotlar göbek-tendon ilkesine göre (aktif elektrot, hedef kas üzerinde kasın motor son plak kuşağı hizasına- göbeğine, referans elektrot ise aynı kasın tendonu üzerine) yerleştirildi. Duyu sinir iletim çalışmalarında; sinir, supramaksimal şiddette distalden tek noktadan uyarıldı ve potansiyel yine aynı sinir üzerinden Ag/AgCl kayıt elektrotları ile kaydedildi. (1)

Miyopati taraması için üst ekstremitede tek taraflı median ve ulnar sinir duyu ve motor iletim çalışmaları, alt ekstremitede ise tek taraflı peroneal ve tibial sinir motor iletim çalışmaları ile iki taraflı sural sinir duyu iletim çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Duyu iletim çalışmalarında, duyu sinir aksiyon potansiyelinin (DSAP) amplitüdü ve duyu sinirinin iletim hızı kaydedildi. Motor sinir iletim çalışmalarında ise F dalga latansı, BKAP amplitüdü, distal latansı ve motor sinir iletim hızı kaydedildi.

Median sinir duyu iletim çalışmalarında; 2. parmaktan supramaksimal şiddette stimulus verildi ve el bileğinin ortasına, fleksör karpi radialis ve palmaris longus kasının tendonları arasına aktif, median sinir trasesi üzerinde aktif elektrotun 3-4 cm proksimaline referans elektrotu yerleştirilerek ortodromik kayıt yapıldı (87).

Ulnar sinir duyu iletim çalışmalarında; 5. parmaktan supramaksimal şiddette stimulus verildi ve fleksör karpi ulnaris kasının tendonun medialine aktif, ulnar sinir trasesi üzerinde aktif elektrotun 3-4 cm proksimaline referans elektrotu yerleştirilerek ortodromik kayıt yapıldı (87).

Median sinir motor iletim çalışmalarında; el bileği düzeyinde median sinir üzerinden fleksör karpi radialis ve palmaris longus kası tendonları arasından

distal, antekubital fossada brakial arter üzerinden proksimal olmak üzere 2 ayrı noktadan supramaksimal şiddette stimulus verildi ve abduktör pollicis brevis kasına göbek-tendon ilkesine göre elektrotlar yerleştirilerek ortodromik kayıt yapıldı (87).

Ulnar sinir motor iletim çalışmalarında; el bileği düzeyinde fleksör karpi ulnaris kası tendonu medialinden distal, dirsekte medial epikondilin 3-4 cm distalinden proksimal olmak üzere 2 ayrı noktadan supramaksimal şiddette stimulus verildi ve adduktör digiti minimi kasına göbek-tendon ilkesine göre elektrotlar yerleştirilerek ortodromik kayıt yapıldı.

Peroneal sinir motor iletim çalışmalarında; ayak bileği düzeyinde tibialis anterior kası tendonu lateralinden distal, kaput fibulanın 1-2 parmak aşağısından proksimal olmak üzere 2 ayrı noktadan supramaksimal şiddette stimulus verildi ve ekstansör digitorum brevis kasına göbek-tendon ilkesine göre elektrotlar yerleştirilerek ortodromik kayıt yapıldı.

Tibial sinir motor iletim çalışmalarında; ayak bileği düzeyinde medial malleolusun üzeri ve arkasında distal, popliteal fossadan proksimal olmak üzere 2 ayrı noktadan supramaksimal şiddette stimulus verildi ve abduktör hallucis brevis kasına göbek-tendon ilkesine göre elektrotlar yerleştirilerek ortodromik kayıt yapıldı.

Sural sinir duyu iletim çalışmaları; lateral malleolusun posteriorundan supramaksimal şiddette stimulus verildi ve sural sinir trasesi üzerinde kayıt elektrotunun 14 cm proksimaline aktif, aktif elektrotun 3-4 cm proksimaline referans elektrotu yerleştirilerek ortodromik kayıt yapıldı.

3.2.2. İğne EMG Çalışmaları

Çalışmada 50x0.45 mm (26 G) boyutunda, 0.03 mm² kayıt alanına sahip tek kullanımlık konsantrik iğne elektrot (Technomed Europe, USA, Canada) kullanıldı. Tüm hastalarda, tek taraflı olarak tibialis anterior, vastus medialis, iliopsoas, I. Dorsal interosseous ve biceps kasları, gerekli görülmesi durumunda

ise deltoid ve diğer tarafta iliopsoas kasları incelendi. Kaslarda istirahat sırasında, giriş aktivitesi, fibrilasyon ve pozitif keskin dalga şeklinde denervasyon bulguları ve fasikülasyon potansiyelleri araştırılırken, hafif kasıda MÜAP morfolojisi (amplitüd, süre, faz sayısı) ve tam kasıda rekrütman ve interferans paterni yarı kantitatif olarak değerlendirildi. Denervasyon potansiyelleri ve fasikülasyon potansiyelleri yoksa 0 olarak sınıflandırılırken, varsa 1 ile 4 arasında derecelendirildi. MÜAP'ların süresi, amplitüdü ve polifazi oranı ise 1 (normal) ile 4 (artmış) arasında derecelendirildi.

3.3. KORTİKAL VE SPİNAL UYARILABİLİRLİK ÇALIŞMALARI

Çift uyaran çalışmalarında kullanılan ISI'ları hesaplamak için her bir bireyde temel parametreler ve parametrelere ait latanslar elde edilmiştir.

3.3.1. Temel Parametrelerin Elde Edilmesi

Kutanöz Sessiz Süre (KuSS) Çalışması

Hasta grubunda sinir iletim ve iğne EMG çalışmaları tamamlandıktan sonra, kontrol grubunda ise ilk olarak KuSS çalışması yapıldı. Elektriksel stimülasyon için Neuropack MEB-9200 M1 (Nihon Kohden, Tokyo, Japan) cihazı kullanıldı. Sinyaller aynı cihaz kullanılarak amplifiye edilerek kaydedildi ve analiz edildi. Çalışma; kontrol veya hasta rahat bir sandalyede tam istirahat halindeyken sağ kol alttan desteklenerek dirsekten fleksiyon, el bileği supinasyona getirilmiş halde gerçekleştirildi (Şekil 3.3.1.1.).

Kayıt elektrotları fleksör karpı radialis kası (FKR) üzerine tendon-kas göbeği prensibine göre aktif elektrot radial stiloid çıkıntı ile medial epikondilin 1/3 üst kısmına, referans elektrot ise el bileğin FKR kasının tendonu üzerine yerleştirildi (88) Yüzeysel elektriksel stimülasyon elektrotları katot proksimalde anot distalde olacak şekilde 2. parmağa yerleştirildi (Şekil 3.3.1.1.).



Şekil 3.3.1.1. Kutanöz sessiz süre çalışması

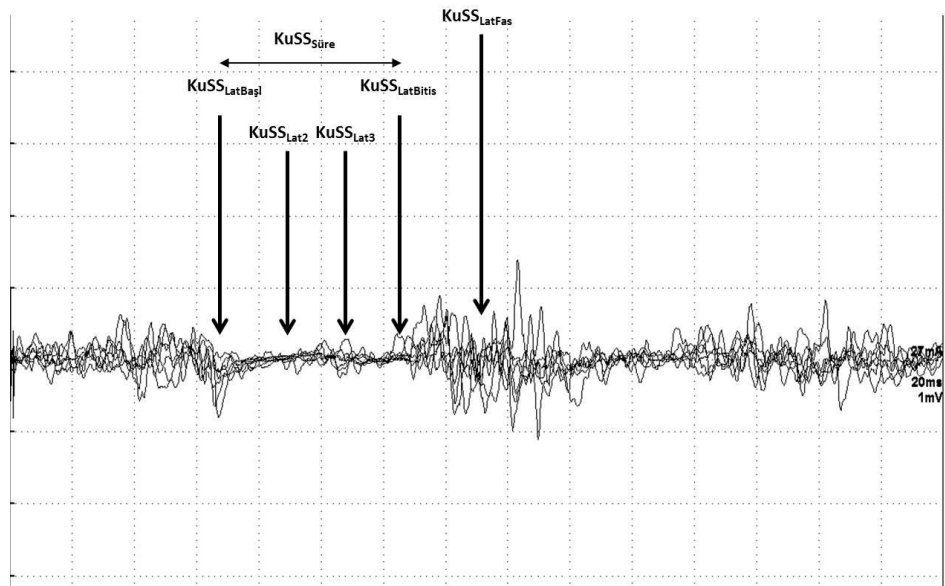
İlk olarak kutanöz duyuşal eşik saptandı. Kontrol veya hastaya 0 mA'den başlanıp 0,1 mA artışlarla ve uyarın süresi 0,5 ms olacak şekilde uyarın verilerek elektriksel uyarıyı ilk hissettiği uyarım şiddeti saptandı. Kontrol veya hastanın FKR kasından yüzeyel EMG ile kayıt alınırken, maksimum kontraksiyonunun zarf amplitütü hesaplandı. Kontrol veya hastaya ses ve görsel geri bildirim ile FKR kasını maksimum kasılmasının %50'si kadar kasılı tutması istendi. Yaklaşık 50 msn bazal EMG aktivitesi kaydedildikten sonra; 2. parmaktan duyuşal eşiğın 20 katı yoğunlukta uyarı verilerek KuSS oluşturuldu. KuSS bittikten 100 msn sonra daha kayda devam edildi. Tanımlanan şekilde 10 KuSS trasesi kaydedildi ve üst üste çakıştırdı. (43, 46) Her bireyde üst üste çakıştırdılmış 10 traseden çift uyarın çalışmalarında ISI'ların hesaplanmasında kullanılmak üzere; ;

- 1- KuSS başlangıç latansı ($KuSS_{LatBaşl}$)
- 2- KuSS bitiş latansı ($KuSS_{LatBitis}$)
- 3- KuSS süresi ($KuSS_{Süre} = (KuSS_{LatBit} - KuSS_{LatBaşl})$)

- 4- KuSS sonrası izlenen fasilitasyonun en belirgin olduğu latans ($KuSS_{LatFas}$) hesaplandı.

Daha sonra her bir bireyde hesaplanan $KuSS_{Süre}$ 3 eşit parçaya bölündü ve ardından;

- 5- 1/3'lük kısmın bitişi ($KuSS_{Lat2}$),
6- 2/3'lük kısmının bitişi ($KuSS_{Lat3}$) hesaplandı (Şekil 3.3.1.2.)



Şekil 3.3.1.2. Kutanöz sessiz süre ISI hesaplanmasında kullanılmak üzere latansların hesaplanması

H Refleksi Çalışması

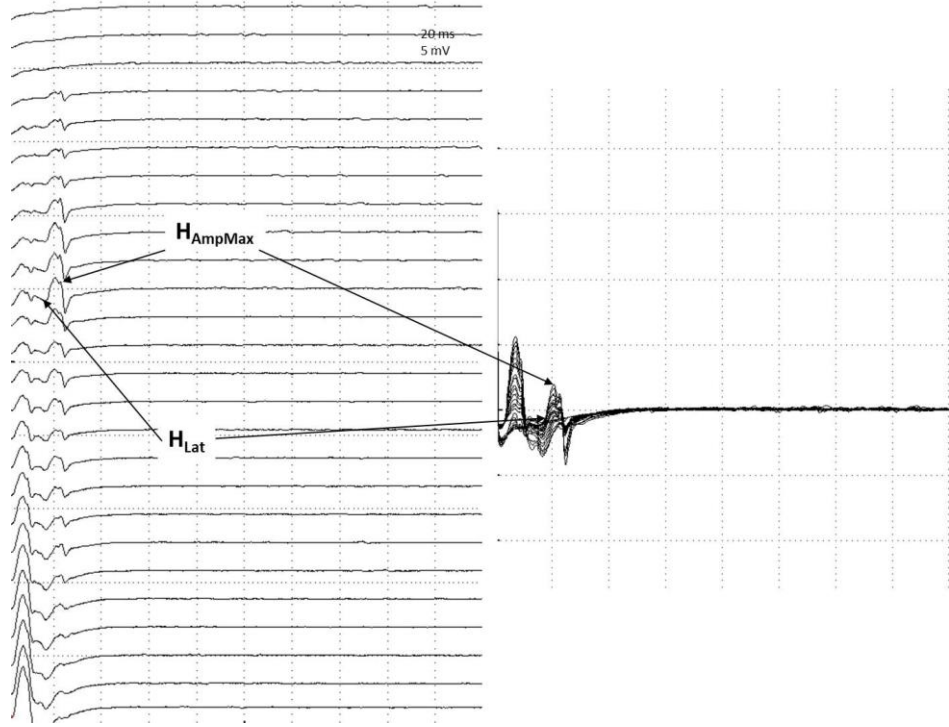
Elektriksel stimülasyon için Neuropack MEB-9200 M1 (Nihon Kohden, Tokyo, Japan) cihazı kullanıldı. Sinyaller aynı cihaz kullanılarak amplifiye edilerek kaydedildi ve analiz edildi. Çalışma; kontrol veya hasta rahat bir sandalyede tam istirahat halindeyken sağ kol alttan desteklenerek dirsekten fleksiyon, el bileği supinasyona getirilmiş halde gerçekleştirildi. Yüzeysel kayıt elektrotları FKR kası üzerine tendon-kas göbeği prensibine göre aktif elektrot radial stiloid çıkıntısı ile medial epikondilin 1/3 üst kısmına, referans elektrot ise el bileğinin FKR kasının

tendonu üzerine yerleştirildi. (88) Yüzeysel stimulus elektrotları ise; antekubital fossaya 2 cm aralıkla ve katot proksimalde anot distalde olacak şekilde median sinir üzerine yerleştirildi ve çalışma süresince bandaj ile sabitlendi (88) (Şekil 3.3.1.3.).



Şekil 3.3.1.3. H refleksi çalışması

Kontrol veya hasta hasta 0 mA'den başlanarak 0,2 mA artışlarla M-H rekrütman eğrisi elde edildi. H yanıtının maksimum olduğu uyarım şiddetinde H yanıtının tepe-tepe amplitüt ölçümü (H_{AmpMax}) ve H Refleks latansı (H_{Lat}) hesaplandı (Şekil 3.3.1.4.).



Şekil 3.3.1.4. H_{AmpMax} ve H_{Lat} hesaplanması.

TMS ile Uyarılabilirlik Çalışmaları

TMS çalışmaları sekiz-şeklinde coil-bobin kullanılarak ve MagPro-stimulator (Medtronic A/S, Copenhagen, Denmark) cihaz ile gerçekleştirildi. Sinyaller Neuropack MEB-9200 M1 (Nihon Kohden, Tokyo, Japan) cihazı kullanılarak amplifiye edilerek kaydedildi ve analiz edildi.

Sinyaller, 10 Hz - 10 kHz band geçiş filtresi kullanılarak filtre edildi.

Çalışma sırasında kontrol veya hasta rahat bir sandalyede tam istirahat halindeyken sağ kolu alttan desteklenerek dirsekten fleksiyon, el bileği süpinasyona getirilmiş halde idi (Şekil 3.3.1.3.) Kontrol veya hastaların başına işaretlemeye kullanılmak üzere esnek bir bone takıldı (Şekil 3.3.1.5.).



Şekil 3.3.1.5. TMS çalışmalarında bobin konumu ve işaretlenmesi

Ag/AgCl yüzeyel kayıt elektrotları, sağ FKR kası üzerine tendon-kas göbeği prensibine göre aktif elektrot radial stiloid çıkıntı ile medial epikondilin 1/3 üst kısmına, referans elektrot ise el bileğin FKR kasının tendonu üzerine yerleştirildi (88).

Motor Uyandırılmış Potansiyeller (MUP)

Kontralateral sol motor korteks üzerinde, posterior-anterior akım yönünde, TMS coilinin yeri küçük hareketlerle değiştirilerek ve her seferinde uyarı verilerek, FKR kasının kortikal temsil alanı için maksimum amplitütte MUP yanıtı elde edilen optimum coil pozisyonu saptandı (Şekil 3.3.1.5.). Saptanan optimum uyarım pozisyonunda iken, coilin yönü ve yerleşimi kontrol veya hastanın başındaki bone üzerinde işaretlendi ve çalışma süresinde kontrol edildi (Şekil 3.3.1.5.). Optimum coil pozisyonunda elde edilen MUP yanıtının latansı (**MUP_{Lat}**) hesaplandı.

İstirahat Motor Eşik (İME)

Tüm kontrol veya hastalarda bireysel İME, 10 uyarının en az 5'inde, tepe tepe amplitüdü 50 μ V olan yanıt oluşturan minimum uyarı şiddeti olarak hesaplandı. Bunun için coil, FKR kası temsil alanı için daha önce saptanmış

optimum pozisyonda iken, stimülatör outputunda %1'lik artışlarla gerçekleştirilerek elde edilen MUP yanıtları değerlendirildi.

Kortikal Sessiz Süre Çalışması

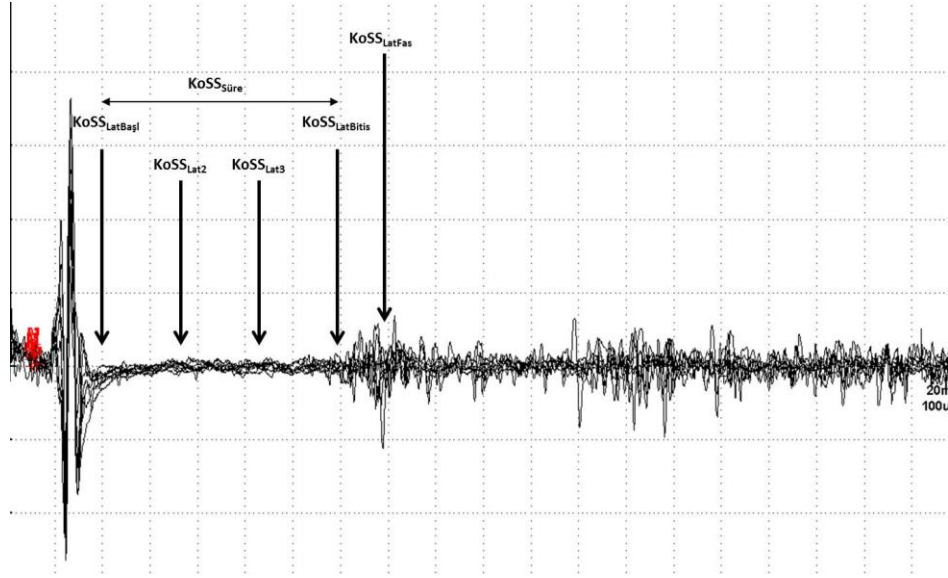
Kontrol veya hastanın FKR kasından yüzeysel EMG ile kayıt alınırken, maksimum kontraksiyonunun zarf amplitütü hesaplandı. Kontrol veya hastaya ses ve görsel geri bildirim ile FKR kasını maksimum kasılmasının %50'si kadar kasılı tutması istendi. Yaklaşık 50 msn bazal EMG aktivitesi kaydedildikten sonra, stimülatör outputu bireyin İME'sinin %20 üstünde olacak şekilde TMS uyarımı ile KoSS oluşturuldu. Kayda; KoSS bittikten 100 msn sonra daha devam edildi.

Tanımlanan şekilde 10 KoSS trasesi kaydedildi ve üst üste karşılaştırıldı. Her bireyde üst üste karşılaştırılmış 10 traseden çift uyaran çalışmalarında ISI'ların hesaplanmasında kullanılmak üzere;

- 1- KoSS başlangıç latansı (**KoSS_{LatBaşl}**)
- 2- KoSS bitiş latansı (**KoSS_{LatBitis}**)
- 3- KoSS süresi (**KoSS_{Süre} = (KoSS_{LatBit} - KoSS_{LatBaşl})**)
- 4- KoSS sonrası izlenen fasilitasyonun en belirgin olduğu latans (**KoSS_{LatFas}**) hesaplandı.

Daha sonra her bir bireyde hesaplanan **KoSS_{Süre}** 3 eşit parçaya bölündü ve ardından;

- 5- 1/3'lük kısmın bitişi (**KoSS_{Lat2}**),
- 6- 2/3'lük kısmının bitişi (**KoSS_{Lat3}**) hesaplandı (Şekil 3.3.1.6)



Şekil 3.3.1.6. Kortikal sessiz süre ISI hesaplanmasında kullanılmak üzere latansların hesaplanması

3.3.2. ÇİFT UYARAN ÇALIŞMALARI

Çalışmanın bu aşamasında, test/kontrol uyarı olarak H-Refleksi veya MUP yanıtları, öncelerinde koşullayıcı uyarı olarak KuSS veya KoSS oluşturan elektriksel veya TMS uyarımı ile koşullandırılarak değerlendirilmiştir. H-Refleksi ve MUP oluşturan uyarılar, koşullayıcı uyarılar ile farklı ISI'larda, ve KuSS ve KoSS'ye ait inhibisyon dönemlerinin farklı zaman noktalarına ve izleyen fasilitasyon dönemine denk gelecek şekilde uygulanmıştır. Koşullayıcı uyarının etkisini değerlendirmek üzere, her bir ISI için, koşullandırıcı uyarı sonrası elde edilen *test H-Refleksi ve MUP yanıtlarının* amplitütü, koşullandırıcı uyarı olmadan elde edilen *kontrol H-Refleksi ve MUP yanıtlarının* amplitütü ile karşılaştırılmıştır. Bu amaçla, H-Refleksi maksimum yanıtının tepe-tepe amplitüt ölçümü (H_{AmpMax}) ve stimülatör outputu bireyin İME'sinin %20 üstünde olacak şekilde TMS uyarımı ile elde edilen MUP yanıtı tepe-tepe amplitütü (MUP_{Amp120}) kullanılmıştır. Bu sayede KuSS ve KoSS'nin H-Refleksi ve MUP yanıtları üzerindeki etkisi ayrı olarak değerlendirilmiştir.

İlk aşamada her bir çift uyaran testi için 5 ISI değeri seçilmiştir. 10 kontrolden elde edilen verilerin ön analizi yapılarak, uyarılabilirliğin değerlendirilmesi açısından optimum bilgi sağlayan ISI değerlerindeki parametreler seçilmiştir. Diğer kontrollerde ve hastalarda çift uyaran çalışmalarında bu parametreler kullanılmıştır.

