

**TC
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS

**MYASTHENİA GRAVİS HASTALARINDA
NÖROMÜSKÜLER KAVŞAK İŞLEVLERİNİN
ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

NERMİN GÖRKEM ŞİRİN İNAN

DANIŞMAN

PROF. DR. M. BARIŞ BASLO

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI

ELEKTRONÖROFİZYOLOJİ PROGRAMI

İSTANBUL-2018

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

Istanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Eletronörofizyoloji Programında Yüksek Lisans öğrencisi Nermin Görkem ŞİRİN İNAN tarafından Prof. Dr. Mehmet Barış BASLO'nun danışmanlığında hazırlanan "Myasthenia Gravis Hastalarında Nöromusküler Kavşak İşlevlerinin Eletronörofizyolojik Değerlendirilmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 19/06/2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri-Danışman
Prof. Dr. Mehmet Barış BASLO
Istanbul Üniversitesi,
Istanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri
Prof. Dr. Elif KOÇAKSOY ORHAN
Istanbul Üniversitesi,
Istanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri
Prof. Dr. Kayıhan ULUÇ
Marmara Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri
Prof. Dr. Ali Emre ÖCE
Istanbul Üniversite,
Istanbul Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri
Doç. Dr. Ayşegül GÜNDÜZ
Istanbul Üniversite,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı

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 kaynak listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Nermin Görkem Şirin İnan

 (İmza)

İTHAF

Sevgili eşim Barış İnan'a ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştiği süre boyunca değerli bilgilerini benimle paylaşan ve akademik anlamda destek veren, kullandığı her kelimenin hayatıma kattığı önemi asla unutmayacağım, yanında çalışmaktan onur duyduğum, saygıdeğer bilim insanı, danışman hocam Sayın Prof. Dr. M. Barış Baslo'ya ve Elektronörofizyoloji Yüksek Lisans programındaki tüm değerli öğretim üyelerine,

Çalışmayı yaptığımız süre boyunca ve tez yazım aşamasında hep yol gösterici olan, sonsuz hoşgörü ve sabırla desteğini ve yardımını benden esirgemeyen, sevgili hocalarım Prof. Dr. Feza Deymeer ve Prof Dr. Elif Kocasoy Orhan'a,

Birlikte çalıştığımız sevgili arkadaşım Doç. Dr. Hacer Durmuş'a,

Çalışmanın gerçekleştiği aşamalarda yardımlarını bizden esirgemeyen sevgili Hava Özlem Dede ve Emel Oğuz Akarsu'ya,

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim dalı, EMG laboratuvarı çalışanlarına,

Beni ben yapan, bugüne gelmemde büyük katkı ve emekleri olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
BEYAN.....	iii	
İTHAF.....	iv	
TEŞEKKÜR.....	v	
İÇİNDEKİLER	vi	
TABLolar LİSTESİ.....	viii	
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix	
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	x	
ÖZET	xi	
ABSTRACT.....	xiii	
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1	
2. GENEL BİLGİLER	3	
2.1. Nöromusküler kavşak fizyolojisi:.....	3	
2.2. Elektrofizyolojik incelemeler	5	
2.2.1. Ardışık sinir uyarım testi.....	5	
2.2.2. Tek-lif EMG (SFEMG) incelemesi.....	10	
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	14	
3.1. Retrospektif değerlendirme.....	14	
3.1.1. Klinik değerlendirme	14	
3.1.2. Elektrofizyolojik değerlendirme	14	
3.2. Prospektif değerlendirme	14	
3.2.1. Klinik değerlendirme	14	
3.2.2. Elektrofizyolojik incelemeler.....	16	
3.3. İstatistiksel değerlendirme	18	
4. BULGULAR.....	19	
4.1. Retrospektif değerlendirme.....	19	
4.2. Prospektif değerlendirme	22	
4.2.1. Klinik değerlendirme	22	
4.2.2. Elektrofizyolojik değerlendirme	23	
5. TARTIŞMA	32	
KAYNAKLAR	37	

FORMLAR	43
ETİK KURUL KARARI	52
TELİF HAKKI İZİNİ.....	53
İNTİHAL RAPOR FORMU.....	55
ÖZGEÇMİŞ	56



TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: MG Composite Skoru.....	15
Tablo 2: CN-jitter analizi için referans değerleri (6,51).....	18
Tablo 3: CN Jitter Sonuçları	20
Tablo 4: MG alt tiplerine göre CN-jitter duyarlılığı.....	21
Tablo 5: Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	22
Tablo 6: CN-jitter ve ASU incelemesi sonuçları	25
Tablo 7: MGFA sınıflamasına göre elektrofizyolojik bulgular	27
Tablo 8: CN-jitter ve ASU incelemesi sonuçları	29
Tablo 9: Farklı AFF değerleri ile elektrofizyolojik bulguların karşılaştırılması	31

ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 1: Nazalis kasından kaydedilen anormal dekrement 17
- Şekil 2: Frontalis kasından konsantrik iğne ile kaydedilen yüksek bireysel jitterli potansiyel çifti..... 17
- Şekil 3: Semptom şiddetine göre elektrofizyolojik bulgularının anormal olma oranları 28



SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- Ach: Asetilkolin
- AChR: Asetilkolin reseptörü
- AChR-ab: Asetilkolin reseptör antikoru
- ADM: Abdüktör digiti minimi
- AFF: Alt frekans filtesi
- ASU: Ardışık sinir uyarımı
- BKAP: Bileşik kas aksiyon potansiyeli
- CN: Konsantrik iğne
- EDC: Ekstansör digitorum communis
- EIP: Ekstansör indisis proprius
- FCU: Fleksör karpi ulnaris
- LEMS: Lambert Eaton myastenik sendromu
- LGMG: Limb-girdle myasthenia gravis
- MCD: Mean consecutive difference
- MG: Myasthenia Gravis
- MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America
- MuSk-ab: Muscle specific kinase antikoru
- Nas: Nazalis
- OOC: Orbikularis okuli
- QMG: Quantative myasthenia gravis
- SFEMG: Tek lif elektromiyografi
- Tr: Trapez

ÖZET

Şirin-İnan NG (2018). Myasthenia Gravis hastalarında nöromusküler kavşak işlevlerinin elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Elektronörofizyoloji yüksek lisans tezi, İstanbul.

Tek lif elektromiyografi incelemesi, Myasthenia Gravis (MG) hastaların tanısında kullanılmaktadır ve ardışık sinir uyarım (ASU) incelemesine kıyasla daha duyarlıdır. CN-jitter analizi alt frekans filtresi (AFF) 1-2 kHz ayarına yükseltilerek yapılmaktadır. Bu çalışmada, CN-jitter analizinin duyarlılığını MG hastalarında araştırmak, CN-jitter analizi ve ASU incelemesinin tanısal duyarlılığını karşılaştırmak ve 1 ve 2 kHz AFF ayarı ile kaydedilen jitter değerlerini kıyaslamak amaçlanmıştır.

Retrospektif analiz için, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöromusküler polikliniğinden takipli ve CN-jitter analizi yapılmış olan 133 MG tanılı hasta çalışmaya alındı. Prospektif analiz için, 30 yeni tanılı MG hastasında 4 kasta (orbikularis okuli, abdüktör digiti minimi, nazalis ve trapez) ASU incelemesi ve 2 kasta CN-jitter analizi yapıldı. CN-jitter analizi her iki kas (ekstansör digitorum brevis ve frontalis) için AFF ayarı 1-2 kHz olacak şekilde iki kez tekrarlandı.

Retrospektif analiz yapılan hastaların %84'ünün CN-jitter analizinde yüksek jitter bulunmuştu. Jeneralize MG hastalarında oküler MG hastalarına kıyasla CN-jitter analizinde yüksek jitter görülme oranları daha yüksekti. Yeni tanılı hastaların 28'inde çalışılan iki kastan en az birinde yüksek jitter izlendi (%93). ASU incelemesinde ise, MG hastalarının %77'sinde anormal dekrement bulundu. ASU incelemesinde anormal dekrement izlenmeyen hastaların %86'sında yüksek jitter vardı. AFF 2 kHz ayarı ile kaydedilen ortalama jitter değerleri, 1 kHz AFF ayarına kıyasla hafif derecede yüksekti. Yüksek bireysel jitter gösteren potansiyel çifti oranı ve MG tanısal duyarlılığı açısından iki AFF ayarı arasında fark izlenmedi.

Yeni tanılı MG hastalarında CN-jitter analizi, ASU incelemesine kıyasla daha duyarlıdır. Farklı AFF ayarları kaydedilen jitter değerlerinde değişikliğine neden olsa da MG tanısı için benzer sonuçlar vermektedir.

Anahtar kelimeler: Myasthenia Gravis, teklif EMG, ardışık sinir uyarım testi, alt frekans filtresi, konsantrik iğne.

Proje desteği: Proje herhangi bir kuruluş tarafından desteklenmemiştir.



ABSTRACT

Şirin-İnan NG (2018). Electrophysiological evaluation of neuromuscular junction in patients with Myasthenia Gravis. Istanbul University, Institute of Health Sciences, Electroneurophysiology master's thesis, Istanbul.

Single-fiber electromyography is used in diagnosis of patients with Myasthenia Gravis (MG) and found more sensitive than repetitive nerve stimulation (RNS). For the past two decades, concentric needle electrodes (CN) were used in calculating jitter. In order to analyze jitter with CN-jitter, high pass filtering (HPF) setting should be raised. The aim of this study was to define diagnostic sensitivity of CN-jitter in MG patients, to compare CN-jitter with RNS and to specify differences of 1 and 2 kHz HPF setting in MG patients.

For retrospective analysis, recordings of 133 patients who were followed in Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine outpatient clinic were evaluated. For prospective analysis, RNS in 4 muscles and CN-jitter of extensor digitorum (ED) and frontalis muscles were evaluated in 30 newly diagnosed patients.

In retrospective analysis, 84% of the patients had high jitter. In prospective analysis, 28 of 30 patients (93%) had high jitter in at least one muscle. RNS was positive in 23 of the patients (77%). Eighty-six percent of the patients in whom RNS test was normal could be diagnosed with CN-jitter. Although ratio of potential pairs with abnormal jitter did not differ between 1 and 2 kHz, mean MCD values were slightly higher with 2 kHz compared to 1 kHz in frontalis muscle but not in ED.

Abnormal RNS was present in 77% of newly diagnosed MG patients, being less than CN-jitter (93%) but more than antibody positivity (73.3%). Different HPF settings did not change diagnostic sensitivity of CN-jitter in MG.

Keywords: Myasthenia Gravis, single-fiber EMG, repetitive nerve stimulation, high-pass filtering, concentric needle.

Funding: This project was not supported by any organization or committee.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Myasthenia Gravis (MG), yorulmakla artan kas güçsüzlüğüne yol açan otoimmün bir hastalıktır. MG hastalığının tanısında elektrofizyolojik testlerin yeri oldukça önemlidir. Bu amaçla kullanılan testler ardışık sinir uyarım (ASU) testi ve tek lif EMG (SFEMG) incelemesidir. MG hastalarında ASU incelemesinde anormal dekrement görülürken, SFEMG incelemesinde yüksek jitter değerleri kaydedilmektedir. MG hastalarında iki test de yüksek duyarlılıkta anormal saptanmaktadır.

MG hastaları ile yapılan çalışmalar SFEMG incelemesinin ASU'ya göre daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Bu fark özellikle oküler MG hastalarında daha belirgindir. ASU incelemesinde anormal dekrement saptanmayan hastaların büyük çoğunluğunda SFEMG ile MG tanısı konulabilmektedir (1,2).

SFEMG incelemesi, özel olarak tasarlanmış tek lif EMG elektrodu ile gerçekleştirilmektedir. Ancak bu elektrot oldukça pahalıdır ve tek kullanımlık değildir. Tekrar kullanılabilir olma özelliği, kan ile bulaş gösteren enfeksiyon hastalıkları açısından risk taşımaktadır. Bu nedenle, 90'lı yılların sonunda nöromüsküler kavşak hastalıklarının tanısında jitter analizi ölçümü için alternatif elektrot arayışları başlamıştır (3,4).

Konsantrik iğne elektrot, rutin iğne EMG incelemelerinde motor unite potansiyellerini değerlendirmekte kullanılan tek kullanımlık bir elektrotur. Elektrot, o motor ünitenin kas liflerinden, görüş alanına giren potansiyellerin bir sumasyonunu kaydeder. Konsantrik iğne elektrot ile tek bir kas lifinden kaynaklı potansiyelin kaydedilmesi geniş kayıt alanı nedeniyle mümkün değildir. Ancak alt frekans filtresini (AFF) 500-2000 Hz arası bir değere yükselterek konsantrik elektrot ile tek lif potansiyeline benzer potansiyeller kaydetmek mümkün olabilmektedir. AFF yükseltilmesi, sumasyon potansiyelinin, elektroda görece daha uzak mesafede oluşan yani daha düşük frekanslı komponentlerinin silinmesine olanak sağlar. Konsantrik iğne elektrot ile jitter analizi (CN-jitter) yapılabilmesi için AFF'nin 1-2 kHz'e yükseltilmesi ve dar görüş alanına sahip konsantrik iğne elektrot kullanılması önerilmektedir (5,6). Ancak AFF ayarının değiştirilmesi kaydedilen potansiyelin özniteliklerinde de değişikliğe yol açacaktır.

CN-jitter analizi, 2000'li yılların başında MG tanısında kullanılmaya başlandı. Yapılan çalışmalar MG tanısında SFEMG ile kıyaslandığında benzer sonuçlar verdiğini göstermekteydi (4,7,8). Stalberg ve arkadaşları, 2016 yılında çok merkezli bir çalışmada CN-jitter analizi için kullanılabilir referans değerleri tanımladılar (6). Bu makaleden önce yapılan çalışmalar, original tek lif EMG elektrodu için tanımlanmış olan referans değerlerine göre analiz edilmekteydi.

Amaç

Bu çalışmada, MG hastalarında ASU incelemesi ve CN-jitter analizinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla CN-jitter analizi için, yeni tanımlanmış referans değerleri kullanılmıştır. Ayrıca, CN-jitter analizinde farklı AFF ayarlarının hesaplanan jitter değerlerine ve CN-jitter analizinin tanısal duyarlılığına etkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Nöromüsküler kavşak hastalıkları, edinsel ve konjenital olmak üzere iki grupta incelenir. Edinsel grup, en sık görülenidir ve otoimmün postsinaptik tutulum olan ‘Myasthenia Gravis’, otoimmün presinaptik tutulum olan ‘Lambert-Eaton miyastenik sendromu’ ve toksinlerle ilişkili presinaptik ‘Botulizm’ hastalıklarını içerir. İkinci grupta ise konjenital miyastenik sendromlar bulunur ve presinaptik, sinaptik ve postsinaptik bölgeyi tutabilirler. Nöromüsküler kavşak hastalıklarının tanınması, klinisyenler için zorlayıcı olabilir. Elektrofizyolojik incelemeler, uzun yıllardır bu hastalıkların tanısında ve alt tip ayırımında kullanılmaktadır.

Myasthenia Gravis (MG), çizgili kaslarda yorulmakla artan kas güçsüzlüğü ile seyreden, patolojisinde postsinaptik asetilkolin (ACh) reseptörlerine karşı otoantikörlerin bulunduğu otoimmün bir hastalıktır.

