



**T.C.**  
**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**GÜLHANE SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALIğI İLE GERİLME REFLEKSİNİN**  
**LONG-LOOP YANITLARI ARASINDAKİ İLİşKİ**

**Dr. Zafer zkan**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA/2018**





**T.C.**  
**SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**GÜLHANE SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**MULTİPL SKLEROZ HASTALIğI İLE GERİLME REFLEKSİNİN**  
**LONG-LOOP YANITLARI ARASINDAKİ İLİşKİ**

**Dr. Zafer ÖZKAN**

**Tez danışmanı: Prof.Dr. şeref Demirkaya**  
**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA/2018**



## TEŞEKKÜR

Nöroloji ihtisasım boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, sabır ve hoşgörülerini ile beni daima daha iyi bir hekim olmaya teşvik eden, hekimliğimi tüm yönleri ile geliştirmem ve nöroloji hekimliğinin prensiplerini öğrenmemde bana destek olup yetişmemde büyük emekleri olan saygıdeğer hocalarıma;

Başta öğrencisi olmaktan onur duyduğum tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Şeref DEMİRKAYA'ya, diğer hocalarım Prof. Dr. Zeki ODABAŞI, Doç. Dr. Ömer KARADAŞ ve Doç. Dr. Erdem GÜRKAŞ'a, uzman ve uzmanlık öğrencisi doktor arkadaşlarıma, klinik hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma yardımlarından dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin tüm aşamalarında bilgi ve deneyimini benimle paylaşan , çalışmanın her safhasında desteğini hiç eksik etmeyen çok değerli çalışma arkadaşlarım Doç.Dr. Senih GÜRSES'e ve Arş.Gör. Berat Can Cengiz'e ayrıca teşekkür etmek isterim.

Beni yetiştiren, her türlü başarımda emeği olan, hayatımın her aşamasında desteklerini hissettiğim kıymetli annem ve babama, manevi desteğiyle her zaman yanımda olan eşime ve kızıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Zafer ÖZKAN

Ankara, 2018

# İÇİNDEKİLER

<u>ÖZET</u>	<u>iii</u>
<u>ABSTRACT</u>	<u>iv</u>
<u>SİMGELER ve KISALTMALAR</u>	<u>v</u>
<u>TABLO ve ŞEKİLLER LİSTESİ</u>	<u>vi</u>
<u>GİRİŞ</u>	<u>1</u>
<u>GENEL BİLGİLER</u>	<u>3</u>
a. <u>MULTİPL SKLEROZ</u>	<u>3</u>
i. Tanım ve Tarihçe	3
ii. Epidemiyoloji	4
iii. Etyoloji	5
iv. Patogenez	6
b. <u>GERİLME REFLEKSİ</u>	<u>8</u>
c. <u>BİLGİSAYARLI DİNAMİK POSTÜROGRAFI</u>	<u>13</u>
<u>GEREÇ ve YÖNTEM</u>	<u>14</u>
<u>BULGULAR</u>	<u>21</u>
<u>TARTIŞMA</u>	<u>28</u>
<u>SONUÇ</u>	<u>33</u>
<u>KAYNAKLAR</u>	<u>34</u>
<u>EKLER</u>	<u>39</u>

## ÖZET

### Multipl Skleroz Hastalığı İle Gerilme Refleksinin Long-Loop Yanıtları Arasındaki İlişki

Dr. Zafer ÖZKAN

**Amaç:** Gerilme refleksi yanıtları uzun yıllardır bilinmektedir (M1, M2, M3). Ancak long loop geç yanıtlarının (M2,M3) fizyolojisi ve fonksiyonları gizemini korumaktadır. Bu çalışmada Multipl Skleroz (MS) hastalığının, gerilme refleksinin long-loop geç yanıtlarına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç-Yöntem:** Çalışmaya Mayıs 2017 - Temmuz 2018 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı MS Polikliniğine başvuran ve McDonald tanı kriterlerine göre kesin MS tanısı konulan hastalar dahil edilmiştir. Hastaların merkezi sinir sistemindeki (MSS) lezyon bölgelerine göre sadece serebral lezyonu olan 9 hasta (G1), serebral lezyonlara ek infratentoriyel lezyonu olan 6 hasta (G2), serebral lezyonlara ek spinal lezyonu olan 11 hasta (G3) çalışmaya alınmıştır. Ayrıca hastalarla yaş ve cinsiyet açısından benzer özellikler gösteren herhangi bir serebral ve spinal olay geçirmeyen 10 sağlıklı gönüllü ile kontrol grubu (G4) oluşturulmuştur. Katılımcıların tibialis anterior (TA) ve triseps surae (TS) kasları, postürografi platformunun başparmak yukarı veya başparmak aşağı ani hareketleri ile gerilmiştir. Refleks kas yanıtları Elektromiyografi ile kayıt edilmiştir.