Koşullayıcı uyaran KuSS, Test/Kontrol uyaran H-Refleksi Çalışması

İlk aşamada 10 gönüllüde, her bireyde ayrı olarak hesaplanan H-Refleksini oluşturan elektriksel uyarı, yine her birey için ayrı olarak hesaplanmış KuSS içindeki seçilen farklı zaman noktalarına ve izleyen fasilasyon dönemine denk gelecek şekilde farklı ISI'lar da koşullayıcı KuSS uyarımı ile birlikte ve tek başına uygulanmıştır. Bunun için her bir bireyde, H-Refleksinin oluşması sırasında ortaya çıkan periferik gecikme (H_{Lat}) göz önüne alınmış ve aşağıda belirlenen KuSS farklı zaman noktalarına ve fasilasyon dönemine ait daha önce hesaplanan latanstlardan çıkarılarak uygun ISI'lar (**KuSS_H_ISI_n**) belirlenmiştir.

$$1- \text{KuSS_H_ISI}_1 = (\text{KuSS}_{\text{LatBaşl}} - H_{\text{Lat}})$$

$$2- \text{KuSS_H_ISI}_2 = (\text{KuSS}_{\text{LatBitis}} - H_{\text{Lat}})$$

$$3- \text{KuSS_H_ISI}_3 = (\text{KuSS}_{\text{Lat2}} - H_{\text{Lat}})$$

$$4- \text{KuSS_H_ISI}_4 = (\text{KuSS}_{\text{Lat3}} - H_{\text{Lat}})$$

$$5- \text{KuSS_H_ISI}_5 = (\text{KuSS}_{\text{LatFas}} - H_{\text{Lat}})$$

Daha sonra 10 gönüllüde, FKR kası istirahat halindeyken tanımlanan 5 ISI'da, KuSS oluşturan periferik elektriksel uyarım ile koşullandırılmış H_{AmpMax} (**KuSS_H_ISI_n_TestH**) ve koşullayıcı uyaran olmada tek başına H_{AmpMax} (**KuSS_H_ISI_n_KontrolH**) elde edilmiştir. Her bir bireyde, her bir ISI için, 10 $\text{KuSS_H_ISI}_n\text{TestH}$ ve 10 $\text{KuSS_H_ISI}_n\text{KontrolH}$ yanıtı elde edildi. $\text{KuSS_H_ISI}_n\text{TestH}$ yanıtlarının amplitütü, $\text{KuSS_H_ISI}_n\text{KontrolH}$ yanıtlarından farkının yüzdesi olarak hesaplanmış (**KuSS_H_ISI_n_T/K**) ve 10 denemenin

ortalaması alınarak her bir ISI için aşağıdaki KuSS_H_ISI_n_T/K parametreleri elde edilmiştir;

$$1- \text{KuSS_H_ISI}_1\text{_T/K} = (100 \times (\text{KuSS_H_ISI}_1\text{_TestH} - \text{KuSS_H_ISI}_1\text{_KontrolH}) / \text{KuSS_H_ISI}_1\text{_KontrolH})$$

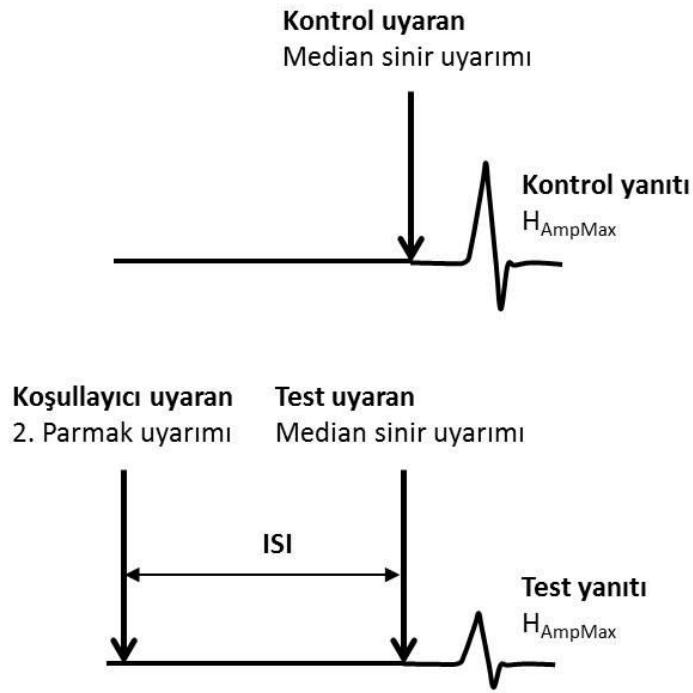
$$2- \text{KuSS_H_ISI}_2\text{_T/K} = (100 \times (\text{KuSS_H_ISI}_2\text{_TestH} - \text{KuSS_H_ISI}_2\text{_KontrolH}) / \text{KuSS_H_ISI}_1\text{_KontrolH})$$

$$3- \text{KuSS_H_ISI}_3\text{_T/K} = (100 \times (\text{KuSS_H_ISI}_3\text{_TestH} - \text{KuSS_H_ISI}_3\text{_KontrolH}) / \text{KuSS_H_ISI}_3\text{_KontrolH})$$

$$4- \text{KuSS_H_ISI}_4\text{_T/K} = (100 \times (\text{KuSS_H_ISI}_4\text{_TestH} - \text{KuSS_H_ISI}_4\text{_KontrolH}) / \text{KuSS_H_ISI}_4\text{_KontrolH})$$

$$5- \text{KuSS_H_ISI}_5\text{_T/K} = (100 \times (\text{KuSS_H_ISI}_5\text{_TestH} - \text{KuSS_H_ISI}_5\text{_KontrolH}) / \text{KuSS_H_ISI}_5\text{_KontrolH})$$

10 kontrol bireyden elde edilen verilerin, ön analiz sonucu, uyarılabilirlik değişikliklerini göstermesi açısından KuSS_H_ISI₁_T/K (KuSS başlangıcı), KuSS_H_ISI₂_T/K (KuSS bitişi), KuSS_H_ISI₅_T/K (KuSS sonrası fasilitasyon), ISI değerlerindeki parametrelerinin yeterli–optimum olduğuna karar verilmiştir. Şekil 3.3.1.7.'da çalışma şematik olarak gösterilmiştir. Diğer kontrollerde ve hasta grubunda bu parametreler elde edilmiştir.



$$\text{KuSS_H_ISI}_n\text{-T/K} = [100 \times (\text{KuSS_H_ISI}_n\text{-TestH} - \text{KuSS_H_ISI}_n\text{-KontrolH}) / \text{KuSS_H_ISI}_n\text{-KontrolH}]$$

Şekil 3.3.1.7. Koşullayıcı uyararı KuSS, Test/Kontrol uyararı H-refleksi çalışması

Koşullayıcı uyararı KuSS, Test/Kontrol uyararı MUP Çalışması

İlk aşamada 10 gönüllüde, her bireyde ayrı olarak hesaplanan MUP oluşturan TMS uyarısı, yine her birey için ayrı olarak hesaplanmış KuSS içindeki seçilen farklı zaman noktalarına ve izleyen fasilitasyon dönemine denk gelecek şekilde, farklı ISI'lar da koşullayıcı KuSS uyarımı ile birlikte ve tek başına uygulanmıştır. Bunun için her bir bireyde, MUP yanıtının oluşması sırasında ortaya çıkan santral gecikme (MUP_{Lat}) göz önüne alınmış ve aşağıda belirlenen KuSS farklı zaman noktalarına ve fasilitasyon dönemine ait daha önce hesaplanan latanstlardan çıkarılarak uygun ISI'lar (KuSS_MUP_ISI_n) belirlenmiştir.

$$1- \text{KuSS_MUP_ISI}_1 = (\text{KuSS}_{\text{LatBaşl}} - \text{MUP}_{\text{Lat}})$$

$$2- \text{KuSS_MUP_ISI}_2 = (\text{KuSS}_{\text{LatBitis}} - \text{MUP}_{\text{Lat}})$$

$$3- \text{KuSS_MUP_ISI}_3 = (\text{KuSS}_{\text{Lat}2} - \text{MUP}_{\text{Lat}})$$

$$4- \text{KuSS_MUP_ISI}_4 = (\text{KuSS}_{\text{Lat}3} - \text{MUP}_{\text{Lat}})$$

$$5- \text{KuSS_MUP_ISI}_5 = (\text{KuSS}_{\text{LatFas}} - \text{MUP}_{\text{Lat}})$$

Daha sonra 10 gönüllüde, FKR kası istirahat halindeyken tanımlanan 5 ISI'da, KuSS oluşturan periferik elektriksel uyarım ile koşullandırılmış $\text{MUP}_{\text{Amp}120}$ (**KuSS_MUP_ISI_n_TestMUP**) ve koşullayıcı uyarın olmada tek başına $\text{MUP}_{\text{Amp}120}$ (**KuSS_MUP_ISI_n_KontrolMUP**) elde edilmiştir. Her bir bireyde, her bir ISI için, 10 $\text{KuSS_MUP_ISI}_n\text{TestMUP}$ ve 10 $\text{KuSS_MUP_ISI}_n\text{KontrolMUP}$ yanıtı elde edilmiştir. $\text{KuSS_MUP_ISI}_n\text{TestMUP}$ yanıtlarının amplitütü, $\text{KuSS_MUP_ISI}_n\text{KontrolMUP}$ yanıtlarından farkının yüzdesi olarak hesaplanmış (**KuSS_MUP_ISI_n_T/K**) ve 10 denemenin ortalaması alınarak her bir ISI için aşağıdaki $\text{KuSS_MUP_ISI}_n\text{T/K}$ parametreleri elde edilmiştir;

$$1- \text{KuSS_MUP_ISI}_1\text{T/K} = (100 \times (\text{KuSS_MUP_ISI}_1\text{TestMUP} - \text{KuSS_MUP_ISI}_1\text{KontrolMUP}) / \text{KuSS_MUP_ISI}_1\text{KontrolMUP})$$

$$2- \text{KuSS_MUP_ISI}_2\text{T/K} = (100 \times (\text{KuSS_MUP_ISI}_2\text{TestMUP} - \text{KuSS_MUP_ISI}_2\text{KontrolMUP}) / \text{KuSS_MUP_ISI}_2\text{KontrolMUP})$$

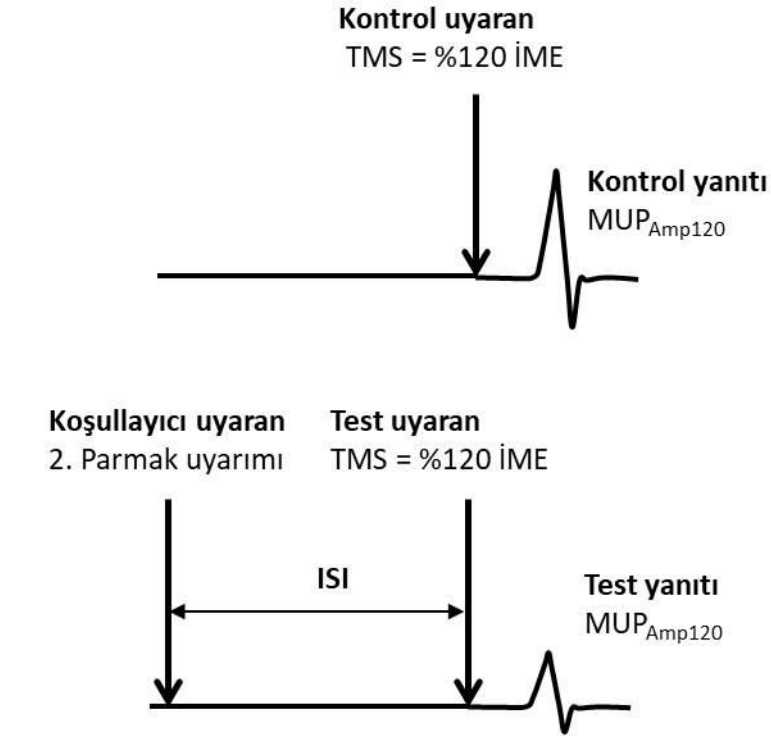
$$3- \text{KuSS_MUP_ISI}_3\text{T/K} = (100 \times (\text{KuSS_MUP_ISI}_3\text{TestMUP} - \text{KuSS_MUP_ISI}_3\text{KontrolMUP}) / \text{KuSS_MUP_ISI}_3\text{KontrolMUP})$$

$$4- \text{KuSS_MUP_ISI}_4\text{T/K} = (100 \times (\text{KuSS_MUP_ISI}_4\text{TestMUP} - \text{KuSS_MUP_ISI}_4\text{KontrolMUP}) / \text{KuSS_MUP_ISI}_4\text{KontrolMUP})$$

$$5- \text{KuSS_MUP_ISI}_5\text{T/K} = (100 \times (\text{KuSS_MUP_ISI}_5\text{TestMUP} - \text{KuSS_MUP_ISI}_5\text{KontrolMUP}) / \text{KuSS_MUP_ISI}_5\text{KontrolMUP})$$

10 kontrol bireyden elde edilen verilerin, ön analiz sonucu, uyarılabilirlik değişikliklerini göstermesi açısından $\text{KuSS_MUP_ISI}_1\text{T/K}$ (KuSS başlangıcı), $\text{KuSS_MUP_ISI}_2\text{T/K}$ (KuSS bitişi), $\text{KuSS_MUP_ISI}_5\text{T/K}$ (KuSS sonrası fasilitasyon) ISI değerlerindeki parametrelerinin yeterli–optimum olduğuna karar verilmiştir.

Şekil 3.3.1.8.'de çalışma şematik olarak gösterilmiştir. Diğer kontrollerde ve hasta grubunda bu parametreler elde edilmiştir.



$$\text{KuSS_MUP_ISI}_n\text{-T/K} = [100 \times (\text{KuSS_MUP_ISI}_n\text{-TestHMUP} - \text{KuSS_MUP_ISI}_n\text{-KontrolMUP}) / \text{KuSS_MUP_ISI}_n\text{-KontrolMUP}]$$

Koşullayıcı uyarı KuSS, Test/Kontrol uyarı MUP Çalışması

Şekil 3.3.1.8. Koşullayıcı uyarı KuSS, Test/Kontrol uyarı MUP çalışması

Koşullayıcı uyarı KoSS, Test/Kontrol uyarı H-Refleksi Çalışması

İlk aşamada 10 gönüllüde, her bireyde ayrı olarak hesaplanan H-Refleksini oluşturan elektriksel uyarı, yine her birey için ayrı olarak hesaplanmış KoSS içindeki seçilen farklı zaman noktalarına ve izleyen fasilasyon dönemine denk gelecek şekilde, farklı ISI'larda koşullayıcı KoSS uyarımı ile birlikte ve tek başına

uygulanmıştır. Bunun için her bir bireyde, H-Refleksinin oluşması sırasında ortaya çıkan periferik gecikme (H_{Lat}) göz önüne alınmış ve aşağıda belirlenen KoSS farklı zaman noktalarına ve fasilitasyon dönemine ait daha önce hesaplanan latanstlardan çıkarılarak uygun ISI'lar (**KoSS_H_ISI_n**) belirlenmiştir.

$$1- \text{KoSS_H_ISI}_1 = (\text{KoSS}_{\text{LatBaşl}} - H_{\text{Lat}})$$

$$2- \text{KoSS_H_ISI}_2 = (\text{KoSS}_{\text{LatBitis}} - H_{\text{Lat}})$$

$$3- \text{KoSS_H_ISI}_3 = (\text{KoSS}_{\text{Lat2}} - H_{\text{Lat}})$$

$$4- \text{KoSS_H_ISI}_4 = (\text{KoSS}_{\text{Lat3}} - H_{\text{Lat}})$$

$$5- \text{KoSS_H_ISI}_5 = (\text{KoSS}_{\text{LatFas}} - H_{\text{Lat}})$$

Daha sonra 10 gönüllüde, FKR kası istirahat halindeyken tanımlanan 5 ISI'da, stimülatör outputu bireyin İME'sinin %20 üstünde olacak şekilde KoSS oluşturan TMS uyarım ile koşullandırılmış H_{AmpMax} (**KoSS_H_ISI_n_TestH**) ve koşullayıcı uyarın olmadığında tek başına H_{AmpMax} (**KoSS_H_ISI_n_KontrolH**) elde edilmiştir. Her bir bireyde, her bir ISI için, 10 KoSS_H_ISI_nTestH ve 10 KoSS_H_ISI_nKontrolH yanıtı elde edildi. KoSS_H_ISI_nTestH yanıtlarının amplitütü, KoSS_H_ISI_nKontrolH yanıtlarından farkının yüzdesi olarak hesaplanmış (**KoSS_H_ISI_n_T/K**) ve 10 denemenin ortalaması alınarak her bir ISI için aşağıdaki KoSS_H_ISI_n_T/K parametreleri elde edilmiştir;

$$1- \text{KoSS_H_ISI}_1_T/K = (100 \times (\text{KoSS_H_ISI}_1_TestH - \text{KoSS_H_ISI}_1_KontrolH) / \text{KoSS_H_ISI}_1_KontrolH)$$

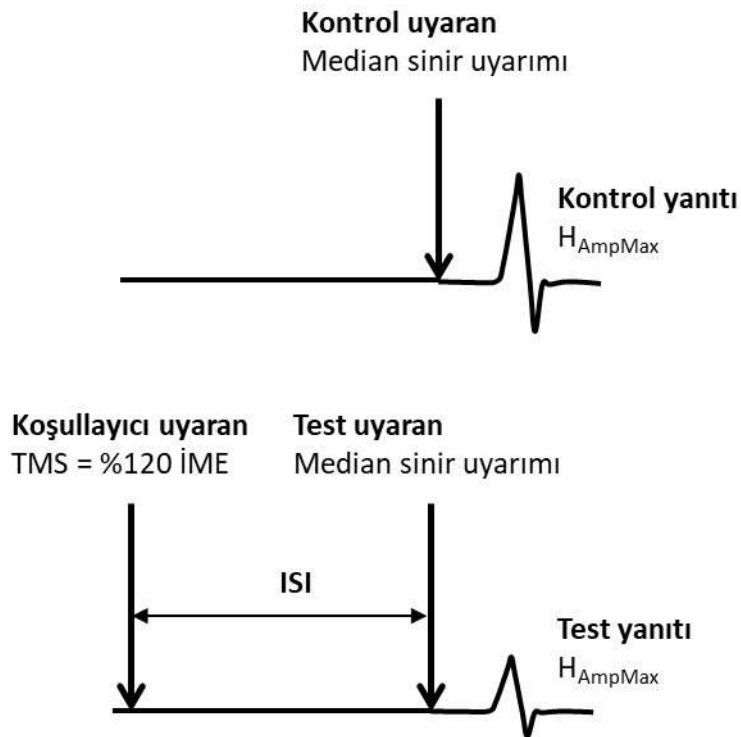
$$2- \text{KoSS_H_ISI}_2_T/K = (100 \times (\text{KoSS_H_ISI}_2_TestH - \text{KoSS_H_ISI}_2_KontrolH) / \text{KoSS_H_ISI}_2_KontrolH)$$

$$3- \text{KoSS_H_ISI}_3_T/K = (100 \times (\text{KoSS_H_ISI}_3_TestH - \text{KoSS_H_ISI}_3_KontrolH) / \text{KoSS_H_ISI}_3_KontrolH)$$

$$4- \text{KoSS_H_ISI}_4_T/K = (100 \times (\text{KoSS_H_ISI}_4_TestH - \text{KoSS_H_ISI}_4_KontrolH) / \text{KoSS_H_ISI}_4_KontrolH)$$

$$5- \text{KoSS_H_ISI}_5\text{/K} = (100 \times (\text{KoSS_H_ISI}_5\text{_TestH} - \text{KoSS_H_ISI}_5\text{_KontrolH}) / \text{KoSS_H_ISI}_5\text{_kontrolH})$$

10 kontrol bireyden elde edilen verilerin, ön analiz sonucu, uyarılabilirlik değişikliklerini göstermesi açısından KoSS_H_ISI₁_T/K (KoSS başlangıcı), KoSS_H_ISI₂_T/K (KoSS bitişi), KoSS_H_ISI₅_T/K (KoSS sonrası fasilitasyon), ISI değerlerindeki parametrelerinin yeterli-optimum olduğuna karar verilmiştir. Şekil 3.3.1.9.'de çalışma şematik olarak gösterilmiştir. Diğer kontrollerde ve hasta grubunda bu parametreler elde edilmiştir.



$$\text{KoSS_H_ISI}_n\text{-T/K} = [100 \times (\text{KoSS_H_ISI}_n\text{-TestH} - \text{KoSS_H_ISI}_n\text{-KontrolH}) / \text{KoSS_H_ISI}_n\text{-KontrolH}]$$

Koşullayıcı uyararı KoSS, Test/Kontrol uyararı H-Refleksi Çalışması

Şekil 3.3.1.9. Koşullayıcı uyararı KoSS, Test/Kontrol uyararı H-refleksi çalışması

Koşullayıcı uyarın KoSS, Test/Kontrol uyarın MUP Çalışması

İlk aşamada 10 gönüllüde, her bireyde ayrı olarak hesaplanan MUP oluşturan TMS uyarısı, yine her birey için ayrı olarak hesaplanmış KoSS içindeki seçilen farklı zaman noktalarına ve izleyen fasilasyon dönemine denk gelecek şekilde, farklı ISI'larda koşullayıcı KuSS uyarımı ile birlikte ve tek başına uygulanmıştır. Bunun için her bir bireyde, MUP yanıtının oluşması sırasında ortaya çıkan santral gecikme (MUP_{Lat}) göz önüne alınmış ve aşağıda belirlenen KoSS farklı zaman noktalarına ve fasilasyon dönemine ait daha önce hesaplanan latanstlardan çıkarılarak uygun ISI'lar (**KoSS_MUP_ISI_n**) belirlenmiştir.

$$1- KoSS_MUP_ISI_1 = (KoSS_{LatBaşl} - MUP_{Lat})$$

$$2- KoSS_MUP_ISI_2 = (KoSS_{LatBitis} - MUP_{Lat})$$

$$3- KoSS_MUP_ISI_3 = (KoSS_{Lat2} - MUP_{Lat})$$

$$4- KoSS_MUP_ISI_4 = (KoSS_{Lat3} - MUP_{Lat})$$

$$5- KoSS_MUP_ISI_5 = (KoSS_{LatFas} - MUP_{Lat})$$

Daha sonra 10 gönüllüde, FKR kası istirahat halindeyken tanımlanan 5 ISI'da, KoSS oluşturan periferik elektriksel uyarım ile koşullandırılmış MUP_{Amp120} (**KoSS_MUP_ISI_n_TestMUP**) ve koşullayıcı uyarın olmada tek başına MUP_{Amp120} (**KoSS_MUP_ISI_n_KontrolMUP**) elde edilmiştir. Her bir bireyde, her bir ISI için, 10 $KoSS_MUP_ISI_n$ TestMUP ve 10 $KoSS_MUP_ISI_n$ KontrolMUP yanıtı elde edilmiştir. $KoSS_MUP_ISI_n$ TestMUP yanıtlarının amplitütü, $KoSS_MUP_ISI_n$ KontrolMUP yanıtlarından farkının yüzdesi olarak hesaplanmış (**KoSS_MUP_ISI_n_T/K**) ve 10 denemenin ortalaması alınarak her bir ISI için aşağıdaki $KoSS_MUP_ISI_n$ T/K parametreleri elde edilmiştir;

$$1- KoSS_MUP_ISI_1_T/K = (100 \times (KoSS_MUP_ISI_1_TestMUP - KoSS_MUP_ISI_1_KontrolMUP) / KoSS_MUP_ISI_1_KontrolMUP)$$