2.1. Nöromüsküler kavşak fizyolojisi:

Nöromüsküler kavşak yapısı, presinaptik motor akson terminal dalı, sinaptik aralık ve postsinaptik kas membranından oluşur. Çizgili kasların nöromüsküler kavşağında nörotransmitter olarak ACh bulunur. ACh, motor aksonların terminal bölgesinde sentezlenir ve veziküller içinde paketlenmiş olarak bulunur. Bir vezikül içerisinde paketlenmiş ACh miktarına “kuanta” denilmektedir. Motor akson üzerine elektriksel uyarı geldiğinde, terminal bölgede bulunan voltaj kapılı kalsiyum kanalları açılarak hücre dışından içeri doğru kalsiyum iyonlarının akışı meydana gelir. Kalsiyum iyonları, ACh veziküllerinin presinaptik membran ile birleşerek, ekzositoz yolu ile sinaptik aralığa açılmasını sağlar. ACh veziküllerinin depolanması, mobilizasyonu, ve presinaptik membran ile füzyonu ACh vezikülleri üzerinde bulunan proteinler (sırasıyla sinapsin, Rab3A, sinaptobrevin) ile kontrol edilir. Presinaptik membranda bulunan SNAP-25 ve sintaksin proteinleri, sinaptobrevin ile bağlanarak ekzositozu başlatır. ACh vezikülü üzerinde bulunan sinaptotagmin ise, bu işlemin Ca iyonuna duyarlı olmasını kontrol eder. Salınan ACh, sinaptik aralığı kateder ve postsinaptik kas membranına ulaşır. Postsinaptik kas membranı (son plak membranı), yüzey alanını genişletmek amacıyla parmaksı bir yapı gösterir; girinti (tepe) ve çıkıntılar (çukur) oluşturur. Kas

membranının bu bölümü iyon kanallarından zengindir. ACh, postsinaptik kas membranının çıkıntılarında bulunan ACh reseptörlerine (AChR) bağlanır. AChR, ligand kapılı bir iyon kanalıdır. İki alfa, bir beta, bir gamma ve bir epsilon olmak üzere 5 adet subüniteden oluşur. ACh, alfa subünitesine bağlanır. ACh'nin reseptörüne bağlanmasıyla iyon kanalı açılır ve hücre içine sodyum girişi olur, lokal depolarizasyon meydana gelir. Bu lokal depolarizasyona, son plak potansiyeli de denilmektedir. Son plak potansiyeli yeterince büyükse, bu parmaklı çıkıntılar boyunca aşağı inerek girintilerde bulunan voltaj kapılı sodyum kanallarını açar, böylelikle içeri giren sodyum iyonları sayesinde aksiyon potansiyeli tetiklenir. Tetiklenen aksiyon potansiyeli kas membranı boyunca yayılır ve kas kasılması meydana gelir. ACh, reseptöründen ayrılır ve sinaptik aralıkta kolinesteraz enzimi tarafından asetil ve koline yıkılır. Kolin, motor akson terminali tarafından geri alınır ve yeni ACh sentezi için kullanılır.

Sinir uyarımı sırasında, sinaptik aralığa salınan ACh miktarı değişkenlik göstermektedir. Başlangıçta salınmaya hazır olan ACh vezikülleri sinaptik aralığa dökülürken, birkaç saniye sonrasında depo olarak bulunan ACh vezikülleri devreye girer.

Son plak potansiyelinin aksiyon potansiyeli oluşturma oranı güvenlik faktörü olarak bilinir. Sağlıklı kişilerde güvenlik faktörü oldukça geniştir. MG gibi güvenlik faktörünün düşük olduğu hastalıklarda, tüm son plak potansiyelleri aksiyon potansiyeli oluşturamaz ve bu iletinin bloğa uğramasına, başka bir deyişle kaydedilen bileşik kas aksiyon potansiyelinin amplitüdünde düşmeye neden olur (dekrement). Düşük frekanslı (≤ 5 Hz) ASU incelemesinde, motor akson terminalinde voltaj kapılı kalsiyum kanalının açık kalma süresi daha kısılacacağı için salınan ACh kuanta sayısı azalırken (dekrement), yüksek frekanslı ASU'da (≥ 10 Hz) veya maksimal kası sonrası kalsiyum hücre içerisinde birikerek salınan ACh kuanta sayısını arttıracak ve ACh'nin reseptörüne bağlanma olasılığını fazlaştıracaktır (fasilitasyon). Fasilitasyon yaklaşık 30-60 saniye sürer ve ardından 2-5 dakika boyunca depresyon izlenir (tükenme). Ardışık supramaksimal uyarı ile elde edilen bileşik kas aksiyon potansiyelinin amplitüdünde değişiklik, bir uyarıdan diğerine nöromüsküler kavşaklarda blok ile ilişkilidir. Ancak sağlıklı kişilerde, kas membranı üzerinde seyahat eden aksiyon potansiyellerinin

meydana getirdiği temporal dispersiyon sonucu da dekrement izlenebilir, bu dekrementin - incelenen kaslar arasında farklılık göstermekle birlikte - %10'nun altında olması gerekir. Dekrementin %10'nun üzerinde olması nöromusküler kavşakta fonksiyon bozukluğu ile ilişkilendirilir.

2.2. Elektrofizyolojik incelemeler

2.2.1. Ardışık sinir uyarım testi

Harvey ve Masland, ilk kez 1941 yılında 3 tane MG hastasında addüktör digiti minimi (ADM) kası kayıtlı ASU testinde bileşik kas aksiyon potansiyellerinin (BKAP) amplitüdlerinde dekrement olduğunu göstermişlerdir (9).

Özdemir ve Young'ın, 1971 yılında jeneralize MG hastaları ve sağlıklı kontroller üzerinde yaptıkları çalışmada üç kas kayıtlı (ADM, fleksör karpi radialis ve deltooid) 1, 2, 5, 8, 10, 15, 25 Hz ASU testinde kontrol grubunda 30 gönüllünün sadece ikisinde %10 altında dekrement tespit etmişken, MG hasta grubunda 30 hastadan 26 sında (%87) en az bir kasta dekrement izlenmiştir. En çok dekrement pozitiflik oranı 3 ve 5 Hz ile olmuştur. Hastaların çoğunda dekrement tipik bir patern göstermiştir: ikinci yanıtta başlayıp en belirgin dekrement dördüncü veya beşinci yanıtta ortaya çıkmıştır. Proksimal kasların incelemeye dahil edilmesi dekrement pozitiflik oranını arttırmış, taraf kaslarında dekrement yoksa incelemeye periorbital kasın dahil edilmesi dekrement pozitiflik oranını %97'lere çıkarmıştır. Ayrıca tüm hastalara egzersiz sonrası 3, 5, 8 ve nadiren yüksek frekanslı ASU, beş dakika boyunca 30 saniye aralarla yapılmıştır. Bir hastada izlenen tek pozitif sonuç egzersiz sonrası dekrement olmuştur. Hem normal kontrollerde hem de hasta grubunda inkrement izlenmiştir. Kontrol grubunda, yüksek frekanslı ASU ile inkrement cevabı oranlarında %10-30 görülebilir. MG grubunda, özellikle yüksek frekanslı ASU ile değişik derecelerde inkrement izlenmektedir (10).

Oh ve arkadaşları, 120 oküler ve jeneralize MG hastası ile yaptıkları çalışmada ADM kası kayıtlı ASU testinin oküler MG'de %17, jeneralize MG'de ise %85 oranında pozitif olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada MG hastalarında en sık dekrement düşük frekanslı (≤ 5 Hz) ASU ile görülmüş ve antikolinesteraz ilaçların işlemden 12 saat önce kesilmesi önerilmiştir. Hastalığın şiddeti arttıkça ASU testinde dekrement pozitif olma

oranı artmakta; oküler, asemptomatik veya remisyonunda olan MG hastalarında bu oran azalmaktadır. Orta şiddette MG hastalarında posttetanik fasilasyon ve postegzersiz tükenme fenomeni görülürken ağır şiddette MG hastalarında izlenmemektedir (11).

MG'li hastalarda postegzersiz tükenmenin sebebi bilinmemektedir. Egzersiz sonrası, istirahatte varolan dekrement derecesinin artışı bazı hastalarda gösterilmişken egzersiz sonrası ASU'nun tanısal duyarlılık oranında artma %5-7 arasında değişmektedir (11-13). Oküler grupta fasyal ve orta-ağır derecede erkilenmiş jeneralize grupta ise ulnar postegzersiz ASU duyarlılığı ancak %15'lere çıkabilmektedir (13).

Oh ve arkadaşları, distal (ADM ve FCU) ve proksimal (orbikularis okuli, trapez ve deltoid) kaslarda ASU, ekstansör digitorum kommunis (EDC) kasından SFEMG ve asetilkolin reseptör antikoru (AChR-ab) testlerini 120 jeneralize ve oküler MG'li hastada incelemişler ve en duyarlı testin SFEMG (%92), onu takip eden testin ASU (%77) ve en son AChR-ab (%73) olduğunu belirtmişlerdir. Tüm testler jeneralize MG'li hastalarda daha yüksek pozitiflik oranına sahiptir. AChR-ab ve ASU negatif hastaların hepsinde SFEMG incelemesi pozitifdir. Oküler ve jeneralize MG arasında tanısal duyarlılık arasında en az fark AChR-ab değerindedir (oküler MG'de %70 ve jeneralize MG'de %74). Jeneralize ve oküler MG beraber değerlendirildiğinde, jeneralize MG'ye kıyasla düşük olmakla birlikte, proksimal kaslarda dekrement pozitiflik oranı (%76,6) distale (%61,6) kıyasla daha fazladır (2). Nazalis ve ADM kasları karşılaştırıldıklarında nazalis kasında daha fazla oranda dekrement pozitifliği saptanmıştır (14). Bu durum ASU testine başlarken tutulan kastan ziyade daha proksimal kastan başlanılmasını desteklemektedir.

Kelly ve arkadaşları 176 adet remisyonunda, oküler veya orta derece MG'li hastanın verilerinin retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında ASU negatif olup, en az bir kasında SFEMG yapılmış 43 hastanın %79'unda incelemeyi pozitif bulmuşlardır ve hesapladıkları ortalama jitter değeri hastalığın şiddeti ile de doğru orantılıdır. Proksimal kasların incelenmesi pozitiflik oranını arttırmaktadır (15).

MG hastalarında, ADM kasından kaydedilen düşük frekanslı ASU testinin pozitifliği, trapez, deltoid ve orbikularis okuli (OOC) kaslarına kıyasla belirgin düşükken diğer kaslar arasında değişiklik olmadığı bildirilmiştir (sırasıyla %41,7,

%79,4, %81,1, %77,5). Dekrement oranı kliniği daha ağır olan hastalarda daha yüksektir ve bu fark proksimal kaslarda daha belirgindir (16).

Jeneralize MG hastalarında ekstansör indisis proprius (EIP) kasından ASU testinde, ADM kasına kıyasla dekrement pozitiflik oranı daha yüksekken (%35 vs %11), trapez (%64) ve nazalis (%73) kasına kıyasla daha düşüktür (17). EIP kası, MG hastalarında diğer distal el kaslarına kıyasla daha belirgin tutulmuş olması ve diğer radyal innervasyonlu kaslara kıyasla küçük olması sebebiyle daha az hareket artefaktı yaratması nedeniyle seçilmiştir.

Oh ve arkadaşları, MG'li hastalarda ADM kasında 3 Hz ASU testinde egzersiz sonrası BKAP amplitüdlerinde ve dekrementte fasilitasyon ve tükenmeyi incelemişler ve 10 saniye, 30 saniye ve 1 dakika egzersiz sürelerini karşılaştırmışlardır. En belirgin fasilitasyonun 10 saniye egzersiz sonrası ve tükenmenin ise 1 dakika egzersiz sonrası olduğu saptanmıştır. İstirahatte dekrement izlenmeyen hastalarda 1 dakika egzersiz sonrası dekrement pozitiflik oranı diğerlerine göre daha yüksek bulunmuştur. ADM kasında provakasyon yöntemi olarak kullanılan egzersizin 1 dakika süre ile yapılması önerilmiştir (18).

Desmedt ve Borenstein, MG hastalarında iskemiyle birlikte 4 dakika boyunca 3 Hz frekansında stimülasyon şeklinde yapılan egzersiz testinin, semptomatik ve asemptomatik kaslarda istirahate kıyasla dekrement oranını arttırdığını göstermişler ve 'double-step' stimülasyon testi olarak adlandırmışlardır (19). Az sayıda hasta ve kontrol üzerinde yapılan bir çalışmada, distal kastan yapılan 'double-step' stimülasyon testinin, aynı kastan yapılan ASU testine kıyasla daha duyarlı ancak proksimal kastan yapılan ASU testi ile neredeyse aynı duyarlılıkta ve distal kastan yapılan SFEMG incelemesine göre daha az duyarlı olduğu gösterilmiştir (20).

Masseter kası kayıtlı 3 Hz ASU testi, iğne elektrotlar ile uyarılarak yapılabilmektedir ve az sayıda hastanın (9 oküler ve 8 jeneralize MG) incelendiği bir çalışmada proksimal kas kayıtlı adışik sinir uyarımına (%64) kıyasla daha duyarlı (%88) bulunmuştur (21).

Oküler MG'li hastalarda ASU duyarlılığı düşük olmakla (%15-45) birlikte perioküler kastan SFEMG incelemesi yüksek oranlarda pozitifdir (%80-100) (2,22-24). Oküler MG'de proksimal ve distal ekstremitte kasından yapılan ASU testinin duyarlılığı düşük olmasına karşın özgüllüğü yüksektir (%89) (24). Oküler MG'de klinik şiddet arttıkça frontalis ve OOC kaslarından kaydedilen ASU ve frontalis kasından kaydedilen SFEMG incelemesinin duyarlılığı artmaktadır (ASU %9'dan 42'ye, SFEMG %93'ten %100'e yükselmektedir) (23). Oküler MG'li hastalarda ASU testi normal hastaların %79'unda SFEMG pozitifken, SFEMG incelemesi negatif olan hastaların hiçbirinde ASU pozitif değildir (23). Bulber ve aksiyel kas zaafı ile giden grupta ise ASU testinin duyarlılığı daha yüksek olmaktadır (%89-%100). Bulber zaaf ön planda olan hastalarda nazalis ve anconeus kaslarından yapılan ASU en duyarlı iken aksiyel kas zaafı ön planda olan grupta trapez kası en duyarlı bulunmuştur (22). Nazalis ve ADM kaslarının ASU incelemelerinin kıyaslandığı bir çalışmada, 5 okülobulber tip MG'nin tümünde nazalis kasında dekrement izlenmişken jeneralize MG'de ADM (%62) ve nazalis (%54) kasları arasında belirgin fark görülmemiştir (14).

Fasyal sinirin ASU incelemesinde frontalis ve nazalis kaslarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, iki kas arasında duyarlılık açısından anlamlı fark saptanmamıştır (nazalis %36 ve frontalis %34). Oküler MG'li hastalarda bu oran düşerken (nazalis %11 ve frontalis %18), jeneralize hastalarda daha yüksek saptanmış (nazalis %47 ve frontalis %46) ve her iki kas beraber değerlendirildiğinde tanısal duyarlılık %55 olarak verilmiştir. Oküler veya jeneralize grup arasında nazalis ve frontalis açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu çalışmada klinik ve frontalis kasından yapılan SFEMG incelemesi altın standart kabul edildiğinde fasyal sinir ASU incelemesinin spesifisitesi ve pozitif prediktif değeri %100 olarak hesaplanmıştır (25).

Okülobulber tutulum olmaksızın kavşak kaslarının etkilendiği MG tipine 'Limb-girdle'-kavşak tipi MG (LGMG) denilmektedir. Az sayıda alt ekstremitte kaslarına sınırlı LGMG ile Lambert-Eaton Myasthenik Sendromu (LEMS) hastalarının elektrofizyolojik incelemelerinde oküler ve taraf kaslarında düşük frekanslı ve yüksek frekanslı ASU testlerinin tanısal duyarlılıkları düşük bulunmuş, tüm hastalarda tibialis anterior ve ekstansör digitorum brevis kaslarından yapılan peroneal ASU testi

presinaptik ve postsinaptik nöromusküler kavşak hastalığı tanısı koydurmuştur (26). Peroneal sinir ASU testinde fizyolojik dekrement oranı diğer kaslardan daha yüksek olarak %6-21 arası değişmektedir (26). Hipoglossal sinir ASU testi, bulber tutulumu belirgin olan hastalarda kullanılabilir (27).

