

PINAR BEKDİK ŞİRİOCAK

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2020

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

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**ÖN BOYNUZ HASTALIKLARINDA SÜREGELEN
DENERVASYON ve REİNNERVASYONUN
ELEKTROMİYOGRAFİK OLARAK İNCELENMESİ**

PINAR BEKDİK ŞİRİNOCAK

**DANIŞMAN
PROF. DR. MEHMET BARIŞ BASLO**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
ELEKTRONÖROFİZYOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2020

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı geçen Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir.)



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Pınar Bekdik Şirinocak



Bu çalışmayı oğullarım Deniz ve Rüzgar'a ithaf ediyorum.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

“Ön boynuz hastalıklarında süregelen denervasyon ve reinnervasyonun elektromiyografik olarak incelenmesi” başlıklı bu çalışma İstanbul Üniversitesi Sinirbilim Anabilim Dalı Elektronörofizyoloji Programı’nda yüksek lisans tezi olarak hazırlanmıştır.

Tez çalışmam süresince bilgi ve deneyimini benimle paylaşarak katkılarıyla yol gösterici olan ve çalışmamın her aşamasında yakından ilgilenen danışmanım Prof. Dr. Mehmet Barış Baslo’ya içtenlikle teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim süresince gösterdikleri özen, ilgi ve sonsuz katkılarından dolayı, İ.Ü İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ve Fizyoloji ABD ve İ.Ü Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Elektronörofizyoloji Yüksek Lisans eğitimi sunan Sayın Öğretim Üyelerine,

Yükseklisans Eğitimi süresince desteklerini her zaman gördüğüm dönem arkadaşlarıma,

Tüm yüksek lisans eğitimim boyunca her zaman yanımda olan annem, babam, kardeşlerim ve zamanlarını eğitimimle paylaşmama anlayış gösteren oğullarım Deniz ve Rüzgar’a

Teşekkür ederim

İstanbul,2020

Uz. Dr. Pınar Bekdik Şirinocak

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	xiv
2. GENEL BİLGİLER.....	15
2.1 Motor Nöron Hastalığı.....	18
2.1.1. Tanımı ve Tarihçe.....	18
2.1.2. Sınıflandırılması.....	18
2.2. Amiyotrofik Lateral Skleroz.....	18
2.2.1. Tanımı ve Terminoloji.....	21
2.2.2. Tarihçe.....	21
2.2.3. Epidemiyoloji.....	21
2.2.4. Etyoloji ve Patogenez.....	22
2.2.5. Klinik Bulgular.....	23
2.2.6.Tanı ve Tanı Kriterleri.....	27
2.3. Elektrofizyolojik İnceleme Yöntemleri.....	29
2.3.1. Sinir İletim Çalışmaları.....	33
2.3.2. İğne Elektromiyografi Çalışmaları.....	33
2.3.2.1. Fibrilasyon potansiyelleri ve Pozitif Keskin Dalgalar.....	34
2.3.2.2. Fasikülasyon Potansiyelleri.....	35
2.3.2.3. Kompleks Repetitif Deşarjlar.....	36
2.3.2.4. Rekrütman Paterni.....	36
2.3.2.5. MÜP Özellikleri.....	37
2.3.3. Ardışık Sinir Uyarımı.....	37
2.3.4. Kantitatif Motor Ünite Potansiyel Analizi.....	39

2.3.5. Tek Lif Elektromiyografi.....	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. Hasta Gönüllüler.....	47
3.2. Elektrofizyolojik İnceleme.....	47
3.2.1.“ İleti İncelemeleri” Test Standartları.....	47
3.2.2. “Konvansiyonel İğne Elektromiyografisi” Test Standartları.....	49
3.2.3. “ Kantitatif MÜP Analizi” Test Standartları.....	49
3.2.4. “Tek Lif Elektromiyografi ” Test Standartları.....	50
3.3. İstatiksel Analiz.....	52
4. BULGULAR.....	52
4.1. Demografik Veriler.....	52
4.2. Elektrofizyolojik İnceleme.....	52
4.2.1. Sinir İletim Bulguları.....	52
4.2.2. Kantitatif MÜP Analizi Bulguları.....	53
4.2.3. Tek Lif EMG Bulguları.....	57
5. TARTIŞMA.....	61
KAYNAKLAR.....	67
ETİK KURUL KARARI.....	84
İNTİHAL ORANI.....	85
ÖZGEÇMİŞ FORMU.....	86

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2.1	: Motor Nöron Hastalığı Sınıflaması.
Tablo 2.2	: Motor Nöron Bozuklukları.
Tablo 2.3	: Amiyotrofik Lateral Skleroz'un Genetik Nedenleri.
Tablo 2.4	: El-Escorial Kriterleri.
Tablo 3.1	: Tek Lif EMG Jitter Değerlerinin Limitleri
Tablo 4.1	: Sinir İleti İncelemeleri.
Tablo 4.2	: Kantitatif MÜP Analizi Sonuçları-1 (süre, amplitüt, faz, turn)
Tablo 4.3	: Kantitatif MÜP Analizi Sonuçları-2 (polifazi ve satellit).
Tablo 4.4.	: EDC Kası Tek Lif EMG Jitter Değerleri.
Tablo 4.6	: Frontal Kas Tek Lif EMG Jitter Değerleri.
Tablo 4.7	: EDC ve Frontal Kas Tek Lif Pik Sayıları.

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 4.1. a : Kantitatif MÜP Analizi Normal Süreli Büyük Amplitütlü MÜP
- Şekil 4.1. b : Kantitatif MÜP Analizi Uzun Süreli Büyük Amplitütlü MÜP
- Şekil 4.2.a : Kantitatif MÜP Analizi Polifazik MÜP
- Şekil 4.2.b : Kantitatif MÜP Analizi Satelitli MÜP
- Şekil 4.2.c : Kantitatif MÜP Analizi Politurn MÜP
- Şekil 4.3.a : Tek Lif EMG Normal Jitter Pik Sayısı Az
- Şekil 4.3.b : Tek Lif EMG Normal Jitter Pik Sayısı Az Süperimpoze
- Şekil 4.4.a : Tek Lif EMG Normal Jitter Pik Sayısı Çok
- Şekil 4.4.b : Tek Lif EMG Normal Jitter Pik Sayısı Çok Süperimpoze
- Şekil 4.5.a : Tek Lif EMG Yüksek Jitter Pik Sayısı Az
- Şekil 4.5.b : Tek Lif EMG Yüksek Jitter Pik Sayısı Az Süperimpoze
- Şekil 4.6.a : Tek Lif EMG Yüksek Jitter Pik Sayısı Çok
- Şekil 4.6.b : Tek Lif EMG Yüksek Jitter Pik Sayısı Çok Süperimpoze

KISALTMALAR LİSTESİ

Ach	: Asetil kolin
ADM	: Abduktor Digiti Minimi kası
AFF	: Alçak frekans filtresi
AH	: Abduktor Hallüsis kası
Ak	: Antikor
ALS	: Amiyotrofik Lateral Sklerozis
AMN	: Alt Motor Nöron
APB	: Abduktor pollicis brevis kası
ASU	: Ardışık Sinir Uyarımı
BKAP	: Birleşik kas aksiyon potansiyeli
BVVL	: Brown-Vialetto-Van Laere Sendromu
CJD	: Creutzfeld Jacop Hastalığı
DSAP	: Duysal sinir aksiyon potansiyeli
DTR	: Derin tendon refleksi
EDB	: Ekstensör digitorum brevis kası
EDC	: Ekstansör Digitorum Communis
EKG	: Elektrokardiografi
EMG	: Elektromiyografi
FALS	: Ailevi ALS
FTLD	: Fronto temporal Lob demansı
FP	: Fasikülasyon potansiyelleri
FUS	: Fused in sarcoma
HAM	: HTLV-1 ilişkili miyelopati

HIV	: Human Immunodeficiency Virus
Hz	: Hertz
IFCN	: Uluslararası Klinik Nörofizyoloji Federasyonu
IP	: İnterferans patterni
İPİ	: İnterpotansiyel İntervali
K-MÜPA	: Kantitatif Motor Ünite Potansiyel Analizi
kHz	: Kilohertz
LEMS	: Lambert Eaton Miyastenik Sendrom
LMN	: Lower Motor Neuron
M yanıt	: Motor yanıt
MCD	: Mean Consecutive Difference/ Ardışık Farkların Ortalaması
MG	: Miyastenia Gravis
Mm²	: Milimetrekaare
MMN	: Multifokal Motor Nöropati
MNH	: Motor Nöron Hastalığı
MRC	: Medical Research Council
ms	: Milisaniye,
mV	: Milivolt,
MSA	: Multisistem atrofi
MSD	: Mean Sorted Difference/ Sıralanmış Farkların Ortalaması
MÜP	: Motor Ünite Potansiyeli
MÜNE	: Motor unit sayısının tahmini
OD	: Otozomal dominant
OR	: Otozomal resesif
Q-MUPA	: Quantitative Motor Unit Potential Analysis
ÖBH	: Ön Boynuz Hastalığı

PBF	: Progresif Bulber Felç
PLS	: Primer lateral Skleroz
PMA	: Progresif musküler atrofi
PSP	:Progresif Supranükleer Palsi
PNP	: Polinöropati
RNA	: Ribonükleik asit
SFEMG	: Single Fiber EMG
S-TLEMg	: Uyarılmış TLEMg
SCA	: Spino Serebellar Ataksi
SD	: Standart Deviasyon,
SMA	: Spinal Muskuler Atrofi
SOD-1 geni	: Super Oksit Dismutaz geni
TAR	:Transactive response
TDP-4	:DNA binding protein kDa43
TLEMg	: Tek Lif Elektromiyografi
ÜMN	: Üst motor nöron
YFF	: Yüksek frekans filtresi
µs	: Mikrosaniye
µm	: Mikrometre

ÖZET

Tez tanıtımı: Bekdik Şirinocak P, Ön boynuz hastalıklarında süregelen denervasyon ve reinnervasyonun elektromiyografik olarak incelenmesi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Elektronörofizyoloji Programı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2020.

Giriş: Amiyotrofik lateral skleroz (ALS), üst ve alt motor nöronu birlikte tutan, progresif ve ölümcül, dejeneratif bir hastalıktır. Ön boynuz hastalıklarında, alt motor nöron dejenerasyonu sonucu gelişen denervasyon ve onu takip eden reinnervasyon, immatür sinir terminalleri ve yeni oluşmuş motor son plaklar nedeniyle nöromusküler bileşkede iletim aksamasına yol açar. Elektrodiagnostik inceleme, süregelen denervasyon ve reinnervasyon ile karakterize olan alt motor nöron tutulum bulgularını gösterir.

Amaç: Bu çalışmanın amacı motor nöron hastalıklarının en sık karşılaşılan formu olan ALS hastalığının tanısında kantitatif motor ünite potansiyel analizinin yanı sıra konsantrik iğne elektrot ile jitter ölçümü yapılarak nöromusküler bileşke iletim aksamasını göstermek ve süregelen reinnervasyon belirteci olarak lif yoğunluğun değerlendirilmesidir.

Yöntem: Bu çalışmaya Awaji kriterlerine göre kesin ALS tanısı almış olan 12 gönüllü hasta alındı. Çalışmaya katılanlara, sağ ekstansör digitorum komünis (EDC) kasından dekompozisyon yöntemi ile kantitatif Motor Ünite Potansiyeli Analizi (K-MÜPA) ve sağ EDC ile sol frontalis kaslarında istemli kası sırasında, konsantrik iğne elektrot kullanılarak Tek Lif Elektromiyografi (TLEMG) yapıldı.

Bulgular: Yaş aralığı 42-80 arasında olan 12 hastanın (4 kadın, 8 erkek) 11’inde K-MÜPA ile sağ EDC kasından toplam 449 MÜP değerlendirildi. Tüm hastaların MÜP süreleri tek tek değerlendirildiğinde hastaların tamamında MÜP sürelerinin ortalamaları normal sınırlardaydı. Sağ EDC kasından yapılan TLEMG’de 12 hastanın tümünde ortalama jitter değeri yüksekti. Frontal kasta hesaplanan ortalama jitter değerlerinin ortalaması da yüksekti. Lif yoğunluğu parametresinin konsantrik iğne elektrot ile eş değer sayılabilecek olan “pik sayısı” EDC kasında tüm hastalarda 4’ün üzerinde ve yüksekti. Frontal kasta ise %91,67’ sinde 4’ün üzerinde bulundu.

Sonuç: Nöromusküler kavşağı birincil olarak etkileyen miyasteni gravis gibi hastalıkların yanı sıra, TLEMG incelemesinde yüksek jitter saptanması, pik sayısı değerlerinin de artmış olduğu durumda inceleme altındaki kasın denervasyon – reinnervasyon sürecinden geçmekte olduğunu tanıtır. Böyle bir tespit ekstremit dışı kaslarda yapıldığında ALS tanısı için önem kazanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Amiyotrofik Lateral Sklerozis, Kantitatif Motor Ünite Potansiyel Analizi, Tek Lif EMG, Lif yoğunluğu.

ABSTRACT

Presentation of the study: Bekdik Şirinocak P, Electromyographic examination of ongoing denervation and reinnervation in anterior horn diseases, Istanbul University Institute of Health Sciences, Department of Neuroscience, Electroneurophysiology Program, Master Thesis, Istanbul, 2020.

Introduction: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a relentlessly progressive and fatal disease that is characterized with degeneration of both upper and lower motor neurons. Lower motor neuron degeneration leads to denervation of target muscle that can only be reinnervated by collateral sprouting. These sprouts and newly settled neuromuscular junctions are immature that may lead crippled neuromuscular junction transmission. So showing the presence of neuromuscular junction transmission defect in a muscle by single fiber EMG may herald the presence of ongoing denervation and reinnervation.

Objective: The aim of this study is to evaluate neuromuscular junction transmission defect and calculate peak number as an analogue to fiber density as a marker of reinnervation by using concentric needle electrode for the diagnosis of ALS.

Method: Twelve patients who were diagnosed with definitive ALS according to Awaji criteria were enrolled. Quantitative Motor Unit Potential Analysis (Q-MUPA) was done in right extensor digitorum communis (EDC) muscle, Single Fiber Electromyography (SFEMG) was done both in right EDC and left frontalis muscles during voluntary contraction. Concentric needle electrode was used for both recordings.

Results: In 11 of 12 patients (4 females, 8 males; aged between 42-80 years) Q-EMG of right EDC muscle was performed and overall 449 MUPs acquired and analyzed. Mean MUP duration of these MUPs were not diagnostically significant. However, the jitters calculated from EDC and frontalis muscles were high enough to prove the presence of neuromuscular junction transmission failure. Increased jitter was accompanied by high peak number that is a finding reflecting the presence of reinnervation.

Conclusion: As it is necessary to show the presence of ongoing denervation and reinnervation both in extremity and trunk muscles for the diagnosis of widespread anterior horn involvement in ALS, measuring the jitter and counting the peak number with concentric needle electrode by means of SFEMG would be a reasonable approach.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis, Quantitative Motor Unit Potential Analysis, Single Fiber EMG, Fiber density

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Motor nöron hastalığı, üst motor nöronu (ÜMN) ve/veya alt motor nöronu (AMN) etkileyen ve motor nöronun ölümü ile seyreden bir nörodejeneratif hastalıklar grubudur. Sadece AMN tutulumu, Spinal Musküler Atrofi, Poliomyelit, Kennedy sendromu, Progresif Spinal Musküler Atrofi ve malignitelerde bulunabilir. İzole ÜMN tutulumu ise Primer Lateral Sklerozis ve Herediter Spastik Parapleji'de görülmektedir. En sık görülen klasik motor nöron hastalığı (MNH) olan ALS, ise üst ve alt motor nöronların birlikte tutulumu ile seyreder (Andersen PM ve ark., 2005).

ALS'de tanı, öykü, klinik, nörofizyolojik değerlendirmeler ve diğer nedenlerin dışlanması ile mümkündür. ALS'nin erken tanısı amacıyla çeşitli tanı kriterleri ve algoritmalar oluşturulmuştur. ALS tanısında ilk 1969 yılında Lambert kriterleri elektrofizyolojik tanı yöntemi olarak kabul edilmiştir(Wilbourn AJ,1998). Takip eden yıllarda El-Escorial ve revize El Escorial-Airlie House kriteri ve en son olarak da erken tanıyı amaçlayan Awaji-Shima Konsensus kriterleri 2006 yılında kabul edilmiştir (Swash M, 2000; Wijesekera LC ve ark., 2009; de Carvalho M ve ark., 2008; Douglas CP ve ark., 2010).

“Revize El Escorial Tanı Kriteri” ve “Awaji Algoritmi”nin her ikisi de, AMN tutulumunun EMG delili olarak, aktif ve kronik denervasyonun varlığını gerektirdiğini söylemektedir. Revize El Escorial Tanı Kriterlerinde, AMN tutulumunun sadece elektrofizyolojik olarak gösterildiği durumda laboratuvar destekli kesin ALS tanı kategorisi kullanılmaktadır (de Carvalho M ve ark., 2008; Douglas CP ve ark., 2010). “Awaji-Shima Kriteri”nin farkı ise, klinik ve elektrofizyolojik bulguları, AMN dejenerasyonunu göstermede ve hastanın tanı kategorisini değerlendirmede, eş değerde kabul etmesidir. Öncelikle tek ekstremitede ALS tanısı için gerekli anormalliklerin, önceki gibi klinik ve nörofizyolojik çalışmaların beraberce etkilenmiş olmasıyla değil de; klinik veya nörofizyolojik çalışmalardan birinin anormal olmasıyla sağlanabileceğini önermiştir. Böylelikle kesin teşhisin erkene çekilmesi amaçlanmaktadır (de Carvalho M ve ark., 2008; de Carvalho M ve ark., 2009).

ALS'de, ÜMN tutulumunun saptanması klinik bulgulara dayanır. AMN tutulumunun saptanmasında ise, elektrofizyolojik çalışmaların önemi büyüktür.

ALS hastalığının tanısında alt motor nöron tutulumunun elektrofizyolojik olarak gösterilmesi sinir ileti incelemeleri ve iğne elektromiyografisi ile sağlanmakta ve çeşitli MUNE yöntemleri ile progresyon takip edilebilmektedir.

Motor nöronun ölümü ile denerve kalan kas lifleri, sağ kalan motor nöronların aksonundan gelişecek kollateral filizlenme ile reinerve olabilir. Süreç, denervasyon ve reinnervasyon şeklinde devam eder ve sağ kalım da bu sürece göre belirlenir. Kollateral filizlenme ile oluşan terminal akson filizleri ve yeni oluşan motor son plaklar immatürdür. Bu durum, nöromusküler kavşağın güvenlik faktörünü azaltır ve ALS'deki gibi, aktif, süregelen denervasyon-reinnervasyon süreci, sinir-kas iletimini değerlendiren testlerin de, bozulmasına neden olabilir.

Fasikülasyonlar, AMN'un herhangi bir bölgesinden kaynaklanabilirler; fakat ALS'de en fazla distal akson dalcıkları bölgesinden doğarlar. Normal kişilerde fasikülasyonların orijini, distal ya da proksimal olabilir. ALS'de distalden doğan bu fasikülasyonlar, kompleks ve instabildir (de Carvalho M ve ark., 2008). Terminal dalcıklarda disfonksiyon ile aktif denervasyon ortamının koşullarında ortaya çıkan "fibrilasyon ve pozitif keskin dalgalar" ise, denerve kas liflerinden kaynaklanırlar ve süregelen nöron kaybının bir belirticidirler. Bu itibarla, ALS'deki kompleks ve instabil olan fasikülasyonlara benzerler (de Carvalho M ve ark., 2008).

Tek lif EMG, temel olarak, kas lifi üzerinde aksiyon potansiyelinin oluşumu sırasında geçen sürenin istemli kasıyı sürdüren motor ünitenin bir çıkmasından diğerine gösterdiği değişkenliği ölçer. Tek lif potansiyellerinden biri tetikleyici olarak seçilir ve diğer potansiyelin (köle potansiyeli), motor ünitenin bir ateşlemesinden diğerine olan zamansal değişkenliği hesaplanır. Bu değişkenliğe "jitter" denilmektedir. Jitter, motor aksonun terminal dalı ile kas üzerinde aksiyon potansiyelinin kaydedildiği nokta arasındaki geçiş zamanındaki değişkenlik nedeniyle olur. Bu değişkenlik, motor akson terminal dallarından (reinnervasyon), nöromusküler kavşaktan (nöromusküler kavşak hastalıkları) ve kas membranının iletim özelliklerinden (miyopatiler) kaynaklanabilir. TLEMg'de "jitter" incelemesi ile nöromusküler iletimin instabilitesi ve diğer bir parametre olan "lif yoğunluğu" değerlendirmesi ile

kollateral filizlenme aracılı reinnervasyonun derecesi ölçülür. TLEMG'de, anormal artmış jitter, nöromusküler geçişte blok ve artmış lif yoğunluğu, erken reinnervasyon ve kollateral filizlenmenin yansımasıdır (Bouche P ve ark., 1999). Son yıllarda TLEMG elektrodunun birden fazla kez kullanılabilir olması ve maliyeti nedeniyle nöromusküler kavşak iletimi konsantrik iğne elektrot ile incelenmeye başlanmıştır (Ertaş M ve ark., 2000). Kayıt yüzey alanı görece daha geniş olan konsantrik iğne elektrot ile jitter ölçümü için alt frekans filtresinin yükseltilmesi ve en küçük kayıt yüzeyli konsantrik iğnenin tercih edilmesi gerekmektedir.