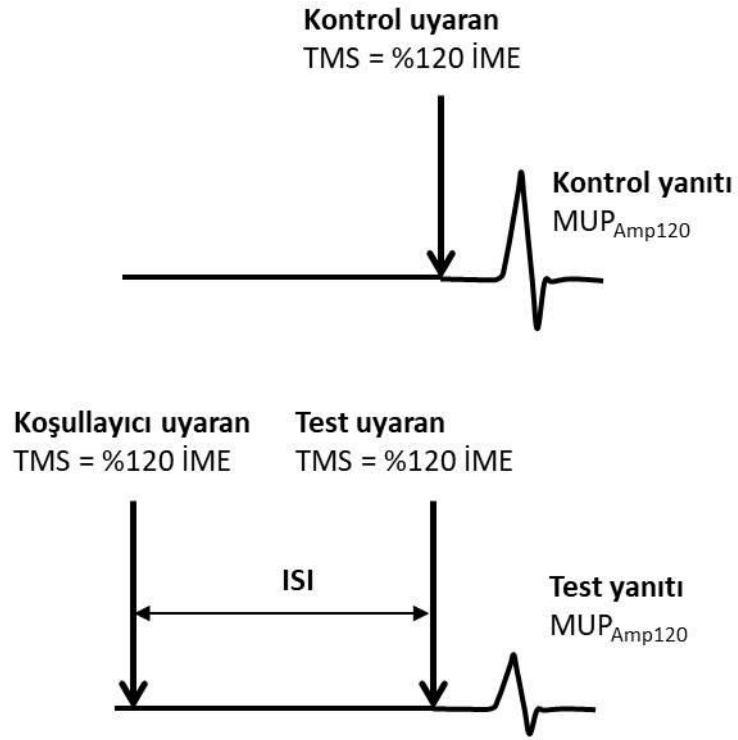
$$2- KoSS_MUP_ISI_2_T/K = (100 \times (KoSS_MUP_ISI_2_TestMUP - KoSS_MUP_ISI_2_KontrolMUP) / KoSS_MUP_ISI_2_KontrolMUP)$$

$$3- \text{KoSS_MUP_ISI}_3\text{/K} = (100 \times (\text{KoSS_MUP_ISI}_3\text{_TestMUP} - \text{KoSS_MUP_ISI}_3\text{_KontrolMUP}) / \text{KoSS_MUP_ISI}_3\text{_KontrolMUP})$$

$$4- \text{KoSS_MUP_ISI}_4\text{/K} = (100 \times (\text{KoSS_MUP_ISI}_4\text{_TestMUP} - \text{KoSS_MUP_ISI}_4\text{_KontrolMUP}) / \text{KoSS_MUP_ISI}_4\text{_KontrolMUP})$$

$$5- \text{KoSS_MUP_ISI}_5\text{/K} = (100 \times (\text{KoSS_MUP_ISI}_5\text{_TestMUP} - \text{KoSS_MUP_ISI}_5\text{_KontrolMUP}) / \text{KoSS_MUP_ISI}_5\text{_KontrolMUP})$$

10 kontrol bireyden elde edilen verilerin, ön analiz sonucu, uyarılabilirlik değişikliklerini göstermesi açısından KoSS_MUP_ISI₁_T/K (KoSS başlangıcı), KoSS_MUP_ISI₂_T/K (KoSS bitişi), KoSS_MUP_ISI₅_T/K (KoSS sonrası fasilitasyon), ISI değerlerindeki parametrelerinin yeterli–optimum olduğuna karar verilmiştir. Şekil 3.3.1.11.'de çalışma şematik olarak gösterilmiştir. Diğer kontrollerde ve hasta grubunda bu parametreler elde edilmiştir.



$$\text{KoSS_MUP_ISI}_n\text{-T/K} = [100 \times (\text{KoSS_MUP_ISI}_n\text{-TestHMUP} - \text{KoSS_MUP_ISI}_n\text{-KontrolMUP}) / \text{KoSS_MUP_ISI}_n\text{-KontrolMUP}]$$

Şekil 3.3.1.10. Koşullayıcı uyararı KoSS, Test/Kontrol uyararı MUP çalışması

Sonuç olarak ön analiz sonrası, diğer kontrollerde ve hasta grubunda çift uyararı çalışmalarında aşağıda seçilen 12 parametre çalışılmıştır;

Koşullayıcı uyararı KuSS

Test/Kontrol uyararı H Refleksi

KuSS_H_ISI₁_T/K

KuSS_H_ISI₂_T/K

KuSS_H_ISI₅_T/K

Test/Kontrol uyararı MUP

KuSS_MUP_ISI₁_T/K

KuSS_MUP_ISI₂_T/K

KuSS_MUP_ISI₅_T/K

Koşullayıcı uyaran KoSS

Test/Kontrol uyaran H Refleksi

KoSS_H_ISI₁_T/K

KoSS_H_ISI₂_T/K

KoSS_H_ISI₅_T/K

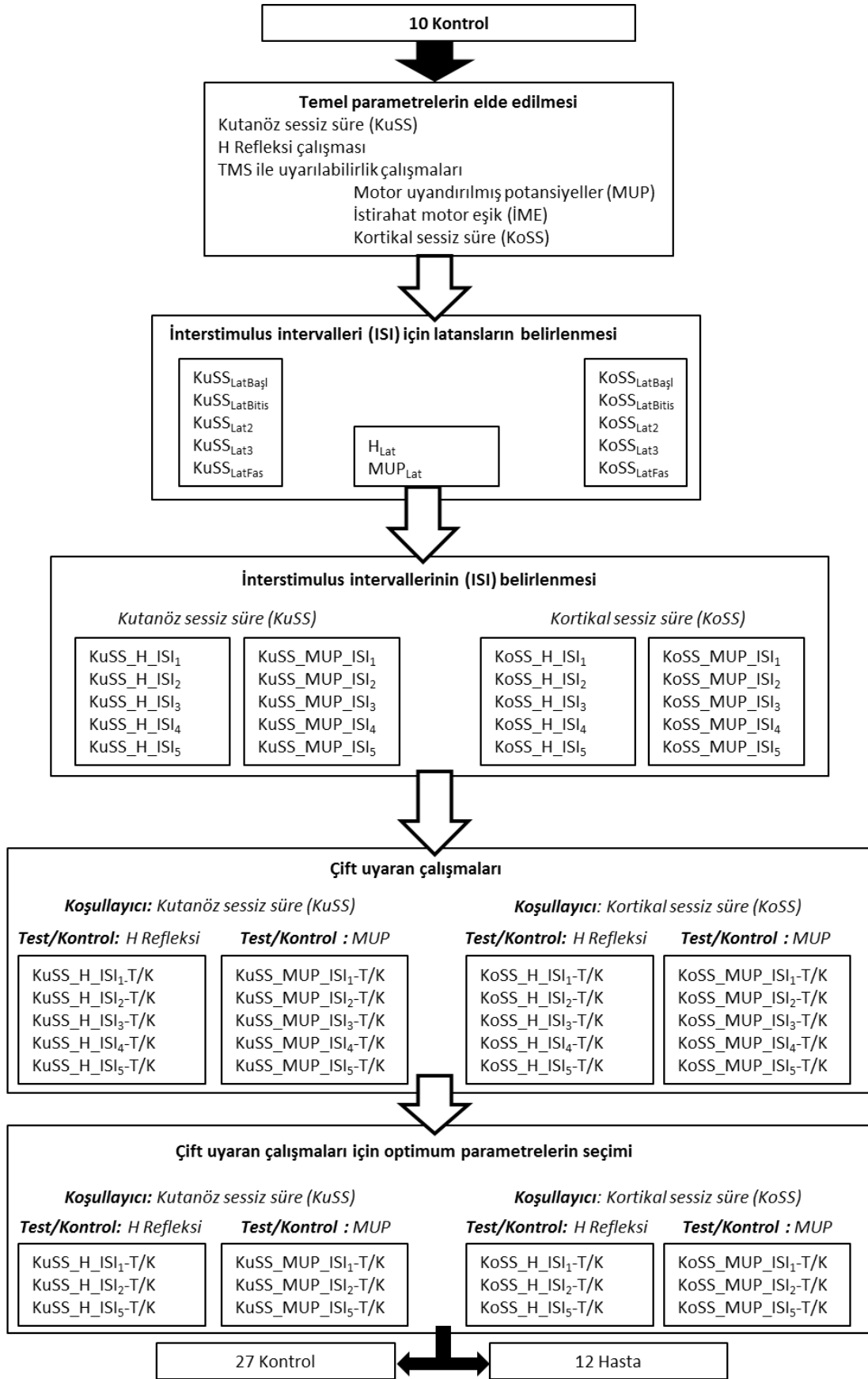
Test/Kontrol uyaran MUP

KoSS_MUP_ISI₁_T/K

KoSS_MUP_ISI₂_T/K

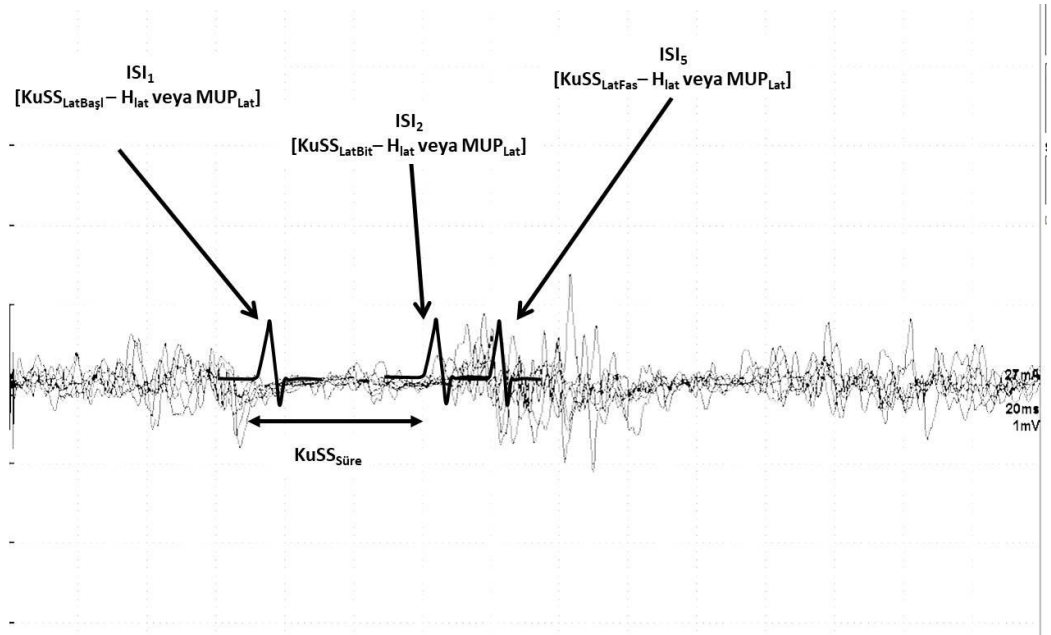
KoSS_MUP_ISI₅_T/K

Çalışma deseni Şekil 3.3.1.11’de gösterilmiştir. Şekil 3.3.1.12’de ise, seçilen ISI’lar ile, KuSS (A) ve KoSS (B) başlangıç, bitiş ve fasilasyon dönemine denk düşen H Refleksi ve MUP yanıtları şematik olarak gösterilmiştir.

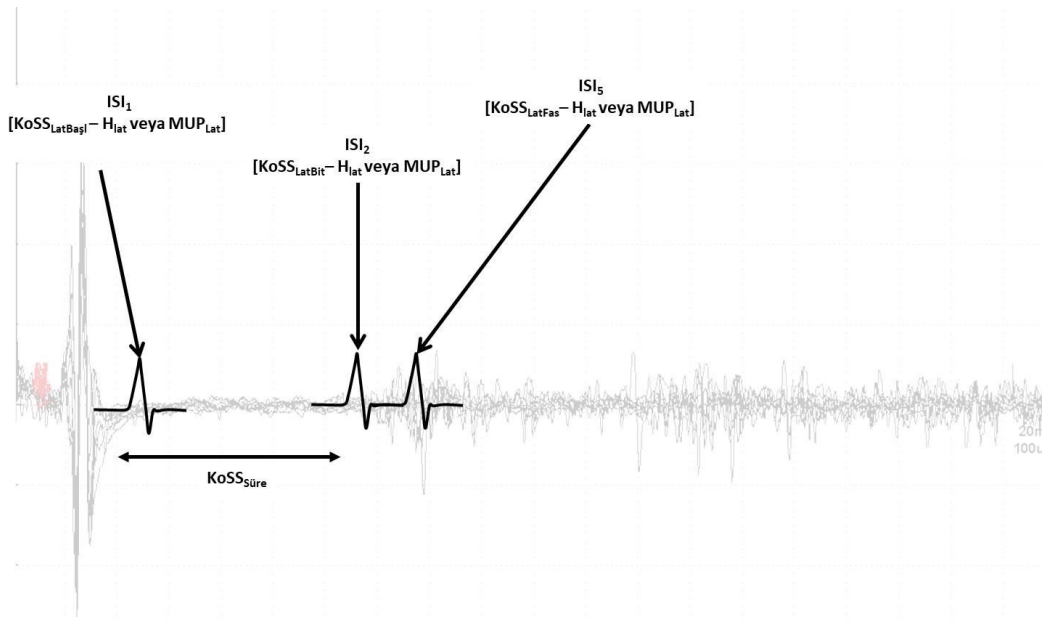


Şekil 3.3.1.11. Çalışma deseni

A



B



Şekil 3.3.1.12. Latans değerlerinden ISI'ların hesaplanması ve KuSS (A) ve KoSS (B) başlangıç, bitiş ve fasilitasyon dönemine denk düşen H Refleksi ve MUP yanıtlarının şematik gösterimi

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 20.0.0 kullanılmıştır.

Kontrol ve hasta grubu yaş değerleri ve elektrofizyolojik verilerinin normal dağılım gösterip göstermediği tek rneklem Kolmogorov-Simirnov testi ile yapıldı.

Kontrol ve hasta gruplarının verilerinin ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametreler için bağımsız grup t-testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için non-parametrik Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ koşulu aranmıştır

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Temmuz 2016 - Temmuz 2017 tarihleri arasında miyopati ön tanısı ile HÜTF EMG laboratuvarına başvuran 12 erişkin hasta ve herhangi bir hastalığı olmayan 27 kontrol birey prospektif olarak incelenmiştir. Hasta grubunun 6'sı (%50) kadın, 6'sı (%50) erkek, kontrol grubunun 11'i (%40,7) kadın, 16'sı (%59,3) erkektir. Hasta grubunun yaş ortalaması $36,4 \pm 13,2$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması $32,4 \pm 6,4$ 'tür. Yaş değerleri normal dağılım gösterdiği için (Kolmogorov Smirnov testi; $p = 0,561$) bağımsız grup t-testi ile karşılaştırılan kontrol ve hasta grupları yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,213$).

Klinik, öykü ve laboratuvar (kan testleri, elektrofizyolojik incelemeler, kas biopsisi ve moleküler genetik incelemeler) bulguları ile değerlendirildiğinde hastalardan 10'ununda genetik miyopati, 2'sinde kazanılmış miyopati olduğu saptanmıştır.

4.2. MİYOPATİ HASTALARINDA SİNİR İLETİM VE İĞNE EMG BULGULARI

Hasta grubunda 2 hasta dışında sinir iletim çalışmaları normal sınırlar içerisindeydi. 2 hastada ise bilek segmentinde median sinirin duyu iletim hızında yavaşlama saptanmıştır.

Hastaların hiçbirinde iğne EMG'de spontan aktivite izlenmemiştir.

Hastaların hepsinde iğne EMG çalışmasında tibialis anterior, vastus medialis, iliopsoas, I. dorsal interosseous ve biceps kasları, gerekli görülmesi durumunda ise deltoid ve diğer tarafta iliopsoas kasları değerlendirilmiştir. Hastaların hepsinde iliopsoas kasında ve bazı hastalarda vastus medialis, biceps ve deltoid kaslarında düşük amplitüdü, kısa süreli, polifazik MÜAP'lar ile erken katılım izlenmiştir. Hastaların iğne EMG bulguları Tablo 4.2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.1. Hasta grubu rutin iğne EMG bulguları

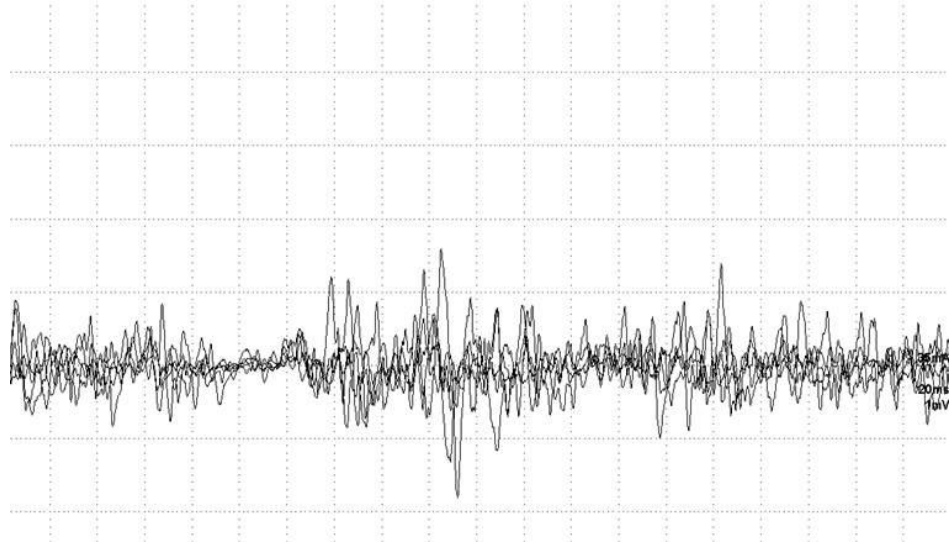
Hasta	İncelenen kaslar	Sağ tibialis anterior	Sağ vastus medialis	Sağ I. dorsal interosseous	Sağ biceps	Sağ iliopsoas	Sol iliopsoas	Sağ deltoid
1	Spontan aktivite MÜP/Polifazi Erken rekrüt.	0/0/0 N/N Yok	0/0/0 N/N Yok	-	-	0/0/0 -1/+1 Var	-	-
2	Spontan aktivite MÜP/Polifazi Erken rekrüt.	-	0/0/0 N/N Yok	-	-	0/0/0 -1/+1 Var	-	0/0/0 -1/+1 Var
3	Spontan aktivite MÜP/Polifazi Erken rekrüt.	0/0/0 -2/+2 Var	Atrofik – fibrotik	-	0/0/0 -1/N Var	0/0/0 -1/N Var	-	0/0/0 -1/N Var
4	Spontan aktivite MÜP/Polifazi Erken rekrüt.	0/0/0 N/N Yok	0/0/0 N/N Yok	-	0/0/0 -1/N Var	0/0/0 -1/N Var	-	0/0/0 N/N Var
5	Spontan aktivite MÜP/Polifazi Erken rekrüt.	0/0/0 -1/+1 Var			0/0/0 -1/+1 Var	0/0/0 -1/+1 Var	-	-
6	Spontan aktivite MÜP/Polifazi Erken rekrüt.	0/0/0 -2/+2 Var	0/0/0 -2/+2 Var	-	0/0/0 -2/+2 Var	0/0/0 -2/+2 Var	-	-
7	Spontan aktivite MÜP/Polifazi Erken rekrüt.	0/0/0 N/N Yok	0/0/0 -1/+1 Var	-	0/0/0 -1/+1 Var	0/0/0 -1/+1 Var	-	-
8	Spontan aktivite MÜP/Polifazi Erken rekrüt.	0/0/0 -2/+2 Var	0/0/0 -2/+2 Var	-	0/0/0 -2/+2 Var	0/0/0 -2/+2 Var	-	0/0/0 -2/+2 Var
9	Spontan aktivite MÜP/Polifazi Erken rekrüt.	0/0/0 N/N Yok	0/0/0 N/N Yok	0/0/0 N/N Yok	0/0/0 N/N Yok	0/0/0 -1/+1 Var	0/0/0 -1/+1 Var	
10	Spontan aktivite MÜP/Polifazi Erken rekrüt.	0/0/0 -1/+1 Yok	-	-	-	0/0/0 -2/+2 Var	-	-
11	Spontan aktivite MÜP/Polifazi Erken rekrüt.	0/0/0 N/N Yok	0/0/0 -1/+1 Var	-	0/0/0 -1/+1 Var	0/0/0 -1/+1 Var	-	-
12	Spontan aktivite MÜP/Polifazi Erken rekrüt.	0/0/0 N/N Yok	0/0/0 -1/+1 Var	-	0/0/0 -1/+1 Var	0/0/0 -1/+1 Var	-	-

4.3 KORTİKAL VE SPİNAL UYARILABİLİRLİK ÇALIŞMALARI

4.3.1 TEMEL PARAMETRELER

Kutanöz sessiz süre (KuSS) çalışması

KuSS süresi için ortalama \pm standart sapma (SS) kontrol grubu için $29,96 \pm 10,06$, hasta grubu için ise $28,48 \pm 10,15$ idi. Şekil 4.3.1.1.'de bir kontrol bireyden elde edilen KuSS gösterilmiştir. KuSS değerleri normal dağılım gösterdiği için (Kolmogorov Smirnov testi; $p = 0,616$) bağımsız grup t-testi ile karşılaştırılan kontrol ve hasta grupları KuSS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,678$).