LEMS ve MG hastalarında frenik sinir ASU testi uygulanabilmektedir (28,29). Solunum sıkıntısı olan MG ve LEMS hastalarında, solunum sıkıntısının nedeninin nöromusküler kavşak işlev bozukluğundan veya diğer solunum hastalıklarından ayrılmasında faydalı olabileceği öne sürülmüştür (29) ancak bu hipotezi destekler yeterli kanıt oluşmamıştır. Respiratuar tutulum bulguları olan hastalarda bir yardımcı solunum kası olan serratus anterior kası kayıtlı uzun torasik sinirin ASU testi kullanılabilir (30).

AChR-ab negatif olan MG'li hastaların yaklaşık %40-50'sinde MuSK antikoru (MuSK-ab) pozitifdir (31). MuSK-ab pozitif olan hasta grubunun klinik özellikleri arasında kadın baskınlığı, erken yaşta başlangıç, bulber ve servikobrakial tutulumun belirgin oluşu, daha ağır klinik seyir bulunmaktadır (32-36). Seronegatif hasta grubu ile MuSK-ab pozitif grup arasında başlangıç semptomu açısından belirgin fark saptanmamaktadır (33). Seronegatif grupta oküler MG sıklığı daha fazla ve AChR-ab pozitif grupta, iki yıl içerisinde jeneralize olma oranının seronegatif gruba kıyasla belirgin yüksektir (35). Seronegatif grup klinik olarak daha hafif bulgularla seyretmektedir ve solunum yetersizliği ile myastenik krizler daha nadir görülmektedir (35). Bu hasta grubunda elektrofizyolojik incelemeler, OOC kası incelemeye dahil edilmediğinde AChR-ab pozitif olan gruba kıyasla daha fazla tanısalmaktadır (33,36). OOC kasının da dahil edildiğinde, ASU testinin, MuSK-ab pozitif hastalarda tanısalmak üzere dekrement pozitiflik oranı seronegatif hastalardan belirgin derecede fazla olarak saptanmıştır (%86-93 vs %55-60), AChR-ab pozitif hastalarla ise benzer orandadır (%75-81) (35,37). MuSK-ab dikkate alınmadan, AChR-ab pozitif ve negatif hasta grupları karşılaştırıldığında, perioküler ve proksimal kaslar da incelemeye dahil edilirse ASU duyarlılığı AChR-ab pozitif grupta anlamlı olarak daha yüksektir (%83 vs %66) (38). Bu farkın seronegatif gruptan geliyor olması muhtemeldir.

2.2.2. Tek-lif EMG (SFEMG) incelemesi

2.2.2.1. Genel bilgiler

Özel olarak tasarlanmış tek lif elektrodu ile tek bir kas lifinin aksiyon potansiyeli alt frekans filtresi 500 Hz'e yükseltilerek kaydedilebilir. Tek lif elektrodu, 0,45 mmlik iğne kanül içerisine yerleştirilmiş 25 µm çapındaki telden oluşur. Bu telin ucu, kanülün tepesinin 3-5 milimetre proksimalinden çıkar. SFEMG istemli kası veya elektrik uyarı sırasında yapılabilir. İstemli kası hafif derecede yapılır ve özel bir bilgisayar programı kullanılarak tek lif potansiyelleri kaydedilir. Aynı motor ünite tarafından innerve edilen kas lifleri 'trigger-delay line' kullanılarak seçilir ve alt alta yazdırılır. Tek lif potansiyellerinden biri tetkleyici 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), nöromüsküler kavşaktan (nöromüsküler kavşak hastalıkları) ve kas membranından (miyopatiler) kaynaklanabilir. Ancak jitterin büyük kısmından nöromüsküler kavşak iletimindeki değişkenlik sorumludur. Jitter, ardışık potansiyellerin interpotansiyel interval değişkenliklerinin ortalaması (mean consecutive difference-MCD) alınarak hesaplanır. İstemli kası sırasında SFEMG yaparken en az 20 adet tek lif potansiyel çifti kaydedilir. Ortalama jitter değeri ve anormal jitter yüzdesi hesaplanır. Ayrıca bloklu lifler de değerlendirilir (39). Sağlıklı kişiler için normal jitter değerleri belirlenmiştir. EDC ve frontalis kaslarında bireysel jitter değeri (iki tek lif potansiyelinin jitteri) için üst sınır sırasıyla 55 µs ve 45 µs, ortalama jitter değeri için üst sınır sırasıyla 34 µs ve 30 µs'dir (40). %10'nun üzerinde yüksek bireysel jitter oranı patolojik kabul edilir. Yaş arttıkça jitter haffçe artmaktadır (40,41). Kliniği hafif olan hastalarda kolinesteraz inhibitörleri SFEMG incelemesinde artmış jitter değerlerini %5 hastada maskeleyebilir (1).

MG hastalarında, EDC kasında yüksek jitter oranı %86 iken yüz kaslarında %92 olarak saptanmıştır. İki kas incelenirse pozitiflik oranı % 99'a çıkmaktadır. ASU testi negatif olan hastaların %78'inde EDC kasında yüksek jitter görülmüş, iki kas

incelenirse bu grupta yüksek jitter oranı %94 bulunmuştur (1). Aynı kastan SFEMG ve ASU testi yapılan MG hastalarının SFEMG incelemesinde bloklu çift oranı, ortalama MCD değeri ve anormal bireysel jitter oranının ASU testinde dekrement pozitifliği ile ilişkisi gösterilmiştir (40,42,43). Ancak %50-67'ye varan oranlarda, bloklu çift görülen kaslarda ASU testinde dekrement izlenmeyebilir. Bu da ASU'da dekrement pozitifliğinin SFEMG'de blok görülmesine özgü olmadığını düşündürmektedir (40,43). Bunun nedeni, düşük frekanslı ASU testinde dekrementi oluşturan nöromusküler kavşakların, istemli kası sırasında baştan itibaren tamamen bloklu olması ve iki incelemede değerlendirilen motor ünite popülasyonunun birbirinden farklı (SFEMG'de hafif kasıya katılan uyarılma eşiği düşük küçük motor üniteler iken ASU'da yüksek uyarılma eşiği olan büyük motor üniteler) olmasına bağlanmıştır (43). Hastalığın şiddeti arttıkça her iki testin pozitiflik oranı artmakta, orta şiddetli MG hastalarında SFEMG incelemesinin pozitiflik oranı, ASU'ya kıyasla belirginleşmektedir (1,42).

Oküler MG hastalarında frontalis kasında anormal jitter oranı %71-100 saptanmıştır (1,44,45). Seksen altı olası oküler MG hastasında orbikularis oküli kasından yapılan SFEMG çalışmasında duyarlılık %100 iken özgüllük %89 olarak saptanmış (24), az sayıda oküler MG hastasının frontalis kasından yapılan bir çalışmada duyarlılık %100 ve özgüllük %67 olarak bulunmuştur (44). İki yıl boyunca oküler dışı kaslarında etkilenme saptanmayan hastaların %55-75'inin EDC kasında nöromusküler kavşak işlevlerinde bozukluk bulunmaktadır (1,45,46). EDC kasında anormal jitter bulunması saf oküler MG'li hastalarda iki yıl içerisinde jeneralize MG'ye dönüşü öngörmezken, normal jitter değeri izole oküler MG ile ilişkili bulunmuş (46) ancak diğer çalışmalarda hem EDC hem de frontalis kaslarında jitter değerleri jeneralizasyonu öngörmede anlamlı bulunmamışlardır (1,45).

Seronegatif MG grubunda, anormal jitter oranı seropozitif gruba kıyasla daha yüksek oranda görülürken, MuSK-ab pozitif MG grubunda benzer pozitiflik oranları saptanmıştır (37,47).

2.2.2.2. Kongsantrik iğne elektrot ile jitter ölçümü (CN-jitter)

Tek lif iğne elektrodu, tek bir kas lifinin aksiyon potansiyelini kaydetmek üzere özel olarak tasarlanmış bir elektrottur. Elektrodun bu selektif kayıtlamayı sağlayabilmesi özellikle kayıt yüzeyinin küçük olması ile ilişkilidir. Ayrıca alt frekans filtresinin (AFF) 500 Hz'e yükseltilmesi de selektif kayıtlamayı mümkün kılan özelliklerden biridir. Kongsantrik iğne elektrot ile tek bir kas lifinin aksiyon potansiyelinin selektif olarak kayıtlanması elektrot özellikleri nedeniyle mümkün değildir. Ancak tek lif iğne elektrodunun fazla maliyeti ve birden fazla kullanımının yarattığı enfeksiyon riski nedeniyle son yıllarda kongsantrik tek kullanımlık iğne elektrotlar ile jitter ölçümü ile ilgili çalışmalar giderek artmaktadır. Kongsantrik iğne elektrot ile tek lif potansiyeline benzer potansiyellerin kaydedilebilmesi, AFF'nin 500 Hz üzerine çıkılması ile mümkün olmaktadır. Ancak kaydedilen potansiyellerin her zaman, tek bir kas lifinden kaynaklanan aksiyon potansiyeli olduğunu iddia etmek doğru değildir. Kongsantrik iğne elektrot ile AFF 10 Hz ayarında yapılan rutin elektrofizyolojik incelemede, o kasa ait motor unite potansiyellerinin elektrot görüş alanına giren kas liflerinden kaynaklı aksiyon potansiyellerinin bir toplamından oluşan sinyaller kaydedilmektedir. Kayıt elektroduna yakın potansiyeller yüksek amplitüdü ve yüksek frekanslı (keskin) olarak kaydedilmektedirler. Kongsantrik iğne elektrot ile kayıtlama yaparken AFF'nin 500 ile 2000 Hz arası bir değere yükseltilmesi, kaydedilen sinyalin yavaş frekanslı bileşenlerinin (iğneden görece olarak daha uzakta oluşmaların) baskılanmasına neden olacaktır. Bu şekilde tek lif potansiyeline benzer nitelikte (amplitüd ve çıkış süresi) sinyaller kaydedilebilmektedir. Kayıt alanını daraltarak selektivite sağlamak amacıyla kongsantrik iğne elektrotların en küçük yüzey alanına sahip olanı seçilmesi önerilmektedir. Kongsantrik iğne elektrot, tek bir kas lifine diğerlerinden çok daha yakın yerleştirilmişse o zaman tek bir kas lifinin potansiyelini kaydedebilir. Jitter ölçümü için gerekli olan ayrı iki potansiyelin kaydedilebilmesi, iğne elektrodunun her iki kas lifine de yakın mesafede olması ile mümkündür.

Ertaş ve arkadaşları, 2000 yılında MG hastalarında ve sağlıklı kontrollerde kongsantrik iğne elektrot ve tek lif iğne elektrodu ile ölçülen jitter değerlerini karşılaştırdılar. Hem kontrollerde hem de hasta grubunda ortalama jitter değerleri ve

anormal jitter oranları açısından her iki iğne arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu çalışmada kullanılan konsantrik iğne elektrot 0,07 mm² yüzey alanına sahiptir ve AFF 2 kHz olarak belirlenmiştir (4). Daha sonraki yıllarda sağlıklı kontroller ve MG hastalarında CN-jitter ölçümü ile ilişkili bir çok çalışma yayınlanmış ve SFEMG ile eşdeğer duyarlılıkta kabul edilmiştir (4,7,8). Takip eden yıllarda ise CN-jitter analizinde, 1 kHz AFF ayarı kullanılması önerilmiştir. Bunun nedeni, AFF 1 kHz ayarı ile sumasyon potansiyellerin daha kolay farkedilmesi ve böylelikle analiz dışı bırakılmasıdır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Retrospektif değerlendirme

3.1.1. Klinik değerlendirme

2009-2014 yılları arasında, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı Nöromusküler polikliniğinden takipli, klinik ve elektrofizyolojik olarak MG tanısı ile izlenen hastalar retrospektif olarak incelendi. MG tanısı; dalgalanan kas güçsüzlüğüne ek olarak aşağıdakilerden en az birinin varlığı ile konuldu (32,35):

- 1) Kolinesteraz inhibitörü tedavisine yanıt
- 2) AChR-ab veya MuSK-ab pozitifliği

3.1.2. Elektrofizyolojik değerlendirme

MG tanısı ile polikliniğimizden takipli hastaların konsantrik iğne elektrot ile jitter analizleri değerlendirildi. Jitter analizi, 25 veya 37 mm'lik konsantrik iğne (0,07 mm²) ile istemli kası sırasında yapıldı. Alt frekans filtresi, 2 kHz olarak ayarlandı. Kaydedilen potansiyelerin %10'undan fazlasında bireysel jitter değeri yüksekse ($\geq 55\mu s$) ya da kaydedilen potansiyel çiftlerinin jitter değerlerinin ortalaması yüksekse ($\geq 35\mu s$) elektrofizyolojik inceleme anormal olarak kabul edildi (39,40). Anormal değerler tek lif iğne elektrot normallerine göre belirlendi (39). İnceleme 20 adet potansiyel çifti kaydedilmiş ve kaydedilen potansiyelerin %10'u ve daha azında bireysel jitter değeri yüksek ise normal kabul edildi. Frontalis, OOC, masseter veya EDC kasları incelendi. Kas, incelemeyi yapan klinisyen tarafından belirlendi. İki sene boyunca oküler dışı semptomu olmayan hastalar oküler MG olarak kabul edildi (35).

3.2. Prospektif değerlendirme

3.2.1. Klinik değerlendirme

Ağustos 2014-Şubat 2016 tarihleri arasında MG tanısı ile polikliniğimizden takip edilen yeni başvuru hastalar çalışmaya dahil edildi. MG tanısı fluktuasyon

gösteren kas güçsüzlüğüne ek olarak iki testten en az birinin pozitifliği (antikolinesteraz tedavisine yanıt, antikor pozitifliği) ile konuldu. Hastaların hiçbirinde nöromusküler kavşak iletimini etkileyecek sistemik veya nörolojik bir hastalık yoktu. Tüm hastaların rutin EMG incelemeleri normaldi ve iğne EMG incelemelerinde nörojenik değişiklikler izlenmedi. İnceleme sırasında hastaların hiçbiri immünmodülatuvar tedavi almıyordu.

Tüm hastalar ‘Myasthenia Gravis Foundation of America’ (MGFA) klinik sınıflandırılması, ‘Quantitative MG’ (QMG) skoru ve ‘MG composite’ skorlaması ile değerlendirildi (48,49). MGFA sınıflamasına göre hastalar aşağıdaki gibi gruplandı (49):

MGFA I: Oküler kas güçsüzlüğü mevcut

Diğer kasların gücü normal

MGFA II: Oküler dışı kaslarda hafif derece güçsüzlük

Oküler kaslarda güçsüzlük eşlik edebilir

MGFA III: Oküler dışı kaslarda orta derece güçsüzlük

Oküler kaslarda güçsüzlük eşlik edebilir

MGFA IV: Oküler dışı kaslarda ağır derece güçsüzlük

Oküler kaslarda güçsüzlük eşlik edebilir

MGFA V: Entübasyon (\pm Mekanik ventilasyon)

MG Composite skoru tablo1’deki veriler kullanılarak hesaplandı (48).