**Bulgular:** Grupların M1 yanıtları değerlendirildiğinde M1 yanıtı TS kasında elde edilmişken TA kasında elde edilememiştir. TS kası M1 yanıtlarının "Root Mean Square"(RMS) değerleri incelendiğinde G3 ile G4 arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). M2 ve M3 yanıtlarında latans ve RMS değerlerinde G3 ile G4 arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

**Sonuç ve Tartışma:** M1 yanıtlarında RMS değerlerinde artış olması MSS lezyonu olan hastalarda inhibisyonun kalkmasına bağlı açıklanabilir. G3'de anlamlı farklılıkların olması long-loop yanıtların spinal seyir izlediğini göstermektedir. G1 ve G2'de kontrol grubu ile farklılık olmaması long-loop yanıtların infratentoriyel ve serebral yolaklarının olmadığını düşündürmekle beraber kanıt değerleri yetersizdir.

**Anahtar kelimeler:** Multipl Skleroz, Long-loop refleksler, long-latans refleksler

## **ABSTRACT**

### **The relationship Between Multiple Sclerosis Disease and Long-Loop Responses of Stretch Reflex**

Zafer OZKAN, MD

**Objective:** Stretch reflex responses (M1, M2, M3) have been known for many years. However, the physiology and functions of the long loop late responses (M2, M3) remain a mystery. In this study, it was aimed to investigate the effect of multiple sclerosis on the long-loop delayed response of the stretch reflex.

**Materials and Methods:** Between May 2017 and July 2018, patients who applied to MS Polyclinic of Neurology Department of Gülhane Education and Research Hospital and who had definite MS diagnosis according to McDonald's diagnostic criteria were included in the study. The patients were divided into groups according to lesion regions in the central nervous system (CNS). 9 subjects with only cerebral lesion (G1), 6 subjects with additional infratentorial lesions to the cerebral lesions (G2), 11 subjects (G3) with additional spinal lesions to the cerebral lesions were included in the study. In addition, 10 healthy volunteers who resemble patients in terms of age and sex were created control group (G4). Participants' tibialis anterior (TA) and triceps surae (TS) muscles were stretched by toe-up or toe-down sudden movements of posturography. Reflex muscle responses were recorded by Electromyography.

**Results:** When M1 responses of groups were evaluated, M1 response was obtained in TS and not in TA. A statistically significant difference was found between G3 and G4 when "Root Mean Square" (RMS) values of TS responses M1 were examined. A significant statistical difference was found between G3 and G4 in latency and RMS values in M2 and M3 responses ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion and Discussion:** The increase in RMS values in M1 responses may be explained by the removal of inhibition in patients with CNS lesions. Significant differences in G3 indicate that long-loop responses follow a spinal course. The absence of differences between G1, G2 and the control group suggests that infratentorial and cerebral pathways of long-loop responses are absent, but evidence values are insufficient.