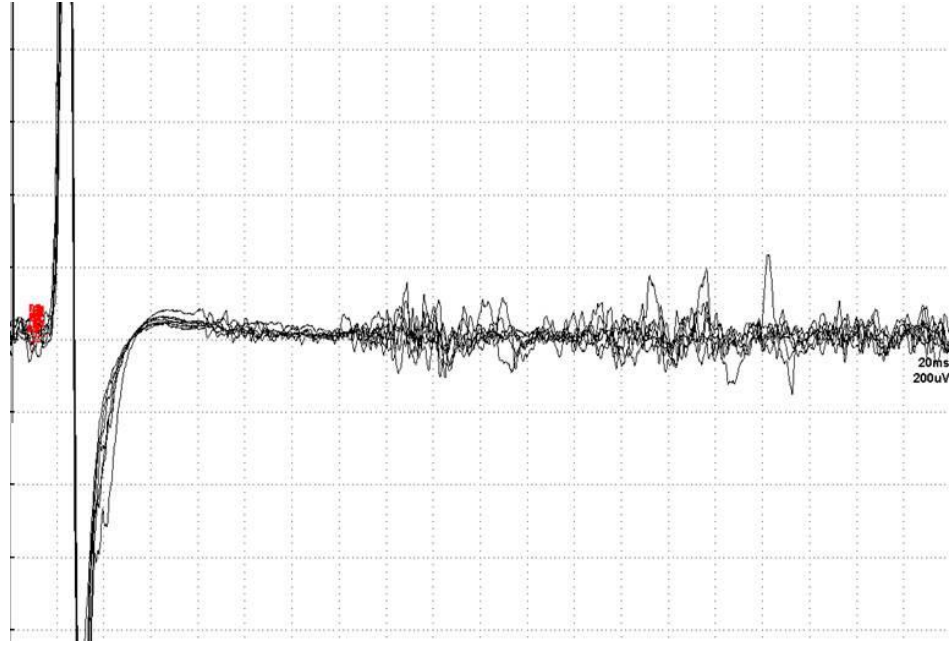
Şekil 4.3.1.1. Kontrol bir bireyden elde edilen KuSS

İstirahat Motor Eşik (İME)

İME için ortalama \pm SS kontrol grubu için 54.57 ± 2.88 , hasta grubu için ise 54.25 ± 2.13 idi. İME değerleri normal dağılım gösterdiği için (Kolmogorov Smirnov testi; $p = 0,069$) bağımsız grup t-testi ile karşılaştırılan kontrol ve hasta grupları İME ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,699$).

Kortikal Sessiz Süre Çalışması

KoSS süresi için ortalama \pm SS kontrol grubu için 64.26 ± 20.61 , hasta grubu için ise 71.41 ± 36.60 idi. Şekil 4.3.1.2.'de bir kontrol bireyden elde edilen KoSS gösterilmiştir. KoSS değerleri normal dağılım gösterdiği için (Kolmogorov Smirnov testi; $p = 0,684$) bağımsız grup t-testi ile karşılaştırılan kontrol ve hasta grupları KoSS ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,538$).



Şekil 4.3.1.2. Kontrol bir bireyden elde edilen KoSS

4.3.2. ÇİFT UYARAN ÇALIŞMALARI

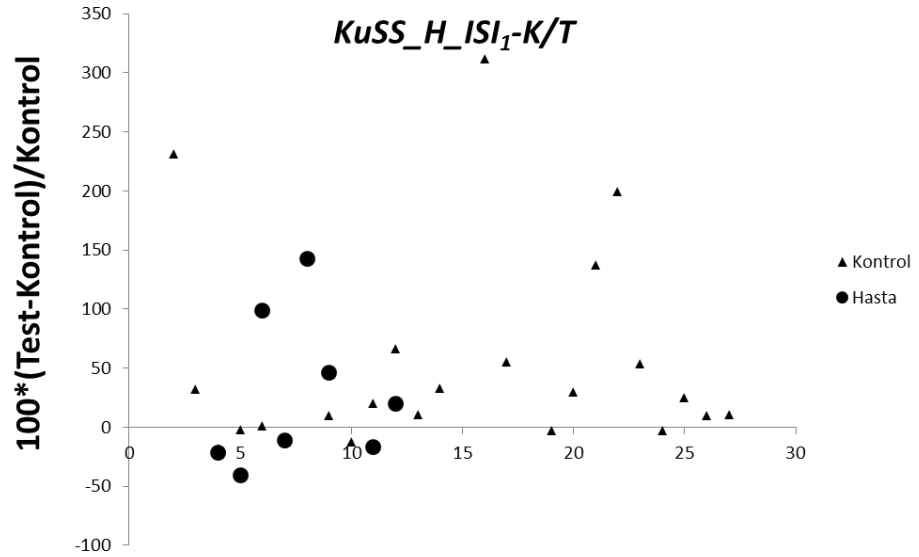
Çalışma sırasında kontrol ve hasta grubundaki bazı bireylerde çift uyaran çalışmalarında bazıları özellikle kaslarda tam gevşememenin sağlanamaması gibi teknik nedenler ile gerçekleştirilememiştir. İstatistikler her iki grupta da uygun koşullarda elde edilen veriler kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Koşullayıcı uyaran KuSS, Test/Kontrol uyaran H-Refleksi Çalışması

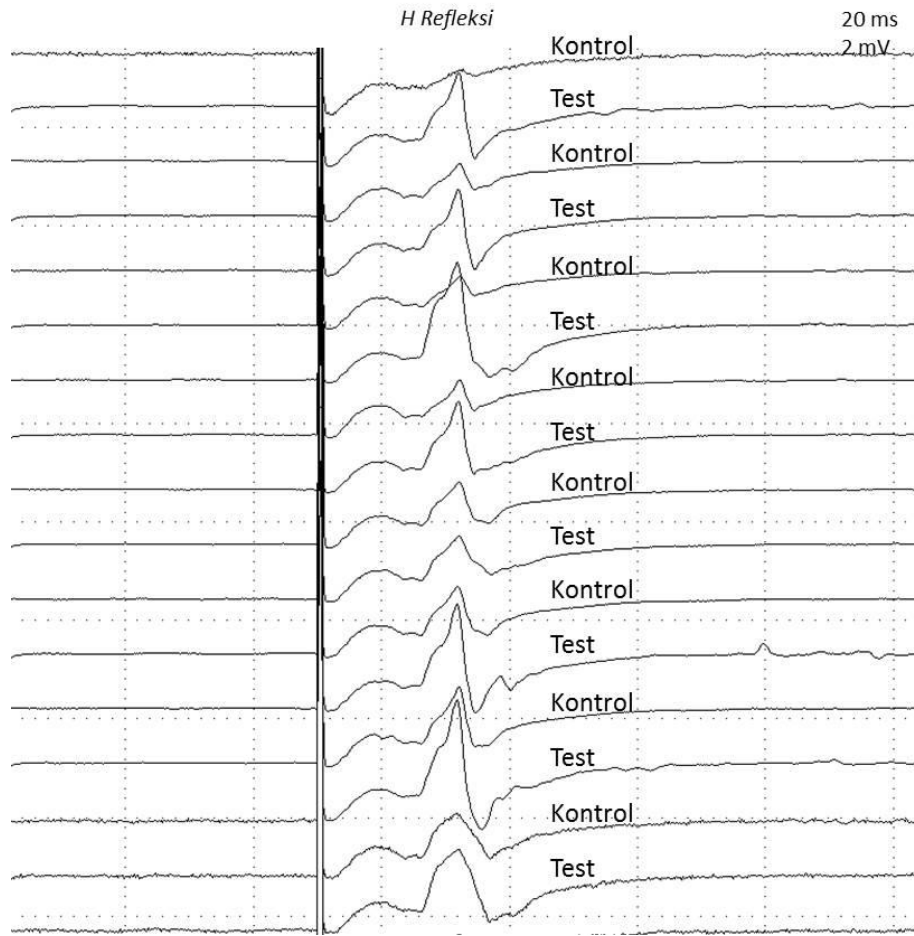
KuSS_H_ISI₁_T/K

Bu ISI için kontrol grubunda tüm bireylerde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtına göre fasilasyon izlendi. Hasta grubunda ise 4 hastada inhibisyon, 4 hastada ise fasilasyon izlendi. (Şekil 4.3.2.1.) Şekil 4.3.2.2.' de bir kontrol bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtına göre fasilasyon görülmektedir. KuSS_H_ISI₁_T/K için ortalama \pm SS kontrol grubu için $54,15 \pm 87,10$, hasta grubu için ise $27,09 \pm 64,53$ idi. KuSS_H_ISI₁_T/K değerleri normal dağılım gösterdiği için (Kolmogorov Smirnov testi; $p = 0.071$) bağımsız grup t-testi ile karşılaştırılan

kontrol ve hasta grupları $KuSS_H_ISI_1_T/K$ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,371$)



Şekil 4.3.2.1. Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyarın olarak KuSS, test/kontrol uyarın olarak ise H Refleksi ve ISI olarak KuSS başlangıcının (ISI_1) kullanıldığı $KuSS_H_ISI_1_T/K$ değerleri. >0 değerler fasilasyonu, <0 değerler ise inhibisyonu göstermektedir.

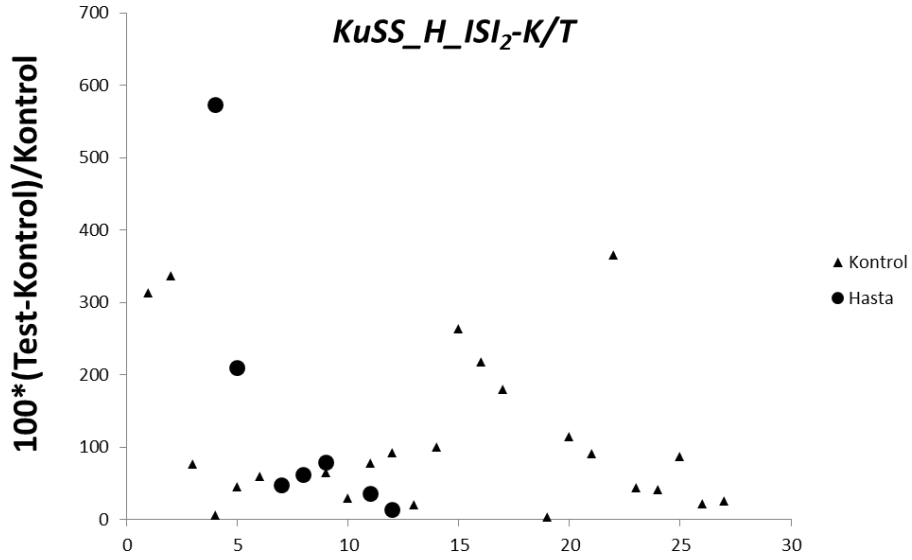


Şekil 4.3.2.2. Bir kontrol bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtına göre fasilitasyon.

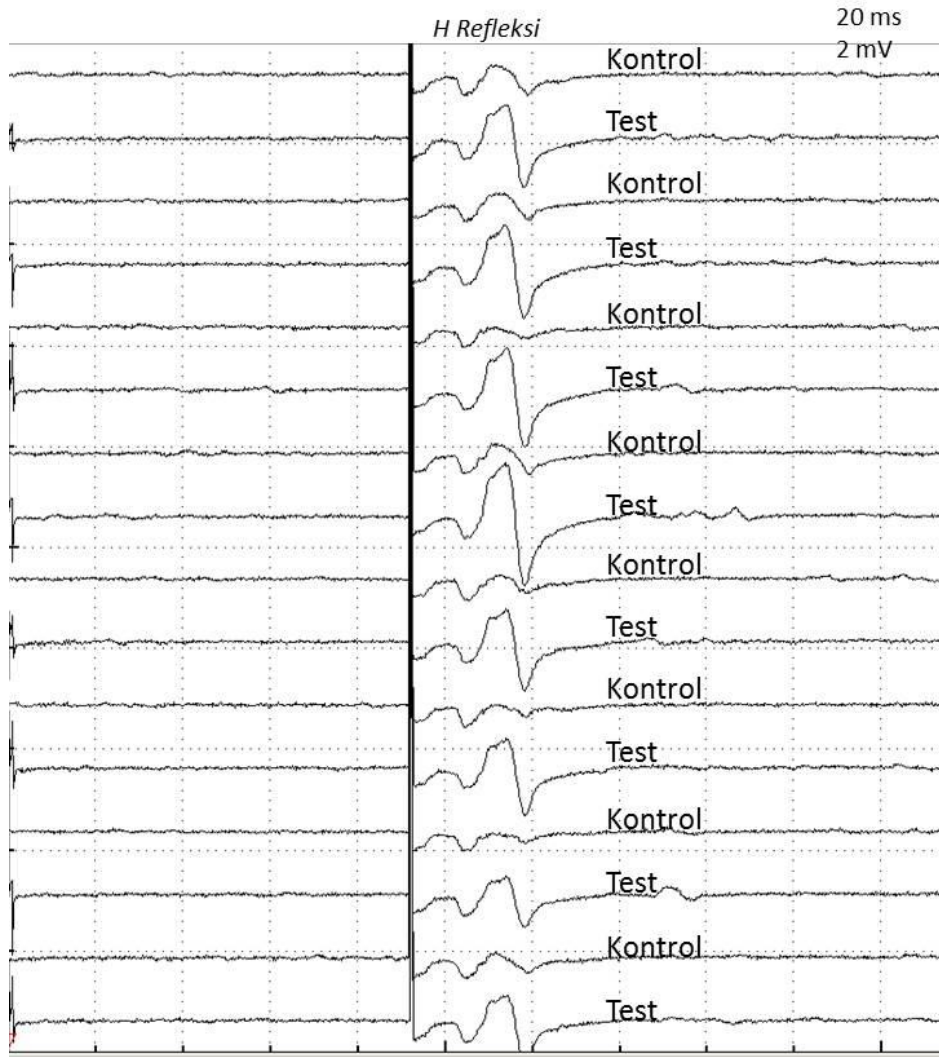
KuSS_H_ISI₂_T/K

Bu ISI için kontrol ve hasta grubunda test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtına göre fasilitasyon izlendi. (Şekil 4.3.2.3.) Şekil 4.3.2.4.'te bir kontrol bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtına göre fasilitasyon görülmektedir. Şekil 4.3.2.5.'te ise test yanıtlarındaki fasilitasyon kontrol ve test yanıtlarının üst üste çakıştırılması ile gösterilmiştir. H Refleksi yanıtında kontrol yanıtına göre fasilitasyon görülmektedir. $KuSS_H_ISI_2_T/K$ için ortalama \pm SS kontrol grubu için $111,25 \pm 108,60$, hasta grubu için ise $145,65 \pm 198,47$ idi. $KuSS_H_ISI_2_T/K$ değerleri normal dağılım göstermediği için (Kolmogorov Smirnov testi; $p = 0,023$)

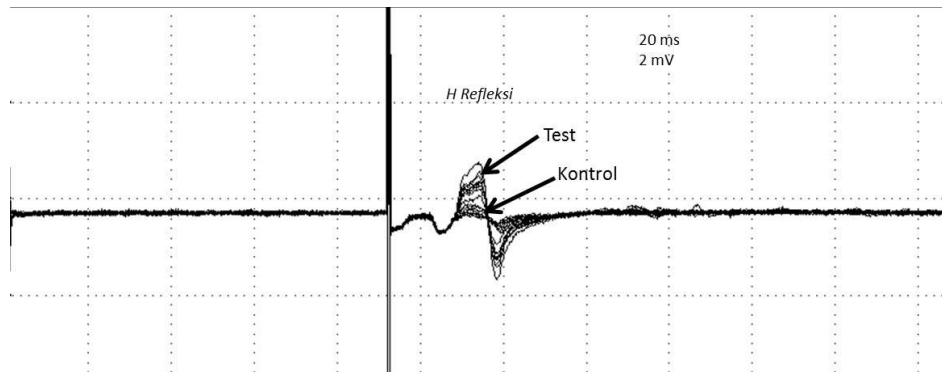
Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılan kontrol ve hasta grupları $KuSS_H_ISI_2_T/K$ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,982$).



Şekil 4.3.2.3. Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyanan olarak KuSS, test/kontrol uyanan olarak ise H Refleksinin ve ISI olarak KuSS bitişinin (ISI_2) kullanıldığı $KuSS_H_ISI_2_T/K$ değerleri. >0 değerler fasilitasyonu, <0 değerler ise inhibisyonu göstermektedir.



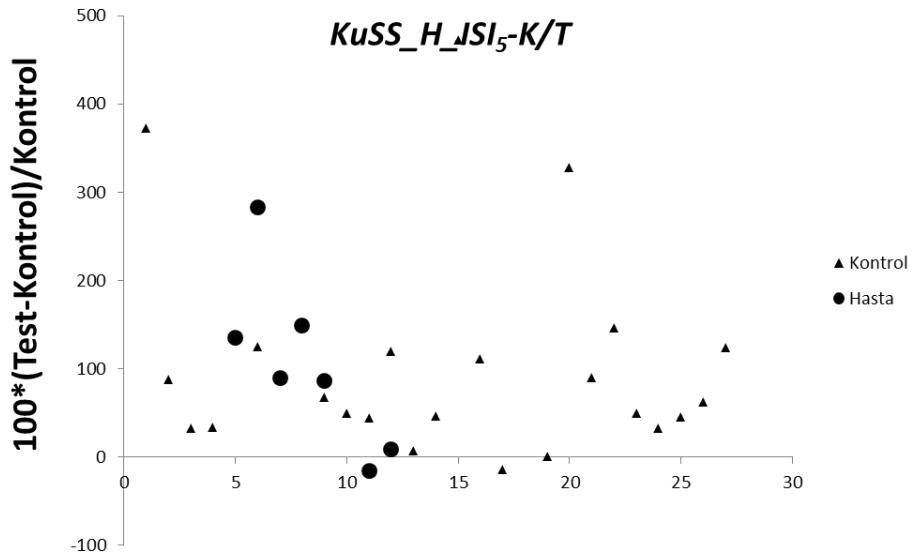
Şekil 4.3.2.4. KuSS_H_ISI₂-K/T'de kontrol bir bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtına göre fasilitasyon.



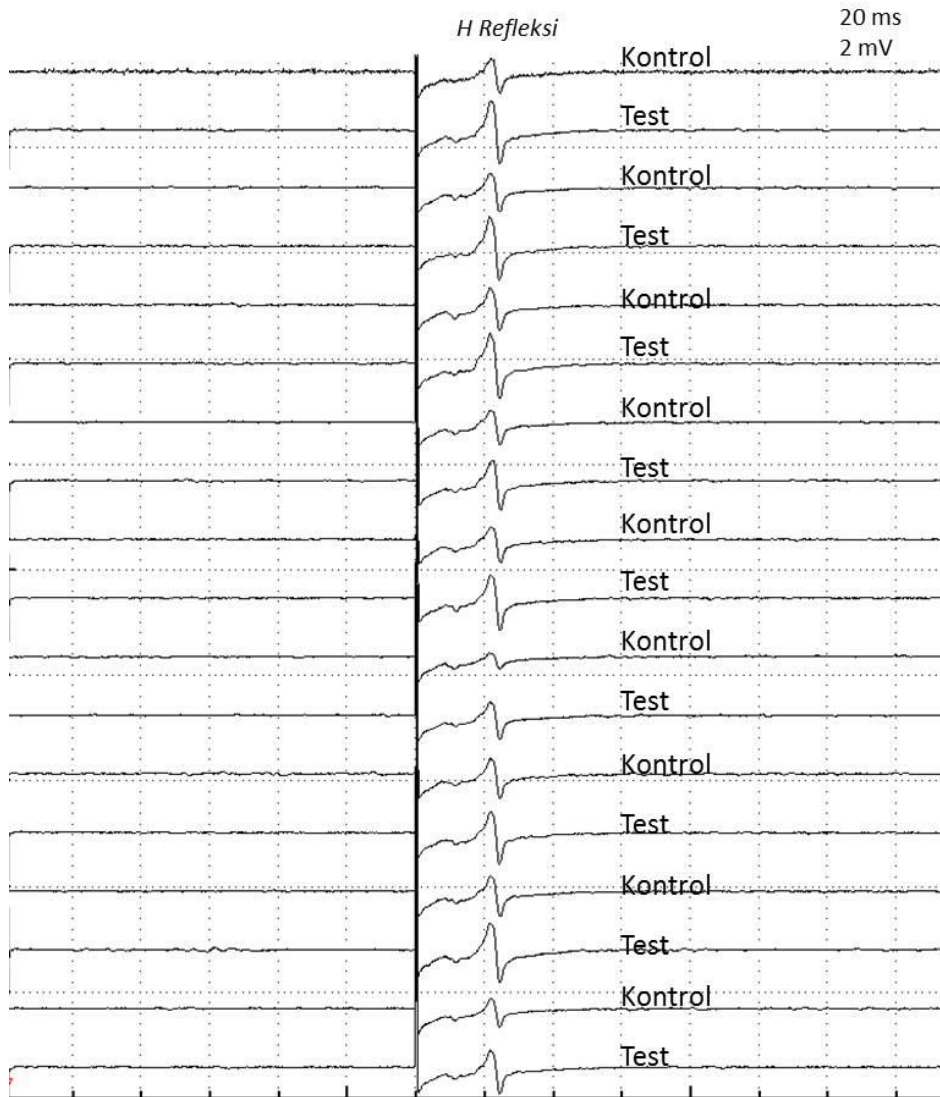
Şekil 4.3.2.5. KuSS_H_ISI₂-K/T'de kontrol ve test yanıtlarının üst üste çakıştırılması ile test yanıtlarındaki fasilitasyon.

KuSS_H_ISI₅_T/K

Bu ISI için kontrol 21 bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtına göre fasilitasyon, 1 bireyde ise inhibisyon izlendi. Hasta grubunda ise 1 hastada inhibisyon, 6 hastada ise fasilitasyon izlendi. (Şekil 4.3.2.6.) Şekil 4.3.2.7'da bir kontrol bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtına göre fasilitasyon görülmektedir. *KuSS_H_ISI₅_T/K* için ortalama \pm SS kontrol grubu için $105,47 \pm 122,33$, hasta grubu için ise $105,05 \pm 99,26$ idi. *KuSS_H_ISI₅_T/K* değerleri normal dağılım gösterdiği için (Kolmogorov Smirnov testi; $p = 0,684$) bağımsız grup t-testi ile karşılaştırılan kontrol ve hasta grupları *KuSS_H_ISI₅_T/K* ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,993$)



Şekil 4.3.2.6. Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyarın olarak *KuSS*, test/kontrol uyarın olarak ise H Refleksinin ve ISI olarak fasilitasyon döneminin (*ISI₅*) kullanıldığı *KuSS_H_ISI₅_T/K* değerleri. >0 değerler fasilitasyonu, <0 değerler ise inhibisyonu göstermektedir.