Tablo 1: MG Composite Skoru

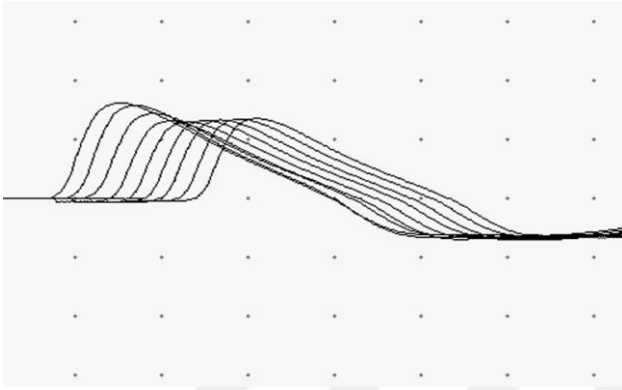
Ptoz, yukarı bakış sırasında	>60 saniye = 0	11-60 saniye = 1	1-10 saniye = 2	Spontan = 3
Diplopi, sağ veya sola lateral bakış sırasında	>60 saniye = 0	11-60 saniye = 1	1-10 saniye = 2	Spontan = 3
Göz sıkma	Normal = 0	Hafif zaaf = 1	Orta zaaf = 1	Ağır zaaf = 1
Konuşma	Normal = 0	Aralıklı dizartri veya nazone konuşma = 2	Sürekli dizartri veya nazone konuşma (konuşma)	Konuşmanın anlaşılması zor = 6

Çiğneme	Normal = 0	Sert yiyeceklerle yorulma = 2	Yumuşak yiyeceklerle yorulma = 4	Gastrik tüp = 6
Yutma	Normal = 0	Nadir boğulma atakları = 2	Diyet değişikliğine neden olacak derecede sık boğulma = 5	Gastrik tüp = 6
Solunum	Normal = 0	Efor ile nefes darlığı = 2	İstirahatte nefes darlığı = 4	Ventilatör ihtiyacı = 9
Boyun fleksiyonu	Normal = 0	Hafif zaaf = 1	Orta zaaf = 1	Ağır zaaf = 1
Omuz abduksiyonu	Normal = 0	Hafif zaaf = 2	Orta zaaf = 3	Ağır zaaf = 4
Kalça fleksiyonu	Normal = 0	Hafif zaaf = 2	Orta zaaf = 3	Ağır zaaf = 4
Toplam				50

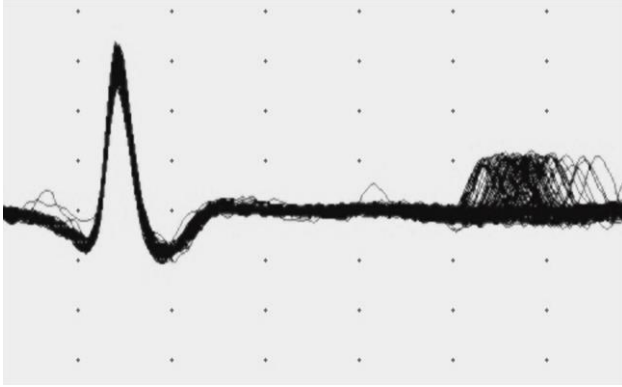
3.2.2. Elektrofizyolojik incelemeler

Elektrofizyolojik değerlendirme öncesinde, antikolinesteraz ilaçlar incelemeden en az 12 saat önce kesildi veya klinik durumu ağır hastalarda bir önceki antikolinesteraz dozunun son saatinde yapıldı. Her hastaya abdükötör digiti minimi, nazalis, OOC ve trapez kaslarından 3 Hz ASU testi istirahat sırasında, 30 saniye maksimal kası sonrası ve egzersiz sonrası birer dakika aralıklarda 4. dakikaya kadar uygulandı (50). Her bir ASU tesinde, ard arda 9'ar uyarı verildi, 1. ile 4. uyarı arası kaydedilen motor cevap amplitüdlerinde %10 ve üzeri düşüş anormal dekrement olarak kabul edildi (50) (Resim 1). Jitter analizi, Synergy, Medelec cihazında, istemli kası sırasında konsantrik iğne elektrot (Technomed Europe, 25 mm uzunluğunda, 0,3 mm çapında ve 0,031 m² kayıt yüzeyi) ile yapıldı. Frontalis ve EDC kasları kayıt kası olarak kullanıldı. Her bir hasta için, her bir kastan 20 adet potansiyel çifti kaydedildi (Resim 2). Sabit kası sırasında her analiz için en az 60 trase örneklendi. Ardışık farkların ortalaması (MCD) ve sıralanmış farkların ortalaması (MSD) hesaplandı. MCD, jitter olarak kabul edildi. MCD/MSD oranı 1,25'in üzerindeyse, MCD yerine MSD değeri kullanıldı. İncelemeler, AFF 1 ve 2 kHz olmak üzere iki kez yapıldı. CN-jitter analizi, kaydedilen potansiyel çiftlerinin %10'undan fazlasında bireysel jitter değeri normalin üstünde veya potansiyel jitter değeri normalin üzerinde ise anormal kabul edildi (39). AFF 1 kHz için, son yıllarda yayınlanmış normal değerler kullanıldı (bireysel jitter EDC için ≥ 43 μ s ve frontalis için

$\geq 38 \mu s$; ortalama jitter EDC için $\geq 30 \mu s$ ve frontalis için $\geq 28 \mu s$) (6). AFF 2 kHz için, EDC kası için belirlenmiş değerler kullanıldı (bireysel jitter $\geq 46 \mu s$ ve ortalama jitter $\geq 30 \mu s$) (51). Farklı AFF değerlerine göre kaydedilen potansiyel çiftlerinin bireysel ve ortalama jitter normal değerleri Tablo 2’de özetlendi. Yorulma fenomenini ekarte etmek amacıyla alt frekans filtresi 1 ve 2 kHz olan incelemeler ya farklı seanslarda ya da aynı seansta yapılıyorsa en az yarım saat dinlendikten sonra kaydedildi.



Şekil 1: Nazalis kasından kaydedilen anormal dekrement



Şekil 2: Frontalis kasından konsantrik iğne ile kaydedilen yüksek bireysel jitterli potansiyel çifti

Tablo 2: CN-jitter analizi için referans değerleri (6,51)

	1 kHz AFF		2 kHz AFF	
	Frontalis	EDC	Frontalis*	EDC
Bireysel jitter MCD (μs)	38	43	46	46
Ortalama MCD (μs)	28	30	30	30

MCD: ardışık farkların ortalaması, EDC: ekstansör digitorum kōmmūnis, AFF: alt frekans filtresi. *2 kHz AFF ayarı için EDC kası için belirlenmiş normal değerler, frontalis kası için de kullanılmıştır.

3.3. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme, SPSS programı (versiyon 21,0) kullanılarak yapıldı. Mann Whitney U testi kullanılarak farklı AFF ayarı ile hesaplanan jitter değerlerinin ortalamaları kıyaslandı. Farklı AFF ayarı ile kaydedilen yüksek bireysel jitter gösteren potansiyel çifti oranları McNemar testi kullanılarak hesaplandı. Hastalık derecesine göre anormal dekrement ve yüksek jitter değerlerinin kıyaslanması Mann Whitney U testi kullanılarak yapıldı.

Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakóltesi etik kurulu tarafından onaylandı (2014/1617, 10.24.2014). İnceleme öncesinde tüm deneklerden yazılı ve sözlü onam alındı.

4. BULGULAR

4.1. Retrospektif değerlendirme

2009-2014 yılları arasında, MG tanısı ile nöromusküler polikliniğinden takipli 401 hasta vardı. Bunların içerisinde, 156 hasta elektrofizyolojik inceleme amacıyla EMG laboratuvarında değerlendirildi. Bu hastaların birinin elektrofizyolojik inceleme verilerine ulaşılamadı. Toplam 155 hastanın elektrofizyolojik incelemeleri değerlendirildi. Bu hasta grubu içerisinde 136'sına CN-jitter analizi yapılmıştı ve 3'ünde, inceleme 20'den az sayıda potansiyel çifti kaydedildiği için değerlendirmeden çıkarıldı. Toplam 133 hastanın CN-jitter incelemesi değerlendirildi.

Değerlendirilen 133 hastanın 112'sinde (%84) CN-jitter analizi anormaldi. CN-jitter analizi normal olan 21 hastanın 15'inde, inceleme tek bir kastan yapıldı (10 frontalis, 4 OOC ve 1 EDC). CN-jitter analizi anormal olan 112 hastanın, 51'inde inceleme iki veya daha fazla sayıda kastan yapıldı. Bu 51 hastanın 50'sinde incelenen kaslarından en az biri perioküler kasti. CN-jitter incelemesi anormal olan grupta, tek kas incelendiğinde, hastaların %80'inde yüksek jitter saptanırken, en az iki kas incelenen grupta %90 oranında yüksek jitter bulundu. CN-jitter analizi anormal olan 112 hastanın 85'inde (%76), en az bir perioküler kas incelendi (Tablo 3).

Tablo 3: CN Jitter Sonuçları

CN-jitter	Pozitif, n(%)	Negatif, n(%)
Tek kas çalışılmış	61 (80,3)	15 (19,7)
Frontalis	29	10
OOC	6	4
EDC	26	1
İki veya daha fazla kas çalışılmış	51 (89,5)	6 (10,5)
İki perioküler (frontalis, OOC)	8	2
Bir perioküler ve EDC	31	2
Perioküler ve masetter	3	2
Masetter ve EDC	1	-
İki perioküler ve masetter	1	-
Perioküler, EDC ve masetter	7	-

EDC: ekstansör digitorum komünis, OOC: orbikularis oküli

Kırk yedi oküler MG hastasının 39'unda (%80,9) ve 86 jeneralize MG hastasının 74'ünde (%86) CN-jitter analizi anormaldi (Tablo 3). CN-jitter analizi EDC kasında gerçekleştirilen 26 jeneralize MG hastasının biri hariç hepsinde yüksek jitter saptandı (25/26, %96). Jeneralize MG hastalarının 59'unda inceleme en az bir perioküler kasta yapıldı ve bu grubun %81'inde CN-jitter analizi anormaldi (48/59). Kırk yedi oküler MG'li hastanın 46'sında inceleme en az bir perioküler kastan yapıldı ve %80'inde yüksek jitter saptandı. CN-jitter incelemesi sadece bir perioküler kastan yapılan 27 oküler MG hastasının 20'si (%74) ve 22 jeneralize MG hastasının 15'inde (%68) yüksek jitter izlendi (Tablo 4).

İncelemeye alınan 133 MG hastasının, 76'sında AChR-ab, 13'ünde MuSK-ab pozitifken, 24 hasta seronegatif (AChR-ab ve MuSK-ab negatif). Hastaların 20'sinde ise AchR-ab negatif ancak MuSK-ab düzeyi bakılmamıştı (AChR-ab negatif, Tablo 3). AChR-ab pozitif olan MG hastalarının %86'sı ve MuSK-ab pozitif olan hastaların %92'sinde yüksek jitter izlendi. Seronegatif MG hastalarında ise bu oran %75'ti (Tablo 4).

Tablo 4: MG alt tiplerine göre CN-jitter duyarlılığı

CN-jitter	Pozitif, n(%)	Negatif, n(%)
Seroloji		
AChR-ab (+)	65 (85,5)	11 (14,5)
En az bir perioküler	47	11
Sadece EDC	17	-
EDC ve maseter	1	-
MuSK-ab (+)	12 (92,3)	1 (7,7)
En az bir perioküler	8	-
Sadece EDC	4	1
Seronegatif*	18 (75)	6 (25)
En az bir perioküler	14	6
Sadece EDC	4	-
AChR-ab (-)**	17 (85)	3 (15)
En az bir perioküler	1	3
Sadece EDC	16	-
MG alt tipi		
Oküler MG	38 (80,9)	9 (19,1)
En az bir perioküler	37	9
Sadece EDC	1	0
Jeneralize MG	74 (86)	12 (14)
En az bir perioküler	48	11
Sadece EDC	25	1
EDC ve maseter	1	-

EDC: ekstansör digitorum komünis, OOC: orbikularis oküli, MG: myasthenia gravis, AChR-ab: asetilkolin reseptör antikorü; MuSK-ab: kas spesifik kinaz antikorü *Seronegatif: AChR-ab ve MuSK-ab analizleri negatif olan hastalar

**AChR-ab (-): Sadece AChR-ab testi yapılmış ve negatif olan hastalar.

4.2. Prospektif değerlendirme

4.2.1. Klinik değerlendirme

Otuz yeni tanılı MG hastası çalışmaya dahil edildi. Yaş ortalaması 51,1'di (22-79). Hastaların 11'i kadındı. Semptom başlangıcından elektrofizyolojik incelemeye kadar geçen süre 3,2 aydı (1-12 ay, Tablo 5).

Elektrofizyolojik inceleme sırasında hastaların 17'si (%56,7) saf oküler semptomluydu (MGFA I). Hastaların 5'i MGFA II, 7'si MGFA III ve 1'i MGFA IV'tü. Elektrofizyolojik inceleme sırasında bileşik skorlar ortalamaları 7,3'tü (0-32, Tablo 5).

Hastaların 22'sinde AChR-ab veya MuSK-ab pozitifliği (%73,3). Yedi hasta seronegatif ve bir hasta AChR-ab negatifliği (Tablo 5). Toraks BT incelemesinde, 2 hastada timoma mevcuttu, bir hastada ise timik hiperplazi vardı.

Tablo 5: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Yaş, ortalama (aralık)	51,1±15,4 (22-79)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	11 (36,7)
Erkek	19 (63,3)
Semptom süresi (ay), ortalama (aralık)	3,2±2,6 (1-12)
MGFA n (%)	
I (Oküler semptomlar)	17 (56,7)
II (Hafif)	5 (16,7)
III (Orta)	7 (23,3)
IV (Ağır)	1 (3,3)
V (Entübe)	0 (0)
Composite skoru, ortalama (aralık)	7.3±7.5 (0-32)
Seroloji, n (%)	
AChR-ab pozitif	17 (56,7)
MuSK-ab pozitif	5 (16,7)
AChR-ab negatif*	1 (3,3)
Seronegatif (AChR-ab and MuSK-ab negatif)	7 (23,3)

AChR-ab: asetilkolin reseptör antikoru; MuSK-ab: kas spesifik kinaz antikoru. *Bir hastada sadece AChR-ab testi yapılmıştır.

4.2.2. Elektrofizyolojik değerlendirme

4.2.2.1. ASU

ASU incelemesinde çalışılan 4 kastan en az birinde anormal dekrement, 22 hastada mevcuttu (%77). Anormal dekrement gösteren kaslar sıklık sırasına göre, OOC (19/30, %63,3) ve nazalis (14/30, %46,6), trapez (9/30, %30,0) ve ADM (2/30, %6,6) kasıydı. Altı hastada sadece OOC kasında, 2 hastada sadece nazalis kasında ve 1 hastada sadece trapez kasında dekrement izlendi. Sadece ADM kasında dekrement olan hasta yoktu. OOC kasında anormal dekrement izlenmeyen 11 hastanın 3'ünde nazalis kasında ve 2'sinde trapez kasında anlamlı derecede dekrement saptandı. Nazalis kasında anlamlı dekrement izlenmeyen 16 hastanın 8'inde OOC kasında dekrement saptandı ve bu 8 hastanın 6'sında incelenen diğer kaslarda (trapez ve ADM) dekrement izlenmedi. ADM kasında anlamlı dekrement gösteren 2 hasta, incelenen diğer 4 kasta (OOO, nazalis ve trapez) da anlamlı derecede dekrement göstermekteydi.

ASU incelemesinde dekrement saptanan hastaların biri hariç hepsinde bu dekrement çalışılan bir perioküler kasta görüldü. ASU incelemesinde sadece trapez kasında anlamlı dekrement saptanan 1 hastanın muayenesinde izole oküler kas güçsüzlüğü mevcuttu (MGFA I).

4.2.2.2. CN-jitter analizi- AFF 1 kHz

Yirmi sekiz hastada incelenen kasların en az birinde CN-jitter analizi anormaldi (28/30, %93,3). Hastaların 26'sında incelenen her iki kasta da yüksek jitter saptandı. CN-jitter analizi normal olan 2 hasta AChR-ab pozitif. MuSK-ab pozitif 5 hastanın hepsinde, her iki kasta da CN-jitter analizi anormaldi. Yedi seronegatif hastanın 6'sında çalışılan kasların ikisinde yüksek jitter izlenirken, bir hastada ise sadece EDC kasında yüksek jitter saptandı (Tablo 6).

ASU testinde incelenen 4 kasta anormal dekrement izlenmeyen 7 hastanın 6'sında (%85,7), kaslardan en az birinde CN-jitter analizinde yüksek jitter saptandı. Bu 6 hastanın, 5'inde hem EDC hem de frontalis kasında, 1'inde ise sadece EDC kasında CN-jitter analizi anormaldi. ASU incelemesinde en az bir kasta anormal dekrement saptanan 23 hastanın 22'sinde (%95,7) yüksek jitter saptandı. Bu 22 hastanın 20'sinde

incelenen her iki kasta yüksek jitter izlenirken 2 hastanın sadece frontalis kasında yüksek jitter görüldü. İnceleme sırasında izole oküler kas güçsüzlüğü olan bir hastada (MGFA I), ASU incelemesinde OOC kasında anormal dekrement izlenirken, CN-jitter analizi her iki kas için de normaldi.