Bu çalışmada, Awaji kriterlerine göre ALS tanısı alan gönüllü hastalarda sağ ekstensor digitorum kommunis (EDC) kasında "K-MÜPA testi" ve sağ EDC kası ve sol frontalis kasında istemli hafif kası sırasında konsantrik iğne elektrot aracılı olarak "TLEMG testi" uygulanmıştır. Elde edilen MÜP'lerin nitelikleri, EDC ve Frontalis kasındaki jitter değerleri ve lif yoğunluğu incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Motor Nöron Hastalığı

2.1.1. Tanımı ve Tarihçe

Motor nöron hastalığı (MNH) ile ilgili terminolojik çalışmalar 1840 Aran Duchenne'e kadar uzanır. Duchenne klinik bulguları benzer bir seride ilk olarak progresif müsküler atrofi (PMA) terimini kullanmıştır (Duchenne de Boulogne GBA, 1849; Aran FA, 1850). Daha sonraki araştırmacılar MNH'nin alt tipleri olan, progresif bulber felç (PBF), primer lateral skleroz (PLS) ve Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) tablolarını tanımlamışlardır (Swash M ve ark.2000; Cruveilhier J., 1853; Charcot JM., 1865; Charcot JM., 1869; Spiller WG., 1904). Motor nöron hastalığı terimi ise ilk olarak 1869 yılında Lord Russell Brain tarafından kullanılmıştır (Brain WR., 1962).

Motor nöron hastalıkları tanımı itibariyle üst ve/veya alt motor nöronların etkilendiği ve iskelet kaslarında seçici fonksiyon kaybıyla giden nörodejeneratif karakterde geniş bir hastalık grubudur. Bunlardan amiyotrofik lateral skleroz (ALS) hem alt hem de üst motor nöronları tutan ve en sık görülen motor nöron hastalığıdır (Swash M ve ark. 2000; Donaghy M., 1999).

2.1.2. Sınıflandırılması

Motor nöron hastalıkları, tutulan motor nöron yapılarına, klinik sendroma, genetik özelliklerine, sporadik veya edinsel olmalarına, başlangıç yaşına, hastalığın ilerleme hızına ve primer tutulum alanına göre farklı şekillerde sınıflandırılabilir (Leigh PN ve ark., 1995; Swash, M. 2000; Daube JR., 2000; Leigh PN ve ark., 2003; Wijesekera, LC ve ark., 2009). Motor nöron hastalıkları saf alt motor nöron (AMN) tutulumundan, saf üst motor nöron (ÜMN) etkilenmesine kadar geniş bir spektrum çizer (Statland JM ve ark., 2015). (Tablo 2.1)

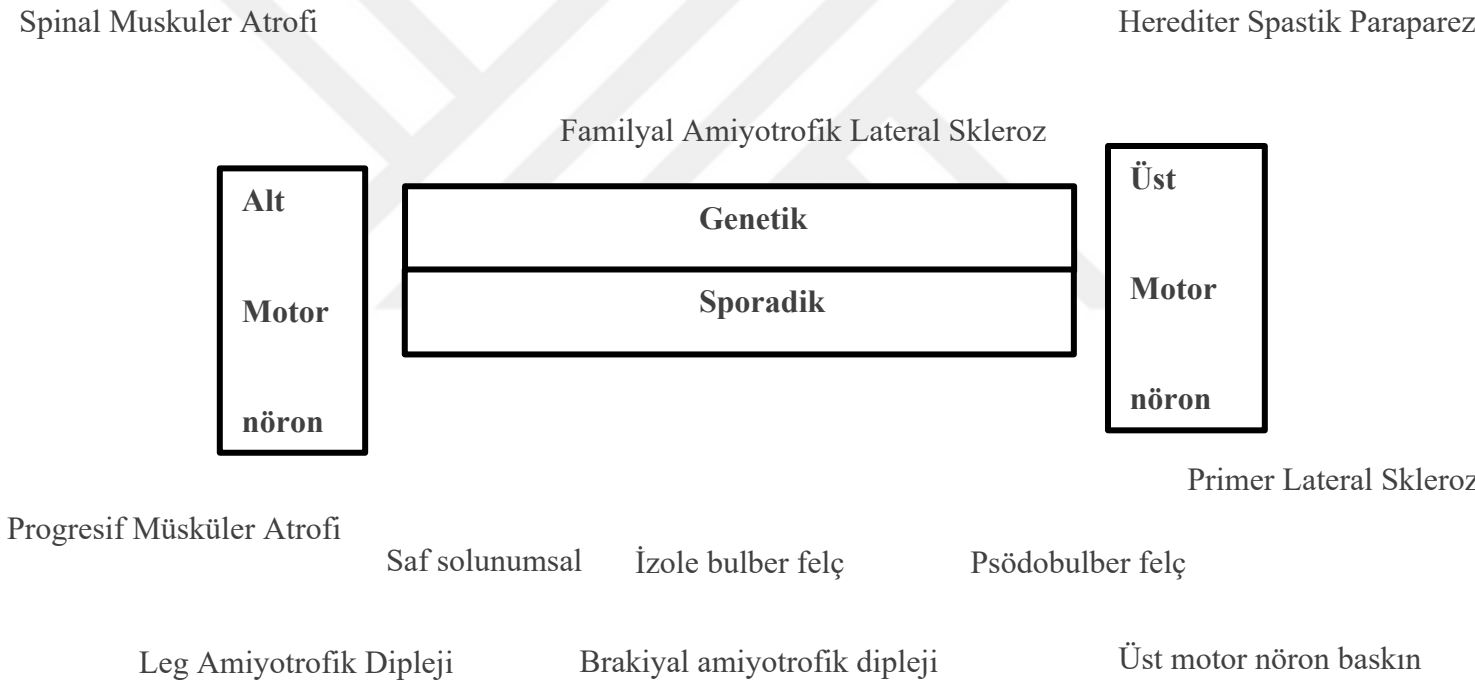
Çoğunlukla kullanılan sınıflandırma:

1-Alt ve üst motor nöron tutulumu ile seyreden,

2-Saf üst motor nöron tutulumu ile seyreden,

3-Saf alt motor nöron tutulumu ile seyreden hastalıklar şeklindedir (Donaghy M., 1999).

Tablo 2.1 Statland'a Göre Motor Nöron Hastalığı Sınıflaması (Statland JM ve ark., 2015)



Motor nöron bozuklukları, genetik, sporadik (idiyopatik) ve edinsel olarak da sınıflandırılabilir (Leigh, PN ve ark., 2003). (Tablo2.2)

Tablo 2.2 Motor Nöron Bozuklukları

I-Genetik Motor Nöron Hastalıkları

1-Familyal MNH (FALS)

-
- 2-Brown-Vialetto-Van Laere Sendromu (BVVL)
 - 3-Fazio-Londe Sendromu (İnfanıl Progresif Bulber Felç)
 - 4-Heksozaminidaz A eksikliği
 - 5-Herediter spastik parapleji (ALS-2, ALS-4 dahil birçok form)
 - 6-Spinal Müsküler Atrofi (SMA)
 - 7-X'e bağılı bulber ve spinal müsküler atrofi (Kennedy Hastalığı)
 - 8-Herediter motor ve duysal nöropati (öncelikli olarak motor formlar)
 - 9-Nadiren ön boynuz tutulumu ile birlikte olan multisistem bozukluklar (örneğin spino serebellar ataksi - SCA3)
 - 10-Allgrove sendromu
-

II-Sporadik (İdiyopatik) Motor Nöron Hastalıkları

- 1-Sporadik MNH (PBF, ekstremitte başlangıçlı klasik MNH/ALS ve PMA)
 - 2-PLS
 - 3-Distal sporadik fokal SMA (Hirayama sendromu)
 - 4-Güney Hindistan'da atipik jüvenil başlangıçlı MNH (MADRAS formu)
 - 5-MNH/ALS'nin Western Pasifik ve diğır benzer formları (Guam, Kii yarımadası, Yeni Gine)
 - 6-Guadeloupe (PSP & Demans & MNH/ALS) sendromu
 - 7-Frontotemporal demansın eşlik ettiğı ALS (MNH & Demans sendromu, MNH & Pick hastalığı)
 - 8-Multisistem atrofi (MSA)
 - 9-Progresif supranükleer felç
 - 10-Kortikobazal gangliyonik dejenerasyon
-

III-Edinsel Motor Nöron Hastalıkları

- 1-HTLV-1 ilişkili miyelopati (HAM)
-

-
- 2-HIV ilişkili MNH sendromu
 - 3-Creutzfeld Jacob hastalığı (CJD) (Amiyotrofik formlar)
 - 4-Multifokal motor nöronopati
 - 5-Akut poliomyelit
 - 6-Kurşun, civa intoksikasyonu
 - 7-Nörolatirizm (BOAA içeren Lathyrus sativa ile oluşur)
 - 8-Konzo (Toksik siyanojenik “cassova” sonucu)
 - 9-Radyasyon
 - 10-Postpolio progresif müsküler atrofi sendromu
 - 11-Otoimmün bozukluklar (Sjögren hastalığı gibi)
 - 12-Endokrinopati (Hipertiroidi, hiperparatiroidi, hipoglisemi)
-

2.2 Amiyotrofik Lateral Skleroz

2.2.1 Tanım ve Terminoloji

ALS beyin ve omurilikte bulunan motor nöronların dejenerasyonu ile seyreden ilerleyici ve ölümcül bir hastalıktır (Statland JM ve ark., 2015). Ön boynuz nöronlarının farklı spinal düzeylerdeki kaybı sonucu değişik klinik tablolar ortaya çıkar. Sürece üst motor nöron tutulumu eşlik etmektedir. ALS en sık görülen motor nöron hastalığıdır (Wijesekera, LC ve ark., 2009; Inghilleri M ve ark., 2011). Klinikte, alt motor nöron tutulumunu gösterenler kas atrofisi, güçsüzlük ve fasikülasyondur. Üst motor nöron bulguları ise artmış derin tendon refleksleri, Hoffman, Babinski pozitifliği ve klonus gibi patolojik reflekslerdir (Rowland LP ve ark., 2001). Genellikle duyu kusuru, sfinkter işlev bozukluğu olmaz ve kognitif fonksiyonlar etkilenmez (Swash M ve ark., 2000; Wijesekera, LC ve ark., 2009, Kiernan MC ve ark., 2011).

2.2.2 Tarihçe

ALS tanımını Fransız nörolog Jean-Martin Charcot yapmıştır (Goetz CG, 2000). Charcot binlerce hasta arasında güçsüzlük ve kas atrofisi olanlar üzerinde çalışmalar yapmıştır. Bu anlamda ilk büyük katkısını 1865 yılında

anatomo-klinik yöntemi kullanarak akut başlangıçlı güçsüzlükleri yavaş progresif olanlardan ayırmıştır. Patolojik anatomik yöntemler ile omuriliği inceleyerek lateral kordun sklerotik ve ön boynuzların atrofik olduğunu gözlemlemiştir. İlerleyen zamanlarda yaptığı çalışmalar ile 1874 yılında, 25 vakada göz bulguları ve mesane disfonksiyonu olmaksızın, ilerleyici asimetrik kas güçsüzlüğü, atrofi, hiperrefleksi ve Babinski pozitifliği ile ortaya çıkan bu klinik tabloyu, otopsi verilerine de dayanarak 1874 yılında amiyotrofik lateral skleroz olarak tanımlamıştır (Leigh PN ve ark., 2003; Goetz CG, 2000; Miller RG ve ark., 1999).

2.2.3 Epidemiyoloji

ALS insidansı 1990'larda Avrupa ve Kuzey Amerika'da 100.000'de 1.47-2.70 arasında bildirilmiştir. Ortalama 100.000'de 1.89'dur (Worms PM, 2001). Prevalans Kuzey Amerika'da Avrupa'dan daha yüksek olma eğiliminde olmakla beraber, 2.7-7.4/100.000 arasında değişmektedir (ortalama 100.000'de 5.2). 1991'den bu yana yayınlanan çalışmaların bir meta-analizinde prevalans 100.000'de 1.07-11.31 arasında bildirilmiştir (Amin Lari A ve ark., 2019). ALS gelişme riski 50-75 yaşları arasında zirve yapar ve sonra azalır. Yaşlara göre dağılıma bakıldığında, 70-79 yaş arası en yüksek prevalansa sahiptir (Amin Lari A ve ark., 2019; Van Es MA ve ark., 2017). Dünya çapındaki insidans da 0.42 ve 5.3/100.000 arasında değişmektedir (Amin Lari A ve ark., 2019). Mortalite 1990'lı yıllarda ortalama 100.000'de 1.91'dir (Worms PM, 2001). Hastalık erkeklerde kadınlardan 1.2-15 kat daha sıktır (Amin Lari A ve ark., 2019; Van Es MA ve ark., 2017). Beyaz ırkta siyahların iki katı sıklıkta görülmektedir (Amin Lari A ve ark., 2019). ALS geleneksel olarak sporadik ve ailevi olarak sınıflandırılmıştır. Olgularının %5-10'u Mendelyan kalıtım gösteren ailevi olgulardır (Abhinav K ve ark., 2007; Byrne S ve ark., 2011; Li TM ve ark., 1988). Ailevi ALS olgularının çoğu, otozomal dominant geçiş göstermektedir. Ailevi olgularda, sporadik olanlardan farklı olarak, kadın-erkek oranı eşittir ve hastalık daha erken yaşta başlar (Li TM ve ark., 1988). Klinik ve genetik bulguları heterojen olan ailesel ALS formları içinse 30'dan fazla sayıda farklı gen tanımlanmıştır (Swinnen B ve ark., 2014).

2.2.4 Etiyoloji ve Patogenez

ALS, temel olarak beyin sapı ve spinal kord ön boynuzunu ve lateral spinal kord boyunca kortikospinal yolağı oluşturan kortekste üst motor nöronları tutar (Bento-Abreu, A ve ark., 2010). ALS'deki nörodejenerasyonun altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. Birçok hücresel ve moleküler sürecin rol oynadığı aşikârdır. Bunların başlıcaları, mitokondriyal disfonksiyon, aksonal transport kusuru, toksik protein agregasyonu, bozulmuş protein yıkımı (proteazom ve/veya otofajiyi içeren), prion benzeri yayılma, eksitotoksisite, oksidatif stres, hipermetabolizma, inflamasyon, RNA (ribonükleik asit) metabolizması kusurları ve RNA toksisitesidir (Robberecht W ve ark., 2013; , Turner MR ve ark., 2013).

Frontotemporal lob demans (FTLD) kohortunda ALS ve FTLD birlikteliği, %5-10 iken, ALS kohortunda eşlik eden FTLD %15 oranında görülür. Klinik, genetik, nöropatolojik veri, ALS ve FTLD'nin yakın ilişkili olduğunu ve bunların bir nörodejeneratif hastalık spektrumunun iki farklı ucu olabileceği görüşünü desteklemektedir (Bento-Abreu, A ve ark., 2010). Sporadik ALS olgularının aileleri ile yapılan çalışmalarda nörodejeneratif hastalıklara neden olabilecek duyarlı genlerin toplumdan daha sık olduğu da gösterilmiştir (Kiernan MC ve ark., 2011).

Familiyal ALS ile ilişkili 30 gen tanımlanmıştır (Renton AE ve ark., 2014). Bunlar yol açtıkları patofizyolojik mekanizma temelinde üç grupta ele alınabilir: RNA biyolojisi, protein döngüsü ve aksonal transport yollarındaki eksikler (Robberecht W ve ark., 2013). Fakat ALS hastalarının çoğunluğunda aile öyküsü yoktur. Bu durum, hastalığın hem çevresel ve hem de genetik nedenlerden kaynaklandığını düşündürmektedir.

ALS ile gayretli fiziksel egzersiz arasında da bir bağıntı olduğu düşünülmüştür (Van Es MA ve ark., 2017). İtalyan ve Amerikan futbol oyuncularını arasında topluma göre ALS'nin daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir (Lehman EJ ve ark., 2012; Chio A ve ark., 2005). Bu tespit, ALS hastalarının kontrollere göre daha düşük vücut kitle indeksine sahip olmasının fiziksel aktivite ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür (Armon C, 2003).

Ağır metallere, kimyasal maddelere, pestisitlere maruziyetin arttığı meslek gruplarında ALS'ye yakalanma riskinin de arttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu toksik maddelerin nörodejeneratif süreci tetikleyebileceği öne sürülmüştür (Ingre C ve ark., 2015).

Birkaç viral enfeksiyon da (polio virüsü, HIV) motor nöron fonksiyon bozukluğuna neden olabilir (Van Es MA ve ark., 2017). Bu gözlem, ALS hastalarının kan, serum, kas ve beyin dokularında Herpesvirüs, Enterovirüs, Retrovirüs ekspresyonunda belirgin artış olması ile ortaya konmuştur (Berger M ve ark., 2000; Rosen DR ve ark., 1993; Steele AJ ve ark., 2005).

Sigara içmenin oksidatif stres, inflamasyon ve nörotoksiste üzerinden ALS gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (Wang W ve ark., 2015).

Beslenme şekli ile ilgili yapılan çalışmalarda glutamattan zengin gıdaların tüketilmesinin prognozu olumsuz yönde etkilediği, omega-3 yağ asitleri, vitamin-E ve liften zengin beslenmenin anti-inflamatuvar ve anti-oksidan etkileriyle koruyucu olduğu gözlenmiştir (Morozova N ve ark., 2008).

Ailevi ALS'de hastalarının %20-40'ında, 1993 yılında, 21. kromozomda bulunan Cu/Zn superoksit dismutaz geninde (SOD-1 geni) mutasyon olduğu gösterilmiştir (Donaghy M, 2002). Bu mutasyon, tüm ALS'lerin %1-4'ünde saptanmıştır (Chen S ve ark., 2013). SOD metalloenziminin insan genomunda 3 farklı izoformu kodlanmaktadır: sitoplazmik Cu/Zn SOD (SOD1), mitokondriyal Mn SOD (SOD2), ekstraselüller Cu/Zn SOD (SOD3). Her izoform ayrı bir genin ürünüdür, ayrı hücre içi lokalizasyonu vardır. Ancak üçü de aktivite göstermek için metallere ihtiyaç duyar (Fukai T ve ark., 2011). Bu gen, toksik olan superoksit anyon serbest radikallerinin, hidrojen peroksite dönüşümünü kataliz eder. Bu mutasyonun hastalığa yol açma mekanizması bilinmemekle birlikte; serbest radikallerin detoksifiye edilememesi ve hücre içinde birikmeleri sonucu ve protein yumaklarının oluşması ve böylelikle motor nöron hastalığına sebep olduğu düşünülmektedir (Donaghy M, 2002).

"Transactive response (TAR) DNA binding protein kDa 43 (TDP-43)" gen mutasyonu ailevi ALS olgularının %5'i kadarından sorumlu tutulmaktadır. RNA

bağlayıcı bir protein olan TDP-43'ün anormal agregasyonu, SOD1 ve Fused in sarcoma (FUS)'da mutasyon olan hastaların dışında tüm hastalarda gösterilmiştir (Van Es MA ve ark., 2017; Robberecht W ve ark., 2013; Hill SJ ve ark., 2016; Blokhuis AM ve ark., 2013). TDP-43 transkripsiyon, mRNA düzenlenmesi ve mRNA transportunda görev alır (Hill SJ ve ark., 2016). TDP-43 agregatları, transkripsiyon defisitlerine neden olabilecek bir nükleer fonksiyon kaybına yol açar. Ayrıca artan hidrofobiklik ve esansiyel hücresel bileşenlerin sekestrasyonu oksidatif üretim ve proteozom inhibisyonu yaparak toksik özellikler kazanabilir (Van Es MA ve ark., 2017). TDP-43 agregatları frontotemporal demans, Alzheimer, Pick, Huntington ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif diğer hastalıklarda da karşımıza çıkabilmektedir (Tablo- 2.2.1) (Warraich ST ve ark., 2010).

Glutamat eksitatör bir nörotransmitterdir ve presinaptik boşlukta sentezlenerek sinaptik boşluğa salınır. Sinaptik boşlukta artan glutamat, aksiyon potansiyelini oluşturmak üzere AMPA ve NMDA reseptörlerini uyarır. Glutamat reseptörlerinin aşırı uyarılması ya da uzamış reseptör aktivasyonu, hücre içine kalsiyum girişini artırarak eksitotoksositeye neden olur (Deng H-X ve ark., 1993; Borchelt DR ve ark., 1994). Nöronların kalsiyum bağlayıcı proteinleri daha az eksprese etmesi yüzünden tamponlama kapasiteleri de düşüktür (Bento-Abreu, A ve ark., 2010). Sonuçta hücre içinde ve sinaptik boşlukta artan kalsiyum, mitokondride depolarizasyona, enerji üretim defektine ve toksik oksijen radikallerinin oluşumuna, yanı sıra glutamatın astrositlere geri alımının inhibisyonuna neden olur. Böylelikle motor nöronal dejenerasyonu başlatan metabolik süreç uyarılır (Bento-Abreu, A ve ark., 2010).