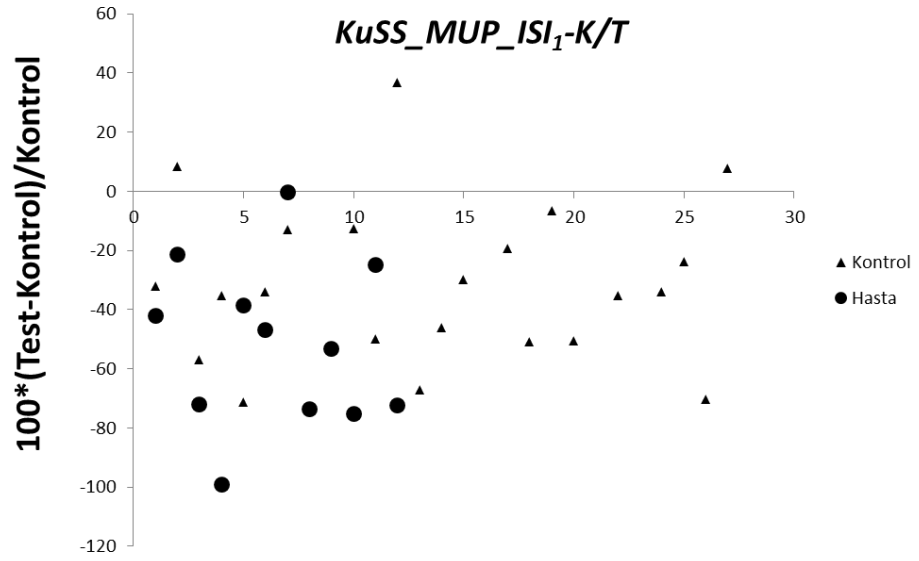
Şekil 4.3.2.7. KuSS_H_ISI5-K/T'de kontrol bir bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtı göre fasilitasyon.

Koşullayıcı uyarı KuSS, Test/Kontrol uyarı MUP Çalışması

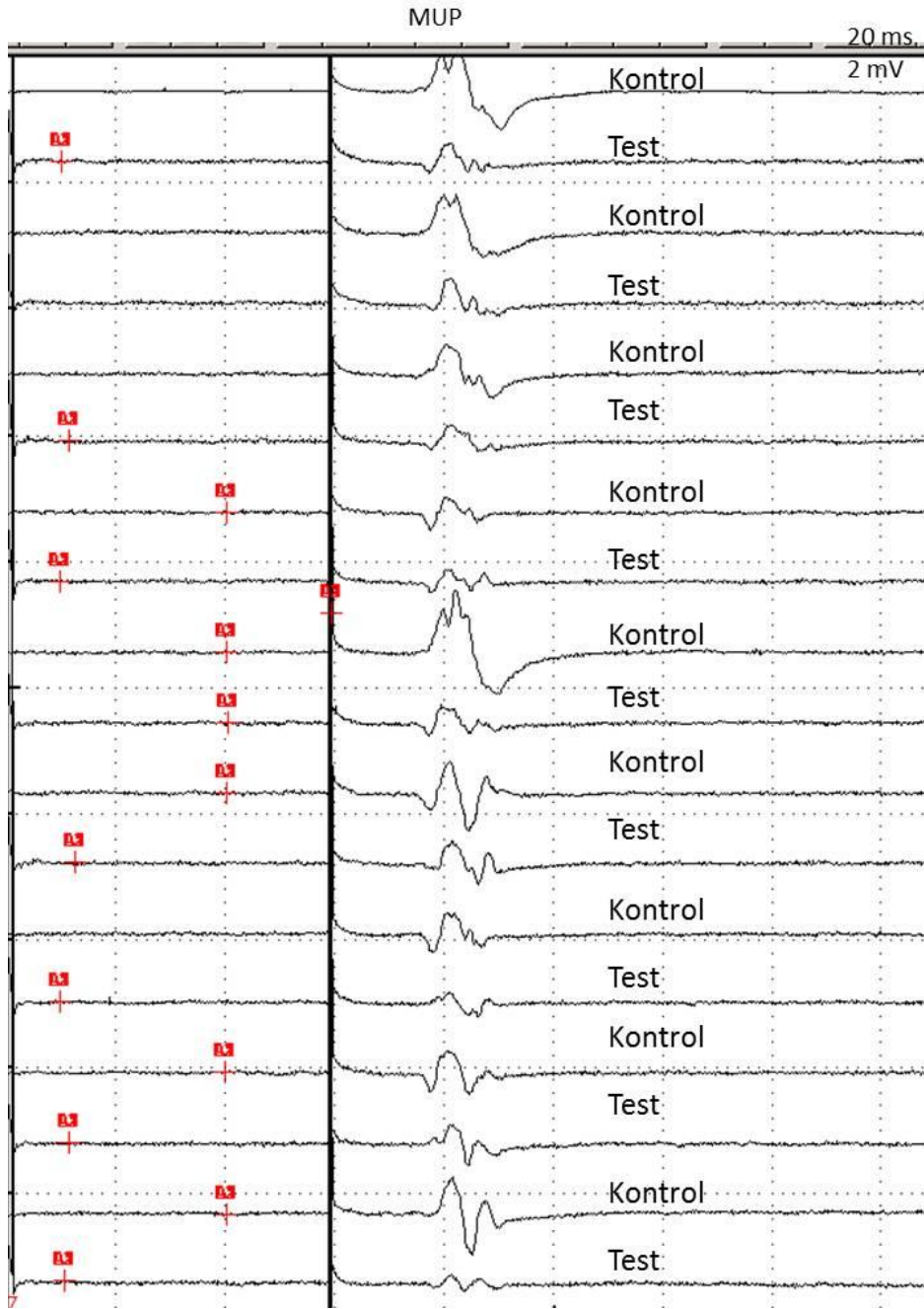
KuSS_MUP_ISI₁_T/K

Bu ISI için kontrol 19 bireyde grubunda test MUP yanıtında kontrol yanıtı göre inhibisyon, 3 bireyde ise fasilitasyon izlendi. (Şekil 4.3.2.8) Şekil 4.3.2.9.'de bir kontrol bireyde test MUP yanıtında kontrol yanıtı göre inhibisyon görülmektedir. Hasta grubunda ise tüm hastalarda inhibisyon izlendi.

KuSS_MUP_ISI₁_T/K için ortalama \pm SS kontrol grubu için $-31,31 \pm 27,31$, hasta grubu için ise $-51,62 \pm 28,10$ idi. KuSS_MUP_ISI₁_T/K değerleri normal dağılım gösterdiği için (Kolmogorov Smirnov testi; $p = 0,991$) bağımsız grup t-testi ile karşılaştırılan kontrol ve hasta grupları KuSS_MUP_ISI₁_T/K ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,054$)



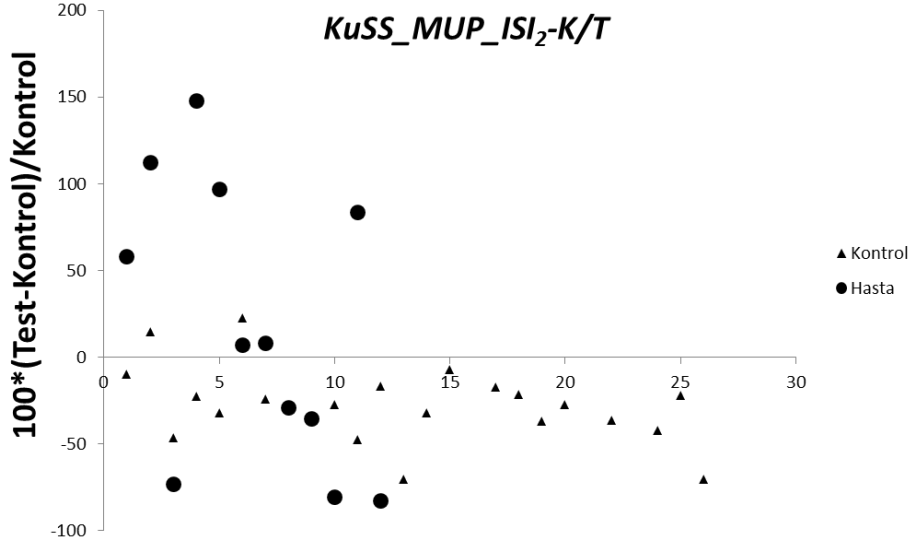
Şekil 4.3.2.8. Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyarın olarak KuSS, test/kontrol uyarın olarak ise MUP yanıtının ve ISI olarak KuSS başlangıcının (ISI₁) kullanıldığı $KuSS_MUP_ISI_1_T/K$ değerleri. >0 değerler fasilitasyonu, <0 değerler ise inhibisyonu göstermektedir.



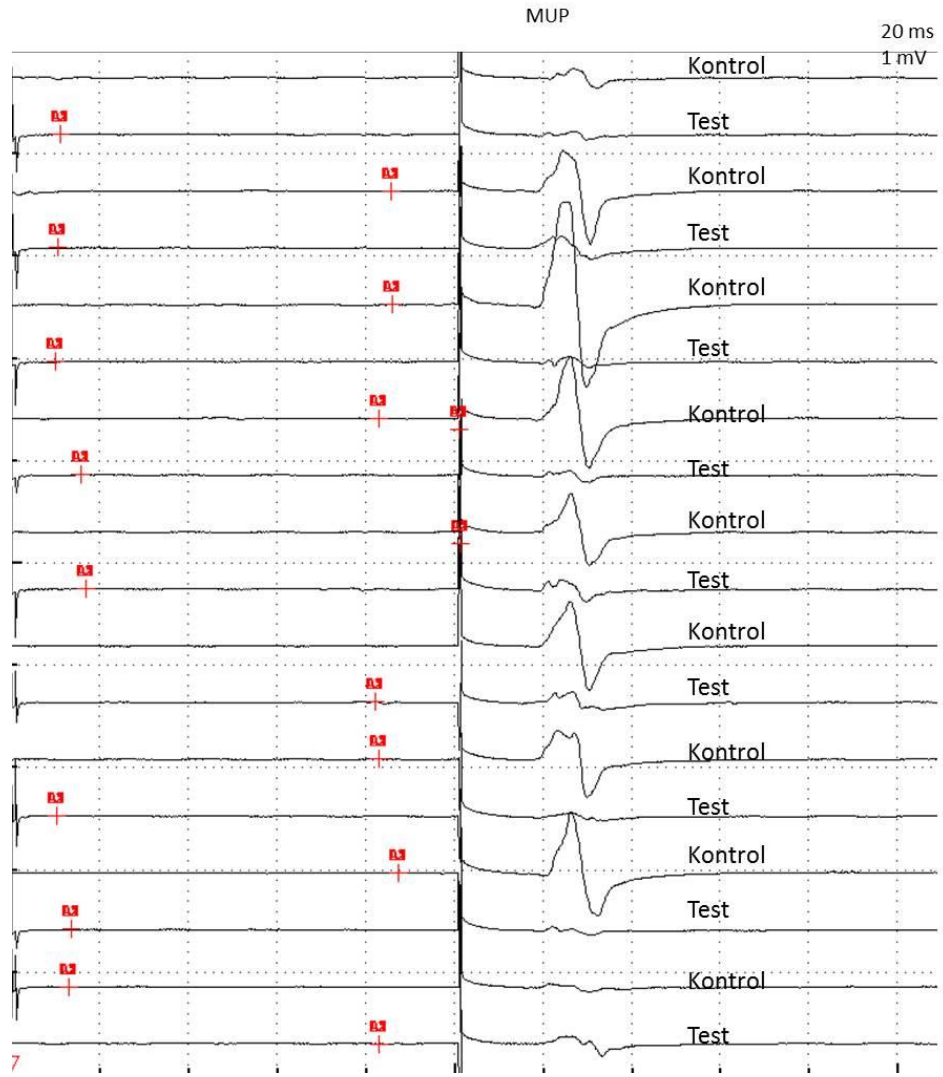
Şekil 4.3.2.9. Kontrol bir bireyde test MUP yanıtında kontrol yanıtına göre inhibisyon.

KuSS_MUP_ISI₂_T/K

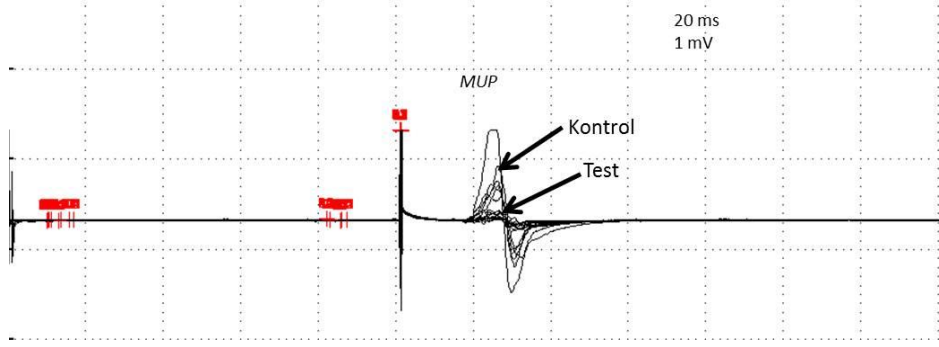
Bu ISI için kontrol grubunda test 19 bireyde MUP yanıtında kontrol yanıtına göre inhibisyon, 2 bireyde ise fasilitasyon izlendi. Hasta grubunda ise 5 hastada inhibisyon, 7 hastada ise fasilitasyon izlendi. (Şekil 4.3.2.10.) Şekil 4.3.2.11'de bir kontrol bireyde test MUP yanıtında kontrol yanıtına göre inhibisyon görülmektedir. Şekil 4.3.2.12'de ise test yanıtlarındaki inhibisyon kontrol ve test yanıtlarının üst üste karşılaştırılması ile gösterilmiştir. Şekil 4.3.2.13'de bir hastada test MUP yanıtında kontrol yanıtına göre fasilitasyon görülmektedir. *KuSS_MUP_ISI₂_T/K* için ortalama \pm SS kontrol grubu için $-27,46 \pm 22,65$, hasta grubu için ise $17,60 \pm 80,46$ idi. *KuSS_MUP_ISI₂_T/K* değerleri normal dağılım gösterdiği için (Kolmogorov Smirnov testi; $p = 0,118$) bağımsız grup t-testi ile karşılaştırılan kontrol ve hasta grupları *KuSS_MUP_ISI₂_T/K* ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p = 0,021$)



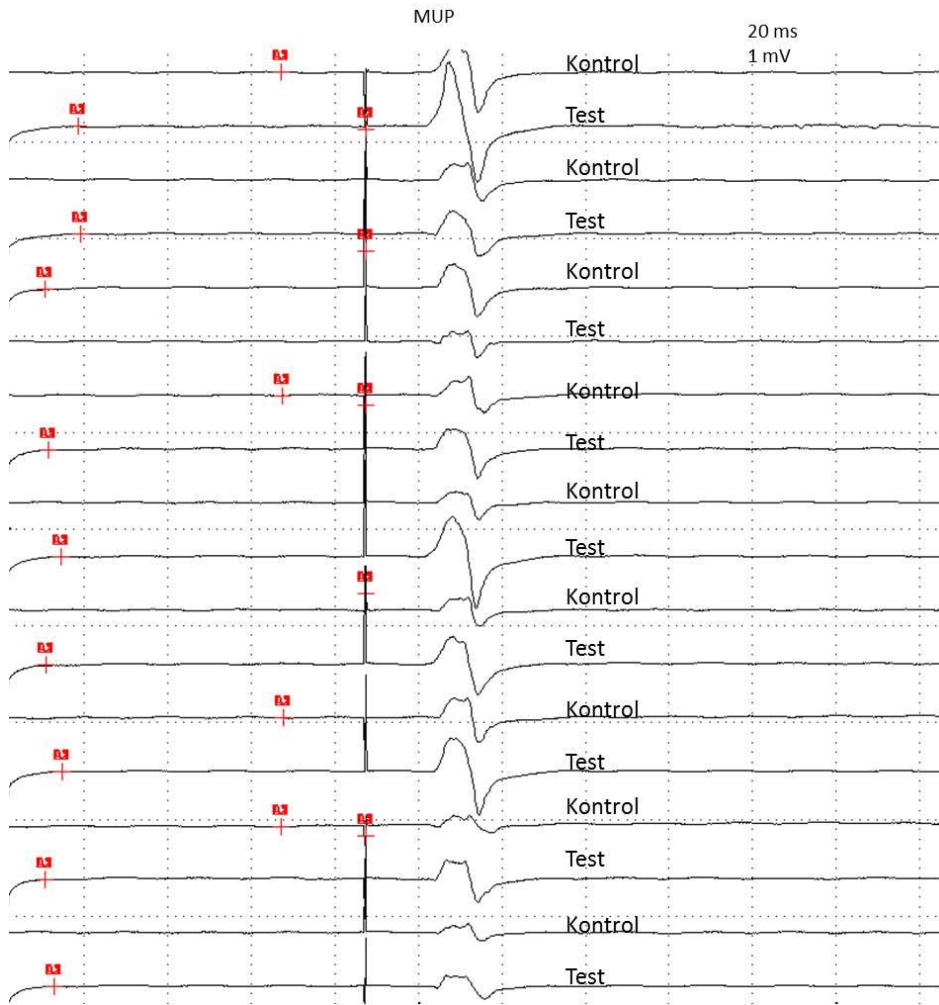
Şekil 4.3.2.10 Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyarın olarak KuSS, test/kontrol uyarın olarak ise MUP yanıtının ve ISI olarak KuSS bitişinin (ISI₂) kullanıldığı *KuSS_MUP_ISI₂_T/K* değerleri. >0 değerler fasilitasyonu, <0 değerler ise inhibisyonu göstermektedir.



Şekil 4.3.2.11. Kontrol bir bireyde test MUP yanıtında kontrol yanıtına göre inhibisyon izlenmektedir.



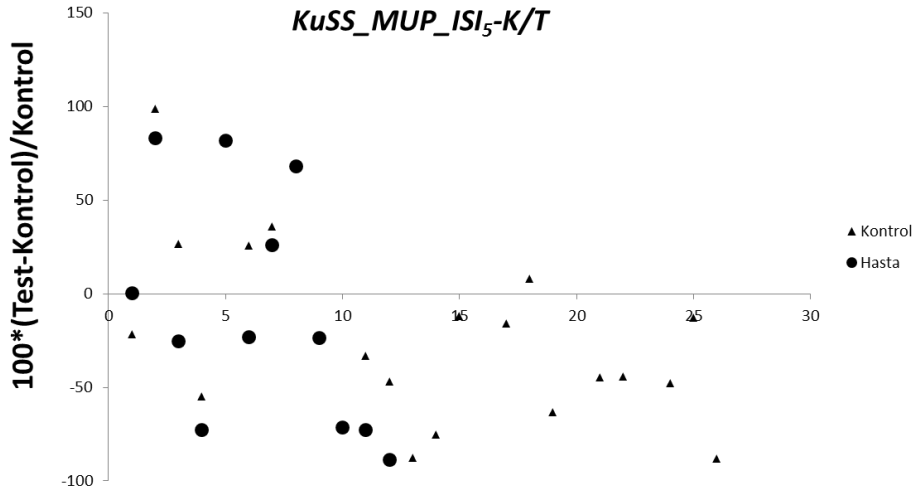
Şekil 4.3.2.12. Kontrol ve test yanıtlarının üst üste çakıştırılması ile test yanıtındaki fasilitasyon izlenmektedir.



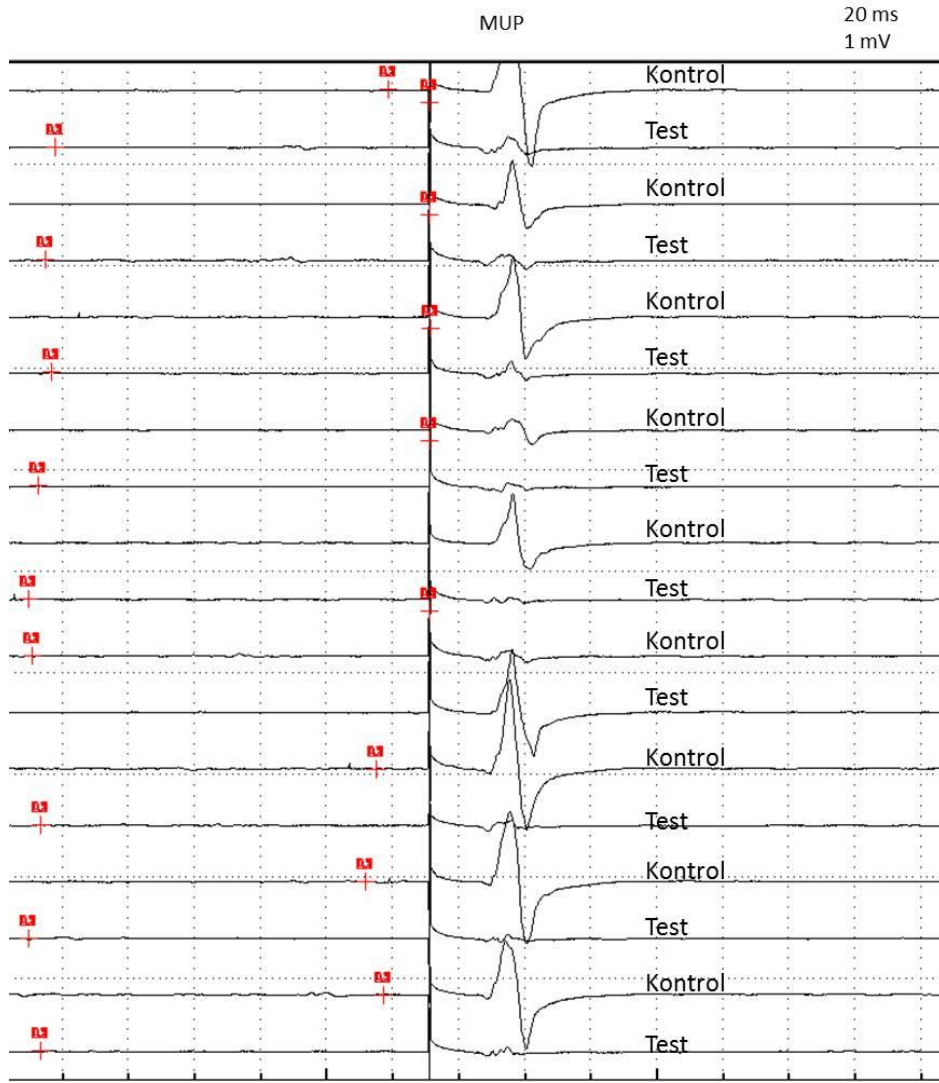
Şekil 4.3.2.13. Bir hastadan elde edilen test MUP yanıtında kontrol yanıtına göre fasilitasyon izlenmektedir.