Frontalis kasının CN-jitter analizinde 10 ve üzere sayıda yüksek bireysel jitter gösteren potansiyel çifti kaydedilen 21 hasta vardı. Bu hastaların 17'sinde (%80,9) bir perioküler kasta anormal dekrement izlendi. CN-jitter analizinde 5 ten az yüksek bireysel jitter gösteren potansiyel çifti olan 5 hastanın ise 3'ünde (%60,0) bir perioküler kasta anormal dekremet saptandı.

Serolojisi negatif olan 7 hastanın elektrofizyolojik incelemeleri değerlendirildiğinde, hastaların 3'ünde bir perioküler kasta anormal dekrement ve geri kalan 5 hastada ise en az bir kasta yüksek jitter izlendi. ASU ve CN-jitter analizi normal olan bir hastanın AChR-ab pozitifli.

Tablo 6: CN-jitter ve ASU incelemeleri sonuçları

Hastalar	MGFA	ASU				CN-jitter		Seroloji
		OOC*	Nas*	Tr*	ADM*	Frontalis **	EDC**	
1	III	+ (45)	+ (23)	+ (25)	+ (19)	+ (85/61,7)	+ (100/96,1)	AChR-ab (+)
2	III	-	+ (40)	-	-	+ (20/32,1)	+ (65/53,2)	SN
3	III	+ (14)	+ (25)	+ (13)	-	+ (90/125,1)	+ (35/44,9)	AChR-ab (+)
4	I	-	-	-	-	+ (55/55,4)	+ (60/52,5)	SN
5	IV	+ (17)	-	-	-	+ (55/44,2)	+ (20/38,3)	MuSK-ab (+)
6	I	+ (52)	-	-	-	+ (10/31,4)	- (5/26,5)	AChR-ab (+)
7	I	+ (22)	-	-	-	- (0/19,1)	- (0/20,8)	AChR-ab (+)
8	III	+(54)	+ (61)	+ (15)	+ (14)	+ (85/72,3)	+ (70/68,4)	AChR-ab (+)
9	III	+ (35)	+ (30)	+ (38)	-	+ (100/171,4)	+ (95/105,8)	AChR-ab (+)
10	III	+ (69)	+ (62)	-	-	+ (100/98,9)	+ (75/82,9)	AChR-ab (+)
11	II	-	-	-	-	+ (15/39,4)	+ (35/37,1)	AChR-ab (+)
12	III	+ (34)	-	+ (15)	-	+ (100/109,8)	+ (100/86,7)	AChR-ab (+)
13	I	-	-	-	-	+ (55/43,3)	+ (20/30,8)	SN
14	I	-	-	-	-	+ (20/32,0)	+ (25/38,2)	SN
15	I	+ (31)	-	-	-	+ (55/74,5)	+ (45/45,7)	MuSK-ab (+)
16	I	+ (13)	-	-	-	+ (15/32,9)	- (0/23,3)	AChR-ab (+)

Hastalar	MGFA	ASU				CN-jitter		Seroloji
		OOO*	Nas*	Tr*	ADM*	Frontalis **	EDC**	
17	I	-	+ (17)	-	-	+ (65/62,2)	+ (35/37,1)	AChR-ab (+)
18	I	+ (32)	+ (11)	-	-	+ (80/62,2)	+ (50/45,2)	AChR-ab (+)
19	I	-	-	-	-	+ (75/61,8)	+ (25/43,3)	SN
20	II	+ (23)	+ (43)	-	-	+ (95/178,8)	+ (50/58,9)	MuSK-ab (+)
21	II	+ (19)	+ (20)	-	-	+ (100/124,5)	+ (25/35,0)	AChR-ab (+)
22	I	-	-	+ (12)	-	+ (60/45,3)	+ (50/53,2)	AChR-ab (+)
23	II	+ (51)	+ (28)	-	-	+ (75/84,7)	+ (70/67,3)	AChR-ab (+)
24	II	+ (56)	+ (47)	+ (22)	-	+ (60/97,7)	+ (30/35,3)	AChR-ab (+)
25	I	+ (21)	-	+ (28)	-	+ (90/81,5)	+ (55/48,3)	AChR-ab (-)
26	I	-	-	-	-	- (5/22,8)	- (5/25,8)	AChR-ab (+)
27	I	+ (18)	+ (15)	-	-	+ (75/143,2)	+ (25/31,8)	MuSK-ab (+)
28	I	-	+ (15)	+ (11)	-	+ (80/70,9)	+ (25/33,3)	MuSK-ab (+)
29	I	+ (15)	-	-	-	+ (35/43,2)	+ (15/31,3)	SN
30	I	-	-	-	-	- (5/20,4)	+ (15/30,0)	SN

ASU: ardışık sinir uyarımı, OOC: orbikularis okuli, Tr: trapez, Nas: nazalis, ADM: abductor digiti minimi, EDC: ekstansör digitorum kominis, SN: seronegatif, AChR-ab: asetilkolin reseptör antikoru, MuSK-ab: kas spesifik kinaz antikoru. *ASU'da anormal dekrement gösteren hastaların amplitüd dekrement oranları parantez içerisinde belirtildi. **Yüksek bireysel jitter gösteren potansiyel çifti oranı/ardışık farkların ortalaması (μ s) parantez içerisinde belirtildi.

4.2.2.3. Hastalık şiddetine göre elektrofizyolojik bulgular

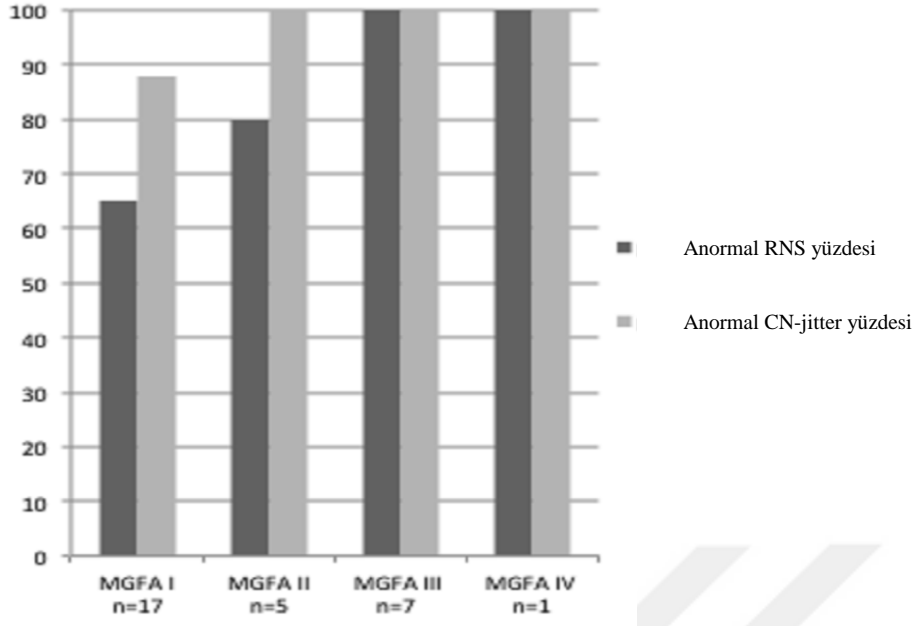
MGFA sınıflamasına göre, I grubundaki 17 hastanın 11'inde (%64,7) ASU incelemesinde en az bir kasta anormal dekrement izlendi, 15'inde (%88,2) ise CN-jitter analizinde en az bir kasta yüksek jitter saptandı. MGFA II-IV grubunda sınıflandırılan 13 hastanın tümünde, çalışılan iki kasta da CN-jitter analizi anormalken; 12'sinde (%92,3) ASU incelemesinde çalışılan kaslardan en az birinde anormal dekrement izlendi.

Tanı sırasında daha ağır şiddetli semptomları olan hastalarda (MGFA II-IV), daha hafif şiddetli semptomları olanlara kıyasla (MGFA I-II) ASU incelemesinde daha belirgin dekrement saptandı. Benzer şekilde; CN-jitter analizinde, daha ağır semptomlu hastalarda, EDC kasında daha yüksek jitter değerleri ve her iki kasta daha yüksek sayıda anormal bireysel jitter değeri gösteren potansiyel çifti saptandı (Tablo 7). Resim 3'te hastaların semptom şiddetine göre elektrofizyolojik bulgularının grafiği görülmektedir.

Tablo 7: MGFA sınıflamasına göre elektrofizyolojik bulgular

	MGFA I-II (n=22)	MGFA III-IV (n=8)	p
Amplitüd dekrement oranı*	19,3±18,4	41,1±17,3	0,007
Frontalis kasında jitter (µs)	64,9±41,2	89,4±46,1	0,156
Frontalis kasında yüksek bireysel jitter gösteren potansiyel çifti oranı	51,1±32,4	79,4±28,2	0,018
EDC kasında jitter (µs)	38,7±12,0	72,0±24,8	0,002
EDC kasında yüksek bireysel jitter gösteren potansiyel çifti oranı	30,2±19,9	70,0±29,8	0,000

EDC: ekstansör digitorum communis. *ASU incelemesinde birden fazla kasta anormal dekrement saptanan hastalarda en yüksek dekrement oranı seçildi.



Şekil 3: Semptom şiddetine göre elektrofizyolojik bulgularının anormal olma oranları

4.2.2.4. AFF'ye göre CN-jitter analizlerinin karşılaştırılması

Frontalis kasından 2 kHz AFF ayarı ile kaydedilen potansiyel çiftlerinin ortalama MCD değeri ($75,1 \pm 62,7$), 1kHz AFF ayarı ile kaydedilenlere ($71,4 \pm 68,7$) kıyasla hafifçe yüksekti. EDC kasında ise, farklı AFF ayarları ile hesaplanan ortalama MCD değerleri arasında fark yoktu (1 kHz AFF için $47,5 \pm 33,5$; 2 kHz AFF için $47,5 \pm 38,1$) (Tablo 8, 9). Frontalis kasında, yüksek bireysel jitter gösteren potansiyel çifti oranı, 1 kHz ayarı için %58,7 (352/600) ve 2 kHz AFF ayarı için %57,7 (347/600)'ti. EDC kasında yüksek bireysel jitter gösteren potansiyel çifti oranı, 1 kHz ayarı için %40,8 (245/600) ve 2 kHz AFF ayarı için %36,3 (218/600)'tü (Tablo 9). Her iki kas ve farklı AFF ayarı için, yüksek bireysel jitter gösteren potansiyel çifti oranları arasında fark izlenmedi (Tablo 9). CN-jitter tanısal duyarlılığı, 2 kHz AFF ayarı için %90 (27/30) ve 1 kHz AFF ayarı için %93 (28/30) idi.

Tablo 8: CN-jitter ve ASU incelemesi sonuçları

Hastalar	Ortalama MCD (μs) \pm SD				Yüksek bireysel jitter gösteren potansiyel çifti sayısı			
	1 kHz		2 kHz		1 kHz		2 kHz	
	Frontalis	EDC	Frontalis	EDC	Frontalis	EDC	Frontalis	EDC
1	61,7 \pm 36,3	96,1 \pm 30,6	56,4 \pm 23,7	88,5 \pm 45,8	17/20	20/20	12/20	18/20
2	32,1 \pm 27,4	53,2 \pm 23,0	46,0 \pm 49,5	42,8 \pm 10,6	4/20	13/20	7/20	9/20
3	125,1 \pm 75,2	44,9 \pm 33,5	169,0 \pm 97,0	41,7 \pm 28,3	18/20	7/20	19/20	6/20
4	55,4 \pm 56,4	52,5 \pm 24,6	50,1 \pm 23,8	64,0 \pm 20,5	11/20	12/20	10/20	15/20
5	44,2 \pm 33,7	38,3 \pm 14,3	67,5 \pm 80,5	36,7 \pm 14,2	11/20	4/20	6/20	6/20
6	30,9 \pm 13,8	26,5 \pm 14,4	26,0 \pm 17,7	25,8 \pm 7,9	2/20	1/20	2/20	0/20
7	19,1 \pm 5,5	20,8 \pm 6,4	23,3 \pm 11,3	22,7 \pm 7,4	0/20	0/20	1/20	0/20
8	72,3 \pm 46,0	68,4 \pm 38,1	79,0 \pm 34,3	43,4 \pm 25,2	17/20	14/20	14/20	8/20
9	171,4 \pm 60,6	105,8 \pm 47,6	168,3 \pm 98,2	123,5 \pm 93,1	20/20	19/20	20/20	18/20
10	98,9 \pm 45,5	82,9 \pm 46,9	102,1 \pm 41,1	59,9 \pm 32,7	20/20	15/20	18/20	12/20
11	39,4 \pm 46,0	37,1 \pm 9,9	56,1 \pm 24,2	44,3 \pm 32,7	3/20	7/20	13/20	5/20
12	109,8 \pm 53,8	86,7 \pm 44,4	96,3 \pm 64,7	79,6 \pm 31,8	20/20	20/20	17/20	18/20
13	43,3 \pm 29,9	30,8 \pm 17,3	70,2 \pm 42,2	22,2 \pm 8,1	11/20	4/20	12/20	0/20
14	32,0 \pm 17,8	38,2 \pm 28,1	34,6 \pm 20,5	39,3 \pm 24,2	4/20	5/20	5/20	6/20
15	74,5 \pm 75,0	45,7 \pm 19,1	41,0 \pm 18,0	50,2 \pm 30,8	11/20	9/20	7/20	9/20
16	32,9 \pm 31,3	23,3 \pm 6,4	38,2 \pm 37,9	29,0 \pm 13,7	3/20	0/20	3/20	2/20

Hastalar	Ortalama MCD (μs) \pm SD				Yüksek bireysel jitter gösteren potansiyel çifti sayısı			
	1 kHz		2 kHz		1 kHz		2 kHz	
	Frontalis	EDC	Frontalis	EDC	Frontalis	EDC	Frontalis	EDC
17	62,2 \pm 47,0	37,1 \pm 18,6	37,9 \pm 16,8	25,8 \pm 8,6	13/20	7/20	4/20	0/20
18	62,2 \pm 34,3	45,2 \pm 20,8	88,3 \pm 56,3	38,4 \pm 33,9	16/20	10/20	14/20	4/20
19	61,8 \pm 40,4	43,3 \pm 41,0	125,3 \pm 78,7	42,3 \pm 30,9	15/20	5/20	16/20	6/20
20	178,7 \pm 81,9	58,9 \pm 35,0	129,3 \pm 68,3	70,2 \pm 45,9	19/20	10/20	20/20	12/20
21	124,5 \pm 58,4	35,0 \pm 11,1	103,2 \pm 63,1	50,3 \pm 26,7	20/20	5/20	17/20	10/20
22	45,3 \pm 19,6	53,2 \pm 34,1	72,0 \pm 45,4	34,0 \pm 12,3	12/20	10/20	11/20	3/20
23	84,7 \pm 55,6	67,3 \pm 32,5	71,6 \pm 23,6	83,1 \pm 29,9	15/20	14/20	18/20	18/20
24	97,7 \pm 30,8	35,3 \pm 20,6	112,3 \pm 57,3	50,2 \pm 24,1	12/20	6/20	18/20	11/20
25	81,5 \pm 47,5	48,3 \pm 21,9	86,3 \pm 50,5	78,3 \pm 46,1	18/20	11/20	18/20	17/20
26	22,8 \pm 9,0	25,8 \pm 9,3	23,7 \pm 12,1	24,3 \pm 7,5	1/20	1/20	1/20	1/20
27	143,2 \pm 166,5	31,8 \pm 14,1	113,5 \pm 72,2	37,6 \pm 29,7	15/20	5/20	17/20	2/20
28	70,9 \pm 52,2	33,3 \pm 17,2	72,3 \pm 47,5	23,4 \pm 12,2	16/20	5/20	11/20	1/20
29	43,2 \pm 31,3	31,3 \pm 11,1	63,0 \pm 40,9	28,0 \pm 10,9	7/20	3/20	12/20	1/20
30	20,4 \pm 8,7	30,0 \pm 10,9	31,3 \pm 17,1	25,2 \pm 9,7	1/20	3/20	4/20	0/20
Toplam 600 jitter değeri	70,4 \pm 63,4	47,6 \pm 33,6	75,1 \pm 62,7	47,5 \pm 38,1	353/600 (%58,8)	245/600 (%40,8)	347/600 (%57,8)	218/600 (%36,3)
MCD:	ardışık	farkların	ortalaması,	EDC:	ekstansör	digitorum	kommünis	

Tablo 9: Farklı AFF değerleri ile elektrofiyolojik bulguların karşılaştırılması

	1 kHz	2 kHz	p
Frontalis, n = 600			
Ortalama MCD, μs	70,4 \pm 63,4	75,1 \pm 62,7	0,019
Yüksek bireysel jitter gösteren potansiyel çifti oranı, n (%)	353 (%58,8)	347 (%57,8)	0,770
EDC, n = 600			
Ortalama MCD, μs	47,6 \pm 33,6	47,5 \pm 38,1	0,292
Yüksek bireysel jitter gösteren potansiyel çifti oranı, n (%)	245 (%40,8)	218 (%36,3)	0,123

AFF: alt frekans filtresi, EDC: ekstansör digitorum kömmünis, MCD: ardışık farkların ortalaması

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, MG tanılı hastalarda, CN-jitter analizi ile ASU incelemesi karşılaştırıldı. Çalışmamız, CN-jitter analizi için yeni tanımlanmış referans değerleri (6) kullanılarak yapılan ve ASU incelemesi ile kıyaslanan ilk çalışmadır.