**Keywords:** Multiple Sklerosis, long-loop reflexes, long latency reflexes



## SİMGELER VE KISALTMALAR

%	:yüzde
°	:derece
±	:artı - eksi
µV	:mikrovolt
BDP	:Bilgisayarlı Dinamik Postürografi
BOS	:Beyin Omurilik Sıvısı
cm	:santimetre
EBV	:Ebstein-Barr Virüs
EM	:Enfeksiyöz Mononükleöz
EMG	:Elektromiyografi
G1	:Grup 1
G2	:Grup 2
G3	:Grup 3
G4	:Grup 4
HHV-6	:Human Herpes Virüs-6
Hz	:Hertz
kHz	:Kilohertz
K-1	:Koşul-1
K-2	:Koşul-2
KFS	:Klippel-Feil Sendromu
M1	:Gerilme refleksi 1. yanıtı (miyotatik refleks)
M2	:Gerilme refleksi 2. yanıtı (agonist kasta geç yanıt)
M3	:Gerilme refleksi 3. yanıtı (antagonist kastegeçyanıt)
MEP	:Motor Uyarılmış Potansiyel
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
ms	:milisaniye
MS	:Multipl Skleroz
MSS	:Merkezi Sinir Sistemi
PPMS	:Primer Progresif Multipl Skleroz
PRMS	:Progresif Relapsing Multipl Skleroz
RRMS	:Relapsing Remitting Multipl Skleroz
SPMS	:Sekonder Progresif Multipl Skleroz
RMS	:Root Mean Square
SEP	:Somatosensoriyel Uyarılmış Potansiyel
TA	:Tibialis Anterior kası
TS	:Triceps Surae kas grubu (Gastroknemius+Soleus)

## **TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ**

Tablo 1: Koşul-1 Latans Analizi

Tablo 2: Koşul-2 Latans Analizi

Tablo 3: Koşul-1 RMS Analizi

Tablo 4: Koşul-2 RMS Alan Analizi

Şekil 1: Klasik miyotatik refleks arkı

Şekil 2: M2 cevabının gecikmesi nasıl ortaya çıkabilir?

Şekil 3: Postürografi Cihazı

Şekil 4: Grup 3, 3. denek EMG kayıtlarının rektefiye edilmiş ortalanmış traseleri.

## I. GİRİŞ VE AMAÇ

Multipl Skleroz (MS) merkezi sinir sisteminin (MSS) otoimmün doğada inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır. MSS’de hem beyaz cevheri hem de korteksi etkilediği bilinmektedir. İnflamasyona sekonder gelişen demiyelinizasyon ve aksonal kayıplar hastanın kliniğinden sorumlu tutulmaktadır. Kronik süreçte lezyonlara bağlı hastalarda yürüme ve denge bozuklukları başta olmak üzere fonksiyon kayıpları ve özürllülük durumu gelişebilmektedir.

Gerilme refleksi 19. yüzyılın başlarında deserebre kedilerde miyotatik gerilme refleksi olarak tanımlanmıştır. Kas içiğinden tetiklenen afferentlerin, spinal segmentte gerilen kasın alfa motor nöronlarını ateşledikleri ve kas aktivitesine neden oldukları ayrıntılı bir şekilde tanımlanmıştır. Bu refleks yanıt klasik nörofizyolojinin temel konularındandır. Yaklaşık 50 yıl sonra insanlar üzerinde yapılan deneylerde, miyotatik (M1) gerilme refleksi alındıktan daha sonra ortaya çıkan geç yanıtlar gösterilmiştir. Bu keşif geç yanıtların fizyolojisi ve fonksiyonlarına yönelik birçok çalışmaya ilham kaynağı olmuştur (1–3).

Geç yanıtların işlevselliğine yönelik yapılan çalışmalarda ekstremitte ve vücut postüründe rol oynadıkları düşünülmektedir. Yanıtların çeşitli koşullara göre modifiye oldukları, gerilen kasın dışında diğer kaslarda da yanıtları tetikleyebildikleri gösterilmiştir(4–7).

Araştırmacılar geç yanıtların fizyolojisine yönelik iki ana hipotez üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu hipotezler; ya daha yavaş iletim hızına sahip afferentlerin gecikmiş yanıtının neden olduğu geç yanıtlar, ya da miyotatik reflekse neden olan afferentlerin bir kısmının merkezi sinir sisteminde (MSS) daha uzun bir yol izledikten sonra tekrar alfa motor nöronları uyarmasının neden olduğu geç yanıtlar şeklindedir.

Yavaş iletim hızına sahip afferentler veya kas içiği dışındaki afferentler üzerine yapılan araştırmalarda çelişkili sonuçlar olmakla beraber, genel kabul geç yanıt afferentlerinin kas içiği (Grup 1a) afferentleri olduğu yönündedir(8–11).