Mutant molekül	Gen lokusu	Kalıtsal	Predominant fenotip					Tahmini % of	Refs
			ALS	ALS FTLD	±	PLS	PMA	FTLD	
Enzim									
Süperoksit dismutaz 1 (SOD1)	21q22.1	Dominant*	+	Nadir		+		20%	231
RNA-bağlayıcı ve/veya işlemci protein disfonksiyonu									
TAR DNA-bağlayıcı protein 43 (TDP43)	1p36.2	Dominant	+	+			Nadir	1–5%	49,50
FUS	16p11.2	Dominant	+‡	+			Nadir	1–5%	84,87
TATA-bağlayıcı protein ilişkili faktör 15 (TAF15)	17q11.1– q11.2	Bilinmiyor	+					Bilinmiyor	98
Ewing sarkom kesme nokta bölgesi 1 (EWSR1)	Bilinmiyor	Bilinmiyor	+					Bilinmiyor	99
Anjiojenin (ANG)	14q11.2	Dominant	+	+				<1%	232
Senataksin (SETX)	9q34	Dominant	(+)§					Bilinmiyor	233
Tekrarlayan genişleme									
Kromozom 9 açık okuma çerçevesi 72 (C9ORF72)	9p21.3– p13.3	Dominant	+	+			+	40–50%	107,108
Ataksin 2 (ATXN2)	12q24	Dominant	+			+		<1%	68
Proteostatik proteinler									
Ubiquilin 2 (UBQLN2)	Xp11	Dominant		+				<1%	24
Optinörin (OPTN)	10p15–p14	Dominant	+	+				<1%	35
Sequestosome (SQSTM1)	5q35	Dominant	+	+			+	Bilinmiyor	29
Valosin-içeren protein (VCP)	9p13	Dominant	+	+			+	<1%	30
Çoklu vezikül yüklü vücut proteini 2b (CHMP2B)	3p11	Dominant	+	+			+	Bilinmiyor	34
Fosofotidilinositol 3,5-bisfosfat 5-fosfataz (encoded by <i>FIG4</i>)	6q21	Dominant	+		+			Bilinmiyor	36
Eksitotoksisite									
D-amino-asit oksidaz (DAO)	12q24	Dominant	+					<1%	146
Hücre iskeleti/hücre transport defisiti									
Vezikül-iliskili membran protein-iliskili protein B ve C (VAPB)	20q13.3	Dominant	+		+	+		<1%	184
Periferin	12q13.12	Sporadik	+					Bilinmiyor	176
Dynactin 1 (DCTN1)	2p13	Dominant	+					Bilinmiyor	180
Nörofilament ağırlıklı zincir (NFH)	22q12.2	Dominant?	+					Bilinmiyor	177
Profilin 1 (PFN1)	17p13.2	Dominant	+					Bilinmiyor	181
Belirsiz									
Spataksin	15q21.1	Resesif	+‡					Bilinmiyor	234
Alsin	2q33.2	Resesif	+‡		+			<1%	185,235
Kimlik bekleyen	18q21	Dominant	+					Bilinmiyor	236
Kimlik bekleyen	20ptel–p13	Dominant	+					Bilinmiyor	237
Kimlik bekleyen	15q15.1– q21.1	Resesif	+					Bilinmiyor	238

Tablo2.3. Amiyotrofik Lateral Skleroz'un genetik nedenleri – Robberecht W. ve Philips T.'den değiştirilerek alınmıştır (2013), (Robberecht W ve ark., 2013)

ALS, amiyotrofik lateral skleroz; FALS, ailevi ALS; FTLD, frontotemporal lob dejenerasyonu; NA, not applicable; PLS, primer lateral skleroz; PMA, progresif müsküler atrofi. *İskandinav toplumunda D90A için resesif. ‡Olası juvenil başlangıç. §Fenotipi ALS'den daha çok Silver sendromu'na benzeyen tip. ||Japon toplumunda resesif olabilir.

2.2.5. Klinik Bulgular

ALS haftalar ve aylar içinde ilerleyici motor defisit ile karakterize ölümcül bir nörodejeneratif hastalıktır. Ortalama yaşam süresi 20-48 aydır. Hastalar bulber disfonksiyon ve solunum yetmezliği ile kaybedilir (Bento-Abreu, A ve ark., 2010; Deng H-X ve ark., 1993). Belirti ve bulgular herhangi bir bölgeden başlayabilmektedir. Fokal başlangıç gösteren hastalarda bulgular diğer vücut bölgelerine kontralateral (karşı tarafa geçiş) veya rostrokaudal (üst ya da alt segmentlere geçiş) yayılabilir (Van Es MA ve ark., 2017). Bununla birlikte Onuf çekirdeği ve oküler motor çekirdeklerin etkilenimi olmadığından sfinkter kontrolü ve göz hareketleri genelde korunmaktadır (Van Es MA ve ark., 2017). Nörolojik muayenede bedenin farklı bölgelerinde, beyin sapında ve omurilikte (tek veya çoklu seviyede) değişik şiddetlerde üst ve alt motor nöron tutulumunun bulguları saptanır (Tablo-2.2.2).

Motor nöron hastalıklarında tespit edilen klinik durum dört başlık altında incelenir

- 1) Klasik ALS: Ekstremit (spinal) başlangıçlı; ekstremitelerde üst ve alt motor nöron bulguları ile seyreden formdur, %70 sıklıkta görülür.
- 2) Bulber başlangıçlı olan form konuşma ve yutma bozukluğu ile başlar, sonrasında ekstremit tutulumu eklenir, %25 sıklıktadır.
- 3) Primer lateral skleroz: saf üst motor nöron tutulumu ile seyreder.

4) Progresif müsküler atrofi: saf alt motor tutulumu ile seyreder (Kiernan MC ve ark., 2011).

1) Klasik ALS

Alt ve üst ekstremitelerde farklı şiddette, asimetrik, distal ve/veya proksimal tutulum saptanır. Alt motor nöron bulgusu olan fokal zaaf ve atrofi ile başlar. Fasikülasyon ve/veya kramplar, kas güçsüzlüğü ve atrofiye eşlik edebilir. Zamanla st motor nöron bulguları olan spastisite, derin tendon reflekslerinde artış, patolojik refleksler, bulber ve solunumsal semptomlar klinik tabloya eklenir. İleri dönemlerde fleksr spazmlar gözlenebilir. Sfinkter kusuru, bakış parezisi, kognitif tutulum, duysal ve otonomik belirtiler genellikle görülmez (Swash M ve ark., 2000, Wijesekera, LC ve ark., 2009, Kiernan MC ve ark., 2011).

2) Bulber Başlangıçlı ALS

Bu hastalarda ilk belirti dizartrik konuşmadır. Zamanla sıvı veya katı gıdalara karşı disfaji eklenir. Ekstremit semptomları çoğunlukla eř zamanlı olarak başlar. Yutma disfonksiyonu sebebiyle birçok hastada siyalore vardır. Nörolojik muayenede; çene ve grme refleksinde artış, üst motor nöron tipi yüzün alt yarısını tutan fasyal güçsüzlük, dilde fasikülasyon ve atrofi bulunabilir (Wijesekera, LC ve ark., 2009; Talbot K ve ark., 2002).

3) Primer Lateral Skleroz

İzole MN tutulumu ile karakterizedir. Ancak, st motor nöron tipi tutulum ile başlayan ALS hastalarından PLS'yi ayırt etmek ve PLS tanısı koyabilmek için geçmesi gereken süre farklı araştırmacılar tarafından 3 ile 5 yıl arasında ne sürülmüştür (Pringle C ve ark.,1992; Singer MA ve ark., 2007; Mitsumoto H ve ark., 2015). Genellikle bulguların MN'ye sınırlı kalması için geçmesi gereken süre 4 yıl olarak belirtilmektedir (Tartaglia MC ve ark., 2007). PLS'de çoğunlukla belirtiler bacaklardan başlar ve görece simetrik bir şekilde kollara ve bulber kaslara yayılır (Tartaglia MC ve ark., 2007). Sağkalım süresi diğer formlara göre oldukça iyidir.

4) Progresif Müsküler Atrofi

Yalnızca AMN bulgularının olduğu formdur (Duffy JR ve ark., 2007; Kim W-K ve ark., 2009). Daha çok ekstremitelerden olmak üzere herhangi bir vücut bölgesinden başlayabilir. Erkeklerde sıklığı kadınlara göre daha fazladır (Visser J ve ark., 2007). Hastaların %20-30 kadarı 18 ay içinde ÜMN bulguları geliştirebilir ve bunların da yarısı ilk bir yıl içinde olur. (Kim W-K ve ark., 2009; Visser J ve ark., 2007). PMA'da prognozu belirleyen değişken, tutulan segmentlerin düzeyi ve sayısıdır.

Sadece üst ekstremiteye sınırlı kalan formuna; sallanan kol (flail arm) sendromu, fıçındaki adam sendromu (man in the barrel), brakial amyotrofik dipleji, Vulpian-Bernhart sendromu gibi değişik isimler verilmiştir (Katz JS ve ark., 1999). Üst ekstremitelerde simetrik AMN tutulumu, alt ekstremitelerde ÜMN tutulumu gözlenir. Yavaş seyirlidir ve erkek cinsiyette daha sıktır.

Alt ekstremitelere sınırlı tutulum gösteren formu ise sallanan bacak sendromu, psödoparalit form ya da Marie-Patrilios sendromu olarak isimlendirilir. Yavaş seyirlidir. ALS'den daha iyi prognozludur (de Carvalho M, ve ark., 1996).

2.2.6. Tanı ve Tanı Kriterleri

ALS tanısı koyabilecek özgül bir tanı yöntemi olmadığından tanı; klinik, laboratuvar, elektrofizyolojik, nörogörüntüleme ve nöropatolojik verilerin birlikte değerlendirilmesi esastır (Chad DA, 2002; Li TM ve ark., 1991; Rocha JA ve ark., 2005).

İlk kez 1957'de Edward Lambert ALS tanısına yönelik, elektromiyografi kriterlerinden oluşan bir rehber yayınlamıştır (Statland ve ark., 2015). Bu kriterler:

- 1- Normal duysal sinir ileti çalışmaları,

- 2- Motor sinir ileti çalışmalarında; görece etkilenmemiş olan kastan normal ileti çalışmaları, ciddi etkilenmiş olan kastan yapılan kayıtlamalarda ise ileti hızının yaşa göre olması gereken normal değerin %70'inden daha az olmaması,
- 3- Üst ve alt ekstremitte kaslarında ya da ekstremitte kasları ve kranyal kaslarda fibrilasyon ve fasikülasyon potansiyellerinin varlığı,
- 4- Motor ünite potansiyellerinin sayısında azalma, amplitüt ve sürelerinde uzama (Statland JM ve ark., 2015)

Dünya Motor Nöron Hastalıkları Nöroloji Federasyonu 1990 yılında İspanya'nın El Escorial şehrinde toplanarak "ALS Klinik Sınırları" ve "El Escorial Kriterleri"ni yayınlamıştır. (tablo-2.2.2) (Brooks BR ve ark., 1994)

ALS tanısı için gerekli olanlar:

- A:1 Klinik, elektrofizyolojik veya histopatolojik olarak alt motor nöron tutulumunun kanıtlanması
A:2 Klinik muayene ile üst motor nöron tutulumunun kanıtlanması
A:3 Öykü veya muayene ile belirti ve bulguların bir vücut bölgesi içinde ya da diğer bölgelere ilerleyici özellikte yayılması

Olmaması gerekenler:

- B:1 Alt motor nöron ve/veya üst motor nöron tutulumunu açıklayabilecek başka bir hastalığı telkin eden elektrofizyolojik ve histopatolojik verilerin varlığı
B:2 Mevcut klinik ve elektrofizyolojik bulguları izah edebilecek verilerin görüntüleme yöntemleriyle saptanması
-

Tablo 2.4. El-Escorial Kriterleri

Tanıda duyarlılığın artırılmasına ihtiyaç duyulduğundan komite 1998'de ABD'nin Virginia eyaletinde, Airlie konferans merkezinde toplanmış, El Escorial kriterleri gözden geçirilerek yeni kriterler 1999'da yayınlanmıştır (Statland ve ark., 2015). Bu kriterlere göre vücut kranyal, servikal, torakal ve lumbosakral

olarak 4 bölgeye ayrılmıştır. Bu bölgelerinin kaçının tutulduğuna göre hastalığın yaygınlığı ve tanının kesinliği belirlenmektedir.

- Torasik ve kraniyal bölgede en az 1 kasta,
- Lumbosakral ve servikal bölgede farklı spinal kök ve periferik sinir innervasyonlu en az 2 kasta,

Akut ve kronik denervasyon bulgularının varlığı, AMN dejenerasyonunun kanıtı olarak kabul edildi (Swash M, 2000; de Carvalho M ve ark., 2008).

Bu ilkeler çerçevesinde;

Gözden geçirilmiş El Escorial(R-EEC) tanı kriterleri (Brooks,2000) (Brooks BR ve ark., 2000)

Klinik kesin ALS

Üç bölgeyi içeren üst ve alt motor nöron bulguları

Klinik Olası ALS

İki bölgede bulunan üst ve alt motor nöron bulgularıyla birlikte bazı alt motor nöron tutulumu bulgularının daha üstünde yer alan üst motor nöron tutulumu bulguları

Klinik Olası ALS-Laboratuvar destekli

Bir ya da daha çok bölgede üst motor nöron tutulumu bulgusu ve EMG'de en az iki bölgede alt motor nöron bulgusu ile birlikte nörogörüntüleme yöntemleri ile diğer olası tanıların dışlanması

Klinik Mümkün ALS

1-Bir bölgede üst ve alt motor nöron bulgularının birlikte gözlenmesi,

2-İki ya da daha çok bölgede üst motor nöron bulgularının gözlenmesi

3-İki bölgede üst ve alt motor nöron bulgularının, alt motor nöron bulgularının üst motor nöron bulgularının üstünde yer almaksızın olması ve nörogörüntüleme yöntemleri ile diğer tanıların dışlanması

Uluslararası Klinik Nörofizyoloji Federasyonunun (IFCN) sponsorluğunda 2006 yılında Japonya'nın Awaji adasında elektrofizyolojinin, ALS erken tanısına katkısı tartışılarak ve El Escorial kriterlerinde iki önemli konuda değişiklik yapılmıştır. İlk olarak, EMG'deki denervasyon belirtileri alt motor nöron tutulumunun klinik belirtilerine eşdeğer olarak kabul edildi ve "laboratuvar destekli muhtemel ALS" nin yerine sadece "olası ALS" kullanılması önerildi. İkinci olarak, kronik nörojenik motor ünite potansiyelleri olan kaslarda ALS'ye uyan bir klinik bağlamda fasikülasyon potansiyellerinin, fibrilasyon potansiyeli ve pozitif keskin dalgaların yokluğunda bile aktif denervasyonun bir işareti olarak sayılması kabul edildi. Böylelikle Awaji kriterleri, özellikle bulber başlangıçlı hastalar için kesin tanıyı daha erken koydurtarak tanı duyarlılığında artış sağlamıştır (Statland JM ve ark., 2015).

Awaji- Shima tanı kriterleri (Carvalho, 2008)(de Carvalho M ve ark., 2008)

Klinik kesin ALS

Bulber bölge ve iki ya da daha fazla spinal bölgede klinik ve elektrofizyolojik üst ve alt motor nöron bulguları veya

Üç spinal bölgede klinik ve elektrofizyolojik üst ve alt motor nöron bulguları

Klinik olası ALS

İki ya da daha fazla spinal bölgede bölgede klinik ve elektrofizyolojik üst ve alt motor nöron bulgularıyla birlikte en azından bazı üst motor nöron tutulumu bulgularının alt motor nöron tutulumu bulgularının daha üstünde yer alması

Klinik mümkün ALS

Bir spinal bölgede klinik veya elektrofizyolojik üst ve alt motor nöron bulgularının birlikte olması ya da

İki ya da daha çok spinal bölgede üst motor nöron bulgularının olması

Alt motor nöron bulgularının üst motor nöron bulgularının üstünde yer alması ve ALS'yi taklit eden hastalıkların nörogörüntüleme ve diğer laboratuvar yöntemleri ile dışlanması

ALS'de elektrofizyolojik incelemeler, alt motor nöronun ölümü ve sağlam kalan alt motor nöronların aksonlarından kollateral filizlenme ile reinnervasyonun sağlanması sürecini ortaya koyar. Elektrofizyolojik incelemeler, Airlie house kriterlerine göre, konvansiyonel ve kantitatif EMG çalışmaları olarak değerlendirilebilir. Konvansiyonel EMG çalışmalar içinde sinir iletim çalışmaları, iğne EMG çalışmaları ve F-yanıtı yer alır. Kantitatif EMG çalışmaları arasında da, tek lif EMG, dönüş/genlik analizi, kantitatif motor ünite potansiyeli analizi, makro EMG, motor ünite sayısı tahmini olarak sayılabilir (Brooks BR ve ark., 2000).

2.3. Elektrofizyolojik İnceleme Yöntemleri

2.3.1. Sinir İletim Çalışmaları

Sinir iletim çalışmaları, ALS'yi taklit eden ve ALS ile karışan diğer periferik sinir, kas-sinir kavşağı ve kas hastalıklarını tanımak ve dışlamak için yapılmaktadır. Sinir iletimleri, ALS'de çoğunlukla normal ya da normale yakındır (Brooks BR ve ark., 2000).

ALS'nin ön boynuz at motor nöronlarını etkilenmesine bağlı olarak, duysal iletim çalışmalarının normal bulunması beklenir. Ancak son yapılan çalışmalarda, %17 sıklıkta, duysal iletimlerde minimal bir bozukluk gösterilmiştir (Pugdahl K ve ark., 2008). Ciddi atrofi olan bir kasta, duyu sinir aksiyon potansiyelinin normal olması, motor nöropati/ nöronopatilerin (ön boynuz tutuluşu) ayırıcı özelliğidir. Duysal iletim çalışmaları değerlendirilirken, yaşa

bağlı değişiklikler, tuzar nöropatileri gibi eşlikçi diğer patolojiler göz önünde tutulmalıdır (Chad DA, 2002).

Motor sinir iletim çalışmalarında amplitüt düşüklüğü dışında birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) genellikle normaldir. Fakat hastalığın ilerleyen dönemlerinde hızlı ileten büyük çaplı aksonların kaybına bağlı olarak, distal latans üst sınırın %30' undan fazla olmamak üzere uzayabilir ve motor iletim hızları ise normalin %70 inden daha fazla olmamak üzere yavaşlayabilir (Brooks BR ve ark., 2000; Eisen A ve ark., 2001).

ALS'nin iletim blokları ile seyreden ve tedavi edilebilir bir hastalık olan multifokal motor nöropatiden (MMN) ayırımında motor sinir iletim çalışmaları önemli yer tutar (Eisen A ve ark., 2001). İletim bloğu diyebilmek için bir sinirin proksimal uyarımı ile elde edilen BKAP amplitüdünün, distal uyarımı ile elde edilen BKAP amplitüdünün %50'sinden daha düşük olması gerekir (de Carvalho M ve ark., 2001).

ALS tanısında rutin ileti çalışmalarında kullanılan bir diğer yöntem de F-yanıtıdır. Daha önce yapılan çalışmalarda kas kuvveti ile F-yanıt persitans kaybının, F-latansının uzamasından daha belirgin bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (de Carvalho M ve ark., 2000). Ayrıca F dalgası amplitüdü de artmıştır. Bu durumun ÜMN hasarından daha çok periferik reinnervasyonla ilişkili olduğu söylenmektedir (de Carvalho M ve ark., 2002). ALS'de F dalgası frekansının en önemli belirleyicisi kalan fonksiyonel AMN sayısıdır. de Carvalho ve arkadaşlarının ALS'de F yanıtları ile ilgili çalışmada F dalga frekansında artış saptanmıştır (de Carvalho M ve ark., 2002). Bu durum ÜMN lezyonu olan ekstremitelerdeki zayıf kaslarda daha fazla ön boynuz hücrelerini yansıtmaktadır. ALS'de F- dalga frekansında bir dizi fizyolojik faktör rol oynamaktadır. Sağlıklı motor ünitelerde F-dalgasına yanıt veren motor nöronların belirli alt grubu içermediğini göz önünde bulundurulmalıdır.