Yeni tanı almış MG hastalarında CN-jitter tanısal duyarlılığı %93,3, ASU %77 ve antikor pozitifliği %73,3 olarak saptandı. ASU incelemesinde anormal dekrement saptanmayan hastaların %86'sında (6/7) CN-jitter analizinde yüksek jitter bulundu. Çalışmamızda CN-jitter analizinin tanısal duyarlılığı, konsantrik elektrot ve tek lif elektrodu ile yapılmış önceki çalışmaların bir kısmına kıyasla hafifçe düşük olmakla beraber, genel olarak benzerdi (%94-99) (1,47,52,53).

Benatar ve arkadaşları, EMG laboratuvarına MG öntanısı ile gönderilen hastalarının frontalis kasından kaydedilen CN-jitter analizinde, MG için tanısal duyarlılığı %67 ve özgüllüğü ise %97 olarak bulmuşlardır (8). Bir çalışmada, jeneralize MG tanısı ile takip edilen hastalarının, bir perioküler ve EDC kasları çalışıldığında %95'inde (19/20) yüksek jitter saptandığı bildirilmiştir (54). Bu iki çalışmada da, tek lif EMG elektrodu ile kaydedilen jitter değerlerinin referans değerleri kullanılmıştır (39). Kendi laboratuvar referans değerleri kullanılarak yapılan bir çalışmada, MG tanılı hastalarda yüksek jitter oranı %89 olarak bulunmuştur (22). Tüm bu çalışmalarda AFF ayarı 2 kHz olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızın retrospektif ayağında, MG tanısı ile takipli 133 hastanın CN-jitter analizinde yüksek jitter oranını %85 olarak saptadık. Bu analizde AFF 2 kHz olarak kullandı. Bu sonuç daha önceki çalışmalara kıyasla düşüktü (4,7,54). Bu durum, AFF 2 kHz ayarı ile kaydedilen jitter değerlerin, tek lif EMG elektrodu ile belirlenmiş referans değerlere göre sınıflandırılmış olması ile açıklanabilir.

Stalberg ve arkadaşları, 2016 yılında çok merkezli bir çalışma ile CN-jitter analizinde 1 kHz AFF ayarı için referans değerleri yayınlamışlardır (6). Bunu hemen takiben Machodo ve arkadaşları, 33 kesin MG tanılı hastanın OOC kasından kaydedilen CN-jitter analizinde, oküler MG hastalarının %93'ünde ve jeneralize MG hastalarının %100'ünde yüksek jitter saptadılar. Bu çalışmada, immunsupresan tedavi altındaki MG hastaları incelendiğinde ASU incelemeleri değerlendirmeye alınmamıştır (52).

Bulgularımız, inceleme sırasında daha şiddetli semptomları olan hastalarda, daha yüksek jitter ve dekrement oranlarını göstermekteydi. Jeneralize kas güçsüzlüğü olan hastaların tümünde, CN-jitter analizinde incelenen her iki kasta (EDC ve frontalis) yüksek jitter izlendi. İnceleme sırasında izole oküler kas güçsüzlüğü olan hastaların ise %88'inde CN-jitter analizinde incelenen kaslardan birinde yüksek jitter saptandı. Son hasta grubunda hastaların ikisinde sadece perioküler kasta yüksek jitter kaydedildi.

Sonuçlarımıza benzer şekilde, Oh ve arkadaşları, MG hastalarında semptom şiddeti ile elektrofizyolojik bulguların anormallik oranı pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (2). İki yüz otuz iki MG hastası ile yapılan bir çalışmada, uzun süreli takiplerinde daha kötü prognoza sahip hastaların tanı sırasında OOC kasında daha yüksek jitter göstermiştir (55). Bu hasta grubunu %79'unda tanı sırasında jeneralize kas güçsüzlüğü izlenmiştir (55). 112 MG hastasının CN-jitter analizinde, oküler MG hastalarının %93'ünde ve jeneralize MG hastalarının %99'unda yüksek jitter saptanmıştır. Bu çalışmada, inceleme OOC veya EDC kasından yapılmıştır (47).

CN-jitter analizinde yüksek jitter oranımız, tanı sırasında izole oküler kas güçsüzlüğü (MGFA I) olan hasta grubunda, daha önce CN-jitter için tanımlanmış referans değerler kullanılarak yapılan çalışmalara kıyasla hafifçe düşük bulunmuştur (%88) (47,52). Bu fark, inceleme için seçilen kasların farklı olmasından kaynaklanabilir. Bu çalışmalarda, CN-jitter analizinde perioküler kas olarak OOC seçilmişti. MG tanısında frontalis kasının CN-jitter analizinin duyarlılığı daha düşük olarak kabul edilmektedir. Frontalis kası yerleşimi itibariyle çoklu insersiyona olanak tanımaktadır. Ayrıca OOC kasına kıyasla hastalar tarafından rahat tolere edildiğini ve sabit kası yapılmasının daha kolay bir kas olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda, serolojik ile elektrofizyolojik bulgular arasında bir ilişki saptanmadı. Daha önce yapılmış çalışmalarda, seropozitif MG hastalarında seronegatif olanlara kıyasla SFEMG incelemeleri daha sıklıkla anormal olduğu bildirilmiş (37,47,56) ve MuSK-ab pozitif hastaların jitter analizlerinde farklılık bulunmamıştır (37,47).

Yeni tanı almış henüz immunsupresif tedavi başlanmamış MG hastasının %77'sinde ASU testinde anlamlı dekrement izlendi. ASU testi, 4 kasta incelendi. Her bir kasta duyarlılığı arttırmak amacıyla 30 saniye maksimum egzersiz sonrası 4.

dakikaya kadar inceleme tekrardı. Jeneralize MG hastalarında ASU incelemesinde anlamlı dekrement görülme oranı çeşitli çalışmalarda %77-87 arasında değişmektedir (2,11,24). Oküler MG hastalarında ise bu oran %17-45'e kadar düşmektedir (2,11,22,24). Bizim hastalarımızda, izole oküler kas güçsüzlüğü klinik prezentasyon oranının yüksek olması, anlamlı dekrement oranının jeneralize MG hastalarına kıyasla daha düşük olması ile ilişkili olabilir. Hastalarımızda ASU incelemesinde en duyarlı kas OOC, ikinci en duyarlı kas ise nazalidir. İncelenen 4 kas arasında sadece trapez kasında anlamlı dekrement izlenen bir hasta vardı. Önceki çalışmalarda ASU incelemesinde anlamlı dekrement görülme oranı nazalis, OOC ve trapez kasları arasında farklı saptanmamıştır (16,25) ancak ADM kasında anormal dekrement görülme oranı diğer kaslara kıyasla düşüktür (10,14-17). Bizim çalışmamızda, trapez kasında anormal dekrement görülme oranı, daha önceki çalışmalar ile kıyaslandığında düşük bulundu, bu bulgu hasta grubumuzda izole oküler kas güçsüzlüğü olan hastaların ağırlıklı olması ile açıklanabilir.

Ali ve arkadaşları, MG hastalarında ASU incelemesinin duyarlılığını arttırmak amacıyla çalışılan kas kasısını arttırıp iki taraflı inceleme yaptılar. Bu amaçla toplam 6 kas iki yanlı çalışıldı ve anormal dekrement oranını oküler MG hastalarında %67 ve jeneralize MG hastalarında %89 olarak buldular (57).

MG hastalarında yapılmış SFEMG incelemelerinde, EDC kasında yüksek jitter oranı çeşitli çalışmalarda %86-92 saptanmıştır (1,2). EDC kasında yüksek jitter saptanmazsa bir kas daha çalışılması (çoğunlukla frontalis) yüksek jitter görülme oranı %94-99'a yükselmektedir (1,58). Perioküler kaslarda SFEMG'de yüksek jitter görülme oranı oküler MG hastalarında %71-100 arasında bulunmaktadır (1,15,24,44,45). Normal ASU incelemesi olan MG hastalarının %79-89'unda yüksek jitter saptanmıştır (2,15). Bu çalışmalarda jitter ölçümü tek lif EMG elektrodu kullanılarak yapılmıştır. Literatürde CN-jitter analizi ile ASU incelemelerini aynı hasta grubunda kıyaslayan bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda ASU incelemesinde anormal dekrement izlenmeyen hastaların %86'sında CN-jitter analizinde çalışılan en az bir kasta (frontalis ve/veya EDC) yüksek jitter saptanmıştır.

Hastalarımızdan birinde, ASU incelemesinde OOC kasında anormal dekrement saptanmasına rağmen, CN-jitter analizinde çalışılan iki kasta da yüksek jitter

görülmemiştir (Tablo 6, hasta 7). Bu farklılık, ASU incelemesi ve CN-jitter analizinin farklı kaslarda gerçekleştirilmiş olması ile açıklanabilir.

Tek lif EMG iğnesi, dar kayıt yüzeyine sahip olması sinucunda tek bir kas lifinden kaynaklanan aksiyon potansiyelini yani tek lif aksiyon potansiyelini kaydedebilir. Nöromüsküler kavşaktaki iletim kusurlarını tespit etmek amacıyla yapılan SFEMG incelemesinde, tek lif aksiyon potansiyellerinin kaydedilmesine dikkat edilmelidir. Bunun nedeninin, birden fazla kas lifinden kaynaklanan sumasyon potansiyellerinin jitter analizinde kullanılmasının yanlış ölçümlere yol açmakta olduğu bilinmektedir (39). Oysaki CN-jitter analizinde kullanılan elektrot konsantrik iğne elektrottur ve kayıt yüzeyi tek lif EMG iğnesine kıyasla oldukça geniş yüzeylidir. Bu kaydedilen potansiyellerin birkaç kas lifinden kaynaklanan sumasyon potansiyeli olma olasılığını oldukça artırır (59). CN-jitter analizinde, sumasyon potansiyel kayıtlamanın önüne geçmek amacıyla iki yöntem önerilmektedir. İlki, sumasyon potansiyelin, görece daha uzakta oluşan ve kayıt elektroduna gelene kadar frekansı yavaşlayan komponentlerinin, kaydedilen sinyalden temizlenmesi amacıyla AFF yükseltilmesidir. Bir diğer yöntem ise, en düşük kayıt yüzeyli konsantrik elektrot kullanılmasıdır. Ancak, AFF'nin yükseltilmesi, kaydedilen potansiyelin niteliklerini de değiştirmektedir. CN-jitter analizi ilk tanımlandığında AFF 2kHz'e yükseltilerek potansiyeller kaydedilmişti (4). Takip eden yıllarda ise 1 kHz AFF ayarı kullanılması önerildi. Bunun nedeni, AFF 1 kHz ayarı ile sumasyon potansiyellerin daha kolay farkedilmesidir. Ayrıca, AFF 2 kHz ayarı ile jitter analizi, kaydedilen potansiyelin ekstra fazlara bölünmesine (ringing) neden olup sanal jitter ölçümüne neden olmasıdır (5,6,59). Literatürde, MG hastalarında CN-jitter analizinde farklı AFF ayarlarının karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda farklı AFF ayarları kullanılarak MG hastalarında iki kasta CN-jitter analizi yapılmıştır. Frontalis kasında, ortalama MCD değerleri 2 kHz AFF ayarı ile kaydedilen potansiyel çiftlerinde hafifçe yüksek saptanırken, EDC kasında her iki AFF ayarı da benzer ortalama MCD değerleri göstermekteydi. Ortalama MCD değerlerindeki değişimler, farklı AFF ayarı ile kaydedilen potansiyeller birbirinden farklı potansiyeller olması ile açıklanabilir. Jitter değeri kullanılarak hesaplanan anormallik oranlarında ise fark saptanmamıştır. Her iki kas için yüksek bireysel jitter gösteren potansiyel çifti

oranı her iki AFF ayarı için benzer bulunmuştur. MG hastalarında CN-jitter analizinde anormal olma oranı her iki AFF ayarı için de benzer saptanmıştır. Bulgularımız; önceki çalışmalarda söylendiği gibi AFF ayarlarının farklı seçilmesinin kaydedilen potansiyelin niteliklerinde değişikliğe neden olduğunu desteklemektedir. Ancak bu değişimin MG hastalarının CN-jitter analizinde anormal sonuçları değiştirmedini düşünmekteyiz. Burada bir diğer merak konusu, AFF ayarının değiştirilmesinin MG ön tanısı ile EMG laboratuvarına gönderilen hastaların sonuçlarında değişiklik yapıp yapmayacağıdır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Hastaları muayene eden ve elektrofizyolojik incelemeleri gerçekleştiren hekimler aynıydı. Bu bir yanıltmaya neden olmuş olabilir. Bir diğer kısıtlılık ise kullanılan konsantrik iğne elektrodun büyüklüğüdür. Çalışmada kullanılan elektrot, EMG laboratuvarımızdaki en dar yüzey alanlı elektrot olmasına rağmen literatürde önerilene göre (6) daha geniş kayıt alanlıdır (0,019 mm² yerine 0,031 mm²). Motor ünitenin alanına düşen kas lifi sayısından değişiklik olmasını beklemediğimiz bir hastalık modeli olan MG’de, bu genişlikte yüzey kayıt alanına sahip elektrot ile aynı motor ünitenin ancak birkaç adet kas lifinin kayıtlanabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, bu çalışmada yeni tanılı immunsupresif tedavi kullanmayan MG hastalarında ASU incelemesinde anormal dekrement görülme oranı %77, CN-jitter analizinde ise yüksek jitter görülme oranı %93’tü. ASU incelemesinde anormal dekrement izlenmeyen hastaların çoğunda CN-jitter analizinde yüksek jitter saptandı (%86). Farklı AFF ayarları kaydedilen potansiyel çiftlerinin bireysel jitter değerinde değişikliğe yol açsa da tanı amacıyla kullanılan anormallik oranlarında değişikliğe yol açmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Sanders DB, Howard JF, Jr. AAEE minimonograph #25: Single-fiber electromyography in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1986; **9**(9): 809-819.
2. Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R, Bradley RJ, Dwyer D. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1992; **15**(6): 720-724.
3. Buchman AS, Garratt M. Determining neuromuscular jitter using a monopolar electrode. *Muscle Nerve* 1992; **15**(5): 615-619.
4. Ertas M, Baslo MB, Yildiz N, Yazici J, Oge AE. Concentric needle electrode for neuromuscular jitter analysis. *Muscle Nerve* 2000; **23**(5): 715-719.
5. Stalberg E, Sanders DB, Kouyoumdjian JA. Pitfalls and errors in measuring jitter. *Clin Neurophysiol* 2017; **128**(11): 2233-2241.
6. Stalberg E, Sanders DB, Ali S, Cooray G, Leonardis L, Loseth S, ve ark. Reference values for jitter recorded by concentric needle electrodes in healthy controls: A multicenter study. *Muscle Nerve* 2016; **53**(3): 351-362.
7. 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.
8. Benatar M, Hammad M, Doss-Riney H. Concentric-needle single-fiber electromyography for the diagnosis of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2006; **34**(2): 163-168.
9. Harvey AM, Masland RL. The electromyogram in myasthenia gravis. *Bull Johns Hopk Hosp* 1941; **69**: 1-13.
10. Ozdemir C, Young RR. The results to be expected from electrical testing in the diagnosis of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1976; **274**: 203-222.
11. Oh SJ, Eslami N, Nishihira T, Sarala PK, Kuba T, Elmore RS, ve ark. Electrophysiological and clinical correlation in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1982; **12**(4): 348-354.