Gerilme refleksinin geç yanıtlarının MSS'deki seyrine yönelik birçok hayvan ve insan deneyleri yapılmıştır. Özellikle hayvanlar üzerinde yapılan invaziv deneylerde geç yanıtların transkortikal long-loop izleyebileceği yönünde önemli ipuçları saptanmakla beraber, elde edilen refleks yanıtların insan gerilme refleksi geç yanıtları ile homolog olmayabileceği şüpheleri doğmuştur(12,13).

İnsanlarda invaziv deney olanaklarının çok kısıtlı olması, bu şüphelerin ortadan kaldırılmasında engel teşkil etmektedir. Bu nedenle araştırmacılar MSS patolojileri olan hastaları kontrol grubu ile karşılaştırarak çalışmalar yapmışlardır. 1980'lerin sonunda ayna hareketine sahip tek Klippel-Feil hastasında yapılan non-invaziv deneylerde geç yanıtların transkortikal yol izlediği ne sürülmüştür(14). Benzer şekilde yakın zamanlı Kallmann sendromlu hastalarda yapılan çalışma da transkortikal hipotezi destekler niteliktedir(15). Ancak bu iki çalışma haricinde literatürde insanlarda transkortikal hipotezini destekler nitelikte çalışma bulunamamıştır ve bu çalışmaların da kendi içinde kısıtlılıkları mevcuttur.

Literatürde long-loop reflekslerinin fizyolojisine yönelik verilerin sınırlı ve yetersiz olması nedeniyle alışmamızda MSS'nin değişik alanlarını tutan MS hastalarını sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak, geç yanıtların fizyolojisi ve fonksiyonlarını araştırmayı amaçladık. MS hastalığının, MSS'nin serebrum, serebellum, beyinsapı ve medula spinalisi tutabilmesi ve bazı hastalarda sadece beyine ait bulgu ve lezyonun bulunurken, bazılarında beyin ve spinal tutuluşa ait lezyon ve bulguların bulunabilmesi, hastalığın klinik bulguları arasında denge ve yürüme bozuklukları bulunması nedenleri ile MS hastalığının long-loop reflekslerin fizyolojisine yönelik çalışma için uygun bir hasta gurubu olduğu düşünülmüştür.

## II. GENEL BİLGİLER

### A. MULTİPL SKLEROZ

#### 1. Tanım ve Tarihçe

Multipl Skleroz (MS) hastalığı merkezi sinir sisteminin (MSS) otoimmün doğada inflamatuvar demiyelinizan bir hastalığıdır.

MS hastalığı tarihte ilk olarak St Lidwina of Schiedam'da tanımlandığı düşünülmektedir. 1380 ve 1433 yılları arasında Hollanda'da yaşamış bir azize olan St Lidwina'nın biyografilerinde, 16 yaşında başlayan yineleyici bir nörolojik hastalığı olduğu bilinmektedir. Tasvir edilen kliniğin günümüzde MS tanısı ile uyumlu olduğu düşünülmektedir(16).

1824 yılında Charles Ollivier d'Angers, günümüzde MS olarak adlandırılan relapslarla seyreden hastalığın üç klinik bulgusunun (dizartik, ataksi ve tremor) ilk tanımını yapmıştır. 1838 yılında Carswell patolojik anatomi atlasında bir MS olgusunu yayınlamıştır. 1868 yılında Fransız nörolog Jean-Martin Charcot, MS hastalığını bilinen klinik bulgularını tek bir sendrom olarak tanımlayarak "sclerose en plaques" olarak adlandırmıştır. Pierre Marie 1884 yılında ilk kez MS'in bir enfeksiyöz nedeninin olabileceğini öne sürmüştür. Yaklaşık 1 dekat sonra Schumacher ve arkadaşları 1965 yılında MS relapsını "beyaz cevherin etkilendiği, 30 gün ve üzerinde klinik stabiliteyi takiben en az 24 saat süren ve başka bir açıklaması olmayan fokal fonksiyonel bir bozukluk" olarak tanımlamışlardır(17–20).