2.3.2. İğne Elektromiyografi Çalışmaları

İğne elektromiyografisinde, değerlendirilen ekstremitte kaslarında tek yanlı farklı kök ve sinirden innerve olan iki distal ve iki proksimal kasta, gövde ve kranyal alanlarda ise, bir kas değerlendirmesi yeterli kabul edilmektedir (Swash, M, 2000). Elektromiyografi incelemesinde kas liflerinin biyoelektriksel aktivitesi, kasın içine yerleştirilen bir iğne elektrot yardımıyla kaydedilir ve söz konusu kasın istirahat hali, hafif ve tam kasısı sırasında değerlendirilir (Lyn Weiss JKS ve ark, 2004). İğne elektromiyografisinin üstünlüğü, AMN tutulumunun klinik belirtileri henüz ortaya çıkmamışken süregelen denervasyon ve reinnervasyon varlığı hakkında bilgi verici olmasıdır (Daube JR, 2000). ALS tanısı için, gözden geçirilmiş El Escorial kriterlerine göre, kronik denervasyon bulgularının beyinsapı, servikal, torasik ve lumbosakral bölgelerden en az ikisinde gösterilmesi gerekmektedir (Brooks BR ve ark., 2000). Aktif denervasyon bulguları, fibrilasyon potansiyelleri ve pozitif keskin dalgalarıdır. Kronik denervasyon-reinnervasyon bulguları ise, yüksek amplitütlü, uzun süreli polifazik MÜP'leri, ateşlenme hızının 10 Hz'den büyük olduğu seyrelmiş interferans paterni ve stabil olmayan MÜP'lerdir (Brooks BR ve ark., 2000). Awaji-Shima kriterlerine göre, nörojenik motor ünite değişiklikleri gösteren kasta anormal kompleks fasikülasyon potansiyellerinin varlığı da, aktif ve süregelen denervasyon bulgusu olarak kabul edilmektedir (de Carvalho M ve ark., 2008).

2.3.2.1. Fibrilasyon Potansiyelleri ve Pozitif Keskin Dalgalar

Fibrilasyon potansiyelleri ve pozitif keskin dalgalar, aktif denervasyonun elektrofizyolojik göstergeleridir ve innervasyonunu kaybetmiş kasta ortaya çıkarlar. Bu potansiyeller, tek kas lifi aksiyon potansiyelleridir ve kas lifi membranındaki artmış eksitabilite nedeniyle kendiliğinden ateşlenirler (Shapiro BE, 2005; Aminoff MJ, 2005). Şekillerini kayıt iğnesi ile kas lifi üzerinde seyahat etmekte olan aksiyon potansiyelinin uzamsal ilişkisi belirlemektedir (Dumitru, D ve ark., 2002). Hastalık sürecinin seyir hızına göre denervasyon potansiyellerinin yoğunluğu değişir, şöyle ki: hızlı seyirli modellerde denervasyon aktivitesi galip iken, yavaş seyirli olanlarda denervasyon daha geri planda fakat MÜP değişiklikleri baskın izlenir.

2.3.2.2. Fasikülasyon potansiyelleri

Fasikülasyon potansiyeli (FP), bir motor üniteyi ait alt motornöron ve/veya onun aksonu ile dallarının spontan depolarizasyonu sonucu, o motor üniteye ait kas liflerinin tamamında ya da bir kısmında oluşur, düzensiz ateşlenir (Denny-Brown D ve ark., 1938). Dejeneratif motor nöron hastalıkları bağlamında alt motor nöron tutulumunun önemli bir elektrofizyolojik belirticidir. Ancak, AMN tutulumu olan hastalıklarda görülebildiği gibi benign fasikülasyon sendromunda, sağlıklı bireylerde ve egzersiz, yorgunluk, elektrolit imbalansı gibi durumlarda da saptanabilir. (Walker FO ve ark., 1990). Sağlıklı bireylerde ve nörojenik durumlarda gözlenen FP'in morfoloji ve ateşleme frekansındaki farklılık nedeniyle "malign" ve "benign" fasikülasyon kavramı ortaya atılmıştır (Rojaborg W ve ark., 1965). Benign fasikülasyonların morfolojisi basit olup, stabildir. Malign fasikülasyonların ise kompleks bir morfolojisi vardır ve instabildirler (bir ateşlenmeden diğerine şekil değiştirirler) (de Carvalho M ve ark., 2008; Brooks BR ve ark., 2000; de Carvalho M ve ark., 1998; Stålberg E ve ark., 1995). Bununla birlikte, kimi benign fasikülasyon sendromlu hastalarda ALS'ye benzer oranda kompleks ve instabil fasikülasyonların görülebileceği vurgulanmış (Stålberg E ve ark., 1995), ancak Carvalho ekibinin yaptığı bir çalışmada kompleks ve instabil FP'in ALS'de daha sık görüldüğü gösterilmiştir (de Carvalho M ve ark., 2013).

2.3.2.3 Kompleks Repetitif Deşarjlar

Kompleks repetitif deşarjlar, kronik denervasyonda gözlenen, spontan ve düzenli ateşlenen, ani başlayıp sonlanan, birbirleriyle zamansal kilitli olan çok bileşenli potansiyellerdir. ALS'ye spesifik değildir ve ALS hastalarında sağ kalım uzun olmadığında pek de sık görülmez. Ancak, PMA gibi kronik formlarda daha yaygın gözlenmektedir. ALS'de motor ünitelerin ikili veya çoklu deşarjları görülebilir Bu durum, sinir terminallerindeki irritabiliteyi düşündürür (Leigh PN ve ark., 1995; Bouche P ve ark., 1999).

2.3.2.4. Rekrütman paterni

Rekrütman, bir kasın kasılma gücünü arttırdıkça motor ünitelerin sırayla katılması anlamına gelir (Lyn Weiss JKS ve ark., 2004). 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. Ateşleme frekansının ateşleyen değişik motor ünite sayısına oranı 5:1'dir (Shapiro BE, 2005). Yeni katılan motor ünite de başlangıçta 5 Hz frekansında ateşler (Lyn Weiss JKS ve ark., 2004). 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. Bu pattern "5'ler kuralı" olarak bilinir. ALS'de gözlenen temel EMG bulgularından birisi, ön boynuz motor nöron kaybından dolayı kasiya daha az sayıda motor ünitenin katılması, böylelikle kasiya katılımda boşluklar oluşması ve ateşlenmekte olan motor ünitelerin de çakma frekanslarını çok yükseltmeleridir.

2.3.2.5. MÜP Özellikleri

Bir motor üniteyi oluşturan alt birimler, bir ön boynuz hücresi, onun aksonu ve bu aksonun hareket emrini götürdüğü kas lifleridir. Motor ünite potansiyeli, motor ünitenin biyoelektriksel faaliyetini gösterir (Dumitru, D ve ark., 2002; Baslo MB, 2003).

Motor ünite potansiyelinin temel çizgiden ayrıldığı ilk nokta ile yeniden temel çizgiye döndüğü nokta arasında geçen süre MÜP süresi olarak adlandırılır. Sağlıklı kasta 5-15 ms arasındadır (Dumitru, D ve ark., 2002; Baslo MB, 2003). MÜP amplitüdü, maksimum negatif ve maksimum pozitif pik noktaları arasındaki salınımın genliğidir ve sağlıklı kasta 50 μ V –2 mV arasındadır (Stålberg E ve ark., 1995; Stalberg, E ve ark., 1989; Stålberg E ve ark., 1996). Ancak MÜP süresi ve MÜP amplitüdü kaydedeci elektrot,

amplifikatör ayarları ile kayıt yapılan kasın öz niteliklerine göre de değişmektedir (Stålberg E ve ark., 1996).

MÜP'nin, temel çizgiyi kesip de polarite değiştirmesi ile oluşan her bir kısım faz olarak adlandırılır. Faz sayısı, motor ünite potansiyelinin temel çizgiyi kestiği nokta sayısına 1 eklenerek hesaplanır. Sağlıklı bir kasta MÜP'nin faz sayısı 4 ve altındadır. Faz sayısı iğnenin konumuna ve kas liflerinin oryantasyonuna göre değişiklik göstermektedir (Dumitru, D ve ark., 2002; Stålberg E ve ark., 1995; Baslo MB, 2003; Stålberg E ve ark., 1996). "Turn (dönüş)" sayısı ise motor ünite potansiyelinin, temel çizginin bir tarafında kalan polarite değişikliklerinin sayısıdır. Bir MÜP, 5'den fazla dönüş içeriyorsa şeklinin kompleks olduğu kabul edilir (Stålberg E ve ark., 1995; Stalberg, E ve ark., 1989; Stålberg E ve ark., 1996).

Miyopati gibi kas lifi kaybı ile giden, kas lifleri arasında artmış çap farkının bulunduğu süreçlerde MÜP süresi kısalırken; kollateral filizlenme ile reinnervasyonun sahne aldığı kronik nörojen süreçlerde MÜP süresi uzar. MÜP amplitüdü ise, kas lifi kaybı varlığında düşerken, kronik nörojen süreçlerde, yine kollateral filizlenmeye bağlı olarak artar. Faz sayısı ise hem kas lifi kaybında hem de kronik nörojen süreçlerde artar, bu nedenle spesifik değildir (Dumitru, D ve ark., 2002; Baslo MB, 2003).

ALS'de, hastalığın yol açtığı alt motor nöron kaybı süreci ile ilişkili olarak denerve kalan kas lifleri sağlam motor üniteler tarafından kollateral filizlenme yoluyla reinnerve edilirler. Bu tür bir reinnervasyon motor ünite potansiyellerinin süresini uzatır, amplitüdünü büyütür (12 mV'dan daha büyük amplitütlü MÜP'ler görülebilir) ve faz sayısını artırır. Buna karşın kasiya katılan motor ünite sayısı ise azalır. Klinik olarak tespit edilebilecek bir zaaf, alt motor nöron havuzundaki fonksiyonel motor ünitelerin %80'e varan oranda kaybı gerçekleşmeden görülmezken, motor ünite potansiyelinin ölçülebilir öz niteliklerindeki tarif edilen değişiklikler, klinik bulgu tespit kaslarda da gözlenebilmektedir (Ertekin C, 2006; Sauerland EK ve ark., 1981).

2.3.3. Ardışık Sinir Uyarımı

Ardışık sinir uyarım testi (ASU), bir periferik sinirin, ardışık olarak düşük (<5Hz) ya da yüksek (>10Hz) frekanslarda, supramaksimal şiddette uyarılmasıyla, o sinir tarafından innerve edilen bir kastan, bir seri BKAP yanıtının yüzeyel elektrotlar ile kaydedilmesi esasına dayanmaktadır. Ardışık sinir uyarımı öncelikle nöromüsküler kavşak iletiminin değerlendirilmesi amacıyla kullanılır (Meriggioli MN ve ark., 2004a; Meriggioli MN ve ark., 2004b).

ASU uygulaması, presinaptik ya da postsinaptik patolojilere bağlı olarak güvenlik faktörü bozulmuş nöromüsküler kavşak iletimini uyarım frekansı gibi fizyolojik bir faktörü ekleyerek test eder (Meriggioli MN ve ark., 2004a; Meriggioli MN ve ark., 2004b; Brown, W.F ve ark., 2002; Deymeer, F, 2003).

Düşük frekanslı ASU ile, presinaptik Asetilkolin (Ach) salınımı giderek azalır. Ancak normal fizyolojide güvenlik faktörü bu azalmayı telafi edebilecek güçtedir. Nöromüsküler kavşak iletiminin aksadığı durumlarda, tekrarlayan uyarılar ile güvenlik faktörü giderek azalır, ilk uyarımda en iyi amplitüdü BKAP kaydedilirken, giderek bir takım kas liflerinde aksiyon potansiyeli tetiklenemez olur ve nihayetinde BKAP'ın amplitüdü düşer (Ertekin C, 2006; Meriggioli MN ve ark., 2004a; Meriggioli MN ve ark., 2004b; Deymeer, F, 2003). BKAP amplitüdündeki bu kayıp dekrement olarak bilinir ve %10'dan daha fazla genlik kaybı anlamlı kabul edilir.

Yüksek frekanslı ASU uygulanmasında, Ach salınımını tetikleyen kalsiyum iyonunun presinaptik uçtaki konsantrasyonu artırılarak bozulmuş olan Nöromüsküler iletimin düzeltilmesi amaçlanır (Ertekin C, 2006; Meriggioli MN ve ark., 2004a; Meriggioli MN ve ark., 2004b; Deymeer, F, 2003). Bu durumda ilk kaydedilen BKAP amplitüdü düşük bulunur iken takip eden uyarılar ile BKAP amplitüdü giderek artar, iki katının üzerine çıktığı durumda da anlamlı inkrement varlığından bahsedilir.

Düşük frekanslı ASU'da, nöromüsküler kavşak hastalıklarının dışında miyotonik sendrom ve MNH gibi hastalıklarda ve yeni kolateral filizlenmenin görüldüğü nörojenik hastalıklarda da dekrement görülebilir (Ertekin C, 2006; Meriggioli MN ve ark., 2004a; Meriggioli MN ve ark., 2004b; Deymeer, F, 2003).

2.3.4. Kantitatif Motor Ünite Potansiyel Analizi

Diğer yöntemlerle tanı netleştirilemediğinde kantitatif yöntemler ile MÜP'ün ölçülebilir parametrelerinin değerlendirilmesi yararlı olmaktadır (Logigian EL ve ark., 2001).

Kantitatif MÜP Analizi (K-MÜPA) kavramını ilk kez Buchthal ve arkadaşları tanımlamışlardır. Bu yöntemle MÜP'ler hafif kası sırasında alt alta yazdırılarak en az üç kez aynı şekilde tekrar eden potansiyeller ayrı bir MÜP olarak kabul edilmiş ve tek tek ayırt edilen MÜP görüntüleri dondurularak ekranda MÜP parametreleri ölçülmüştür (Logigian EL ve ark., 2001; Buchthal, F ve ark., 1954; Stalberg E ve ark., 1995). İkinci bir yöntem, tetiklemeli "delay-line" kullanılarak uygulanmıştır. Hafif kası sırasında osiloskobu tetikleyecek amplitüde sahip MÜP belirlenerek görünür hale getirilir ve bu potansiyel tetik olarak seçilir. Osiloskop tetik olarak seçilen potansiyelin ateşlenme frekansında tetiklenir. Böylelikle diğer MÜP'lerden ayırt edilen ve ardışık kaydedilen aynı MÜP'ler, averajlanarak parametreleri ölçülür. Bu yönteminin sakıncası, araştırmacıyı her bir kayıta en yüksek amplitütlü MÜP'leri seçmeye yönlendirmesidir (Stalberg E ve ark., 1995; Stålberg E ve ark., 1996).

Stalberg ve arkadaşları 1995 yılında otomatik analiz yöntemleri geliştirmişlerdir. Tepe Tetiklemeli Averajlama yönteminin analiz süresinin uzun olması ve kooperasyon güçlüğü nedeni ile pratikte kullanımı sınırlı olmuştur (Stalberg E ve ark., 1995; Stålberg E ve ark., 1996). Diğer bir yöntem ise dekompozisyon metodları kullanılarak geliştirilmiştir. Multi-MÜP Analizi olarak adlandırılan bu yöntemde her bir kayıtlama bölgesinden çok fazla sayıda MÜP elde edilir (Stalberg E ve ark., 1995). Kısa sürmesi, tekrarlanabilir, standardize edilebilir olması ve büyük MÜP'leri seçmeye bir eğilim göstermemesi nedeniyle avantajlıdır. Ancak bu yöntem de görece hızlı ve sabit ateşleyen MÜP'leri seçme eğilimi taşır (Stålberg E ve ark., 1996).

K-MÜPA sırasında, 20-25 adet MÜP elde edilir (Engström, JW ve ark., 1992). Kaydedilen MÜP'lerin parametreleri ölçülür ve ortalamaları alınır. Her bir MÜP için ya da ortalama değerler için ölçülen parametreler, o kas için yaşa göre normal değerlerle kıyaslanır (Stalberg E ve ark., 1995).

20 MÜP analiz edildiğinde, elde edilen ortalama MÜP'nin amplitüdü ve süre değeri $\pm\%20$ 'nin üstünde farklılık gösteriyorsa;

1-Anomali $\leq\%10$ ise normal, 2 tane uzun süreli MÜP varsa, normal;

2-Anomali $>\%10$ ise, patolojik, 3 tane uzun süreli MÜP varsa, inceleme patolojik olarak kabul edilir.

Patolojik MÜP'lerin saptanmasına yönelik bu yaklaşım, hafif derecedeki patolojilerin saptanmasında daha duyarlı görünür. Ortalama MÜP değerleri, bireysel MÜP değerlendirmesinden daha duyarlı kabul edilmekte ve zaman içerisinde aynı kasın biyoelektriksel faaliyetinde oluşabilecek değişikliklerin takibinde de daha üstün bulunmaktadır (Buchthal, F ve ark., 1954; Buchthal, F ve ark., 1955; Stalberg E ve ark., 1995; Engström, JW ve ark., 1992).

2.3.5 Tek Lif Elektromiyografi

Tek lif elektromiyografi (TLEMG), teker teker kas liflerinin aksiyon potansiyellerini kaydedebilen ileri bir EMG yöntemi olup, ilk kez 1964'te Jan Eksted tarafından tanımlanmıştır. Bu kayıtlama sisteminde özel tasarlanmış bir iğne elektrot (tek lif EMG elektrodu) kullanılır. Kaydedilen tek kas lifi aksiyon potansiyellerinin bifazik veya trifazik olduğu gösterilmiş olup yanı sıra nöromusküler kavşak iletimini, kavşaktaki güvenlik faktörünün değişimini yansıtmak üzere jitter fenomeni tanımlanmıştır (Stålberg E ve ark., 1996; AAEM Quality Assurance Committee, 2001a; AAEM Quality Assurance Committee, 2001b). Eksted ile birlikte çalışan Erik Stalberg, farklı kasların jitterinin de farklı olduğunu, sıcaklık değişiklikleri ile kas lifi üzerinde aksiyon potansiyeli iletiminin de değiştiğini göstermiştir (AAEM Quality Assurance Committee, 2001a; AAEM Quality Assurance Committee, 2001b).

İstemli kasılma sırasında yapılan TLEMG, aynı motor üniteye ait iki farklı kas lifinden kaydedilen aksiyon potansiyellerinin, motor ünitenin ardışık deşarjları arasında interpotansiyel intervalindeki değişimi ölçer. Nöromusküler kavşaktaki "güvenlik faktörü" bu değişkenliği belirler. Güvenlik faktöründeki normalden fazla bir dalgalanma jitter değerini yükseltir. Hatta, güvenlik faktörünün çok azaldığı durumda kas lifi üzerindeki lokal depolarizasyon eşik

altı kalır ve bu kas lifi bloğa uğrar. Başka bir deyişle TLEMG, güvenlik faktöründeki dalgalanmanın zaman eksenindeki değişkenliğini yüksek jitter olarak gösterir, eşik altı depolarizasyon durumunda oluşan nöromusküler blokların tespiti için de ideal bir yöntemdir. Nöromusküler kavşak iletimindeki anormallik, “jitter” ve “blok” oranı ile değerlendirilir (Stalberg E ve ark., 1994). 1971’de Stalberg ve arkadaşları her bir tek kas lifi aksiyon potansiyeli çifti için değişik kaslarda normal jitter değerlerini hesaplamışlardır. Jitter değerinin 55 mikrosaniyeden uzun olması kavşak iletimindeki aksamanın bir belirtici olarak tanımlanmıştır. Nöromusküler blok varlığı da iletim aksamasının bir diğer ölçütüdür. Hesaplanan farklı jitter değerlerinden %10’undan fazlasının yüksek olması veya ortalama jitter değerinin normal değerin üzerinde olması patolojik kabul edilir. Yani sarı nöromusküler tipte blok mevcudiyeti de her zaman patolojiktir (AAEM Quality Assurance Committee, 2001a; AAEM Quality Assurance Committee, 2001b).

TLEMG her ne kadar primer nöromusküler kavşak hastalıklarının tanısında bilgi verici olsa da, denervasyon ve reinnervasyonla seyreden her türlü patolojide örneğin motor nöron hastalıklarında da kavşak iletimindeki ikincil aksamayı ortaya koymaktadır. Bu nedenle TLEMG nöromusküler iletim anormalliğini ortaya koymada en duyarlı test olmakla birlikte, düşük özgüllüğe sahiptir (AAEM Quality Assurance Committee, 2001a; AAEM Quality Assurance Committee, 2001b; Wiechers D ve ark., 1990; Stalberg E, 1990; Sanders DB ve ark., 1996).

Tek lif EMG nöromusküler kavşak fonksiyonlarını ölçmek haricinde reinnervasyon sürecini takip etmek amacıyla da kullanılabilir. Denerve kalmış kasta reinnervasyon ya aksonal rejenerasyon şeklinde (hücre gövdesi sağlam, kas lezyona yakın ve uygun onarım yapılmış) ya da daha çok kısmi denervasyon durumlarında gözleendiği gibi kollateral filizlenme ile olur. Her iki durumda da reinnervasyon yeni bir motor son plak oluşumu ve motor ünitedeki kas liflerinin yeniden modellenmesi ile sonuçlanır. Böylece, özellikle kollateral filizlenme modeli için her bir motor ünite başına düşen kas lifi sayısı ile lif yoğunluğu artar (Stalberg E ve ark., 1994; Sanders DB ve ark., 1996). Özetle,

akson kaybının ve devamında reinnervasyonun görüldüğü her modelde örneğin aksonal nöropati ve motor nöron hastalıklarında, yüksek jitter saptanabilir (Sanders DB ve ark., 1996).