12. Lo YL, Dan YF, Leoh TH, Tan YE, Nurjannah S, Ratnagopal P. Effect of exercise on repetitive nerve stimulation studies: new appraisal of an old technique. *J Clin Neurophysiol* 2004; **21**(2): 110-113.
13. Rubin DI, Hentschel K. Is exercise necessary with repetitive nerve stimulation in evaluating patients with suspected myasthenia gravis? *Muscle Nerve* 2007; **35**(1): 103-106.
14. Niks EH, Badrising UA, Verschuuren JJ, Van Dijk JG. Decremental response of the nasalis and hypothenar muscles in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2003; **28**(2): 236-238.
15. Kelly JJ, Jr., Daube JR, Lennon VA, Howard FM, Jr., Younge BR. The laboratory diagnosis of mild myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1982; **12**(3): 238-242.
16. Jing F, Cui F, Chen Z, Yang F, Ling L, Huang X. Clinical and Electrophysiological Markers in Myasthenia Gravis Patients. *Eur Neurol* 2015; **74**(1-2): 22-27.
17. Petretska A, Jarrar R, Rubin DI. Radial nerve repetitive stimulation in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2006; **33**(6): 817-819.
18. Oh SJ, Nagai T, Kizilay F, Kurt S. One-minute exercise is best for evaluation of postexercise exhaustion in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2014; **50**(3): 413-416.
19. Desmedt JE, Borenstein S. Double-step nerve stimulation test for myasthenic block: sensitization of postactivation exhaustion by ischemia. *Ann Neurol* 1977; **1**(1): 55-64.
20. Gilchrist JM, Sanders DB. Double-step repetitive stimulation in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1987; **10**(3): 233-237.
21. Pavesi G, Cattaneo L, Tinchelli S, Mancina D. Masseteric repetitive nerve stimulation in the diagnosis of myasthenia gravis. *Clin Neurophysiol* 2001; **112**(6): 1064-1069.
22. Costa J, Evangelista T, Conceicao I, de Carvalho M. Repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis--relative sensitivity of different muscles. *Clin Neurophysiol* 2004; **115**(12): 2776-2782.

23. Katzberg HD, Bril V. A comparison of electrodiagnostic tests in ocular myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2005; **6**(3): 109-113.
24. Padua L, Stalberg E, LoMonaco M, Evoli A, Batocchi A, Tonali P. SFEMG in ocular myasthenia gravis diagnosis. *Clin Neurophysiol* 2000; **111**(7): 1203-1207.
25. Zinman LH, O'Connor PW, Dadson KE, Leung RC, Ngo M, Bril V. Sensitivity of repetitive facial-nerve stimulation in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2006; **33**(5): 694-696.
26. Oh SJ, Head T, Fesenmeier J, Claussen G. Peroneal nerve repetitive nerve stimulation test: its value in diagnosis of myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 1995; **18**(8): 867-873.
27. Lo YL, Leoh TH, Tan YE, Foo ML, Dan YF, Ratnagopal P. Repetitive hypoglossal nerve stimulation in myasthenia gravis. *Clin Neurophysiol* 2002; **113**(8): 1227-1230.
28. Mier A, Brophy C, Moxham J, Green M. Repetitive stimulation of phrenic nerves in myasthenia gravis. *Thorax* 1992; **47**(8): 640-644.
29. Zifko U, Bolton CB, Nicolle MW. Repetitive nerve stimulation in studies of respiratory involvement in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1998; **841**: 716-719.
30. Lo YL, Leoh TH, Dan YF, Tan YE, Nurjannah S, Ratnagopal P. Repetitive stimulation of the long thoracic nerve in myasthenia gravis: clinical and electrophysiological correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; **74**(3): 379-381.
31. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001; **7**(3): 365-368.
32. Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, Parman Y, Serdaroglu P, Ozdemir C, ve ark. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 2007; **68**(8): 609-611.
33. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003; **60**(12): 1978-1980.

34. Vincent A, McConville J, Farrugia ME, Bowen J, Plested P, Tang T, ve ark. Antibodies in myasthenia gravis and related disorders. *Ann N Y Acad Sci* 2003; **998**: 324-335.
35. Oh SJ, Morgan MB, Lu L, Hatanaka Y, Hemmi S, Young A, ve ark. Different characteristic phenotypes according to antibody in myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2012; **14**(2): 57-65.
36. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, ve ark. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003; **126**(Pt 10): 2304-2311.
37. Oh SJ, Hatanaka Y, Hemmi S, Young AM, Scheufele ML, Nations SP, ve ark. Repetitive nerve stimulation of facial muscles in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2006; **33**(4): 500-504.
38. Oh SJ. Electrophysiological characteristics in seronegative myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993; **681**: 584-587.
39. Stalberg EV, Trontelj JV. *Single fiber EMG*. 2nd edition, Uppsala: Edshagen; 2010.
40. Gilchrist JM, Massey JM, Sanders DB. Single fiber EMG and repetitive stimulation of the same muscle in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1994; **17**(2): 171-175.
41. Balci K, Turgut N, Nurlu G. Normal values for single fiber EMG parameters of frontalis muscle in healthy subjects older than 70 years. *Clin Neurophysiol* 2005; **116**(7): 1555-1557.
42. Schwartz MS, Stalberg E. Myasthenia gravis with features of the myasthenic syndrome. An investigation with electrophysiologic methods including single-fiber electromyography. *Neurology* 1975; **25**(1): 80-84.
43. Sonoo M, Uesugi H, Mochizuki A, Hatanaka Y, Shimizu T. Single fiber EMG and repetitive nerve stimulation of the same extensor digitorum communis muscle in myasthenia gravis. *Clin Neurophysiol* 2001; **112**(2): 300-303.

44. Rouseev R, Ashby P, Basinski A, Sharpe JA. Single fiber EMG in the frontalis muscle in ocular myasthenia: specificity and sensitivity. *Muscle Nerve* 1992; **15**(3): 399-403.
45. Rostedt A, Saders LL, Edards LJ, Massey JM, Sanders DB, Stalberg EV. Predictive value of single-fiber electromyography in the extensor digitorum communis muscle of patients with ocular myasthenia gravis: a retrospective study. *J Clin Neuromuscul Dis* 2000; **2**(1): 6-9.
46. Weinberg DH, Rizzo JF, 3rd, Hayes MT, Kneeland MD, Kelly JJ, Jr. Ocular myasthenia gravis: predictive value of single-fiber electromyography. *Muscle Nerve* 1999; **22**(9): 1222-1227.
47. Witoonpanich R, Dejthevaporn C, Sriphrapadang A, Pulkes T. Electrophysiological and immunological study in myasthenia gravis: diagnostic sensitivity and correlation. *Clin Neurophysiol* 2011; **122**(9): 1873-1877.
48. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB, Muscle Study G. Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG composite. *Muscle Nerve* 2008; **38**(6): 1553-1562.
49. Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000; **55**(1): 16-23.
50. Medicine AQACAAoE. 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* 2001; **24**(9): 1236-1238.
51. Kouyoumdjian JA, Stalberg EV. Concentric needle single fiber electromyography: normative jitter values on voluntary activated Extensor Digitorum Communis. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; **65**(2B): 446-449.
52. F CNM, J AK, P EM. Diagnostic accuracy of concentric needle jitter in myasthenia: Prospective study. *Muscle Nerve* 2017; **55**(2): 190-194.

53. Sanders DB, Stalberg EV. AAEM minimonograph #25: single-fiber electromyography. *Muscle Nerve* 1996; **19**(9): 1069-1083.
54. Orhan EK, Deymeer F, Oflazer P, Parman Y, Baslo MB. Jitter analysis with concentric needle electrode in the masseter muscle for the diagnosis of generalised myasthenia gravis. *Clin Neurophysiol* 2013; **124**(11): 2277-2282.
55. Baruca M, Leonardis L, Podnar S, Hojs-Fabjan T, Grad A, Jerin A, ve ark. Single fiber EMG as a prognostic tool in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2016; **54**(6): 1034-1040.
56. 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.
57. Bou Ali H, Salort-Campana E, Grapperon AM, Gallard J, Franques J, Sevy A, ve ark. New strategy for improving the diagnostic sensitivity of repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2017; **55**(4): 532-538.
58. Stalberg E. Clinical electrophysiology in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; **43**(7): 622-633.
59. Stalberg E. Jitter analysis with concentric needle electrodes. *Ann N Y Acad Sci* 2012; **1274**: 77-85.

FORMLAR

FORM 1-MG HASTASI KLİNİK TAKİP FORMU: (retrospektif hasta değerlendirmesi için)

Hasta Adı:

Doğum tarihi:

Cinsiyet:

Telefon:

Adres:

Kısa öyküsü:

Eşlik eden hastalıklar ve ilaçlar:

Nörolojik muayene:

Elektrofizyolojik inceleme yapıldığı sırada hastalık derecesi(MG foundation-MGFA):

I ()

IIA ()

IIB ()

IIC ()

Elektrofizyolojik inceleme yapıldığı sırada MGFA hastalık derecelendirmesi (QMG):

- I Okuler kas güçsüzlüğü, diğer kaslar normal.
- II Okuler dışı kaslarda hafif derece güçsüzlük. (\pm okuler zaaf)
- IIa ön planfa taraf ve aksiyel kaslarda zaaf (\pm hafif orofaringeal zaaf)
- IIb ön planfa orofaringeal kaslarda zaaf (\pm hafif taraf/aksiyel zaaf)
- III Okuler dışı kaslarda orta derecede güçsüzlük. (\pm okuler zaaf)
- IIIa ön planfa taraf ve aksiyel kaslarda zaaf (\pm hafif orofaringeal zaaf)
- IIIb ön planfa orofaringeal kaslarda zaaf (\pm hafif taraf/aksiyel zaaf)
- IV Okuler dışı kaslarda ağır derecede güçsüzlük. (\pm okuler zaaf)
- IVa ön planfa taraf ve aksiyel kaslarda zaaf (\pm hafif orofaringeal zaaf)
- IVb ön planfa orofaringeal kaslarda zaaf (\pm hafif taraf/aksiyel zaaf)
- V Entubasyon, mekanik ventilasyon vs.

Elektrofizyolojik inceleme yapıldığı sırada tedavi durumu:

- Tedavisiz
- Kolinesteraz inhibitörü
- Prednisolon
- Immunsupresif (PRD harici)
- Plazmaferez
- IVIG (akut/ kronik)
- Diğer

Ardışık sinir uyarım testi-ASU: (hangi kas yapılmış, kaçar dakika aralıklarla not et)

Teklif EMG: (hangi kas yapılmış, alt frekans filtresi not et)

**FORM 2-MG HASTASI KLİNİK TAKİP FORMU-MGFA, QMG VE MG
COMPOSITE SKALALARI: (prospektif hasta değerlendirmesi için)**

Hasta Adı:

Doğum tarihi:

Cinsiyet:

Telefon:

Adres:

Kısa öyküsü:

Eşlik eden hastalıklar ve ilaçlar:

Nörolojik muayene:

Hastalık derecesi(MG foundation-MGFA):

I ()

IIA ()

IIB ()

IIC ()

MGFA hastalık derecelendirmesi (QMG):

- I Okuler kas güçsüzlüğü, diğer kaslar normal.
- II Okuler dışı kaslarda hafif derece güçsüzlük. (\pm okuler zaaf)
- IIa ön planfa taraf ve aksiyel kaslarda zaaf (\pm hafif orofaringeal zaaf)
- IIb ön planfa orofaringeal kaslarda zaaf (\pm hafif taraf/aksiyel zaaf)
- III Okuler dışı kaslarda orta derecede güçsüzlük. (\pm okuler zaaf)
- IIIa ön planfa taraf ve aksiyel kaslarda zaaf (\pm hafif orofaringeal zaaf)
- IIIb ön planfa orofaringeal kaslarda zaaf (\pm hafif taraf/aksiyel zaaf)
- IV Okuler dışı kaslarda ağır derecede güçsüzlük. (\pm okuler zaaf)
- IVa ön planfa taraf ve aksiyel kaslarda zaaf (\pm hafif orofaringeal zaaf)
- IVb ön planfa orofaringeal kaslarda zaaf (\pm hafif taraf/aksiyel zaaf)
- V Entubasyon, mekanik ventilasyon vs.

Tedavi durumu:

- Tedavisiz
- Kolinesteraz inhibitörü
- Prednisolon
- Immunsupresif (PRD harici)
- Plazmaferez
- IVIG (akut/ kronik)
- Diğer

Ardışık sinir uyarım testi-ASU: (Mestinon kesim saatini not et, kas güçlerini yaz)

ADM:

Nazalis:

OOC:

Trapez:

Teklif EMG:

FORM 3- GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAY FORMU

I-Araştırmayla İlgili Bilgiler:

1. Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu projenin adı “**Myasthenia Gravis Hastalarında Nöromusküler Kavşak İşlevlerinin Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi**” dir.

2. Bu çalışmanın amacı hastalığınız tanısında kullanılan tetkiklerin duyarlılığını test etmek ve ileride bu tanısal tetkiklerin pratik kullanımlarına katkıda bulunmaktır.

3. Bu çalışma kapsamında klinik ve muayene bulgularınız, elektromiyografi (EMG) incelemenizde tespit edilen değerler gözden geçirilecektir. Çalışma süresince 1 veya 2 kez muayenenizin ve EMG tetkikinizin yapılması amacıyla vizite gelmeniz planlanmıştır.

4. EMG sinirlerin ve kasların elektriksel özelliklerinin değerlendirildiği bir inceleme yöntemidir. İki aşamada yapılır: Sinir ileti incelemeleri ve Kasların incelenmesi.

Sinir ileti incelemeleri; kol, bacak veya diğer vücut kısımlarında seçilen bazı sinirlerin duyu alanında cilt üzerine yerleştirilen bir uyarıcı ve bir de alıcı (elektrot) aracılığı ile düşük şiddette elektrik akımı verilerek, elde edilen yanıtların değerlendirilmesidir. Elektrik akımı verildiği yerde hoşça gitmeyen fakat dayanılabilir bir his oluşturur. Elektrikle uyarım ile inceleme sırasında ortaya çıkan ağrı/hoş olmayan his dışında beklenen bir yan etkisi ya da kalıcı bir zararı yoktur. Her yaş grubunda ve herkese yapılabilir; kalp pili veya beyin pili bulunan hastalarda sinir ileti incelemeleri yapılması tercih edilmez. Bu inceleme yöntemleri yarım yüzyıldır rutin olarak uygulanan araştırma yöntemleridir, hasta ya da gönüllüler üzerine herhangi bir zararı yoktur. Sinir ileti incelemeleri doktor veya bu konuda deneyimli bir EMG teknisyeni tarafından doktor gözetiminde yapılır. İnceleme süresi yapılması düşünülen işlemin kapsamına göre 15-45 dakika arasındadır.