MS'in, uzun yıllar boyunca MSS'nin sadece beyaz cevherini etkileyen bir hastalık olduğu düşünülmekteydi. Yakın dönemdeki çalışmalarda, kortikal hacim kaybının klinik durum ile daha körele olduğu gösterilmiştir. Patoloji çalışmalarında da, beyaz cevher bulgularına ek olarak gri cevherde inflamasyon alanları gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında, günümüzde MS hastalığının sadece beyaz cevheri değil, aynı zamanda gri cevheri de tutabildiği kabul edilmektedir (21–23).

Hastalık klinik seyrine göre alt tiplere ayrılır (24);

Relapsing-Remitting Multipl Skleroz (RRMS),

Sekonder-Progresif Multipl Skleroz (SPMS),

Primer-Progresif Multipl skleroz (PPMS),

## 2. Epidemiyoloji

MS hastalığı, kadınlarda 2 kat daha sık görülen bir hastalıktır. Hastalık genç erişkin yaş başlangıçlı olup en sık görülen başlangıç yaşı 20-40 yaş grubudur. Ancak bu yaşların dışında da görülebilmekle birlikte oranları oldukça düşüktür. 16 yaş altında başlangıç tüm hastaların %5'ini oluşturmaktadır. 50 yaş üzeri başlangıçlarda oldukça azdır ve bunların önemli bir bölümünün de daha önce tanısının gözden kaçtığı düşünülmektedir. Hastalığın insidansı 7/100.000, prevelansı 120/100.000 civarındadır. Hastaların yaklaşık %80'nin RRMS. %20'sini PPMS hastaları oluşturur (25). RRMS hastalarının yaklaşık %70'i hastalığın seyri sırasında yıllar içinde SPMS dönerler (26).

RRMS orijinli hastaların %25'inde hayatları boyunca günlük aktivitelerinde etkilenme görülmez. Buna karşın hastaların %15'inde hızlı bir şekilde morbidite gelişebilir. Hastalığın klinik seyrinde morbiditeye karşın mortalite beklenen bir durum değildir. Hastaların büyük çoğunluğu tanıdan 25 yıl sonra hala hayattadır ve genellikle başka bir hastalık nedeni ile hayatlarını kaybetmektedirler (25).

Otoimmün hastalıkların çoğunda olduğu gibi RRMS orijinli hastalarda erkek/kadın oranı 2/1 iken, PPMS orijinli hastalarda bu oran kadın erkek arasında benzerlik göstermektedir (26). Cinsiyetin, hastalığın görülme sıklığının dışında seyrini de etkilediği birçok prospektif çalışma ile ortaya konmuştur. Erkeklerde hastalık daha progresif seyredebilirken, kadınlarda erkeklere göre daha ılımlı seyretilmektedir (27).

MS'in görülme sıklığı kuzey ve güney kutuplarına gidildikçe artmaktadır. Fakat bu durum sadece iklim koşulları ile açıklanamamaktadır. Bunun nedeni çeşitli etnik gruplarda görülme sıklığındaki farklılıklardır. ABD'ye göç etmiş İskandinav kökenli

Amerikalılarda ve beyaz ırkta daha yüksek prevalansa sahipken bu ülkeye göç etmiş Asya kökenli kuşaklarda ve siyah ırkta daha az oranda görülmektedir (28).

Benzer şekilde MS'in dağılımı, sadece popülasyon genetiğine dayanılarak da açıklanamamaktadır. Ataları avrupadan göç etmiş beyaz ırk arasındaki prevalans oranları, kuzey Avrupa'nın birçok bölgesinin yarısıdır. Avustralya ve Yeni Zelanda'daki genetik özellikleri benzer ırklar (beyaz ırk) arasında da örtüşmeyen prevalans oranları mevcuttur (25).

### 3. Etyoloji

MS'in etyolojisi halen gizemini korumaktadır. Kompleks bir genetik zemin ve çevresel faktörlerin beraber hastalığı oluşturduğu düşünülmektedir.

İkiz olguları, ailesel olgular ve epidemiyolojik veriler MS hastalığının poligenik bir yatkınlığın varlığını desteklemektedir. MS hastalarının yaklaşık %20'sinde ailesel etkilene olabilmektedir. Yüksek riskli grup, hastanın kardeşleridir. Monozigot ikizlerde %20–30, dizigotik ikizlerde %3–5 oranında MS görülebilmektedir (29). MS'li hastaların yaklaşık %20'sinde başka bir akrabasında da hastalık bildirilmiştir. Birçok gen lokusunun da MS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (30).