KuSS_MUP_ISI₅_T/K

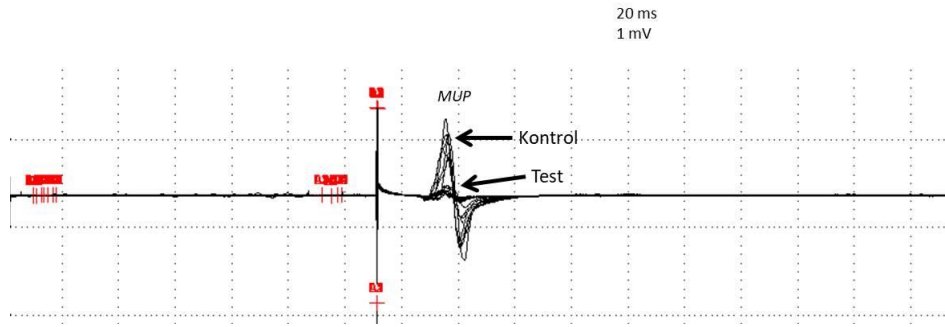
Bu ISI için kontrol grubunda 14 bireyde test MUP yanıtında kontrol yanıtına göre inhibisyon, 5 bireyde ise fasilitasyon izlendi. Hasta grubunda ise 7 hastada inhibisyon, 5 hastada ise fasilitasyon izlendi. (Şekil 4.3.2.14.) Şekil 4.3.2.15'te bir kontrol bireyde test MUP yanıtında kontrol yanıtına göre inhibisyon görülmektedir. Şekil 4.3.2.16.'te ise test yanıtlarındaki inhibisyon kontrol ve test yanıtlarının üst üste karşılaştırılması ile gösterilmiştir. *KuSS_MUP_ISI₅_T/K* için ortalama \pm SS kontrol grubu için $-24,11 \pm 47,29$, hasta grubu için ise $-9,94 \pm 62,52$ idi. *KuSS_MUP_ISI₅_T/K* değerleri normal dağılım gösterdiği için (Kolmogorov Smirnov testi; $p = 0,072$) bağımsız grup t-testi ile karşılaştırılan kontrol ve hasta grupları *KuSS_MUP_ISI₅_T/K* ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,509$)



Şekil 4.3.2.14. Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyarı olarak *KuSS*, test/kontrol uyarı olarak ise MUP yanıtının ve ISI olarak fasilitasyon döneminin (*ISI₅*) kullanıldığı *KuSS_MUP_ISI₅_T/K* değerleri. >0 değerler fasilitasyonu, <0 değerler ise inhibisyonu göstermektedir.



Şekil 4.3.2.15. Kontrol bir bireyde test MUP yanıtında kontrol yanıtına göre inhibisyon izlenmektedir.



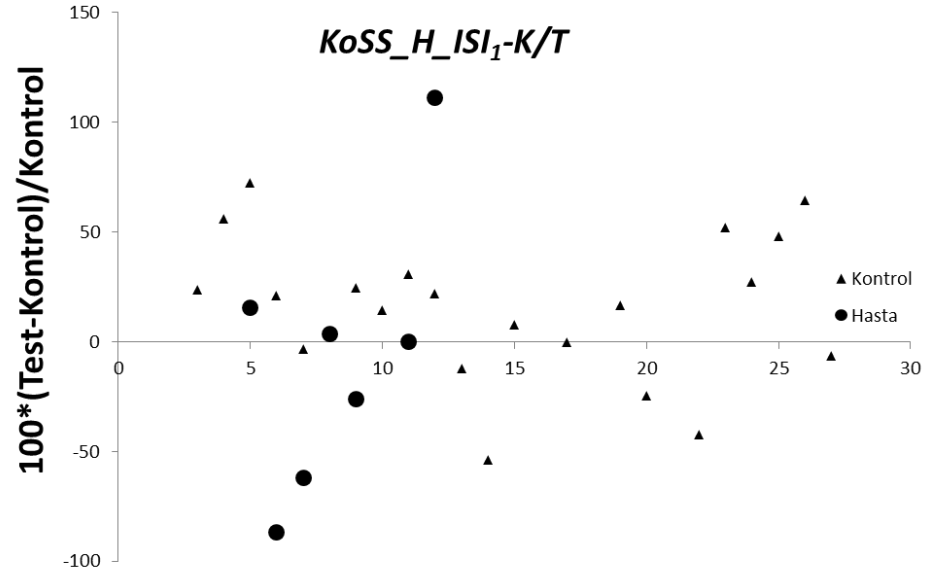
Şekil 4.3.2.16. Test yanıtlarındaki inhibisyon kontrol ve test yanıtlarının üst üste çakıştırılması ile gösterilmiştir.

Koşullayıcı uyarın KoSS, Test/Kontrol uyarın H-Refleksi Çalışması

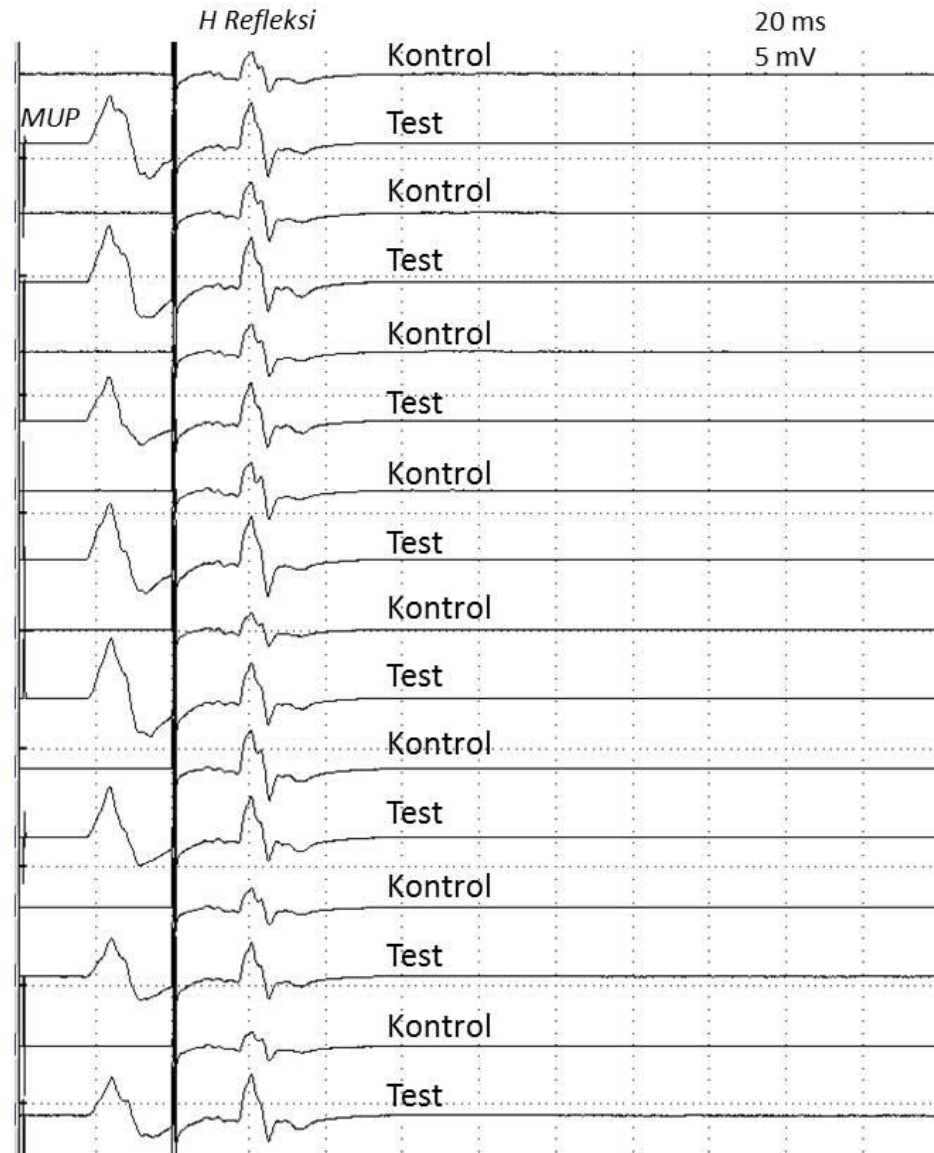
KoSS_H_ISI₁_T/K

Bu ISI için kontrol grubunda test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtına göre 14 bireyde fasilitasyon, 6 bireyde ise inhibisyon izlendi. Hasta grubunda ise 3 hastada inhibisyon, 3 hastada ise fasilitasyon izlendi (Şekil 4.3.2.17). Şekil 4.3.2.18'de bir kontrol bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtına göre fasilitasyon görülmektedir. Şekil 4.3.2.19'de ise test yanıtlarındaki fasilitasyon kontrol ve test yanıtlarının üst üste çakıştırılması ile gösterilmiştir.

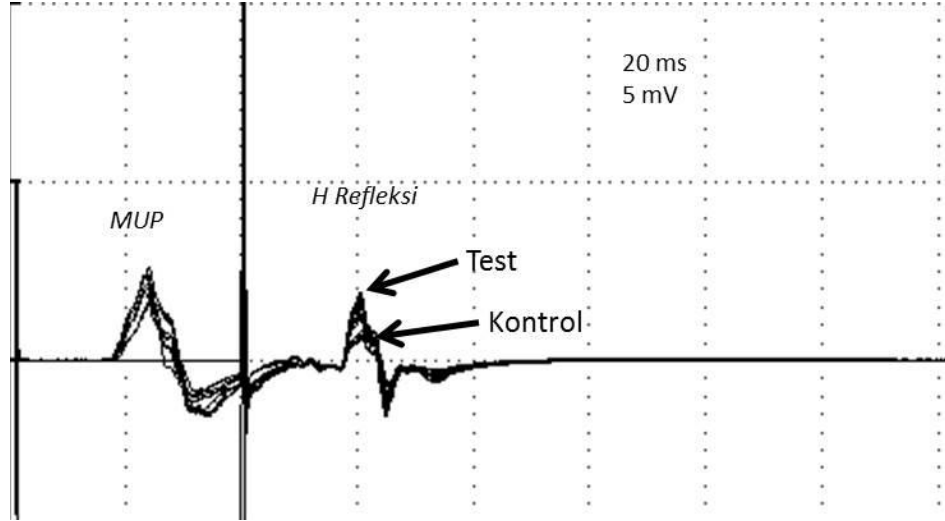
KoSS_H_ISI₁_T/K için ortalama \pm SS kontrol grubu için 15.85 ± 33.07 , hasta grubu için ise -6.39 ± 63.70 idi. KoSS_H_ISI₁_T/K değerleri normal dağılım gösterdiği için (Kolmogorov Smirnov testi; $p = 0.932$) bağımsız grup t-testi ile karşılaştıran kontrol ve hasta grupları KoSS_H_ISI₁_T/K ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,405$)



Şekil 4.3.2.17. Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyarın olarak KoSS, test/kontrol uyarın olarak ise H Refleksinin ve ISI olarak KoSS başlangıcının (ISI₁) kullanıldığı $KoSS_H_ISI_1_T/K$ değerleri. >0 değerler fasilasyonu, <0 değerler ise inhbisyonu göstermektedir.



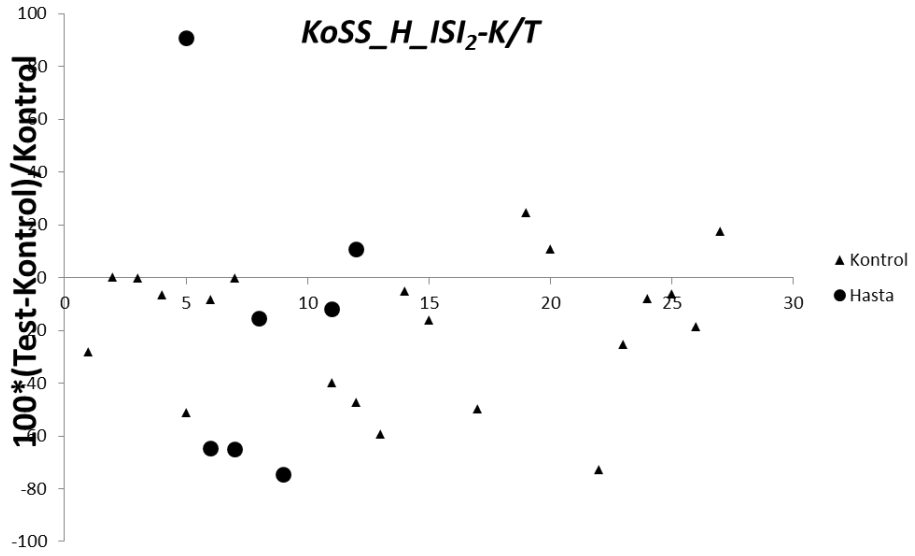
Şekil 4.3.2.18. Kontrol bir bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtı göre fasilitasyon.



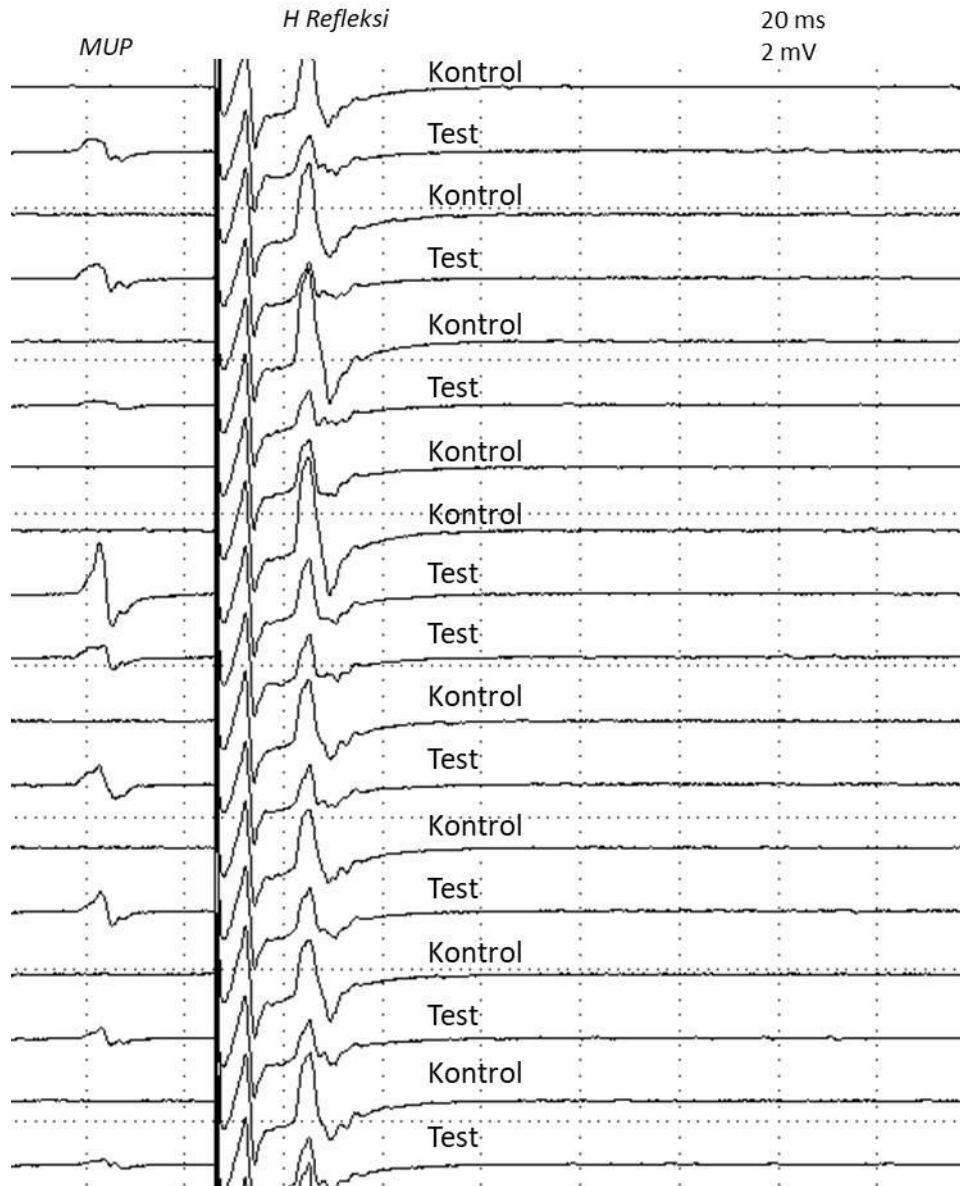
Şekil 4.3.2.19. Test yanıtlarındaki fasilitasyon kontrol ve test yanıtlarının üst üste çakıştırılması ile gösterilmiştir.

KoSS_H_ISI₂_T/K

Bu ISI için kontrol grubunda 17 bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtına göre inhibisyon, 3 bireyde ise fasilitasyon izlendi. Hasta grubunda ise 5 hastada inhibisyon, 2 hastada ise fasilitasyon izlendi. (Şekil 4.3.2.20) Şekil 4.3.2.21’de bir kontrol bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtına göre inhibisyon görülmektedir. KoSS_H_ISI₂_T/K için ortalama \pm SS kontrol grubu için -18.72 ± 26.24 , hasta grubu için ise -18.75 ± 58.16 idi. KoSS_H_ISI₂_T/K değerleri normal dağılım gösterdiği için (Kolmogorov Smirnov testi; $p = 0,825$) bağımsız grup t-testi ile karşılaştırılan kontrol ve hasta grupları KoSS_H_ISI₂_T/K ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,999$)



Şekil 4.3.2.20. Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyan olarak KoSS, test/kontrol uyan olarak ise H Refleksinin ve ISI olarak KoSS bitişinin (ISI₂) kullanıldığı $KoSS_H_ISI_2_T/K$ değerleri. >0 değerler fasilitasyonu, <0 değerler ise inhibisyonu göstermektedir.



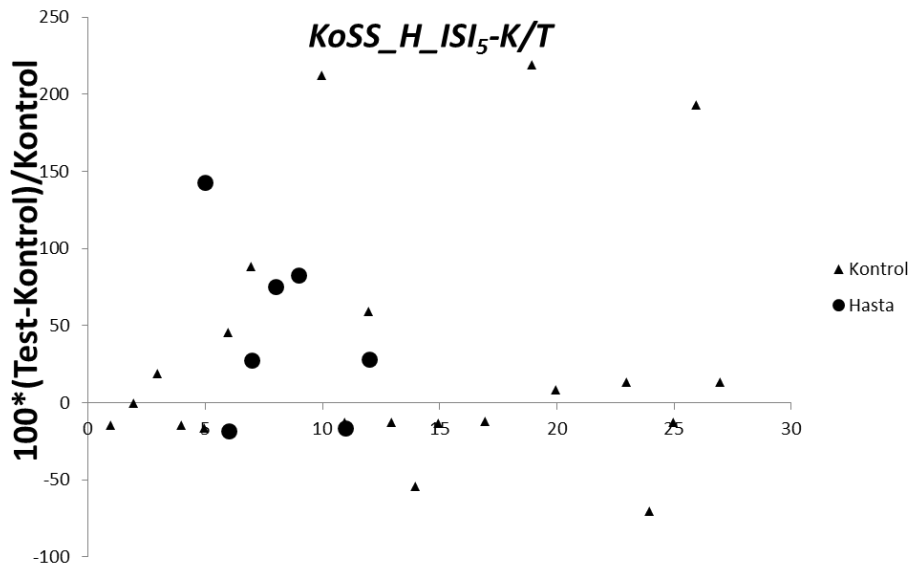
Şekil 4.3.2.21. *KoSS_H_ISI₂-K/T*'de kontrol bir bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtı göre inhibisyon izlenmektedir.

KoSS_H_ISI₅-T/K

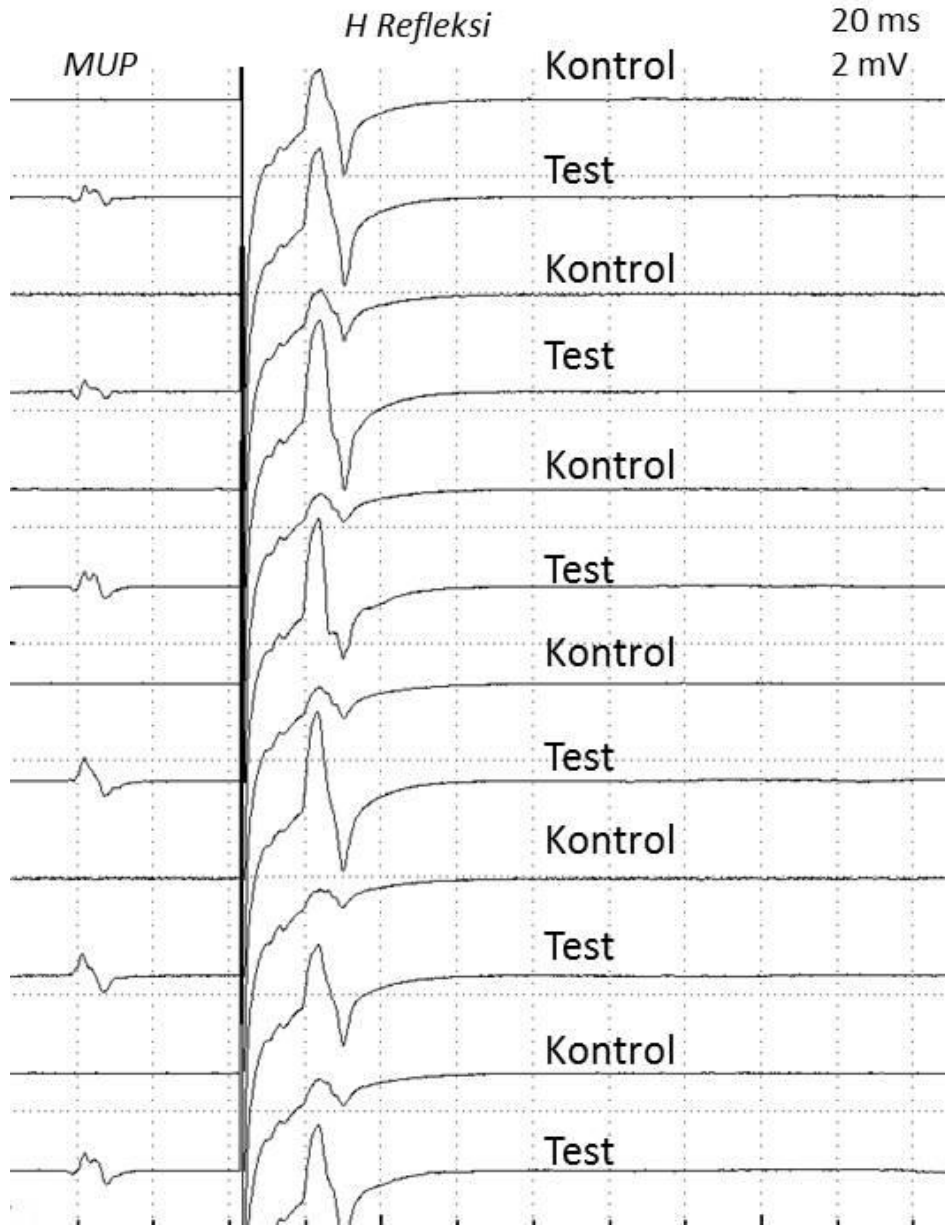
Bu ISI için kontrol grubunda 10 bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtı göre fasilitasyon, 9 bireyde ise inhibisyon izlendi. Hasta grubunda ise 2 hastada inhibisyon, 5 hastada ise fasilitasyon izlendi. (Şekil 4.3.2.22.) Şekil 4.3.2.23'de bir kontrol bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtı göre

fasilitasyon görülmektedir. Şekil 4.3.2.24'te ise test yanıtlarındaki fasilitasyon kontrol ve test yanıtlarının üst üste çakıştırılması ile gösterilmiştir.