Kasların incelenmesi, iğne şeklinde bir elektrot kol, bacak veya diğer vücut kısımlarında seçilen bir kas içine yerleştirilerek kastaki elektriksel aktiviteler incelenir. Kullanılan elektrot, enjeksiyon iğnelerine benzer boyut ve görünümündedir. Bu elektrotlar

tek kullanımlıktır, her hastada yeni bir iğne kullanılır ve bu iğne inceleme bittikten sonra atılır. Elektrot iğnesinin kas içine yerleştirilmesi sırasında duyulan ağrı kas içine ilaç enjeksiyonu yapılması sırasında duyulan ağrıya benzer; fakat EMG'de herhangi bir madde enjeksiyonu yapılmadığı için ağrı daha az şiddetlidir. Her bir kasın incelenmesi 10-30 dakika arasında sürer. Bu süre içinde iğne kas içinde tutulur. Kas içinde değişik yerlerden kayıt alma amacıyla iğnenin yönü ve yerinin birkaç kez değiştirilmesi gerekebilir. Bu işlemler genellikle ağrısızdır veya katlanılabilir derecede hafif şiddette bir ağrı oluşturur. Bir EMG tetkikinde incelenmesi gereken kas sayısı düşünülen tanıya göre değişir; genellikle 1-10 arası sayıda kas incelenir. Ender olarak, incelenen kaslar içinde geçici bir kan birikimi oluşabilir. Çok daha ender olarak bazı kaslarının incelenmesi sırasında, komşu doku ve organlarda geçici olumsuz etkiler ortaya çıkabilir. İleri derecede kan pıhtılaşma bozukluğu olan veya kan pıhtılaşmasını engelleyen ilaç kullanan hastalarda zorunlu olmadıkça EMG incelemesi yapılmaz. Kasların EMG ile incelenmesi doktor tarafından yapılır.

5. Bu araştırma kapsamında bileğinizden, kulak önünden ve boynunuzdan cilt üzerine değen uyarıcılar kullanılarak elektrik uyarısı verilecek ve el, yüz ve omuz çevresi kaslarından yüzeysel alıcılar ile kayıt yapılacaktır. Her sinir için istirahat, egzersiz sonrası (kayıt yapılan kas 20 saniye boyunca kastırılacaktır) ve birer dakika aralıklarla olmak üzere 6 kez işlem tekrarlanacaktır. Bu şekilde kas-sinir kavşağı işlevleri değerlendirilecektir. Ek olarak, elektrik uyarısı olmadan kol ve kaşınızın üzerinde bulunan kaslardan iğne ile kayıtlama yapılacaktır. Bu esnada incelenen kası hafifçe kasmanız ve sabit tutmanız istenecektir. Kas içinde iğne ile herhangi bir madde verilmeyecektir. İnceleme sırasında katılımcılar sırt üstü yatar pozisyonda veya oturur pozisyonda olacaktır.

6. Araştırma sırasında iğne EMG incelemesi sırasında ender olarak kas içerisinde az miktarda geçici kan birikimi gelişme riski vardır. Riski azaltmak amacıyla inceleme sonrasında elle kompresyon yapılacaktır. Bu kan birikimi geçicidir.

7. Bu çalışmada, hastalığınızı tanımada kullanılan tetkiklerinin daha iyi anlaşılması ve pratik kullanımlarında yararlı bilgilere ulaşılması amaçlanmıştır.

8. Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG laboratuvarında yapılacaktır ve yaklaşık 30 gönüllünün katılımı planlanmıştır.

9. Çalışmanın tahmini süresi 2 sene olarak belirlenmiştir.

II-Gönüllünün Haklarıyla İlgili Bilgiler:

1. Bu araştırma kapsamında hastalığınıza yönelik bir tedavi yapılmayacaktır.
2. Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.
3. Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz. Gerekli görüldüğünde araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabilirsiniz.
4. Araştırmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılmanız veya çıkmanız halinde, hastalığınızın tedavisinde bir aksama olmayacaktır.
5. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyeceksiniz. Ayrıca size de bir ödeme yapılmayacaktır.
6. Hastalığınız ile ilgili bilgiler yalnızca adı geçen çalışmada kullanılacaktır.
7. Dosyalarınızdan yada sizden alınan bilgiler, sadece hekiminiz ve siz arasında kalacaktır, üçüncü şahıslara aktarılmayacaktır. Kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır.

KATILIMCI BEYANI:

Sayın Dr. Nermin Görkem Şirin İnan tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına

inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Nermin Görkem Şirin İnan'ı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda veya 05334335533 numaralı telefonda arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU:

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-soyadı, İmzası, Görevi

ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İstanbul Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı



Sayı: 45103048/ 3128

Konu: Nermin Görkem ŞİRİN İNAN'ın çalışması hk.

26.09.2014

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Anabilim Dalımızda Sorumlu araştırmacılığını Prof.Dr.M.Barış BASLO'nun üstlendiği Klinik/^{Nöro}Fizyoloji yüksek lisans öğrencisi **Dr.Nermin Görkem ŞİRİN İNAN**'ın "**Myasthenia Gravis (MG) Hastalarında Nöromusküler Kavşak İşlevlerinin Elektrofizyolojik Değerlendirilmesi**" konulu çalışma projesi 26.09.20143 tarihli Akademik Kurul Kararı, Akademik Çalışma Önerisi ve dilekçesi ekte sunulmuştur.

Gereği için arz ederim.
Saygılarımla

Prof.Dr. İbrahim Hakan GÜRVİT
Anabilim Dalı Başkanı

Ek:

- 1-Akademik Kurul Kararı
- 2-Tez önerisi
- 3-Dilekçe

TELİF HAKKI İZİNİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU

Yayın ve Dokümantasyon Dairesi Başkanlığı

Tez Merkezi

TEZLERİN ÇOĞALTILMASI VE YAYIMI İÇİN İZİN BELGESİ

(Telif Hakkı Tez Yazarına ait olan tezler için)

Tez Yazarının

Soyadı : ŞİRİN İNAN

Adı: Nermin Görkem

Uyruğu : TC

T.C. Kimlik No: 37660356826

Diğer Belirtiniz.....

Sürekli Adresi: Yeniköy Mahallesi Çelebi Deresi Sokak Sandoz Sitesi A2 Blok
Daire:10 Sarıyer/İstanbul

Telefon No:05334335533

E-Posta: gorkemsirin@yahoo.com.tr

Üniversite Adı : İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

Enstitü / Eğitim Hastanesi Adı : SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Fakülte, Bölüm/Yüksekokul: Sinirbilim Anabilim Dalı

Tez Türü: Doktora Yüksek Lisans

Mezuniyet Tarihi: 19/06/2017

TEZİN BAŞLIĞI: Myasthenia Gravis hastalarında nöromusküler kavşak işlevlerinin elektrofizyolojik değerlendirilmesi

Tez yazarı aşağıdaki seçeneklerden birini işaretleyerek imzalamalıdır.

Not: Yükseköğretim Kurulu'nun kabul ettiği ilke tüm tezlerin, makul gerekçeler dışında (patent başvurusu, yayınlanma sürecinde oluşu vb.) hiçbir kısıtlama olmaksızın tüm araştırmacıların erişimine açık olmasıdır. (Tezin kopyalanması endişesi, tezin erişime açılmasının engellenmesi için bir gerekçe olarak kabul edilemez.)

.a)Yukarıda başlığı yazılı olan tezimin, ilgilenenlerin incelemesine sunulmak üzere Yükseköğretim Kurulu Tez Merkezi tarafından arşivlenmesi, kağıt, mikroform veya elektronik formatta, İnternet dahil olmak üzere her türlü ortamda tamamen veya kısmen çoğaltılması, ödünç verilmesi dağıtım ve yayımı için, tezimle ilgili fikri mülkiyet haklarım saklı kalmak üzere hiçbir ücret (royalty) ve erteleme talep etmeksizin izin verdiğimi beyan ederim.

İmza

Tarih

.....

.....

.b)Tezimin Yükseköğretim Kurulu Tez Merkezi tarafından çoğaltılması veya yayımının tarihine kadar ertelenmesini talep ediyorum. Bu tarihten sonra (a) maddesindeki koşulların geçerli olacağını kabul ve beyan ederim. (Erteleme süresi formun imzalandığı tarihten itibaren en fazla 3 (üç) yıldır.)

İmza

Tarih

İNTİHAL RAPOR FORMU

MYASTHENİA GRAVİS HASTALARINDA NÖROMÜSKÜLER KAVŞAK İŞLEVLERİNİN ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

%**4**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**1**

İNTERNET
KAYNAKLARI

%**4**

YAYINLAR

%**0**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

- 1** Nermin Gorkem Sirin, Elif Kocasoy Orhan, Hacer Durmus, Feza Deymeer, Mehmet Baris Baslo. "Repetitive nerve stimulation and jitter measurement with disposable concentric needle electrode in newly diagnosed myasthenia gravis patients", Neurophysiologie Clinique, 2018
Yayın %**2**
- 2** ŞİRİN, Nermin Görkem, ORHAN, Elif Kocasoy, DURMUŞ, Hacer, OFLAZER, Piraye, PARMAN, Yeşim, ÖGE, Ali Emre, DEYMEER, Feza and BASLO, Mehmet Barış. "Jitter Measurement using a Concentric Needle in 133 Patients with Myasthenia Gravis: A Retrospective Analysis", The Aegean Neurosurgical Department, 2017.
Yayın %**1**
- 3** www.parliament.ge
İnternet Kaynağı <%**1**

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Nermin Görkem	Soyadı	Şirin İnan
Doğ.Yeri	Ankara	Doğ.Tar.	07.01.1982
Uyruğu	TC	TC Kim No	37660356826
Email	gorkemsirin@yahoo.com.tr	Tel	05334335533

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	2011
Yük.Lis.		
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	2006
Lise	Ankara Atatürk Lisesi	2000

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1. Yan dal asistanı	Marmara Üniversitesi Pendik	2017-halen

	Eğitim ve Araştırma Hastanesi	
2. Uzman doktor	Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	2015-2017
3. Uzman doktor	Cizre Devlet Hastanesi	2011-2013

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	YDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok İyi	İyi	İyi	80	-

Uzmanlık Tez Konusu: Meziyal temporal lob epilepsili hastalarda klinik ve elektrofizyolojik iktal paternlerin incelenmesi, İstanbul 2011. Tez danışmanı: Prof. Dr. Candan Gürses.

Yayımlar:

A. Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

1. Sirin NG, Yesilot N, Ekizoglu E, Keles N, Tuncay R, Coban O, Bahar SZ. A Case Report of Cerebral Venous Thrombosis in Polycythemia Vera Presenting with Intracranial and Spinal Subdural Hematoma. Case Rep Neurol. 2010;2(2):37-45.
2. Gulsen Babacan-Yildiz, Hasmet Hanagasi, Hakan Gurvit, Gorkem Sirin, Seyhun Solakoglu, Ozlem Su Kucuk. A Rare Dementing Disease: Adult Neuronal Ceroid Lipofuscinoses. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 24:4, Winter 2012
3. Nermin Gorkem Sirin, Candan Gürses, Nerses Bebek, Ahmet Dirican, Betül Baykan, Ayşen Gökyiğit, A Quadruple examination of ictal EEG patterns in mesial

temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: onset, propagation, later significant pattern and termination, J Clin Neurophysiol. 2013 Aug;30(4):329-38.

4. Sirin NG, Orhan EK, Durmuş H, Oflazer P, Parman Y, Oge AE, Deymeer F, Baslo MB. Jitter Measurement using a Concentric Needle in 133 Patients with Myasthenia Gravis: A Retrospective Analysis. J Neurol Sci 2017;34:70-77.

5. Sirin NG, Orhan EK, Durmuş H, Deymeer F, Baslo MB. Repetitive nerve stimulation and jitter measurement with disposable concentric needle electrode in newly Diagnosed of myasthenia gravis patients. Neurophysiol Clin 2018 Feb. doi:10.1016.

B. Ulusal dergilerde yayımlanan makaleler

1. Sirin İnan GN, Bayram A, Kurt E, Demirlap T. Fonksiyonel Görüntüleme. Türkiye Klinikleri J nurol-Special Topics 2017;10(1):54-59.

C. Ulusal ve uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

1. G. Şirin, N. Yeşilot, E. Ekizoğlu, N. Keleş, O.Çoban, R. Tuncay, S. Zarko Bahar Spinal subdural hematoma following intracranial hemorrhage due to cerebral venous thrombosis in a patient with polycythemia vera, XVII European Stroke Conference, Nice 2008. Poster sunumu.

2. Görkem Şirin, Vuslat Yılmaz, Yeşim Parman, Piraye Serdaroğlu, Güher Saruhan-Direskeneli, Feza Deymeer Anti-MuSK Antibodies are not associated with prolonged pure ocular symptoms, 13th International World Muscle Society Congress, UK 2008. Poster sunumu.

3. Nermin Görkem Şirin, Candan Gürses, Gülcan Pulur, Nerses Bebek, Serra Sencer, Işın Baral-Kulaksızoğlu, Altay Sencer, Aykut Karasu, Şükriye Akça, Betül Baykan, Çiçek Bayındır, Murat İmer, Öget Öktem-Tanör, Bilge Bilgiç, Ayşen Gökyiğit, Ali Canbolat Evaluation of Operated Patients With Mesial Temporal Sclerosis, The 9th European Congress on Epileptology, Rhodes 2010. Poster sunumu.

4. Görkem Şirin, Betül Baykan, Gülcan Purcu, Nerses Bebek, Candan Gürses, Ayşen Gökyiğit İyi seyirli mezyal temporal sklerozlu olguların incelenmesi, 44. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya 2008. Sözel sunum.
5. Nermin Görkem Şirin, Fadime Aktar, Seyhun Solakoğlu, Nilgün Pular, Elif Karakul, Gülsen Babacan, Haşmet Hanağası, Hakan Gürvit, Murat Emre Nadir görülen bir demans nedeni: Nöronal Seroid Lipofuksinozis, 44. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya 2008. Sözel sunum.
6. Nermin Görkem Şirin, Candan Gürses, Gülcan Pular, Nerses Bebek, Serra Sencer, Işın Baran Kulaksız, Altay Sencer, Aykut Akarsu, Şükriye Akça, Betül Baykan, Çiçek Bayındır, Murat İmer, Öget Öktem-Tanör, Bilge Bilgiç, Ayşen Gökyiğit, Ali Canbolat Meziyal Temporal Sklerozlu Hastalarda Preoperatif İktal Paternlerin İncelenmesi, 7. Ulusal Epilepsi Kongresi, Kapadokya 2010. Sözel sunum.
7. Nermin Görkem Şirin, Elif Kocasoy Orhan, Hacer Durmuş, Barış Baslo, Feza Deymeer Myasthenia Gravis hastalarında konsantrik iğne için farklı alt frekans filtresi değerlerinde hesaplanan jitterler 50. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya 2014. Sözel sunum.
8. Nermin Görkem Şirin, Elif Kocasoy Orhan, Mehmet Barış Baslo, Ali Emre Öge Periferik Sinir Yaralanması Sonrası Miyokimi, 27. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, Dalaman 2011. Poster sunumu.
9. Nermin Görkem Şirin, Elif Kocasoy Orhan, Mehmet Barış Baslo Uyarı süresinin mikst sinir yanıtına etkisi, 30. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, Antalya 2014. Poster sunumu, Poster ikincilik ödülü.
10. Nermin Görkem Şirin, Candan Gürses, Nerses Bebek, Betül Baykan, Ayşen Gökyiğit Video-EEG monitorizasyon (VEM) hastalarında K-komplekslerin vizüel değerlendirilmesi. 9. Ulusal Epilepsi Kongresi, Muğla 2014. Poster sunumu.
11. Bedia Samancı, Nermin Görkem Şirin, Nerses Bebek, Betül Baykan, Ayşen Gökyiğit, Candan Gürses Switch of: Epilepside bir belirteç mi? 50. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya 2014. Poster sunumu.