TLEMG iki tip elektrot kullanılarak yapılabilir: “TLEMG elektrodu” adı verilen özel bir iğne ile ya da sonradan Ertaş ve arkadaşlarının uygulanabilirliğini gösterdiği konsantrik iğne elektrot (Sanders DB ve ark., 1996; Ertaş, M ve ark., 2000). TLEMG elektrodu modifiye edilmiş bir konsantrik iğne elektrotdur. Aktif kayıt edici kısmı, iğnenin yan yüzeyinde ve sivri ucundan 4 mm proksimaldedir, paslanmaz çelik kanülü referans görevi görür. Tek bir kas lifinin aksiyon potansiyelini (tek lif potansiyeli) kayıtlayabilecek kadar küçüktür. Aktif kayıt yüzeyi 25 μm 'dir ve görüş alanı 300 μm çapında bir yarı küredir. Görüş alanının dar olması ve uzaktan gelen biyoelektriksel faaliyetin incelemeye etki etmemesi için alt frekans filtresi kayıtlama sırasında 500 Hz'e yükseltilir (Sanders DB ve ark., 1996).

Kaydedilen potansiyelin tek lif potansiyeli olarak kabul edilmesi için birtakım kriterleri karşılaması gerekir. Şöyle ki şekli sabit olmalıdır, amplitüdü 200 μV 'den büyük, yükselme zamanı 0.3 ms'den kısa olmalıdır (AAEM Quality Assurance Committee, 2001a; AAEM Quality Assurance Committee, 2001b). TLEMG incelemesinde değerlendirilen kasın 3-4 farklı bölgesinden 20 potansiyel çifti kayıtlanır ve her bir potansiyel çiftini barındıran ardışık 50-100 trase incelenerek bu potansiyel çifti için jitter hesaplanır. Hesaplanan 20 farklı jitterin ortalaması da alınarak o kas için ortalama jitter değeri saptanır (Sanders DB ve ark., 1996; Stalberg E ve ark., 1997; Gutmann L ve ark., 1976; Orhan EK, 2010; Kökeş Ü, 2011; Ertaş M, 2000; Sanders DB, 2002). Tüm kaslarda TLEMG incelemesi yapılabilir. Ancak, ekstansör digitorum komünis ve perioküler kaslar motor son plak işlevlerini değerlendirmek için daha çok tercih edilmektedir (Sanders DB ve ark., 1996).

TLEMG'de kası aktive etmek için, uyartılmış ve istemli kası şeklinde iki teknik kullanılabilir. Uyartılmış TLEMG, kas içi motor aksonların uyarıcı bir iğne elektrot ile elektriksel uyarımı şeklindedir ve uyarının frekansı 2-10 Hz arasında kasta hafif seyirme olacak şekildedir (Sanders DB ve ark., 1996; Tronntelj JV ve ark., 1988; Tronntelj JV ve ark., 1991; Stalberg E ve ark., 1997). Bu teknik

istemli kası yapamayan, koopere olunamayan kişilerde ve çocuklarda uygulanabilir. İstemli TLEMG'ye göre üstün olduğu durumlar LEMS ve presinaptik konjenital miyasteni hastalıklardadır (Tronntelj JV ve ark., 1991; Gilchrist JM,1992; Baslo MB ve ark., 2002). İstemli kası ile TLEMG, koopere olabilen hastalarda uyartılmış TLEMG'ye göre biraz daha duyarlıdır ve fizyolojik şartlara daha uygundur (Murga L ve ark., 1998) Bu teknikte, kayıtlayıcı iğne ile kasa giriş yapılır ve tek lif kriterini dolduran bir “tek lif potansiyeli” bulunur. Bu potansiyel tetik potansiyeli olarak işaretlenir. Tetik potansiyeli belirlendiğinde, iğnenin yerinde küçük değişiklikler yaparak, tetik potansiyel ile zamansal kilitli, aynı motor üniteye ait başka bir kas lifinden kaynarlanan diğer bir “tek lif potansiyeli” bulunur. Bu potansiyel çiftini barındıran traseler, alt alta kaydedilip analiz için kullanılır. Sağlıklı bir analiz için, her bir kas lifi çifti için en az 60 trase üzerinden hesaplama yapılmalıdır (Baslo MB ve ark., 2003).

Tetik potansiyel ekranda sabitlenmiş olarak yer alır, ikinci potansiyel (köle potansiyel) zaman ekseninde yer değiştirerek; bazen tetik potansiyele daha yakın, bazen de daha uzak yerleşecektir. Her bir trase üzerinde, tetik ve köle potansiyel arasındaki süre “interpotansiyel interval” (İPİ) olarak adlandırılır.

Jitter değeri hesaplaması, her bir kas lifi çifti için, bireysel jitter değerleri ve ortalama jitter değeri şeklindedir. Ardarda bulunan iki trasede hesaplanan sonraki İPİ'den önceki İPİ değeri çıkartılır ve bu farkın mutlak değeri alınır. Çıkan değerler toplanarak trase sayısının (n) bir eksiğine bölünür, “Ardışık Farkların Ortalaması” (Mean Consecutive Difference ya da MCD) ile jitter değeri hesaplanır (Denklem-1). Ortalama jitter değeri ise bireysel jitter değerlerinin ortalamasının alınması ile hesaplanır.

Denklem-1:

$$\text{MCD (Jitter)} = \frac{|\text{İPİ}_2 - \text{İPİ}_1| + |\text{İPİ}_3 - \text{İPİ}_2| + |\text{İPİ}_n - \text{İPİ}_{n-1}|}{n-1}$$

Motor ünitenin bir ateşlenmesinden diğerine izlenen değişkenlik, “jitter” olarak tanımlanır ve fizyolojiktir. Sağlıklı kişilerde, jitter değeri yaş ile birlikte değişmekle beraber 55 µs'den kısadır (Stalberg E ve ark., 1979; Baslo MB ve ark., 2003). Nöromüsküler iletimde aksama olduğunda, jitter değerleri 55 µs'nin üzerine çıkar. İstemli kası sırasında yapılan TLEMG'de, 20 farklı bireysel jitter

hesaplanır ve bu şekilde 40 motor son plak değerlendirilmiş olur. Bu 20 jitter değerlerinin normal şartlarda en fazla %10'u (2/20) yüksek ($>55 \mu s$) jitter gösterebilir. Bunun üzerine çıkan durumlarda yüksek jitter ve incelenen kasın motor son plak işlevlerinde bozukluktan bahsedilebilir (Gilchrist JM, 1992; Bromberg MB ve ark., 1994). Jitter değeri çok artar ve $\geq 100 \mu s$ olursa, bazen köle potansiyelin belirmediği traseler izlenir. Bu durumda nöromüsküler kavşakta bloktan söz edilir. Blok durumlarında İPİ "0" olacağından hesaplanan jitter değeri çok yükselerek hataya neden olur. Bloğun olduğu durumlarda hesaplama için MCD değeri yerine, sıralanmış farkların ortalaması (Mean Sorted Difference=MSD) kullanılır. Bu hesaplama yöntemlerinin pek çok EMG cihazında yazılımları bulunmaktadır ve MCD, MSD değerleri otomatik olarak hesaplanır.

Ortalama jitter her kasta değişmekle birlikte bu değer $>34 \mu s$ ise yine motor son plak işlev bozukluğuna işaret eder. Yaşa ve farklı kaslara göre jitter değerleri için normalin üst sınırı tanımlanmıştır (Bromberg MB ve ark., 1994).

İstemli kası ile yapılan TLEMG tetkiki, incelenen kasın motor son plak işlevlerinin normal ya da bozuk olduğunu gösterir ancak presinaptik veya postsinaptik tutulumu ayırt etmeye yönelik bir yorum yapılamaz. Bununla birlikte, TLEMG, motor son plak işlev kusurunu göstermede son derece duyarlıdır fakat özgül değildir. Jitter değerinde yükseklik, motor son plak hastalıkları dışında, sinir yaralanmalarından sonra reinnervasyon döneminde, denervasyon ve reinnervasyon süreçlerinin birlikte seyredebildiği ön boynuz hastalıklarında ve hatta miyojen tutulumlarda da görülebilir (Wiechers D ve ark., 1990; Stalberg E, 1990; Kökeş Ü, 2011; Massey JM ve ark., 1991).

Günümüzde tek kullanımlık konsantrik iğne elektrotlar da "TLEMG elektrodu" yerine, güvenli bir şekilde kullanılmaktadır (Ertaş M, 2000; Sarrigiannis PG ve ark., 2006; Kouyoumodjian JA ve ark., 2007; Kouyoumodjian JA ve ark., 2008a; Kouyoumodjian JA ve ark., 2008b; Farrugia ME ve ark., 2009). Bu yöntem modifikasyonu için ilk tanımlanan rutin EMG pratiğinde kullanılan konsantrik iğne elektrotdur (Ertaş M, 2000). Bu elektrot tek lif elektrodundan daha geniş bir kayıt yüzeyine ($0,07 \text{ mm}^2$) sahiptir. Bu sebeple, kayıt alanına pek çok potansiyel gireceğinden potansiyel çiftlerinde üstüste

binme çok sık olur. Kouyoumodjian ve Stalberg bu durumu en aza indirmek amacıyla mümkün olan en küçük kayıt yüzeyine sahip konsantrik iğne elektrodu 1 kHz alt kesim filtre ayarında kullanılmışlardır (Kouyoumodjian JA ve ark., 2008a). Ancak 37 mm'lik konsantrik iğne elektrotla TLEMG değerlendirmesinde, amplifikatör alt frekans filtresi 2 kHz'e yükseltilerek tek kas lif potansiyelleri ayırdedilebilir hale getirilmeye çalışılır (Ertaş M, 2000). Konsantrik iğne elektrotların tek kullanımlık, daha kolay ulaşılabilir, ucuz olması ve hasta tarafından daha iyi tolere edilmesi daha çok tercih edilme nedenlerindendir (Baslo MB ve ark., 2002; Kouyoumodjian JA ve ark., 2008a; Farrugia ME ve ark., 2009; Ertaş ve ark., 2000).



3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Gönüllüler

Çalışma, Şubat 2019 - Şubat 2020 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Elektrodiagnostik Nöroloji Bilim Dalı, Elektromiyografi Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Etik Kurulu çalışmayı onaylamıştır (26.10.2018/45103048).

Çalışmaya, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Elektromiyografi Laboratuvarına başvurmuş, Awaji kriterlerine göre kesin Amiyotrofik Lateral Skleroz tanısı konulan, 12 gönüllü hasta dâhil edilmiş ve tüm katılımcılardan gönüllü onam alınmıştır.

3.2. Elektrofizyolojik İnceleme

3.2.1.“İleti İncelemeleri” Test Standartları:

Çalışmaya katılan gönüllülerde, medyan, ulnar, sural ve superfisyal fibuler duysal; medyan, ulnar, tibyal, fibuler motor ileti incelemeleri yapılmıştır.

Duysal ileti incelemelerinde; ekran süpürme hızı 1 ms/div, duyarlılık 10 μ V/divizyon ve amplifikatör filtre ayarı 10 Hz – 2 kHz, olacak şekilde ayarlanmıştır.

Medyan sinir 2. parmaktan halka elektrotlar ile supramaksimal şiddette uyarılmış ve bilekte medyan sinir üzerinden, bipolar yüzeyel elektrotlar kullanılarak duysal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) kaydedilmiştir.

Ulnar sinir 5. parmaktan halka elektrotlar ile supramaksimal şiddette uyarılmış ve bilekte ulnar sinir üzerinden, bipolar yüzeyel elektrotlar kullanılarak duysal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) kaydedilmiştir.

Sural sinir, uyarı - kayıt elektrotları arasındaki mesafe 14 cm olacak şekilde baldırda supramaksimal şiddette uyarılmış ve bipolar yüzeyel elektrotlar ile DSAP dış malleol hizasından kaydedilmiştir.

Süperfisyal fibuler duysal sinir, uyarı - kayıt elektrotları arasındaki mesafe 12 cm olacak şekilde baldır dış yan yüzünden supramaksimal şiddette uyarılmış ve DSAP ayak bileği ön yüzünde, bipolar yüzeyel elektrotlar ile kaydedilmiştir.

Amplitüt ölçümü, elektronegatif pik ile 2. elektropozitif pik arasında yapılmış; hız hesabı da uyarıcı-kayıt elektrotları arasındaki mesafe başlangıç latansına bölünerek gerçekleştirilmiştir.

Motor ileti incelemelerinde; ekran süpürme hızı 5 ms/div., duyarlılık 5 mV/div. ve amplifikatör filtre ayarı 5 Hz – 10 kHz, ve olacak şekilde ayarlanmıştır. Bipolar yüzeyel elektrotlar kayıt ve uyarı için kullanılmıştır.

Medyan sinir motor yanıtı, abdükör pollisis brevis (APB) kası üzerinden, kasın göbeği-tendonu prensibine göre yerleştirilmiş elektrotlar kullanılarak, sinirin bilek ve dirsek düzeyinde supramaksimal şiddette uyarılmasına cevaben kaydedilmiştir.

Ulnar sinir motor yanıtı, abdükör digiti minimi (ADM) kası üzerinden, kasın göbeği-tendonu prensibine göre yerleştirilmiş elektrotlar kullanılarak, sinirin bilek, dirsek altı ve dirsek üstünden supramaksimal şiddette uyarılmasına cevaben kaydedilmiştir.

Tibial sinir motor yanıtı, ayak tabanında abdükör hallusis (AH) kası üzerinden, kasın göbeği-tendonu prensibine göre yerleştirilmiş yüzeyel elektrotlar ile sinirin iç maleol ve dizardından supramaksimal şiddette uyarılmasına cevaben kaydedilmiştir.

Fibuler sinir motor yanıtı, ayak sırtında ekstensor digitorum brevis (EDB) kası üzerinden kasın göbeği-tendonu prensibine göre yerleştirilmiş yüzeyel elektrotlar ile sinirin ayak bileği ve fibula boynu hizasından supramaksimal şiddette uyarılmasına cevaben kaydedilmiştir.

Motor yanıtların amplitüdü, temel çizgi ve elektronegatif pik arasında ölçülmüş, distal latanslar ve iki uyarım noktası arasındaki sinir ileti hızları hesaplanmıştır.

3.2.2. “Konvansiyonel İğne Elektromiyografisi” Test Standartları:

Tek kullanımlık konsantrik iğne elektrotlar aracılığıyla üst ve alt ekstremitelerde, bulber ve/veya gövde kaslarında iğne elektromiyografisi uygulanmıştır (25mm x 0.30–30G, Spes Medica, Disposable Concentric Needle Electrode Genova, Italy)

İğne emg incelemelerinde; spontan faaliyet için duyarlılık 50 $\mu\text{V}/\text{div.}$, MÜP konfigürasyonu için duyarlılık 200 $\mu\text{V}/\text{div.}$, interferans patterni için duyarlılık 1 mV/div., amplifikatör filtre ayarı 5 Hz – 10 kHz, ve ekran süpürme hızı, spontan faaliyet ve MÜP konfigürasyonu için 10 ms/div., interferans patterni için 20 ms/div. olacak şekilde ayarlanmıştır.

İncelenen kaslarda, giriş aktivitesi istirahatte fibrilasyon, pozitif keskin dalga şeklinde denervasyon bulguları, fasikülasyon potansiyelleri spontan faaliyet, istemli hafif kası sırasında MÜP konfigürasyonu (amplitüt, süre, faz sayısı), hafif kasıdan itibaren giderek artan şiddette kası yaptırılarak motor ünitelerin rekrütman (kasıya katılım) patterni, istemli tam kası sırasında interferans patterni kalitatif olarak değerlendirilmiştir.

3.2.3. “Kantitatif Müp Analizi” Test Standartları

Kantitatif MÜP analizi, sağ m. EDC kasında, hedef kasın hafif - orta şiddette kasısı sırasında, “Dekompozisyon” (Multi MÜP analizi) yöntemiyle, en az dört bölgede, 5 farklı noktada ortaya çıkan farklı MÜP’lerin ayrıştırılması ile uygulanmıştır.

Elde edilen MÜP’lerden, sabit ateşlendiği saptanan, başlangıç ve bitiş noktaları temel çizgiden net olarak ayırdeedilebilen, birbirinden farklı en az 20’si analiz ve değerlendirme için kabul edilmiştir. Elde edilen MÜP’lerin amplitüdü, süresi, faz ve turn sayısı ile satellitli olup olmadıkları dikkate alınmıştır. MUP

amplitüdü pozitif ve negatif pikler arası salınımın genliği olarak, MUP süresi de motor ünite potansiyelinin temel çizgiyi terk ettiği nokta ile yeniden temel çizgiye döndüğü nokta arasında geçen süre olarak ölçülmüştür. MUP süre hesabına satellitler katılmamış, satellitli potansiyeller ayrıca belirtilmiştir. Multi MUP analizi yapılan kaslarda, motor ünite potansiyelinin ölçülebilir parametrelerine dair normal limitler Buchtal ve ekibinin tanımladığı değerler olarak alınmıştır (Fugslang-Frederiksen A ve ark., 1977).

3.2.4. “Tek Lif Elektromiyografi” Test Standartları

TLEMG, konsantrik iğne elektrot (25mm x 0.30–30G, Spes Medica, Disposable Concentric Needle Electrode Genova, Italy) kullanılarak, sağ EDC kasında ve sol frontalis kasında istemli hafif - orta şiddette kası sırasında uygulandı.

Amplifikatör alt frekans filtresi (AFF) 1 kHz, yüksek frekans filtresi (YFF) 10 kHz olarak ayarlandı (Sarrigiannis PG ve ark., 2006). Duyarlılık için 0,2 mV/div., ekran süpürme hızı olarak 0.5 ms/div seçildi.

Tek lif potansiyeli kabul kriterlerini karşılayan aynı motor üniteye ait farklı iki kas lifinin potansiyelleri, motor ünitenin sabit ateşlendiği sırada ardışık traseler halinde kaydedildi ve jitter analizi için kullanıldı. Tek lif potansiyeli kabul kriteri olarak, şekli sabit, dar tabanlı, keskin yükselişli ve yüksek amplitüdlü olmalarına dikkat edildi. Potansiyellerin inen veya çıkan bacakları üzerinde omuz şeklinde çıkıntı olmamasına özen gösterildi (Sarrigiannis PG ve ark., 2006).

Jitter analizi için, en az 10 adet bireysel jitter ve her bir bireysel jitter için en az 60 adet ardışık trase elde edilmesine dikkat edildi (Baslo MB, 2003).

Bireysel jitter için, patolojik yüksek jitter EDC kası için $\geq 35 \mu s$, Frontalis kası için ≥ 28 ortalama patolojik jitter ise EDC kası için $\geq 43 \mu s$, Frontalis kası için ≥ 38 olarak kabul edildi.

Tablo 3.1. Tek Lif EMG Jitter Değerlerinin Limitleri

Kas	Uyartılmış		İstemli Aktivasyon	
	Ortalama	Herbir Jitter	Ortalama	Herbir Jitter
OOc	27	36	31	45
Frontalis	21	28	28	38
EDC	24	35	30	43

Jitter hesabında; MCD (ardışık farkların ortalaması / mean consecutive difference) değeri, jitter olarak kabul edilmekle birlikte; blok varlığında MSD (sıralanmış farkların ortalaması / mean sorted difference) değerinin kullanılması olasılığı da göz önünde bulunduruldu.

Ön boynuz hücrelerini etkileyen hastalıklarda innervasyon kaybı sağlam kalan motor ünitelerden periferik filizlenme ile kısmen telafi edilir (G.Wohlart, 1957; Edds MV, 1950). Bu da hayatta kalan motor ünitelerdeki kas liflerinin sayısının artması ile sonuçlanır. Re-innervasyon mekanizması, başlangıçta o kadar etkilidir ki, ön boynuz hücrelerinin% 30'u dejenere oluncaya kadar kas zaafı görülmeyebilir.

Lif yoğunluğu ölçümü için Stalberg'in ölçüm yöntemi ile tek lif elektrodu rastgele yerleştirilir ve maksimum genlikte ile bir kas lifi aksiyon potansiyelinin kaydedildiği bir konum aranır. Aynı motor ünitesine ait olan tek kas lifi aksiyon potansiyellerinin sayısı, genliklerinin 200 / μV 'yi aşması ve keskin bir dış çizgiye sahip olması koşuluyla sayılır (Stalberg E ve ark., 1973). Stalberg, lif yoğunluğunu, bu kriterlerle kaydedilen lif potansiyel sayısını yetişkinlerde ortalama.1,4-1,5 olarak almışlardır (Stalberg E, 1990).

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel Analiz “SPSS versiyon 21” yazılımı kullanılarak uygulanmıştır. Gönüllü hasta grubunda, demografik özelliklerin yanı sıra elektrofizyolojik parametreler için de (yaş, cinsiyet, hastalık süresi) tanımlayıcı istatistikler yapılmış, sonuçlar tablolar halinde sunulmuştur.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Şubat 2019– Şubat 2020 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Elektrodiagnostik Nöroloji Bilim Dalı, Elektromiyografi Laboratuvarında ALS tanısı almış yaşları 42-80 (ortalama yaş: $62,25 \pm 11,12$) arasında değişen 12 gönüllü hasta gönüllü onamı alınarak çalışmaya dahil edildi. Hasta grubunun 4’ü (%33,3) kadın, 8’i (%66,7) erkek bireylerden oluşmaktaydı.