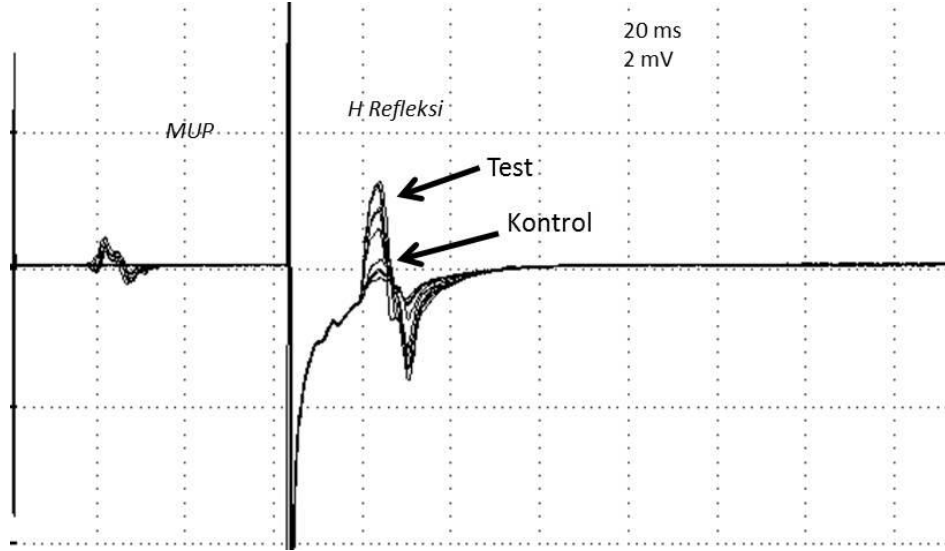
KoSS_H_ISI₅_T/K için ortalama \pm SS kontrol grubu için 30.12 ± 82.03 , hasta grubu için ise 45.82 ± 58.16 idi. KoSS_H_ISI₅_T/K değerleri normal dağılım gösterdiği için (Kolmogorov Smirnov testi; $p = 0,684$) bağımsız grup t-testi ile karşılaştırılan kontrol ve hasta grupları KoSS_H_ISI₅_T/K ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,588$).



Şekil 4.3.2.22. Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyarın olarak KoSS, test/kontrol uyarın olarak ise H Refleksinin ve ISI olarak fasilitasyon döneminin (ISI₅) kullanıldığı KoSS_H_ISI₅_T/K değerleri. >0 değerler fasilitasyonu, <0 değerler ise inhibisyonu göstermektedir.



Şekil 4.3.2.23. *KoSS_H_ISI5-K/T* de kontrol bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtına göre fasilitasyon

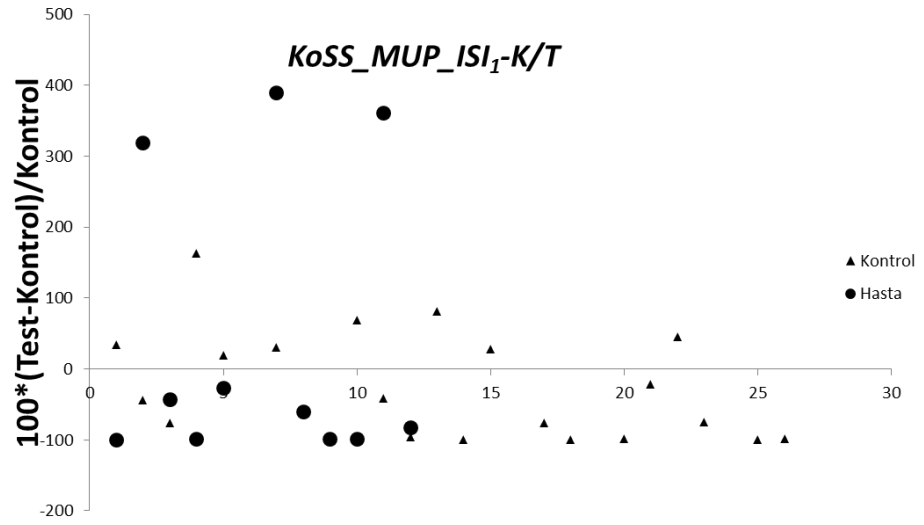


Şekil 4.3.2.24. Test yanıtlarındaki fasilitasyon kontrol ve test yanıtlarının üst üste çakıştırılması ile gösterilmiştir.

Koşullayıcı uyarın KoSS, Test/Kontrol uyarın MUP Çalışması

KoSS_MUP_ISI₁_T/K

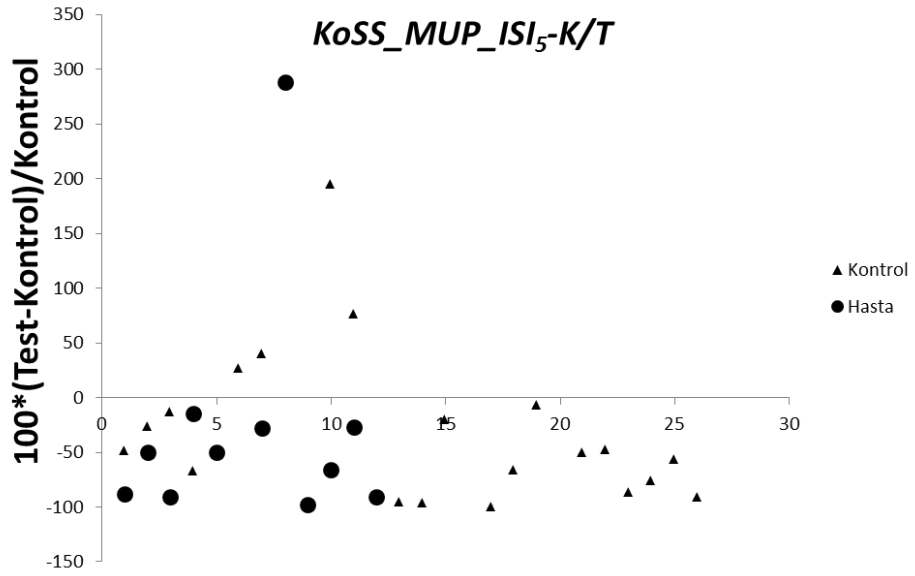
Bu ISI için kontrol grubunda 12 bireyde test MUP yanıtında kontrol yanıtına göre inhibisyon, 8 bireyde ise fasilitasyon izlendi. Hasta grubunda ise 8 hastada inhibisyon, 3 hastada ise fasilitasyon izlendi. (Şekil 4.3.2.25.) KoSS_MUP_ISI₁_T/K için ortalama \pm SS kontrol grubu için $-23,41 \pm 76,98$, hasta grubu için ise $41,44 \pm 204,26$ idi. KoSS_MUP_ISI₁_T/K değerleri normal dağılım gösterdiği için (Kolmogorov Smirnov testi; $p = 0,069$) bağımsız grup t-testi ile karşılaştırılan kontrol ve hasta grupları KoSS_MUP_ISI₁_T/K ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,211$)



Şekil 4.3.2.25 Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyaran olarak KoSS, test/kontrol uyaran olarak ise MUP yanıtının ve ISI olarak KoSS başlangıcının (ISI_1) kullanıldığı $KoSS_MUP_ISI_1_T/K$ değerleri. >0 değerler fasilitasyonu, <0 değerler ise inhibisyonu göstermektedir

$KoSS_MUP_ISI_2_T/K$

Bu ISI için kontrol grubunda 16 bireyde test H Refleksi yanıtında kontrol yanıtına göre inhibisyon, 2 bireyde ise fasilitasyon izlendi. Hasta grubunda ise tüm hastalarda inhibisyon izlendi. (Şekil 4.3.2.26.) $KoSS_MUP_ISI_2_T/K$ için ortalama \pm SS kontrol grubu için $-50,55 \pm 57,59$, hasta grubu için ise $-74,23 \pm 24,54$ idi. $KoSS_MUP_ISI_2_T/K$ değerleri normal dağılım gösterdiği için (Kolmogorov Smirnov testi; $p = 0,161$) bağımsız grup t-testi ile karşılaştırılan kontrol ve hasta grupları $KoSS_MUP_ISI_2_T/K$ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p = 0,143$)



Şekil 4.3.2.27 Kontrol ve hasta bireylerde, koşullayıcı uyarı olarak KoSS, test/kontrol uyarı olarak ise MUP yanıtının ve ISI olarak fasilitasyon döneminin (ISI₅) kullanıldığı $KoSS_MUP_ISI_5_T/K$ değerleri. >0 değerler fasilitasyonu, <0 değerler ise inhibisyonu göstermektedir.



Şekil 4.3.2.28. Kontrol bir bireyde test MUP yanıtında kontrol yanıtına göre inhibisyon kontrol ve test yanıtlarının üst üste çakıştırılması ile gösterilmiştir.

Şekil 4.3.2.29.'de kortikal ve spinal uyarılabilirlik çalışmalarına ait bulgular ve istatistiksel karşılaştırmalar özetlenmiştir.

Temel parametreler	Kontroller	Hastalar	p
	Ortalama ± SS	Ortalama ± SS	
<i>İME</i>	54.57 ± 2.88	54.25 ± 2.13	0,699
<i>KuSS_{Süre}</i>	29,96 ± 10.06	28.48 ± 10.15	0,678
<i>KoSS_{Süre}</i>	64.26 ± 20.61	71.41 ± 36.60	0,538
Çift uyaran parametreleri			
<i>KuSS_{H_ISI₁_T/K}</i>	54,15 ± 87,10	27,09 ± 64,53	0,371
<i>KuSS_{H_ISI₂_T/K}</i>	111,25 ± 108,60	145,65 ± 198,47	0,982
<i>KuSS_{H_ISI₅_T/K}</i>	105,47 ± 122,33	105,05 ± 99,26	0,993
<i>KuSS_{MUP_ISI₁_T/K}</i>	-31,31 ± 27,31	-51,62 ± 28,10	0,054
<i>KuSS_{MUP_ISI₂_T/K}</i>	-27,46 ± 22,65	17,60 ± 80,46	0,021
<i>KuSS_{MUP_ISI₅_T/K}</i>	-24,11 ± 47,29	-9,94 ± 62,52	0,509
<i>KoSS_{H_ISI₁_T/K}</i>	15.85 ± 33.07	-6.39 ± 63.70	0,405
<i>KoSS_{H_ISI₂_T/K}</i>	-18.72 ± 26.24	-18.75 ± 58.16	0,999
<i>KoSS_{H_ISI₅_T/K}</i>	30.12 ± 82.03	45.82 ± 58.16	0,588
<i>KoSS_{MUP_ISI₁_T/K}</i>	-23,41 ± 76,98	41,44 ± 204,26	0,211
<i>KoSS_{MUP_ISI₂_T/K}</i>	-50,55 ± 57,59	-74,23 ± 24,54	0,143
<i>KoSS_{MUP_ISI₅_T/K}</i>	-30,61 ± 71,78	-29,03 ± 108,97	0,966

Şekil 4.3.2.29. Kortikal ve spinal uyarılabilirlik çalışmalarına ait bulgular ve istatistiksel karşılaştırmalar.

5. TARTIŞMA

Miyopati hastalarının elektrofizyolojik incelemeleri sırasında iğne EMG’de, “minimal kası sırasında çok sayıda MÜAP’ın ateşlemesi” şeklinde gözlenen erken rekrütman paterni fenomeni ile ilgili olarak, literatürde daha çok bu bulgunun nedeni üzerine yorumlar yapılmıştır. Genel kabul gören görüş, “tek tek kas liflerinin kas kuvvetine fizyolojik koşullarda beklenen katkısı sunamaması nedeni ile minimal kasıda dahi çok sayıda motor ünitenin ateşlemesi ile telafi edilmeye çalışılması” şeklindedir (89). Diğer yandan, miyopatik erken rekrütman paterni, nöropatik-nörojenik durumlarda gözlenen katılımın azalması paterninden fizyopatolojik açıdan farklılık göstermektedir. Nörojenik süreçlerde iğne EMG sırasında tam kası sırasında gözlenen seyrelme paternini, motor ünite sayısında dolayısı ile katılımda azalma ve telafi mekanizması olarak da sağlam motor ünitelerin normal ateşleme frekansının giderek artması şeklinde, tek tek motor ünitelerin fizyolojik ateşleme özelliklerinde belirgin değişiklik olmaksızın, açıklamak mümkündür (89). Miyopatik süreçler için bu durum söz konusu değildir. Kas kuvvetinin arttırılışı sırasında erken dönemlerde çok sayıda motor ünitenin ateşlemeye başlaması, motor ünitelerin normal fizyolojik ateşleme paterninden farklı mekanizmaların devreye girmesini gerektirmektedir.

Miyopatilerde erken rekrütman paterninin ortaya çıkması için olası iki temel mekanizma düşünülebilir;

- 1- kas liflerinin motor kuvvetin sağlanmasındaki yetersizliğinin duyuşal afferent girdiler aracılığı ile santral sinir sistemine, muhtemelen spinal kort düzeyindeki ara nöronlar aracılığı ile, iletilmesi ve normalden daha fazla motor ünitenin ateşlemeye başlaması şeklinde periferik- afferent geri bildirim mekanizmaları ile,
- 2- böylesine periferik duyuşal girdiler olmaksızın ön boynuz motor nöronların minimal kasılma sırasında motor hareketin başlangıcından itibaren fizyolojik sınırlarının ötesinde ateşlenme özelliği göstermesi şeklinde santral ileri bildirim mekanizmaları ile.

Miyopatilerde periferik-afferent geri bildirim mekanizmaları aracılığı ile anlık sürekli geri bildirimler ile erken rekrütmanın oluşması hem periferik iletim hem de santral işleme açısından daha zaman alıcı gözükmektedir. Oysa santral ileri bildirim mekanizmaları ile, bir motor eylemin gerçekleştirilmesi için eylemin başlangıcından itibaren motor ünitelerin farklı ateşleme özellikleri göstermesi nedeni ile daha hızlı yanıtlar oluşturabilir. Erken rekrütmanın bu ikinci alternatif olası mekanizması için, motor ünitelerin ateşleme özelliklerindeki değişikliğin gerçekleşebileceği iki düzey bulunmaktadır;

- 1- santral motor sürücü etkide dolayısı ile kortikal düzeyde uyarılabilirlikteki değişiklik-artış sonucu ön boynuz motor nöronların daha erken ateşlenmesi,
- 2- santral motor sürücü etkide değişiklik olmaksızın, spinal kord düzeyinde ön boynuz motor nöronların uyarılabilirliğinde değişiklik-artış.

Bu çalışmada erken rekrütman fenomeninde santral mekanizmaların rolü incelenmiştir. Gerçekleştirilen elektrofizyolojik incelemeler ile, kortikal veya spinal düzeyde uyarılabilirlikte, normal bireylere göre miyopati hastalarında gözlenecek değişikliklerin, bu konu ile ilgili kanıt sağlayabileceği düşünülmüştür.

Motor nöronların uyarılabilirliği ara nöron havuzu ile yakından ilişkilidir. Duyusal afferentler ve inen yollar aynı spinal ara nöronlar üzerinde sonlanır. Motor nöronlar üzerinde sinaptik bağlantıları olan ve çoğu inhibitör ara nöronlar motor nöronların membranlarının elektriksel özelliklerini, eşik değerini postsinaptik veya presinaptik olarak değiştirerek, motor nöronların, üzerlerindeki santral motor sürücü etkilere ve periferik afferentler aracılı etkilere verdikleri yanıtları düzenler. Dolayısı ile farklı uyarılabilirlik düzeylerinde motor nöronlar aynı santral veya periferik girdilere farklı yanıtlar geliştirir.

Fizyolojik katılım paterni sırasında da spinal motor nöronları uyarılabilirlik düzeyi önemlidir. İskelet kasının en küçük fonksiyonel biriminin bir alfa motor nöron ve onun innerve ettiği kas liflerinde oluşan motor ünedir. Bir kasın kasılması sırasında motor ünitelerin belirli bir patern doğrultusunda aktive olduğu gözlenmiştir (90). 1957 yılında Henneman deserebre kediler üzerinde yaptığı çalışmasında artan şiddete uyaran yanıt olarak motor ünitelerin en küçükten en büyüğe doğru sıralı bir aktivasyon paterni olduğunu göstermiştir. Derekrütman sırasında da bu patern tam tersine işleyerek ilk olarak en son aktive olan, büyük motor üniteler deaktive olduğunu ve en son olarak da ilk ateşlenen küçük motor ünitelerin deaktive olduğunu göstermiştir. Bu sıralı katılım paternine “Hennemanın büyüklük ilkesi” adı verilir (91, 92).

Motor ünite büyüklüğü kasta değişkenlik gösterir. Küçük motor ünitelerde yavaş kasılan kas lifleri yer alırken büyük motor ünitelerde hızlı kasılan kas lifleri yer alır (93, 94). Ayrıca küçük motor üniteler, daha küçük çaplı sinir aksonlarına sahiptir ve bu da aksiyon potansiyel iletim hızlarının daha düşük olmasına neden olur (95).

Sıralı katılım paterni alfa motor nöron ile Ia afferentleri arasındaki ilişkiyle kolaylaştırılır. Motonöron ile Ia afferent nöron arasındaki bağlantı sayısı motonöron hücre boyutundan bağımsızdır, yani birim alan başına düşen sinaptik yoğunluk motonöronun boyutuyla ters orantılı olarak değişir. Bu nedenle daha küçük motonöronlar daha büyük sinaptik girdiler alır ve büyük motonöronlardan önce depolarizan eşliğine ulaşırlar. Motor ünitelerin hem kasılabilme özelliklerine hem de aksiyon potansiyeli iletim hızlarına dayanılarak büyüklük ilkesinin altta yatan fizyolojik mekanizmaları anlaşılabilir (90).

Motor ünitelerin bu düzenli katılımının işlevsel olarak birçok avantajı söz konusudur. Düzenli katılım ilk olarak, en yavaş, yorulmaya karşı en dayanıklı motor ünitelerinin herhangi bir görev için işe alınmasını sağlar (96). Daha hızlı, çabuk yorulan motor üniteler, kısa sürede yüksek kuvvetler gerektiren, yüksek yoğunluklu görevler için ayrılmıştır. Buna ek olarak, daha hızlı motor üniteler

daha fazla sayıda kas lifinden oluştuğundan yavaş motor ünitelerden daha fazla güç üretebilirler (97). Dolayısıyla bu sıralı katılım paterni sayesinde her motor ünitenin aktivasyonu ile orantılı bir kuvvet artışı sağlanmış olur (96, 98). Motor ünitelerin bu düzenli katılımının propriyoseptif girdilerdeki değişiklikler (99), kutanöz uyarılar (100) ve işitme ve görsel geri bildirimle (101) değişebileceği gösterilmiştir.

Daha yakın zamanlarda, bir kasta bulunan motor ünitelerin spesifik fonksiyonel rollerini yerine getirmek üzere bağımsız olarak aktive olabilecek gruplar oluşturabileceği öne sürülmüştür (102, 103). Bu motor üniteler, 'görev grupları' olarak adlandırılmıştır ve her bir motor görevde farklı kinematik şartlar için seçici olarak işe alındığı gösterilmiştir (103) (104-106).

Bu çalışmada, fizyolojik koşullarda esas olarak motor ünite büyüklüğüne göre elektriksel olarak belirlenen motor nöronların katılım paterninde miyopatilerde gözlenen değişikliğin, motor nöronlardaki yapısal değil uyarılabilirliklerindeki değişiklikler sonucu olabileceği düşüncesinden yola çıkılmıştır. Motor ünite büyüklüğünde yapısal bir değişiklik beklenmeyen miyopatilerde, erken rektürman mekanizmasında, santral sürücü etki veya spinal düzeydeki uyarılabilirlikteki değişiklikler akla daha uygun gözükmemektedir.

Çalışmada, kortikal ve spinal uyarılabilirlikteki değişikliğin incelenmesinde, literatürde sık kullanılan KuSS, H Refleksi ve TMS (KoSS, MUP) çalışmalarından yararlanılmıştır. Bunun için gerçekleştirilen çift uyaran çalışmalarında, inhibisyona yola açan kortikal veya periferik bir uyarının spinal korda ulaşma zamanında ve inhibisyon penceresi süresince, verilen ikinci bir test uyarısında yarattığı değişiklik incelenmiştir. Çift uyaran çalışmaları literatürde genellikle, santral ve periferik yolları ve motor nöronlar ile bağlantıları bilinen koşullayıcı uyarıların test yanıtları üzerinde yol açtığı değişikliklerden yola çıkılarak, KuSS ve KoSS'un oluşum mekanizmasının anlaşılması için gerçekleştirilmiştir (80, 107-112). Bu testler kortikal ve spinal düzeyde uyarılabilirliğin ayrı olarak değerlendirilmesini olanaklı kılmaktadır. Bu çalışmada da, çift uyaran testleri spinal ve kortikal

düzydeki uyarılabilirliğin değerlendirilmesi için kullanılmıştır. Koşullayıcı uyarılar sonrası H Refleksi veya MUP yanıtında gözlenen normal fizyolojik fasilitasyon veya inhibisyonda, miyopati hastalarında saptanacak değişikliklerin, miyopati hastalarında kortikal veya spinal düzeyde uyarılabilirlikteki değişikliği yansıtacağı öngörölmüştür.

Çalışma sırasında önce KuSS ve KoSS, aktif kasılma sırasında elde edildikten sonra, bunların inhibisyon dönemlerine ait latanslardan, H Refleksi ve MUP yanıtlarının denk düşeceği ISI'lar hesaplanmıştır. Çift uyarın çalışmalarımda ise FKR kası istirahat halinde iken ve koşullayıcı uyarın olarak KuSS ve KoSS yanıtını oluşturan periferik elektriksel uyarı veya TMS, saptanan ISI'larda uygulanmıştır. Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak ISI'lar saptanırken, her bir bireyin kendi KuSS, KoSS, H Refleksi ve MUP latansları göz önüne alınmıştır. Bu şekilde elde edilen bireysel ISI'lar fizyolojik süreçleri daha iyi yansıtılmıştır.