4.2. Elektrofizyolojik İnceleme

Tüm hastalarda duysal ve motor sinir ileti çalışmaları (De lisa ve ark., 1982) ve iğne EMG incelemesi standart teknikler kullanılarak uygulanmıştır.

1) Sağ EDC kasında dekompozisyon yöntemi ile “Kantitatif MÜP Analizi”,

2) Sol Frontal ve Sağ EDC kasında, istemli kası sırasında konsantrik iğne elektrot aracılı TLEMG uygulandı.

1- Sinir İletim Bulguları

Hastaların sinir iletimlerine ait elektrofizyolojik inceleme bulguları tablo 4.2.1.’de özetlenmiştir

Tablo 4.2.1: Hastaların Sinir İletim Bulguları

	Sayı	Minimum	Maksimum	Ortalama±Standart sapma
Medyan duysal latans (ms)	11	2,45	3,45	2,99±0,28
Medyan duysal amplitüt(µV)	11	11,40	27,50	19,17±5,11
Medyan duysal hız(m/sn)	11	45,30	63,10	52,54±4,50
Ulnar duysal latans(ms)	11	2,08	3,30	2,44±0,31
Ulnar duysal amplitüt(µV)	11	9,40	30,60	14,66±6,06
Ulnar duysal hız(m/sn)	11	50,00	61,10	54,56±3,35
Sural duysal latans(ms)	11	2,25	4,31	3,29±0,61
Sural duysal amplitüt(µV)	11	9,00	27,10	15,55±6,14
Sural duysal hız(m/sn)	11	40,60	60,60	49,33±6,32
Medyan motor distal latans(ms)	11	3,06	4,56	3,64±0,53
Medyan motor proksimal latans(ms)	11	6,92	9,18	8,08±0,65
Medyan motor distal amplitüt(µV)	11	2,40	10,40	5,77±2,40
Medyan motor proksimal amplitüt(µV)	11	2,30	8,90	5,27±2,34
Medyan motor hız(m/sn)	11	50,00	63,00	53,89±3,94
Ulnar motor distal latans(ms)	11	2,44	3,65	2,91±0,37
Ulnar motor proksimal latans(ms)	11	5,91	7,80	6,59±0,60
Ulnar motor distal amplitüt(µV)	11	5,00	10,80	7,28±2,02
Ulnar motor proksimal amplitüt(µV)	11	4,30	10,60	6,81±2,19
Ulnar motor hız(m/sn)	11	5,00	62,50	53,08±16,20
Peroneal motor distal latans(ms)	10	2,40	8,38	4,61±1,66
Peroneal motor proksimal latans(ms)	10	6,15	16,20	11,59±2,74
Peroneal motor distal amplitüt(µV)	10	0,06	7,20	2,49±2,20
Peroneal motor proksimal amplitüt(µV)	10	0,11	6,70	2,26±2,07
Peroneal motor hız(m/sn)	10	37,80	61,30	45,43±6,24
Tibyal motor distal latans(ms)	10	4,45	10,50	6,13±2,01
Tibyal motor proksimal latans(ms)	10	13,60	24,35	16,54±3,52
Tibyal motor distal amplitüt(µV)	10	0,48	10,80	5,49±3,74
Tibyal motor proksimal amplitüt(µV)	10	0,33	8,90	4,37±3,30
Tibyal motor hız (m/sn)	10	38,00	45,70	41,28±2,45

4.2.2. Kantitatif MÜP Analizi Bulguları

Kantitatif MÜP Analizi, kasıyı sürdürebilecek güçteki, ileri atrofik olmayan sağ EDC kasında, 11 hastada uygulandı.

11 hastanın EDC kasında, her hastada 40-45 arasında MÜP incelendi. Hastalardan elde edilen MÜP'lerin süresi, amplitüdü, faz ve turn sayıları tablo 4.2.2 ve 4.2.3'de özetlenmiştir. 9. Hastanın Kantitaif MÜP analizi olmadığından tabloda yer almamaktadır.

Tablo 0.2.2. Kantitatif MÜP Analizi Sonuçları (süre,amplitüt,faz,turn)

	Süre (ms) Ortalama ± Std Sapma (Min-Maks)	Amplitüt (µV) Ortalama ± Std Sapma (Min-Maks)	Faz Ortalama ± Std Sapma (Min-Maks)	Turn Ortalama ± Std Sapma (Min-Maks)
1. Hasta	11,30 ± 3,15 (4,65-20,50)	1860,35± 991,85 (410-4712)	4,08±1,59 (2-8)	5,75±3,22 (2-13)
2. Hasta	8,94±1,95 (5,32-15,30)	1834,75-994,30 (399-4954)	3,20±1,02 (1-6)	3,75±1,53 (2-7)
3. Hasta	7,83±1,53 (4,28-12,30)	1305,44±693,76 (305-3080)	3,24±1,09 (1-6)	3,46±1,61 (2-8)
4. Hasta	9,23±2,27 (5,77-16,72)	2281,17±1038,76 (831-4616)	3,10±0,86 (2-5)	3,71±1,90 (2-8)
5. Hasta	8,73±1,69 (5,47-13,04)	2734,95±1459,40 (557-7771)	3,63±1,20 (2-7)	4,90±2,53 (2-11)
6. Hasta	9,21±1,92 (5,10-13,42)	11,36,79±772,72 (105-4585)	3,71±1,21 (2-8)	3,98±1,75 (2-9)
7. Hasta	9,21±1,86 (5,25-12,30)	826,90±476,67 (105-2338)	3,52±1,11 (2-7)	3,50±1,61 (2-7)

8. Hasta	10,41±2,28 (4,35-14,32)	1895,67±1304,60 (105-7315)	3,64±1,19 (2-7)	4,12±1,50 (2-8)
10. Hasta	10,23±2,42 (5,25-14,86)	1926,38±1245,78 (105-5847)	3,74±1,99 (2-11)	5,10±3,53 (1-16)
11. Hasta	9,02±3,84 (5,27-28,40)	2054,24±1369,99 (265-5045)	4,00±1,30 (2-7)	4,16±2,04 (2-12)
12. Hasta	10,19±2,31 (4,50-17,47)	1109,38±797,81 (297-3849)	3,51±1,16 (2-7)	4,00±1,86 (2-10)

Tablo 4.2.3 Kantitatif MÜP Analizi Sonuçları (polifazi ve satellit)

Hasta No	İncelenen motor ünite sayısı	Polifazik MÜP sayısı (%)	Satellitli MÜP sayısı (%)
1.Hasta	40	18(45)	18(45)
2.Hasta	40	14(35)	13(32,5)
3.Hasta	41	7(17,1)	25(61)
4.Hasta	41	16(39)	23(56,1)
5.Hasta	41	10(24,4)	24(58,5)
6.Hasta	42	20(47,6)	13(31)
7.Hasta	42	8(19)	16(38,1)

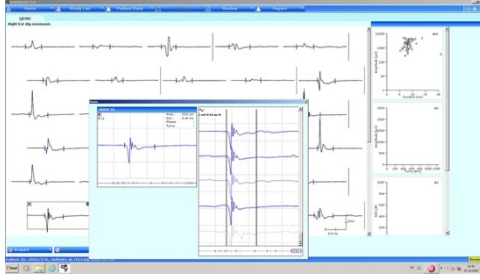
8.Hasta	42	10(23,8)	25(59,5)
10. Hasta	42	11(26,2)	20(47,6)
11. Hasta	45	13(28,9)	28(62,2)
12. Hasta	45	7(15,6)	29(64,4)

Kantitatif MÜP analizinde kaydedilen motor ünite potansiyellerinin o kas için ortalama değerleri o yaş aralığı için tanımlanmış normal limitlerin içinde kalmaktaydı. Hastalardan elde edilen normal ve uzun süreli MÜP örnekleri Şekil 4.1.a ve 4.1.b'de; faz, satelit ve törn örnekleri de şekil 4.2.a, şekil 4.2.b ve 4.2.c'de gösterilmiştir.

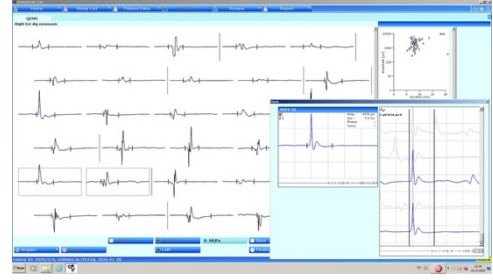


Şekil 4.1.a. Kantitatif MÜP Analizi Normal Süreli Büyük Amplitütlü MÜP

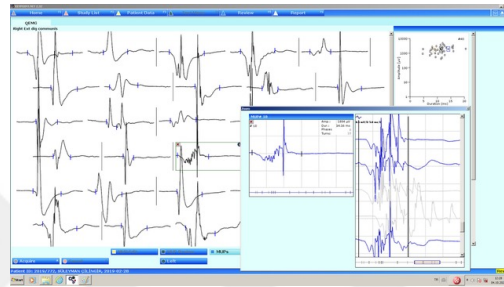
Şekil 4.1. b Kantitatif MÜP Analizi Uzun Süreli Büyük Amplitütlü MÜP



Şekil 4.2.a Kantitatif MÜP Analizi Polifazik MÜP



Şekil 4.2.b Kantitatif MÜP Analizi Satelitli MÜP



Şekil 4.2.c Kantitatif MÜP Analizi Politörn MÜP

4.2.3. Teklif EMG Bulguları

Frontal kasta hesaplanan jitter değeri ortalaması $30,19 \pm 10,66$ (18,70-49,60), sağ EDC kasında hesaplanan jitter değerinin ortalaması $53,17 \pm 20,03$ (35,00-100,00) olarak hesaplandı. İki kasın jitter değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,233$).

Frontal kas için yüksek jitter oranı %50, EDC için yüksek jitter oranı %100 olarak hesaplandı.

Tablo 4.2.4 EDC Kası Tek Lif Jitter Değerleri

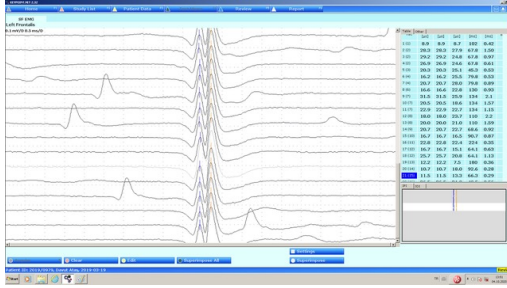
	Lif Sayısı	Jitter (min-max)	ortalama $\pm$ standart sapma
1. Hasta	20	28,10-220,00	114,68 $\pm$ 47,62
2. Hasta	31	11,10-102,00	42,74 $\pm$ 22,33

3. Hasta	26	16,80- 74,10	39,07±16,66
4. Hasta	17	19,90-186,00	47,30±37,60
5. Hasta	17	38,50- 181,00	80,41±39,32
6. Hasta	19	12,30-178,00	58,42±41,36
7. Hasta	18	17,90-87,10	34,96±21,12
8. Hasta	17	39,80-161,00	77,76±33,10
9. Hasta	20	13,80-149,00	38,46±34,96
10. Hasta	17	24,60-98,10	53,42±23,72
11. Hasta	19	13,40-137,00	35,19±27,41
12. Hasta	21	22,10-220,00	70,69±51,63

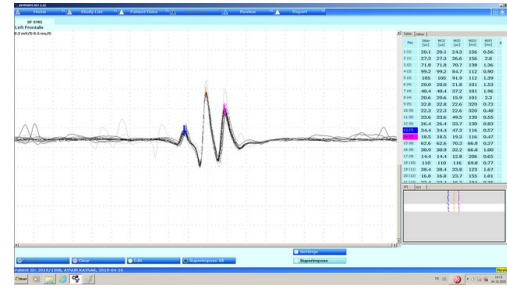
Tablo 4.2.5 Frontal Kası Tek Lif Jitter Değerleri

	Lif Sayısı	Jitter (min-max)	ortalama±standart sapma
1. Hasta	21	6,20-93,20	27,51±19,51
2. Hasta	24	7,60-71-50	19,07±13,43
3. Hasta	35	8,90-32,50	19,53±6,10
4. Hasta	27	14,40-110,00	39,11±27,03
5. Hasta	19	16,10-79,80	39,25±17,43
6. Hasta	26	1,71-122,00	28,41±26,15
7. Hasta	23	8,60-65,90	31,20±14,85
8. Hasta	22	10,60-34,50	18,73±6,40
9. Hasta	21	7,60-32,90	19,56±6,62
10. Hasta	21	11,70-85,90	28,04±16,12
11. Hasta	19	14,00-204,00	52,00±42,47
12. Hasta	22	12,20-52,20	24,49±10,78

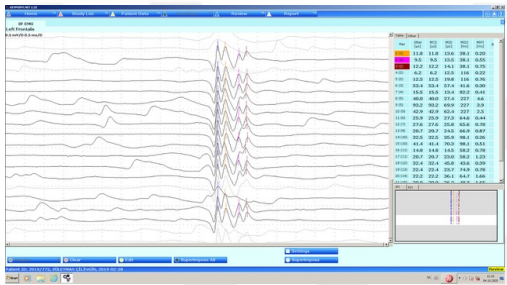
TLEMG normal jitter örnekleri Şekil 4.3 a,b ve 4.4 a,b'de gösterilmiştir.



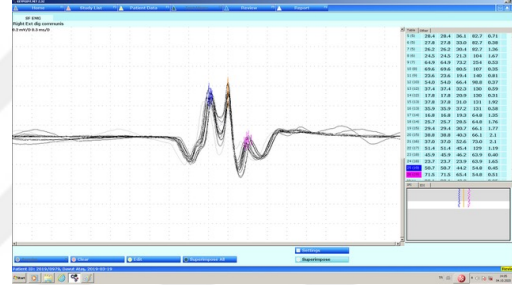
Şekil 4.3.a Tek Lif EMG Normal Jitter Pik Sayısı Az



Şekil 4.3.b Tek Lif EMG Normal Jitter Pik Sayısı Az Süperimpoze



Şekil 4.4.a Tek Lif EMG Normal Jitter Pik Sayısı Çok



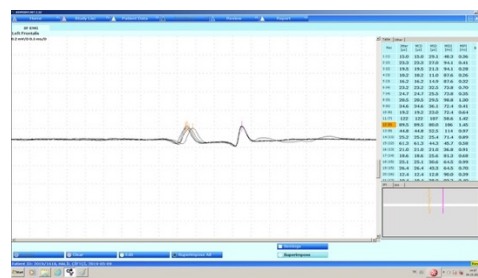
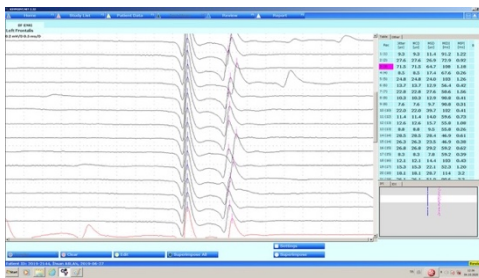
Şekil 4.4.b Tek Lif EMG Normal Jitter Pik Sayısı Çok Süperimpoze

Tablo 4.2.6 EDC ve Frontal Kas Tek Lif Pik Sayıları

	EDC	EDC	Frontal	Frontal
Hasta No	Minimum-maksimum	ortalama±standart sapma	Minimum-maksimum	ortalama±standart sapma
1.Hasta	3-6	4,15±0,93	3-12	5,67±2,85
2.Hasta	2-8	4,87±1,65	3-7	5,12±1,39
3.Hasta	3-6	4,31±1,12	2-7	5,11±1,32
4.Hasta	4-7	5,65±1,17	3-7	5,30±0,91
5.Hasta	2-7	4,82±1,51	3-6	4,63±0,76
6.Hasta	3-6	5,21±0,85	2-6	4,23±1,11
7.Hasta	3-5	4,17±0,86	2-5	3,96±0,88
8.Hasta	2-6	4,29±1,53	2-7	4,91±1,34
9.Hasta	3-7	5,10±1,55	3-6	4,81±1,03
10.Hasta	4-8	5,88±1,58	2-6	4,19±1,70
11.Hasta	2-6	4,16±1,21	2-7	4,68±1,45
12.Hasta	4-8	6,14±1,35	2-6	4,04±1,09

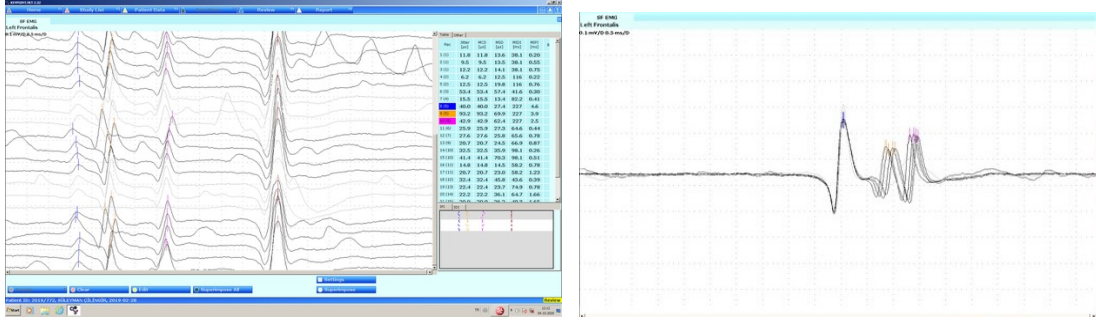
TLEMG yüksek jitter örnekleri Şekil 4.5 a,b ve 4.6 a,b'de gösterilmiştir.

Şekil 4.5.a Tek Lif EMG Yüksek Jitter Pik Sayısı Az



Şekil 4.5.a Tek Lif EMG Yüksek Jitter Pik Sayısı Az

Şekil 4.5.b Tek Lif EMG Yüksek Jitter Pik Sayısı Az Süperimpoze



Şekil 4.6.a Tek Lif EMG Yüksek Jitter Pik Sayısı Çok

Şekil 4.6.b : Tek Lif EMG Yüksek Jitter Pik Sayısı Çok Süperimpoze

5. TARTIŞMA

ALS, üst ve alt motor nöronların dejenerasyonu ile seyreden progresif, ölümcül nörodejeneratif bir hastalıktır (Andersen PM ve ark., 2005). Bu ölümcül ve ilerleyici hastalıkta erken tanı, tedavi algoritmalarının geliştirilmesi ve genetik danışmanlık açısından önemlidir. Ayrıca ALS'yi taklit eden ve tedavi edilebilir hastalıkların ayırıcı tanısının yapılması gereklidir. Bu nedenledir ki öncelikli olarak doğru tanı konulması amaçlanmıştır. Tanı ile ilgili olarak zaman içerisinde klinik ve elektrofizyolojik yöntemlerin birleşiminden oluşan tanı kriterleri geliştirilmiştir. Fakat tüm bu kriterler, hastalığın başlangıcında genellikle bulguların tanı için yetersiz, silik ve asimetrik olmasından pratikte kimi zaman yetersiz kalmaktadır.

Elektrofizyolojik tanı kriterlerinde en erken Lambert 1957 yılında ALS tanısında kullanılacak EMG kriterlerini tanımlamıştır. (Lambert EH ve ark., 1957) Bu kriterler;

1. Üst ve alt ekstremitelerde yada üst yada alt ekstremitelerden birinde ve bulber kaslarda aktif denervasyon (fibrilasyon potansiyelleri) ve fasikülasyon potansiyelleri varlığı

2. Normal duyu siniri iletim çalışmaları

3. BKAP genlikleri o sinir için ortalamanın % 70'inin altına düşmedikçe normal motor iletim çalışmaları,

4.MÜP rekrütmanında ile azalmayla birlikte reinnervasyonun kanıtı

Hastalığın erken döneminde EMG çalışmalarında kriterlerin tamamını karşılayan çok az hasta bulunmaktadır. Bu da tanının gecikmesinde önemli rol oynar. Behnia ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, motor ileti çalışmalarında, BKAP amplitüdünde düşüklük olabileceği; duysal ileti çalışmalarında ileri yaşa bağlı normal değerlerin göz önünde bulundurulması gerektiğini ve başka bir patoloji, tuzak nöropati, nedeni ile anormallik gözlenebileceğini söylediler. İleti çalışmalarının normal olduğu durumlarda, aktif denervasyonun delili gösterilemezse yaygın polifazik MÜP'ler kronik denervasyonun kanıtı olan azalmış rekrütman ile birlikte olduğunda telafi eden re-innervasyon ve denervasyonun kanıtı olarak kabul edilebileceğini ve en son olarak da etkilenmemiş kasta kas biyopsisi ile üçüncü ekstremitede aktif denervasyon gösterilmesinin daha erken tanı sağlayabileceğini öne sürdüler. Lambert'in kriterlerinde bu uyarılama ile tanı konulamama oranını kendi gruplarında % 38'den % 27'ye düşüğünü belirttiler(Behnia M ve ark., 1991).

Lambert'in kriterlerini takip ederek daha erken ve doğru tanı için El-Escorial, Airlie House kriterleri ve Awaji-Shima kriterleri geliştirildi.

Nörolojik muayenede ALS ön tanısı düşünülen hastalarda klinik tanıyı doğrulamada motor ve duysal sinir iletim çalışmaları, F-yanıtı incelemeleri ve kasın konsantrik iğne elektrot ile incelenmesi önemlidir. ALS tanısında motor ileti çalışmaları, aksonal ya da demiyelinizan polinöropatileri ve ileti bloğu ile giden motor nöropatileri dışlamada oldukça önemlidir. (Lange DJ ve ark., 1992; Lange DJ ve ark., 1993) ALS hastalarında motor NCS, düşük bileşik kas aktivitesi potansiyeli (BKAP) genlikleri dışında "normal" olarak tanımlanır (Daube JR, 1982; Ertekin C, 1978). Fakat kastaki atrofinin derecesi ile ilişkili olarak distal motor latansta uzama olabilir (Mills KR ve ark., 1998). Ayrıca bu durum ince, yavaş ileten distal rejenere motor aksonlar ve belki de nöromuskuler iletim bloğu ile ilişkilidir. (Mills KR ve ark., 1998; de Carvalho M ve ark., 2000) Motor sinir ileti hızında hafif orta derecede bir düşüklük gözlenebilir.

Bu ise hızlı ileten miyelinli motor sinir liflerin kaybı, miyelinde ikincil değişiklikler, aksonlarda atrofi ve ince rejenere aksonların baskın olması nedeniyledir (de Carvalho M ve ark., 2000). ALS'deki kas gücü muhtemelen esas olarak alt motor nöron fonksiyonuyla ilişkilidir, üst motor nöron disfonksiyonu daha az önemlidir (de Carvalho M ve ark., 2000). Genellikle ALS'de, proksimal segmentlerde bile duyu siniri aksiyon potansiyellerinin normal olduğu kabul edilir, ancak hafif dercede anormallikler de saptanmıştır (Stalberg E ve ark., 1992).

ALS'de ilerleyici motor nöron kaybı kas liflerinde denervasyona yola açar. Denerve kas liflerini kompanse etmek için kollateral filizlenme ile reinnervasyon sağlanmaya çalışılır. İğne EMG' de istirahatte izlenen fibrilasyon ve pozitif keskin dalgalar denervasyonun, MÜP ve rekrütman – interferens patern değişiklikleri de reinnervasyon delilidir (Stalberg E, 1990). Yine İğne EMG'de MÜP amplütütü için belirleyici olan ise, iğnenin yakınına yerleşmiş kas liflerinin oranıdır. Normal fizyolojide, aynı motor nörondan innerve olan kas lifleri, mozaik halinde kasın içine dağılır ve iğnenin yakınında aynı motor üniteye ait lifler nadiren bulunur. Oysa, kollateral filizlenme ile iğnenin yakınına düşen liflerin çoğunluğu aynı motor üniteden innerve olduğu için, MÜP amplütütü de artmaktadır. Faz sayısı ise, nörojen ya da miyojen süreçlerin her ikisinde de artış göstermektedir (Nandedkar SD ve ark, 1988; Stålberg E ve ark., 1995; Dumitru, D ve ark., 2002).

Rutin iğne elektromiyografisinde denervasyon ve reinnervasyonun tipik bulguları saptandığında incelenen kasın ve dahil olduğu miyotomun patofizyolojik süreç içinde tutulmuş olduğu şüphe götürmez. Fakat etkilenmenin daha hafif olduğu durumlarda, ileri EMG yöntemleri (TLEMG ve Kantitatif EMG ile MÜP analizi) tanıda yararlı olabilir.

Bizim çalışmamızda kantitatif EMG ile 11 hastada sağ EDC kasından toplam 449 MÜP değerlendirildi. Tüm hastaların MÜP süreleri $20,94 \pm 11,84$ (1-45), hastaların ortalama MÜP sürelerinin ortalaması $9,48 \pm 0,96$ (7,83-11,30) olarak hesaplandı. Hastaların kantitatif MÜP süreleri tek tek değerlendirildiğinde hiçbirisinde MÜP süreleri tanı kriterlerinin normalik üst limitini geçmiyordu. (Buchtal mak) MÜP amplitütleri toplam ortalaması $1724,80 \pm 1179,41$ (105-

7771). Hastaların MÜP amplitütlerinin ortalamasının ortalaması ise $1724,15 \pm 569,67(826,90-2734)$ MÜP sürelerine benzer şekilde normal sınırlar içerisindeydi.

MÜP parametrelerinden reinnervasyonu işaret eden öz nitelikler hastalığın seyir hızına, başka bir deyişle sürece denervasyonun mu yoksa reinnervasyonun mu hakim olduğuna göre değişmektedir. Hızlı seyirli süreçlerde MÜP amplitüdü çok büyümektedir. Bu itibarla MÜP'ün nörojenik öz niteliklerini tespit için faz ve törn sayısı, satellitli olup olmadığı ön plana çıkmaktadır;

Bir MÜP'ü satellitli polifazik politurn yapan şey denervasyon reinnervasyon modellerinde o motor ünitenin tabiyetine yeni kas lifi katması, bu şekilde oluşan terminal filiz ve yeni motor son plakların immatüritesi nedeniyle senkronizasyon kaybıdır. Böyle şekillenmiş bir reinnervasyon MÜP'ünün bir ateşlemeden diğerine şekli de değişmektedir (Stalberg EV ve ark., 1994). İşte bu reinnervasyon gayreti ile şekillenen nöromüsküler kavşak iletim kusur TLEMG ile ortaya konulabilir. Tipik MÜP konfigürasyon değişikliklerinin henüz sahne almadığı erken aşamada TLEMG ile yapılacak jitter ölçümü bilgi verici olacaktır.

TLEMG MÜP'nin rutin pratikte ölçtüğümüz parametrelerin ince yapısını gösteren bir yöntemdir. Öyle ki motor ünite sahası içinde reinnervasyonun başlamış olduğunu daha henüz MÜP'nin ölçülebilir parametreleri patolojik anlamda farkedilir olmadan gösterebilmektedir. Reinnervasyonu bu mikro düzeyde TLEMG ile tespit etmenin iki boyutu vardır: Birincisi lif yoğunluğundaki artıştır. Lif yoğunluğu, istemli kası sırasında yapılan TLEMG'de, tetik potansiyel ile birlikte zamansal kilitli olarak ateşlenen, aynı motor üniteye ait diğer kas liflerinin aktivitesinin sayılması ile hesaplanır (Oh SJ, 1988). ALS gibi yegâne kollateral filizlenme mekanizmasının reinnervasyon için kullanıldığı modellerde bu telafi çabasının en erken elektrofizyolojik bulgusu lif yoğunluğundaki artış olmaktadır(Stalberg E ve ark., 1973; Stalberg E ve ark.,1975). Reinnervasyon güçlendikçe lif yoğunluğu da artacak ve iğnenin kayıt sahası ile sınırlı olmak üzere maksimum düzeye ulaşacaktır.

Bizim çalışmamızda EDC kasında konsantrik iğne elektrot ile değerlendirilen tek lif benzeri potansiyellerin kayıtlandığı alanlarda lif yoğunluğu parametresinin konsantrik iğne elektrot için eş değeri sayılabilecek olan “pik sayısı” ortalama $4,92 \pm 1,45$ (2-8) bulunmuştur. Bu değer, TLEMG elektrodu için tarif edilen 1.4 değerinin üzerindedir ve ALS sürecinde reinnervasyonun belirteci olarak kabul edilebilir.

Dinca-Avarvarei ve arkadaşları ALS’de en çok etkilenen tarafın EDC kasında re-innervasyonu göstermek amacıyla 18 hastada istemli kasi sırasında TLEMG yaptıklarında, lif yoğunluğunun en güvenilir parametre olarak tüm hastalarda artmış olduğunu saptamışlardır (Dinca - Avarvarei L ve ark., 2005).

TLEMG’nin reinnervasyon tespitindeki ikinci belirleyici rolü kollateral filizlenme ile oluşan immatür son plak güvenlik faktörünün düşük olması neden ile saptanacak yüksek jitterdir.

Bizim çalışmamızda sağ EDC kasından yaptığımız TLEMG’de hesaplanan jitter değerinin ortalaması $53,17 \pm 20,03$ (35,00-100,00) idi. Tüm hastalarda ortalama jitter değeri yüksekti. Ölçüm yapılan kasta patolojik jitter oranı da %10’dan fazla olup, kasın reinnervasyondan geçmekte olduğunu tanııyordu.

Cui ve arkadaşları, 78 ALS hastasının EDC kasında istemli kasi sırasında uyguladıkları TLEMG incelemesinde, $> 55 \mu s$ anlamlı jitter kabul edilen çalışmada, ortalama jitter $80,2 \mu s$ ve sonuçlar tüm hastalarda anormal bulunmuştur (Cui LY ve ark., 2004).

Bir ekstremitte kasında, denervasyon-reinnervasyon sürecinin ince belirteçleri TLEMG ile ekstremitte yerleşimli diğer kaslar için de kullanılabilir. MNH’da Lambert sonrası uzamsal boyuta katıldı diyebilmek için MÜP morfolojisi çok değişmemişken TLEMG ile bunun erken bir habercisi olarak kullanılabilir.

Ekstremitte kaslarında yapılabileceği gibi paraspinal, trapez ve dil gibi kaslarda yapıp ALS ile en sık karışması muhtemel servikal spondiloz, dar kanal, myelomalazi gibi hastalıkları ALS’den ayırt etmek mümkün olabilir.

Ekstremitte dışı kas olarak bu çalışmada sol frontal kas incelenmiştir. Frontal kasta hesaplanan jitter değeri ortalaması $30,19 \pm 10,66$ (18,70-49,60),

Frontal lif yoğunluğu 280 kas lifinin bireysel değerlendirildiğinde lif yoğunluğu tüm hastalarda ortalama $4,71 \pm 1,42$ (2-12) ve 12 hastanın 11'inde %91,67 sinde 4'ün üzerindedir. Sadece bir hastada 4'ün altında lif yoğunluğu gözlenmiş olup, bu hastanın da lif yoğunluğu üst sınırdaki $3,96 \pm 0,88$ 'di.

TLEMG, nöromusküler kavşak hastalıklarının tanısı için araştırmalarında kullanılması dışında, denervasyon ve reinnervasyon ile giden patolojilerde ve kas hastalıklarında da çalışılmıştır. TLEMG'de yüksek jitter bulunması, incelenen kas daha önce bir nörojenik etkilenmeden geçmiş ve reinnerve olmuşsa, yeni gelişen immatür akson filizlerinin, yeni gelişen motor son plakların ve rejenere kas liflerinin varlığında yüksek jitter bulunabilir (Cruz Martinez A ve ark., 1984; Nandedkar SD ve ark., 1988; Satelberg E ve ark., 1996; Aydın, B, 2009).

Sonuç olarak dar kayıt yüzeyine sahip konsantrik iğne elektrot kullanılarak istemli kası sırasında gerçekleştirilecek TLEMG incelemesi gerek yüksek jitter değerleri ile ve gerekse yüksek pik sayısı sayesinde inceleme altındaki kasın reinnervasyon geçirmekte olduğunu ispat etmektedir. Bu tespit, rutin iğne EMG incelemesinde anlamlı MÜP değişikliği izlenmeyen kaslar için önemlidir. Hatta ekstremiteler dışı kaslarda bu bulgunun saptanması, ALS ayırıcı tanısı için daha da bir önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

AAEM Quality Assurance Committee. Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert Eaton myasthenic syndrome: summary statement. Muscle & Nerve 2001a; 24, 1236-1238.

AAEM Quality Assurance Committee. Literature review of usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in electrodiagnostic evaluations of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert Eaton myasthenic syndrome: summary statement. Muscle & Nerve 2001b; 24, 1239-1247.

Abhinav K, Stanton B, Johnston C, Hardstaff J, Orrell RW, Howard R, et al. Amyotrophic lateral sclerosis in South-East England: a population-based study. The South-East England register for amyotrophic lateral sclerosis (SEALS Registry). Neuroepidemiology 2007; 29(1-2): 44-8. 2007/09/28.

Amin Lari A, Ghavanini AA, Bokaei HR A review of electrophysiological studies of lower motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis .Neurol Sci. 2019 Jun;40(6):1125-1136.

Aminoff MJ. Clinical Electromyography. In: Pioli S, editor. Electrodiagnosis in Clinical Neurology. 5 ed. USA: Elsevier; 2005;238-240.

Andersen, P.M., Borasio, G.D., Dengler, R., Hardiman, O., Kollewe, K., Leigh, P.N. et al. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis:

guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. An evidence - based review with good practice points. *European Journal of Neurology*, 2005 12, 921–938.

Aran FA. Recherches sur une maladie non encore décrite du système musculaire (atrophie musculaire progressive). *Arch Gen Med*. 1850;24:5-35, 172-214.

Armon C. An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 2003; 22(4): 217-228.

Aydın, B. (2009). Kas Hastalarında Tek Lif Elektromiyografi ile Motor Son Plak İşlevlerinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD, Uzmanlık Tezi. İstanbul.

Baslo, M.B., Yıldız, N. ve Ertaş, M. (2002). Surface stimulation single-fiber electromyography in myasthenia gravis. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2002; 19(1): 73-76.

Baslo, M.B. EMG Sinyallerinin Kantitatif Analizi. İçinde İ.Ü. 550. yıl etkinlikleri. Türk Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Yayınları. Sinir ve Kas Hastalıklarında Nörofizyolojik Değerlendirme: Yöntemler ve Stratejiler. İstanbul: Mavi İletişim 2003; 88-96.

Baslo, M.B., Yalınay, P., Yıldız, N. ve Ertaş, M. Optimum trace count necessary for jitter calculation in single-fiber electromyography. *Acta Neurologica Scandinavica* 2003;108(4): 262-266.

Behnia M, Kelly JJ. Role of electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 1991;14(12):1236-1241.

Bento-Abreu, A., Van Damme, P., Van Den Bosch, L. ve Robberecht, W. (2010). The Neurobiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *European Journal of Neuroscience* 2010; 31:2247-2265.

Berger M, Kopp N, Vital C, Redl B, Aymard M, Lina B. Detection and cellular localization of enterovirus RNA sequences in spinal cord of patients with ALS. *Neurology* 2000;54(1).

Blokhuis AM, Groen EJN, Koppers M, van den Berg LH, Pasterkamp RJ. Protein aggregation in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 2013; 125: 777–794.

Borchelt DR, Lee MK, Slunt HS, Guarnieri M, Xu Z-S, Wong PC, et al. Superoxide dismutase 1 with mutations linked to familial amyotrophic lateral sclerosis possesses significant activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1994; 91(17): 8292-8296.

Brain WR. Diseases of the nervous system. 6 ed. Oxford: Oxford University Press; 1962. 531 p.

Bouche P, Le Forestier N, Maissonobe T, Fournier E and Willer JC Electrophysiological diagnosis of motor neuron disease and pure motor neuropathy. *Journal of Neurology* 1999; 246, 520-525.

Bromberg, M.B., Scott, D.M. and The Ad Hoc Committee of the AAEM single fiber special interest group. Single fiber EMG reference values: reformatted in tabular form. *Muscle & Nerve* 1994; 17: 820-821.

Brooks BR, El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/ Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases. *J Neurol Sci* 1994; 124(Suppl):96-107.

Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders: official publication of the World

Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases. 2000;1(5) :293-299.

Brown, W.F., Bolton, C.F., Aminoff, M.J. (Eds) (2002). Neuromuscular Function and Disease: Basic, Clinical, and Electrodiagnostic Aspects. Philadelphia, W.B. Saunders; (Eds).

Buchthal, F., Guld, C. ve Rosenfalck, P. Action potential parameters in normal human muscle and their dependence on physical variables. Acta Physiologica Scandinavica 1954; 32, 200-218.

Buchthal, F. ve Rosenfalck, P. Action potential parameters in different human muscles. Acta Psychiatrica et Neurologica Scandinavica 1955; 30, 25-131.
Castro-Costa CM, Oriá RB, Machado-Filho JA, Franco MT, Diniz DL, Giffoni SD, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: clinical analysis of 78 cases from Fortaleza (Northeastern Brazil). Arquivos de neuro-psiquiatria 1999; 57(3B): 761-774.

Byrne S, Walsh C, Lynch C, Bede P, Elamin M, Kenna K, et al. Rate of familial amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta- analysis. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 2011;82(6) :623-627.

Chad DA. Electrodiagnostic approach to the patient with suspected motor neuron disease. Neurologic Clinics. 2002;20(2) :527-555.

Charcot JM. Sclérose des cordons latéraux de la moelle epinière chez une femme hysterique, atteinte de contracture permanente des quatre membres. Bull Soc Med Hopit. 1865;2:24-35.

Charcot JM, Joffroy, A. Deux cas d'atrophie musculaire progressive avec lésions de la substance grise et des faisceaux antéro-latéraux de la moelle épinière. Arch Physiol Neurol Path. 1869;2:744.

Chen S, Sayana P, Zhang X, Le W. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: an update. *Molecular neurodegeneration* 2013; 8(1): 28.

Chio A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain* 2005; 128: 472–476.

Cruveilhier J. Sur la paralysie musculaire, progressive, atrophique. *Bull Acad Med (Paris)*. 1852-1853;18:490-546.

Cruz Martinez, A., Ferrer, M.T. ve Perez Conde, MC. Electrophysiological studies in myotonic dystrophy. 2: Single fibre EMG. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*. 1984;24(7):537-546

Cui, L.Y., Liu, M.S., Tang, X.F. Single fiber Electromyography in 78 patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chinese Medical Journal (Engl)*. 2004;117(12);1830-1833.

Daube JR. EMG in motor neuron diseases. *AAEE. Mini-monograph* 1982;3-11.

Daube JR. Electrodiagnostic studies in amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders. *Muscle & Nerve*. 2000;23(10) :1488-1502

de Carvalho M, Matias T, Coelho F, Evangelista T, Pinto A, Luís MS. Motor neuron disease presenting with respiratory failure. *Journal of the neurological sciences* 1996;139:117-122.

de Carvalho M, Swash M. Fasciculation potentials: a study of amyotrophic lateral sclerosis and other neurogenic disorders. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 1998;21(3): 336-44.

de Carvalho M, Swash M. Nerve conduction studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2000;23(3):344-352.

de Carvalho M, Johnsen B, Fuglsang-Frederiksen A. Medical technology assessment. Electrodiagnosis in motor neuron diseases and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurophysiologie clinique = Clinical Neurophysiology*. 2001;31(5):341-348.

de Carvalho M, Scotto M, Lopes A, Swash M. F-Waves and the corticospinal lesion in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2002;3(3):131-6.

de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2008;119(3):497-503

de Carvalho M, Swash M. Fasciculation potentials and earliest changes in motor unit physiology in ALS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(9):963-968.

Deng H-X, Hentati A, Tainer JA, Iqbal Z, Cayabyab A, Hung W-Y, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and structural defects in Cu, Zn superoxide dismutase. *Science* 1993; 261(5124): 1047-51.

De Lisa JA, Little J. Managing Spasticity. *Am Fam Physician*. 1982;26(3):117-122.

Denny-Brown D, Pennybacker J. Fibrillation and fasciculation in voluntary muscle. *Brain* 1938; 61(3): 311-312.

Deymeer, F. Ardışık Sinir Uyarımı ve MG Kuşkusunda Stratejiler. İçinde İ.Ü. 550. yıl etkinlikleri. Türk Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Yayınları. Sinir ve Kas Hastalıklarında Nörofizyolojik Değerlendirme: Yöntemler ve Stratejiler. İstanbul: Mavi İletişim 2003;111-118

Dinca - Avarvarei, L., Patrignani - Ochoa, J.H., Castilla - Garrido, J.M., Jimenez – Castellano - Ballesteros, R. ve Ugarte - Monasterio, J. Single Fiber Electromyography in 18 Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Revista de Neurologia* 2005;40:141-144.

Donaghy M. Classification and clinical features of motor neurone diseases and motor neuropathies in adults. *Journal of neurology*. 1999;246(5) :331-3. Donaghy, M. (2002). *Motor Neuron Diseases*. Erişim: 01.06.2011, Encyclopedia of Life Sciences. Macmillan publishers Ltd, Nature Publishing Group.

Douglass, C.P., Kandler, R.H., Shaw, P.J. ve McDermott, C.J. An evaluation of neurophysiological criteria used in the diagnosis of motor neuron disease. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 2010 81, 646-649.

Duchenne de Boulogne GBA. Recherches faites à l'ordre des galvanisme sur l'état de la contractilité et de la sensibilité électromusculaires dans les paralysies des membres supérieurs. *CR Acad Sci (Paris)* 1849;29:667.

Duffy JR, Peach RK, Strand EA. Progressive apraxia of speech as a sign of motor neuron disease. *American Journal of Speech-Language Pathology* 2007.

Dumitru, D., Amato, A.A. ve Zwart, M.J. *Electrodiagnostic Medicine*. (2nd ed.) 2002; Hanley & Belfus.

Edds MV. Hypertrophy of nerve fibers ti functionally overloaded muscles. *JComp Neurol*. 1950;93(2):259-275.