Çalışmanın en önemli bulgusu çift uyarın çalışmaları sırasında KuSS bitişinde, normal bireylerde gözlenen MUP inhibisyonunun, miyopati hastalarında gözlenmemesi, tersine bu döneme denk düşen ISI'da MUP fasilitasyonunun izlenmesidir. Tonik istemli aktivitede periferik elektriksel uyarının yol açtığı inhibisyon dönemi olan KuSS temel olarak, spinal inhibitör refleksler aracılığı ile oluşmaktadır (113). Bu çalışmadakine benzer şekilde, literatürdeki diğer çalışmalarda da normal bireylerde KuSS sırasında MUP inhibisyonu gözlenmiş, bu bulgu nedeni ile KuSS sırasında spinal motor nöronların süprese olduğu koritikal motor nöronların uyarılabilirliğinin ise değişmediği ileri sürölmüştür (108, 111, 112, 114). Dolayısı ile bu çalışmada miyopatik hastalarda normallerden farklı olarak KuSS sırasında MUP inhibisyonunda gözlenen azalma, spinal düzeyde bir disinhibisyon ile uyumludur. Normal bireylerle karşılaştırıldığında, spinal düzeyde gözlenen bu disinhibisyonun, miyopatideki erken rekrütman fenomeninin, santral sürücü etkide değişiklik olmaksızın spinal düzeydeki uyarılabilirlikteki değişikliklerle açıklanabileceğini akla getirmektedir. Yine İME ve KoSS sürelerinde kontrol ve hasta grubu arasında belirgin farklılık izlenmemesi, miyopati hastalarında spinal

düzeğin aksine kortikal düzeyde uyarılabilirlikte belirgin bir değişiklik olmadığını desteklemektedir.

KuSS sırasında gerçekleştirilen H Refleksi çalışmasında ise, kontrol ile miyopati hastalarında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu bulgu miyopati hastalarında spinal düzeyde düşünölen disinhibisyonda, H Refleksinde rol alan ara nöron havuzundan farklı muhtemelen ince lifli duyuusal afferentlerin girdi sağladığı ara nöron havuzunun rolü olduğunu düşündürmektedir. Diğer yandan, normal bireylerde abdöktör pollisi brevis ve FKR kaslarında gerçekleştirilen KuSS-H Refleksi ile ilgili az sayıdaki çalışmada, bu çalışmada gözlenen fasilitasyonun aksine inhibisyon izlenmiştir (111, 115).

KoSS sırasında gerçekleştirilen H Refleksi ve MUP yanıtlarında da miyopati hastalarında kontrollere göre farklılık izlenmemiştir. TMS ile istemli aktivitede inhibisyon dönemi olan KoSS için farklı mekanizmalar önerilmiştir;

- segmental spinal motor nöron uyarılabilirliğinde değişiklik
- kasılmaya bağlı kas afferentlerini fonksiyonunda değişiklik
- Renshaw inhibisyonu
- intrakortikal veya kortikospinal inhibitör projeksiyonların aktivasyonu (80).

Bu mekanizmaları açığa çıkarmak üzere bu çalışmada da kullanılan çift uyarıcı testleri gerçekleştirilmiştir. KoSS sırasında gerçekleştirilen H Refleksi çalışmalarında inhibisyon izlenmiştir (80, 109, 110). Bazı çalışmalarda ise KoSS başlangıç ve geç döneminde MUP yanıtlarında, bu çalışmadakine benzer şekilde fasilitasyon izlenmiştir (80). İnhibisyonun postsinaptik inhibisyondan çok Ia afferentlerinin presinaptik depolarizasyonuna bağlı olduğu düşünölmüştür.(80) KoSS'un ilk bölümünün spinal mekanizmalarla ilişkili olduğu ileri sürölmüştür (110). KoSS sırasında gerçekleştirilen MUP çalışmalarında ise, KoSS başlangıç döneminde yine fasilitasyon sonrasında inhibisyon ve geç dönemde fasilitasyon izlenmiştir (80). Sonuçta, esas olarak kortikal düzeydeki inhibisyonun göstergesi

olan KoSS ile gerçekleştirilen çalışmalarda miyopati hastalarında normallerden farklılığın izlenmemesi, yine erken rekrütmanda santral sürücü etkide kortikal bir değişiklik olmadığı düşüncesini desteklemektedir.

Literatürdeki diğer çalışmalar da göz önüne alındığında katılım paterni doğrultusunda H refleksinin küçük motor üniteleri yansıttığı düşünülmektedir (70, 80). KuSS'de erken katılan küçük motor ünitelerin daha belirgin inhibe olduğunu belirten başka bir literatürde göz önüne alındığında ise MUP'lerin miyopati hastalarındaki disinhibisyonu KuSS inhibisyonundan görece kurtulan büyük motor ünitelerin varlığını gösteriyor olabilir (58).

Literatür bilgileri ışığında; çalışmamızda elde edilen veriler, miyopati hastalarında izlenen erken katılım paterninin spinal kord düzeyindeki motor nöron havuzundaki büyük motor ünitelerin uyarılabilirliğinde değişikliklerle ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Çalışmanı bir sınırlılığı olarak, elektrofizyolojik incelemeler FKR kasında gerçekleştirilmiştir. Miyopati hastalarında genellikle proksimal kaslar etkilenmekle birlikte, uyarılabilirlik çalışmalarının proksimal kaslarda gerçekleştirilmesinin teknik güçlükleri nedeni ile FKR kası seçilmiştir. Dolayısı ile FKR kasındaki incelemelerin miyopatik etkilenmenin değerlendirilmesi açısından, daha distal kaslara göre avantajı olmakla birlikte, proksimal kaslara göre sınırlılığı vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada miyopatilerde gözlenen erken rekrütman paterninin spinal kord düzeyindeki motor nöron havuzundaki büyük motor ünitelerin uyarılabilirlik değişiklikleriyle ilişkili olabileceğine dair bulgular saptamıştır. Şimdiye kadar detaylı incelenmemiş olan erken rekrütman fenomeninin fizyopatolojisinin anlaşılması, miyopatilerde kuvvet arttırma stratejisinin anlaşılmasını ve bu hastalık grubunun semptomatik tedavi yaklaşımlarını etkileyebilir.

İleri çalışmalarda, daha çok sayıda miyopati hastasında benzer incelemelerin gerçekleştirilmesi bu olasılığı arttırmanın yanı sıra, bu olası mekanizmaların kullanıldığı farklı hastalık gruplarında için de yol gösterici olacaktır.

Elde edilen bulgular ayrıca, kortikal ve kutanöz sessiz sürenin fizyolojik mekanizmalarının anlaşılmasında yeni bulgular sağlamaktadır. Özellikle, normal bireylerde KuSS sırasında H Refleksinde gözlenen fasilitasyon ileri çalışmalar için yeni bir bulgu özelliğindedir.

7. KAYNAKLAR

1. Lyn Weiss JKS JW, editor. Easy Emg. : London: Elsevier; 2004. 41-55 p.
2. PDC. SBE. Electromyography and Neuromuscular Disorders: 2 ed: Elsevier; 2005.
3. MJ. A. Clinical Electromyography. In: Pioli S, editor. Electrodiagnosis in Clinical Neurology. 5 ed. ed: USA: Elsevier; 2005. p. 238-40. p.
4. . !!! INVALID CITATION !!! {}.
5. Barohn RJ DM, Jackson CE. A pattern recognition approach to patients with a suspected myopathy. Neurol Clin. 2014.
6. Nöroloji Temel Kitabı 1. ed: Güneş Tıp Kitabevi; 2013.
7. Medical Research Council. Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System. London: Balliere Tindall; 1986.
8. Amato AA. RJ. Neuromuscular Disorders. New York: McGraw Hill; 2008.
9. Bessman SP. CC. The creatine-creatine phosphate energy shuttle. Annu Rev Biochem. 1985;54:831.
10. Bohan A. PJ, Bowman RL., Pearson CM. . Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. Medicine. 1977;56(4):255.
11. Vignos PJ Jr. GJ. Evaluation of laboratory tests in diagnosis and management of polymyositis. Am J Med Sci. 1972 Apr;263(4):291-308.
12. MM. W. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis. Arch Intern Med. 1988;148(7):1553.
13. J. Z. Drug-related myopathies. Rheum Dis Clin North Am. 1994;20(4):1017.
14. Brewster LM. MG, Sturk A., van Montfrans GA. Distribution of creatine kinase in the general population: implications for statin therapy. Am Heart J. 2007;154(4):655.
15. Martin A HR, Barohn RJ. Metabolic myopathies. Curr Opin Rheumatol 1994;6:552 558.

16. Dubowitz V. SC. Muscle biopsy: a practical approach Third ed. London: Saunders; 2007.
17. A. V. Muscular disorders in some collagen diseases. A clinical, electromyographic and biopsy study. . Acta Med Scand Suppl 1972;540:1–47.
18. William Heinemann Medical Books. ID. R, editor 1974.
19. Buchthal F RP. Spontaneous electrical activity of human muscle. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1966;20:321–36.
20. Denny-Brown D PJ. Fibrillation and fasciculation in voluntary muscle. Brain. 1938;63:311–34.
21. Norris FH CP. Some electrophysiological aspects of muscular dystrophy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1955;7:391–7.
22. Desmedt JE BS. Relationship of spontaneous fibrillation potentials to muscle fibre segmentation in human muscular dystrophy. Nature. 1975;258:531–4.
23. Muscular dystrophy in man and animals 1963.
24. Buchthal F RP. Electrophysiological aspects of myopathy with particular reference to progressive muscular dystrophy. .
25. Bill PLA CG, Proctor NSF. . Centronuclear myopathy. J Neurol. 1979;42:548–56.
26. Barohn RJ MA, DiMauro S. . Adult acid maltase deficiency. Muscle Nerve. 1993;16:672–6.
27. Engel AG GM, Seybold ME, Lambert EH. The spectrum and diagnosis of acid maltase deficiency. Neurology. 1973;23:95–106.
28. Lambert EH SG, Eaton LM. Electrical activity of muscle in polymyositis. Trans Am Neurol Assoc. 1954;13:64–9.
29. F. B. Electrophysiological signs of myopathy as related with muscle biopsy. Acta Neurol (Napoli). 1977;32:1–29.
30. F. B. An introduction to electromyography 1957.

31. Rosenfalck A RP. Electromyography-sensory and motor conduction. Findings in normal subjects 1975.
32. Peterse'n I KE. Duration and form of action potentials in the normal human muscle. . J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1949;12:124–8.
33. F. B. Diagnostic significance of the myopathic EMG Amsterdam: Excerpta Medica; 1976.
34. Stalberg E KL. Simulation of EMG in pathological situations. Clin Neurophysiol. 2001;112:869–78.
35. Nandedkar SD BP, Sanders DB, Stalberg EV. Analysis of amplitude and area of concentric needle EMG motor unit action potentials. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1988;69:561–7.
36. Sonoo M SE. The ability of MUP parameters to discriminate between normal and neurogenic MUPs in concentric EMG: analysis of the MUP “thickness” and the proposal of “size index”. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1993;89:291–303.
37. Stalberg EV SM. Assessment of variability in the shape of the motor unit action potential, the ‘jiggle,’ at consecutive discharges. Muscle Nerve. 1994;17:1135–44.
38. F. B. Electromyography in the evaluation of muscle diseases. Methods Clin Neurophysiol. 1991;2:25–45.
39. J. P. Clinical electromyographic studies of diseases of the motor unit. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1974;36:395.
40. JH. P. AAEM minimonograph #3: motor unit recruitment. Muscle Nerve. 1991;14:489–50.
41. A. F-F. Electrical activity and force during voluntary contraction of normal and diseased muscle. Acta Neurol Scand Suppl 1981;83:1–60.
42. Dorfman LJ HJ, McGill KC. Motor unit firing rates and firing rate variability in the detection of neuromuscular disorders. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1989;73:215–24.
43. Floeter MK. CUTANEOUS SILENT PERIODS.pdf. 2003.

44. Caccia MR, McComas AJ, Upton AR, Blogg T. Cutaneous reflexes in small muscles of the hand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973;36(6):960-77.
45. Inghilleri M CG, Argenta M, Polidori L, Manfredi M. Silent period in upper limb muscles after noxious cutaneous stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997.
46. A. U. Silent period induced by cutaneous stimulation
47. Shahani BT YR. Studies of the normal human silent period. 1973.
48. Serrao M PL, Pierelli F, Rossi P. Cutaneous afferents mediating the cutaneous silent period in the upper limbs: evidences for a role of low-threshold sensory fibres. 2001.
49. Inghilleri M BA, Cruccu G, Manfredi M, Priori A, Rothwell JC. Inhibition of hand muscle motoneurons by peripheral nerve stimulation in the relaxed human subject. Antidromic versus orthodromic input. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995
50. Leis AA KM, Ross MA. The silent period in pure sensory neuronopathy. *Muscle Nerve*. 1992.
51. AA L. Conduction abnormalities detected by silent period testing. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994.
52. Shefner JM LE. Relationship between stimulus strength and the cutaneous silent period. *Muscle Nerve*. 1993.
53. Leis AA RM, Emori T, Matsue Y, Saito T. The silent period produced by electrical stimulation of mixed peripheral nerves. *Muscle and Nerve*. 1991.
54. Leis AA. Cutaneous silent period. *Muscle Nerve*. 1998;21(10):1243-5.
55. Erlanger J GH. *Electrical signs of nervous activity.*: Philadelphia: University of Pensilvania Press; 1937.
56. A. ARTURO LEIS IS, ALEKSANDAR BERIC, DOBRIVOJE S. STOKIC. <SPINAL MOTOR NEURON EXCITABILITY DURING THE CUTANEOUS SILENT PERIOD.pdf>. *Muscle and Nerve*. 1995.

57. Lopergolo D, Isak B, Gabriele M, Onesti E, Ceccanti M, Capua G, et al. Cutaneous silent period recordings in demyelinating and axonal polyneuropathies. *Clin Neurophysiol*. 2015;126(9):1780-9.
58. Francesco M. Manconi NAS, Mary Kay Floeter. MECHANISMS UNDERLYING SPINAL MOTOR NEURON EXCITABILITY DURING THE CUTANEOUS SILENT PERIOD IN HUMANS. *Muscle Nerve* 1998.
59. Serrao M PL, Valente G, Martini A, Fattapposta F, Pierelli F, Rossi P. L-Dopa decreases cutaneous nociceptive inhibition of motor activity in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2002.
60. Jovita Švilpauskaitė AT, Nerija Vaičienė, Michel R. Magistris. Electrophysiology of small peripheral nerve fibers in man. 2006.
61. ERIC L. LOGIGIAN GMP, JEREMY M. SHEFNER. THE CUTANEOUS SILENT PERIOD IS MEDIATED BY SPINAL. *Muscle and Nerve*. 1999.
62. Leis AA SI, Beric A, Stokic DS. Spinal motor neuron excitability during the cutaneous silent period. *Muscle Nerve* 1995.
63. JE. M. THE H-REFLEX AS A TOOL IN NEUROPHYSIOLOGY ITS LIMITATIONS AND USES IN UNDERSTANDING NERVOUS SYSTEM FUNCTION. *Muscle and Nerve*. 2003.
64. Hugon M, editor. *New developments in electromyography and clinical neurophysiology* 1973.
65. M. S. The Hoffmann reflex: a means of assessing spinal reflex excitability and its descending control in man. *Progr Neurobiol*. 1987.
66. P. H. Demonstration eines Hemmungs reflexes im menschlichen Ruckenmark *Ztsch Biol*. 1919.
67. P. H. Uber die Beziehungen der Sehnenreflexe zur willkürlichen Bewegung und zum Tonus. *Zeitschriftfür Biologie*. 1918.
68. Li CL BA. Excitability characteristics of the A and C fibers in a peripheral nerve. *Exp Neurol* 1976.
69. Burke D GS, McKeon B. The afferent volleys responsible for spinal proprioceptive reflexes in man. *J Physiol (Lond)*. 1983.

70. Cros D, Day, B. and Shahani, B.T. . Single motor unit analysis of the H-reflex. *Neurology*. 1989, 39:415.
71. Merton PA MH. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*. 1980;285:227.
72. Barker AT JR, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1:1106–1107.
73. JC. R. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods*. 1997;74:113–122.
74. Rothwell JC HM, Berardelli A, Eisen P, Rossini P, Paulus W. . Magnetic stimulation: motor evoked potentials. Recommendations for the practice of clinical neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. 1999;52:97–103.
75. Curra A MN, Inghilleri M, Manfredi M, Hallett M, Berardelli A. Transcranial magnetic stimulation techniques in clinical investigation. *Neurology*. 2002.
76. F. A. TMS and threshold hunting. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2003;56:13–23.
77. Awiszus F FH, Urbach D, Bostock H. Characterisation of pairedpulse transcranial magnetic stimulation conditions yielding intracortical inhibition or I-wave facilitation using a threshold-hunting paradigm. *Exp Brain Res* 1999;129:317–324.
78. Paulus W CJ, Cohen LG, Large CH, di LV, Nitsche M, et al. . State of the art: pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. . *Brain Stimul*. 2008.
79. Inghilleri M BA, Cruccu G, Manfredi M. . Silent period evoked by transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex and cervicomedullary junction. . *J Physiol*. 1993;466:521–534.
80. William J. Triggs DC, Richard A.L. Macdonell, Keith H. Chiappa, Jianjun Fang, Bruce J. Day. Cortical and spinal motor excitability during the transcranial magnetic stimulation silent period in humans. *Brain Research*. 1993.

81. Konrad J, Werhahn MB-N, Michael C, Bott, Sven Klimpe. Does the Recruitment of Excitation and Inhibition in the Motor Cortex Differ? 2007.
82. Peter Fuhr RA, Mark Hallett. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. 1990.
83. Werhahn KJ KE, Noachtar S, et al. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans J Physiol. 1999;517:591–597.
84. Siebner HR DJ, Auer C, Conrad B. Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. Muscle and Nerve. 1998;21:1209–1215.
85. Wassermann EM FP, Cohen LG, Hallett M. . Effects of transcranial magnetic stimulation on ipsilateral muscles. Neurology 1991;41:1795–1799.
86. Meyer BU RS, Graf von Einsiedel H, Kruggel F, Weindl A. . Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. . Brain. 1995;118:429–440.
87. PDC. SBE. Electromyography and Neuromuscular Disorders. r; 2005. 2 ed: Elsevier ed2005.
88. Saeid Khosrawi PT, Seyed Hasan Hashemi. Proposed equation between flexor carpi radialis H-reflex latency and upper limb length. Iranian Journal of Neurology. 2015.
89. Paganoni S, Amato A. Electrodiagnostic evaluation of myopathies. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2013;24(1):193-207.
90. Hodson-Tole EF, Wakeling JM. Motor unit recruitment for dynamic tasks: current understanding and future directions. J Comp Physiol B. 2009;179(1):57-66.
91. Henneman E, Somjen G, Carpenter DO. Excitability and inhibitability of motoneurons of different sizes. J Neurophysiol. 1965;28(3):599-620.

92. Henneman E, Somjen G, Carpenter DO. Functional Significance of Cell Size in Spinal Motoneurons. *J Neurophysiol.* 1965;28:560-80.
93. McPhedran AM, Wuerker RB, Henneman E. Properties of Motor Units in a Heterogeneous Pale Muscle (M. Gastrocnemius) of the Cat. *J Neurophysiol.* 1965;28:85-99.
94. McPhedran AM, Wuerker RB, Henneman E. Properties of Motor Units in a Homogeneous Red Muscle (Soleus) of the Cat. *J Neurophysiol.* 1965;28:71-84.
95. Bawa P, Binder MD, Ruenzel P, Henneman E. Recruitment order of motoneurons in stretch reflexes is highly correlated with their axonal conduction velocity. *J Neurophysiol.* 1984;52(3):410-20.
96. Henneman E, Olson CB. Relations between Structure and Function in the Design of Skeletal Muscles. *J Neurophysiol.* 1965;28:581-98.
97. Milner-Brown HS, Stein RB, Yemm R. The orderly recruitment of human motor units during voluntary isometric contractions. *J Physiol.* 1973;230(2):359-70.
98. Zajac FE, Faden JS. Relationship among recruitment order, axonal conduction velocity, and muscle-unit properties of type-identified motor units in cat plantaris muscle. *J Neurophysiol.* 1985;53(5):1303-22.
99. Wagman IH, Pierce DS, Burger RE. Proprioceptive influence, in volitional control of individual motor units. *Nature.* 1965;207(5000):957-8.
100. Stephens JA, Garnett R, Buller NP. Reversal of recruitment order of single motor units produced by cutaneous stimulation during voluntary muscle contraction in man. *Nature.* 1978;272(5651):362-4.
101. Basmajian JV. Control and training of individual motor units. *Science.* 1963;141(3579):440-1.
102. Hoffer JA, Loeb GE, Sugano N, Marks WB, O'Donovan MJ, Pratt CA. Cat hindlimb motoneurons during locomotion. III. Functional segregation in sartorius. *J Neurophysiol.* 1987;57(2):554-62.

103. Loeb GE. Motoneurone task groups: coping with kinematic heterogeneity. *J Exp Biol.* 1985;115:137-46.
104. Riek S, Bawa P. Recruitment of motor units in human forearm extensors. *J Neurophysiol.* 1992;68(1):100-8.
105. Von Tscherner V, Goepfert B. Estimation of the interplay between groups of fast and slow muscle fibers of the tibialis anterior and gastrocnemius muscle while running. *J Electromyogr Kinesiol.* 2006;16(2):188-97.
106. Wakeling JM, Rozitis AI. Spectral properties of myoelectric signals from different motor units in the leg extensor muscles. *J Exp Biol.* 2004;207(Pt 14):2519-28.
107. Mercuri B, Wassermann EM, Manganotti P, Ikoma K, Samii A, Hallett M. Cortical modulation of spinal excitability: an F-wave study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996;101(1):16-24.
108. Kazuo Kaneko SK, Toshihiko Taguchi, Yasunori Fuchigami, Hiroshi Yonemura, Hideaki Fujimoto. Cortical motor neuron excitability during cutaneous silent period. 1998.
109. Inghilleri M, Lorenzano C, Conte A, Frasca V, Manfredi M, Berardelli A. Effects of transcranial magnetic stimulation on the H reflex and F wave in the hand muscles. *Clin Neurophysiol.* 2003;114(6):1096-101.
110. Chen R, Lozano AM, Ashby P. Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res.* 1999;128(4):539-42.
111. Manconi FM, Syed NA, Floeter MK. Mechanisms underlying spinal motor neuron excitability during the cutaneous silent period in humans. *Muscle Nerve.* 1998;21(10):1256-64.
112. Kofler M, Fuhr P, Leis AA, Glocker FX, Kronenberg MF, Wissel J, et al. Modulation of upper extremity motor evoked potentials by cutaneous afferents in humans. *Clin Neurophysiol.* 2001;112(6):1053-63.
113. Logigian EL, Plotkin GM, Shefner JM. The cutaneous silent period is mediated by spinal inhibitory reflex. *Muscle Nerve.* 1999;22(4):467-72.

114. Uncini A, Kujirai T, Gluck B, Pullman S. Silent period induced by cutaneous stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991;81(5):344-52.
115. Fuhr P, Agostino R, Hallett M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1991;81(4):257-62.