Eisen A, Swash M. Clinical neurophysiology of ALS. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2001;112(12) :2190-201.

Engström, JW. Quantitative Motor Unit Analysis: The effect of sample size. *Muscle & Nerve* 1992;15:277-281.

Ertaş M,Baslo MB,Yildiz N, Yazici J, Oge AE. Concentric needle electrode for neuromuscular jitter analysis. Muscle Nerve. 2000;23(5):715-719

Ertekin C. Sensory and motor conduction in motor neuron disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1978;41:773-783.

Ertekin C. İğne Elektromiyografisi. In: Ertekin C, editor. Sentral ve Periferik EMG. İzmir: Meta basım; 2006.

Farrugia ME, Weir AI, Cleary M, Cooper S, Metcalfe R, Mallik A. Concentric and single fiber needle electrodes yield comparable jitter results in myasthenia gravis. Muscle & Nerve. 2009;39(5) :579-585.

Fugslang-Frederiksen A, Scheel U, Buchthal F. Diagnostic yield of the analysis of the pattern of electrical activity of muscle and of individual motor unit potentials in neurogenic involvement. JNNP. 1977;40:554-554.

Gilchrist, J.M. (coordinator). Single fiber EMG reference values: a collaborative effort. Report from the Ad Hoc Committee of the AAEM special interest group on single fiber EMG. Muscle & Nerve 1992;15(2):151-161.

Fukai T, Ushio-Fukai M. Superoxide dismutases: role in redox signaling, vascular function, and diseases. Antioxidants & redox signaling 2011;15(6): 1583-606.

Goetz CG. Amyotrophic lateral sclerosis:early contributions of Jean-Martin Cahrcot. Muscle Nerve. 2000 Mar;23(3):336-343.

Gutmann, L. ve Pratt, L. Pathophysiologic aspects of human botulism. Archives of Neurology 1976;33(3): 175-179.

Hill SJ, Mordes DA, Cameron LA, Neuberg DS, Landini S, Eggan K, et al. Two familial ALS proteins function in prevention/repair of transcription-associated

DNA damage. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016; 113(48): 7701-7709.

Hübers A, Just W, Rosenbohm A, Müller K, Marroquin N, Goebel I, et al. De novo FUS mutations are the most frequent genetic cause in early-onset German ALS patients. *Neurobiology of aging* 2015; 36(11): 3117 e1-e6.

Inghilleri, M. ve Iacovelli, E. Clinical Neurophysiology in ALS. *Archives Italiennes de Biologi.* 2011;149:57-63.

Ingre C, Roos PM, Piehl F, Kamel F, Fang F. Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical epidemiology* 2015;7: 181.

Katz JS, Wolfe G, Andersson P, Saperstein D, Elliott J, Nations S, et al. Brachial amyotrophic diplegia: a slowly progressive motor neuron disorder. *Neurology* 1999; 53(5): 1071.

Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet.* 2011;377(9769) :942-955.

Kim W-K, Liu X, Sandner J, Pasmantier M, Andrews J, Rowland L, et al. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology* 2009;73(20): 1686-1692.

Kouyoumdjian, J.A. ve Stalberg, E.V. Concentric needle single fiber electromyography: normative jitter values on voluntary activated extensor digitorum communis. *Arquivos de Neuropsiquiatria* 2007;65: 446-449.

Kouyoumdjian, J.A. ve Stalberg, E.V. Reference jitter values for concentric needle electrodes in voluntarily activated extensor digitorum communis and orbicularis oculi muscles. *Muscle & Nerve* 2008a;37(6): 694-699.

Kouyoumdjian, J.A. ve Stalberg, E.V. Concentric needle single fiber electromyography: normative jitter values on voluntary activated extensor digitorum communis. *Clinical Neurophysiology* 2008b;119(7):1614-1618.

Kökeş, Ü. (2011). Motor Nöron Hastalarında Biyoelektriksel Aktivitenin Ardışık Uyarım Testi, Tek Lif Elektromiyografi ve Kantitatif Motor Ünite Analizi ile Araştırılması. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Elektronörofizyoloji Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Körner S, Kollwe K, Fahlbusch M, Zapf A, Dengler R, Krampfl K, et al. Onset and spreading patterns of upper and lower motor neuron symptoms in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle & nerve* 2011;43(5): 636-642.

Lambert EH, Mulder DW. Electromyographic studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Mayo Clin Proc* 1957;32:441- 446.

Lange DJ, Trojaborg W, Latov N, Hays AP, Younger DS, Uncini A, Blake DM, Hirano M, Burns SM, Lovelace RE, Rowland LP. Multifocal motor neuropathy with conduction block: is it a distinct clinical entity? *Neurology* 1992;42:497–505.

Lange DJ, Trojaborg W, McDonald TD, Blake DM. Persistent and transient conduction block in motor neuron diseases. *Muscle Nerve* 1993;16:896–903.

Lehman EJ, Hein MJ, Baron SL, Gersic CM. Neurodegenerative causes of death among retired National Football League players. *Neurology* 2012;79: 1970–1974.

Leigh, P.N. ve Ray - Chaudhuri, K. (1994). Motor neuron disease Neurological management. *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 57, 886-896.

Leigh, P.N., Abrahams, S., Al-Chalabi, A., Ampong, M.-A., Goldstein, L.H., Johnson, J. ve ark. The Management of Motor Neuron Disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2003;74(suppl IV):32-47.

Li TM, Alberman E, Swash M. Comparison of sporadic and familial disease amongst 580 cases of motor neuron disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1988;51(6) :778-784.

Li TM, Swash M, Alberman E, Day SJ. Diagnosis of motor neuron disease by neurologists: a study in three countries. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1991;54(11) :980-983.

Logigian, E.L. ve Barbano, R. L. *Applied physiology of muscle. Disorders of Voluntary Muscle*. (7th ed). Cambridge University Press 2001;12:219-245.

Lyn Weiss JKS, Jay Weiss. *Easy Emg*. London: Elsevier; 2004; 41-55.

Massey, J.M. ve Sanders D.B. Single-fiber EMG demonstrates reinnervation dynamics after nerve injury. *Neurology* 1991;41(7): 1150-1151.

Meriggioli, M.N. ve Sanders, D.B. Myasthenia Gravis. *Seminars in Neurology* 2004a; 24(1), 31-38.

Meriggioli, M.N., Howard, J.F. ve Harper, C.M. *Neuromuscular Junction Disorders: Diagnosis and Treatment*. New York: Marcel Dekker Inc 2004b; 263-282.

Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, et al. Practice parameter: The care of the patient with Amyotrophic Lateral Sclerosis (an evidence based review). *Muscle Nerve*. 1999;22(8):1104-1118.

Mills KR, Nithi KA. Peripheral and central conduction in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1998;159:82–87.

Mills KR. Characteristics of fasciculations in amyotrophic lateral sclerosis and the benign fasciculation syndrome. *Brain* 2010; 133(11): 3458-3469.

Mitsumoto H, Nagy PL, Gennings C, Murphy J, Andrews H, Goetz R, et al. Phenotypic and molecular analyses of primary lateral sclerosis. *Neurology Genetics* 2015; 1(1): 3.

Morozova N, Weisskopf MG, McCullough ML, Munger KL, Calle EE, Thun MJ, et al. Diet and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology* 2008;19(2): 324-337.

Murga, L., Sanchez, F., Menendez, C. ve Castilla J.M. Diagnostic yield of stimulation and voluntary single fiber electromyography in myasthenia gravis. *Muscle & Nerve* 1998; 21:1081-1083.

Nandedkar, S.D., Barkhaus, P.E., Sanders, D.B. ve Stalberg ,E.V. Analysis of amplitude and area of concentric needle EMG motor unit action potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*.1988;69(6): 561-567.

Oh, S. J.: *Electromyography*, Baltimore, Williams and Wilkins, p.181-253, 1988.

O'Neill, J.H., Murray, N.M.F. ve Newsom-Davis, J. Lambert - Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain* 1988;111: 577-596.

Orhan, E. K. (2010) *Masseter Kasında Tek Lif Elektromiyografi: Normal kontroller ve Miyastenia Gravis Hastaları*. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. *Elektronörofizyoloji Yüksek Lisans Tezi*. İstanbul.

Pringle C, Hudson A, Munoz D, Kiernan J, Brown W, Ebers G. Primary lateral sclerosis: clinical features, neuropathology and diagnostic criteria. *Brain* 1992; 115(2): 495-520.

Pugdahl K, Fuglsang-Frederiksen A, Johnsen B, de Carvalho M, Fawcett PR, Labarre-Vila A, et al. A prospective multicentre study on sural nerve action potentials in ALS. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2008;119(5) :1106-1110.

Renton AE, Chio A, Traynor BJ. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci* 2014; 17: 17–23.

Ringholz G, Appel SH, Bradshaw M, Cooke N, Mosnik D, Schulz P. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 2005; 65(4): 586-590.

Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:248–264.

Rocha JA, Reis C, Simoes F, Fonseca J, Mendes Ribeiro J. Diagnostic investigation and multidisciplinary management in motor neuron disease. *Journal of Neurology*. 2005;252(12) :1435-47.

Rojaborg W, Buchthal F. Malignant and benign fasciculations. *Acta Neurologica Scandinavica Supplementum*. 1965;13 Pt 1:251-4. Epub 1965/01/01.

Rosen, D.R., Siddique, T., Patterson, D., Figlewicz, DA., Sapp, P., Hentati, A. et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993; 362: 59-62.

Rowland LP, Shneider NA. Amyotrophic lateral sclerosis. *The New England Journal of Medicine*. 2001;344(22):1688-1700.

Sanders DB, Stalberg EV. AAEM minimonograph #25: single-fiber electromyography. *Muscle & Nerve*. 1996;19(9):1069-1083.

Sanders DB. Clinical impact of single-fiber electromyography. *Muscle & Nerve Supplement* 2002; 11:15-20.

Sanders DB, Arimura K, Cui L, Ertaş M, Farrugia ME, Gilchrist J, Kouyoumdjian JA, Padua L, Pitt M, Stålberg E. Guidelines for single fiber EMG. *Clin Neurophysiol*. 2019;130(8): 1417-1439.

Sarrigiannis PG, Kennett RP, Read S, Farrugia ME. Single-fiber EMG with a concentric needle electrode: validation in myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2006;33(1) :61-65.

Sauerland EK, Orr WC, Hairston LE. DMG patterns of oropharyngeal muscles during respiration in wakefulness and sleep. *Electromyography and Clinical Neurophysiology*. 1981;21(2-3) :307-16.

Shapiro B.E PDC. *Electromyography and Neuromuscular Disorders*. 2 ed: Elsevier 2005.

Singer MA, Statland JM, Wolfe GI, Barohn RJ. Primary lateral sclerosis. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 2007; 35(3): 291-302.

Spiller WG. Primary degeneration of the pyramidal tracts: a study of eight cases with necropsy. *Univ Penn Med Bull*. 1904;17:390-5.

Stalberg, E., Ekstedt, J.: Single fiber EMG and microphysiology of the motor unit in normal and diseased muscle. in Desmedt JE (ed): *New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology*. Basel, S. Karger, 1973, Vol 1, pp. 113-129.

Stalberg, E., Thiele, B.: Motor unit fiber density in the extensor digitorum communis muscle. *Neurol Neurosurg. Psychiatry* 1975;38:874-880.

Stalberg E, Trontelj, J.V. *Single Fibre Electromyography*. 1. ed. Old woking, Surrey: The Mirvalle Press Limited; 1979.

Stalberg, E. ve Stalberg, S. The use of small computers in the EMG lab. İçinde J.E. Desmedt (Ed.). *Clinical Neurophysiology Updates Volume 2. Computer – Aided Electromyography and expert systems*. Amsterdam / The Netherlands: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division) 1989;16-23.

Stalberg E, Sanders DB. Neurophysiological studies in amyotrophic lateral sclerosis. In: Smith RA, editor. *Handbook of amyotrophic lateral sclerosis*. New York: Marcel Decker; 1992:209–235.

Stalberg EV, Sonoo M. Assessment of variability in the shape of the motor unit action potential, the jiggle, at consecutive discharges. *Muscle Nerve*. 1994;17(10):1135-1144

Stalberg, E. ve Trontelj, J.V. Single fiber electromyography. Studies in healthy and diseased muscle. (2nd ed.) 1994; Raven Press. Newyork.

Stalberg, E., Falck, B., Sonoo, M., Stalberg, S., Aström, M. Multi-MUP EMG analysis - a two year experience in daily clinical work. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1995;97, 145-154.

Stålberg E, Trontelj JV, Sanders DB. Single fiber EMG. *Electroencephalography And Clinical Neurophysiology* 1995; 97: 5.

Stalberg, E., Nandedkar, S.D., Sanders, D.B. ve Falck, B. Quantitative motor unit potential analysis. *Journal of clinical neurophysiology* 1996;13(5), 401-422.

Stalberg, E. ve Trontelj, J.V. The study of normal and abnormal neuromuscular transmission with single fiber electromyography. *Journal of Neuroscience Methods* 1997;74: 145-154.

Statland J.M., Barohn R.J., McVey A.L., Katz J., Dimachkie M.M. Patterns of Weakness, Classification of Motor Neuron Disease, and Clinical Diagnosis of Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurol Clin*. 2015 Nov;33(4):735-748.

Steele, A.J., Al-Chalabi, A., Ferrante, K., Cudkowicz, M.E., Brown, Jr. R.H. ve Garson, J.A. Detection of serum reverse transcriptase activity in patients with ALS and unaffected blood relatives. *Neurology* 2005; 64(3), 454-458.

Swash, M. Clinical features and diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. İçinde Brown, R.H., Meininger, V., Swash, M. (Eds). *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. London: Martin Dunitz Ltd. The Livery House 2000;3-30.

Swash M, Desai J. Motor neuron disease: classification and nomenclature. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders: official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases. 2000;1(2):105-12.

Swinnen B, Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2014;10:661–670.

Talbot K. Motor neurone disease. *Postgraduate Medical Journal*. 2002;78(923):513-519.

Tartaglia MC, Rowe A, Findlater K, Orange J, Grace G, Strong MJ. Differentiation between primary lateral sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: examination of symptoms and signs at disease onset and during follow-up. *Archives of neurology* 2007;64(2):232-236.

Trontelj, J.V., Khuraibet, A. ve Mihelin, M. The jitter is stimulated orbicularis oculi muscle: technique and normal values. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1988; 51(6):814-819.

Trontelj, J.V. ve Stalberg, E. Single motor end-plates in myasthenia gravis and LEMS at different firing rates. *Muscle Nerve* 1991;14:226-232.

Wiechers, D. Single fiber EMG evaluation in denervation and reinnervation. *Muscle & Nerve* 1990;13(9), 829-832.

Turner MR, Hardiman O, Benatar M, et al. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2013;12:310–322.

Van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2017 Nov 4;390(10107):2084-2098.

Visser J, Berg-Vos RM van den, Franssen H, et al. Disease course and prognostic factors of progressive muscular atrophy Arch Neurol 2007; 64: 522-528.

Wohrlart G Collateral regeneration from residual motor nerve fibers in amyotrophic lateral sclerosis. Neurol. 1957;7(2):124-134.

Walker FO, Donofrio PD, Harpold GJ, Ferrell WG. Sonographic imaging of muscle contraction and fasciculations: a correlation with electromyography. Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine 1990;13(1): 33-39.

Wang W, Zhang F, Li L, Tang F, Siedlak SL, Fujioka H, et al. MFN2 couples glutamate excitotoxicity and mitochondrial dysfunction in motor neurons. Journal of Biological Chemistry 2015; 290(1): 168-82.

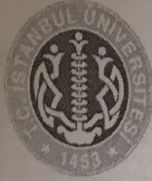
Warraich ST, Yang S, Nicholson GA, Blair IP. TDP-43: a DNA and RNA binding protein with roles in neurodegenerative diseases. The international journal of biochemistry & cell biology 2010;42(10): 1606-9.

Wijesekera, L.C. ve Leigh, P.N. Amyotrophic Lateral Sclerosis. Orphanet Journal of Rare Disease. 2009;4(3):1-22.

Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. J Neurol Sci. 2001 Oct 15;191(1-2):3-9

Yoshor D, Klugh A, 3rd, Appel SH, Haverkamp LJ. Incidence and characteristics of spinal decompression surgery after the onset of symptoms of amyotrophic lateral sclerosis. Neurosurgery. 2005;57(5) :984-989.





T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 1534

Konu: Prof. Dr. Mehmet Barış BASLO hk.

Tarih : 12.11.2018

Sayın Prof. Dr. Mehmet Barış BASLO
Nöroloji Anabilim Dalı

İlgi : Nöroloji Anabilim Dalının 30/10/2018 gün ve 304856 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. Pınar Bekdik ŞİRİNOCAK' ın yürüteceği 2018/1504 dosya numaralı "Ön boynuz hastalıklarında süregelen denervasyon ve reinnervasyonun eiektromiyografik olarak incelenmesi" başlıklı çalışma, kurulumuzun 09/11/2018 tarih ve 19 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağz ÜRESİN

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar

Etik Kurul Başkanı



ÖN BOYNUZ HASTALIKLARINDA SÜREGELEN DENERVASYON ve REİNNERVASYONUN ELEKTROMİYOGRAFİK OLARAK İNCELENMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

% 11	% 10	% 3	% 3
BENZERLIK ENDEKSI	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 6
2	Submitted to Fatih University Öğrenci Ödevi	% 1
3	www.als.org.tr İnternet Kaynağı	% 1
4	www.ulusaltezmerkezi.net İnternet Kaynağı	<% 1
5	www.itfnoroloji.org İnternet Kaynağı	<% 1
6	Submitted to University of Leicester Öğrenci Ödevi	<% 1
7	www.betayayincilik.com İnternet Kaynağı	<% 1
8	acikerisim.istanbul.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1



ÖZGEÇMİŞ FORMU

DÜZENLEME TARİHİ	20.04.2020		
T.C. KİMLİK NO	23717281562		
DOĞUM YERİ VE YILI	Konya/ Ereğli -1977		
GÖREV YERİ	SBÜ Kocaeli Derince ve Eğitim Araştırma Hastanesi		
GÖREV UNVANI	Uzman Doktor		
YAZIŞMA ADRESİ	bekdikpinar@gmail.com		
TEL	5053136737	GSM	5053136737
E-POSTA	bekdikpinar@gmail.com	FAX	

2. EĞİTİM

MEZUNİYET TARİHİ	ÜNİVERSİTE-FAKÜLTE-BÖLÜM/ANABİLİM DALI
2003	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp fakültesi
2010	TC SB İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

3. ARAŞTIRMA PROJELERİ DENEYİMİ

PROJE ADI	KURUM	TARİH	GÖREV*	PROJE TÜRÜ**

* (Yürütücü, Araştırmacı/Uzman, Danışman, Bursiyer, Diğer)

** (Kurumsal, Ulusal, Uluslararası)

4. ARAŞTIRMA KONUSU İLE İLGİLİ YAYINLARI

1- **Bekdik P**, Sener U, Asan IF, Ozcelik M, Zorlu Y. Epileptic nystagmus, Epileptic Disord 2006; 8 (4): 305-8

2-Aşan IF, Şener U, **Bekdik P**, Çoker I, Zorlu Y. Miyastenia Gravis Hastalarında HLA ile Asetil Kolin Reseptör Antikoru İlişkisi, Turk J Neurol. 2007;13(2):76-80

3- **Şirinocak Bekdik P**, Tunçay, Özçelik MM, Şener U, Zorlu Y. The Relationship Between Cognitive Dysfunction and The Lateralization of The Motor Functions in Parkinson's Disease. JNS, 2009,26(2)

4-R Terzi, **PB ŞİRİNOCAK** 4-A rare cause of neuropathic pain in the back: notalgia paresthetica, Nöro Psikiyatri Arşivi, 2016

5-Yılmaz Z, **Bekdik Şirinocak P**, Terzi R, Erdinç OO. Parkinson Hastalığı ve Narkolepsi Benzeri Uyku Atakları. J Turk Sleep Med 2016;3:20-2

6-Yılmaz Z, **Bekdik Şirinocak P**, Alkan Ş İntoksikasyon dozunda olmayan lityum kullanımına bağlı parkinsonizm tablosu. Kocaeli Tıp Dergisi, 2017

7-Yılmaz Z, **Bekdik Şirinocak P**, Selçuk A.Hipopne veya apne predominansı olan obstrüktif uyku apne sendromlu hastaların uyku yapısındaki farklılıklar ve eşlik eden morbiditeler. Kocaeli Tıp Dergisi, 2017

8- Yılmaz Z, Voyvoda B, **Bekdik Şirinocak P**, Overactive bladder syndrome and bladder wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Int. braz j urol. 2018 44(2).

9-Yılmaz Z, Voyvoda N , **Bekdik Şirinocak P**, Terzi H. Association of hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome with posterior reversible encephalopathy and intracranial hypotension. Neurology India, 2018

10-Arkalı NB, **Bekdik Şirinocak P**, Akıncı T, Cerrahoğlu Şirin T ve ark. Türkiye Klinikleri J Neur, 2018; 13(1):16