Epstein-Barr virüsü (EBV), human herpes virüs 6 (HHV-6) ve kızamık virüsü başta olmak üzere birçok virüsün MS ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. EBV dünya genelinde yaygın bir virüstür ve enfeksiyöz mononükleoz hastalığının da (EM) nedenidir. MS ile EM arasında ilişki bulunduğuna ait bazı veriler vardır (31). MS hastalarının serum ve beyin omurilik sıvılarında (BOS) HHV-6 viral DNA'ları yüksek saptanmıştır. Patolojik çalışmalarda da HHV-6 MS plaklarında gösterilmiştir (32). Bazı prospektif çalışmalarda, MS'li hastalarda ortaya çıkan üst solunum yolu (adenovirüs) ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının yaklaşık % 10'unda nüks gözlendiği ve yeni atakların yaklaşık % 30'unun enfeksiyon ile ilişkili olduğunu düşünülmektedir (25). Buna karşı aşılama ile hastalık aktivitesinin etkilenmediği gösterilmiştir (33,34).

Yukarıda sözü edilen etiyolojik faktörlere ek olarak çevresel faktörlerin de hastalığın ortaya çıkışında etkisi kabul edilmektedir. Non-infeksiyöz risk faktörleri

arasında vitamin D'nin protektif etkisi dikkat çekmektedir. Serum 25-hidroksi-vitamin D seviyesi, beyaz ırktan olan hastalarda doğum yerinden ve oturduğu yerden bağımsız olarak risk faktörü olarak sayılmaktadır (35). Sigaranın MS aktivasyonunda olumsuz etkisinin olduğu ve relaps oranlarını artırabileceği saptanmıştır (36). Travmanın MS nedeni olduğu ya da hastalığa sahip kişilerde hastalık aktivasyonuna yönelik bir etkisinin olduğu gösterilememiştir. MS hastaları strese maruz kaldıklarında semptomlarla daha az başa çıkabilmektedirler. Ancak psikolojik faktörlerin hastalık aktivitesini doğrudan etkilediği yönünde yeterli veri bulunmamaktadır (25).

Gebeliğin 3 ayından sonra MS relaps oranlarında azalma olduğu gösterilmiştir. Buna karşı lohusalık döneminde atak riski 3 kat artmıştır. Doğum sonrası adet gecikmesinin ve emzirmenin relaps riskini azalttığı düşünülmektedir (37).

#### **4. Patogenez**

MS patogenezi ile ilgili bilgiler deneysel hastalık modellerine dayanmaktadır. Hayvan deneysel otoimmün ensefalomyelit modeli in vivo olarak oluşturulur. Proteolipid protein gibi miyelin derive proteinin (ya da peptitler), miyelin oligodendrosit glikoprotein, miyelin basic proteinlerin immünize edilmesiyle MS benzeri inflamatuvar demiyelinizan bir tablo oluşturulabilmektedir. Hastalık çoğunlukla miyelin-spesifik CD4+ Th1 hücreleri aracılığı ile meydana gelir (38).

Hedef yapılar MSS miyelini ya da oligodendroglial hücrelerdir. Aktive CD4+ Th1 hücreleri proinflamatuvar sitokinler sekrete ederek kan beyin bariyerindeki endotel adhezyon moleküllerini aktive eder ve bu şekilde T hücrelerinin MSS'ne geçişini sağlar (39). Aktif T hücrelerinin kendi antijenlerine benzerlik gösteren bakteriyel veya viral peptit antijenleri ile aktive olduğu teorisiyle altta yatan mekanizmanın açıklanabileceği varsayılmaktadır (40).

MSS'de gelişen inflamasyona sekonder aksonal ve glial hücre hasarı meydana gelir. Sonraki süreçte fonksiyonel ve yapısal tamir mekanizmaları devreye girer. Rejenerasyon, inflamasyon derecesine göre değişkenlik gösterebilir. Bu aşama tamamlandıktan sonra post-inflamatuvar gliozis ve nörodejenerasyon meydana gelir. Bu



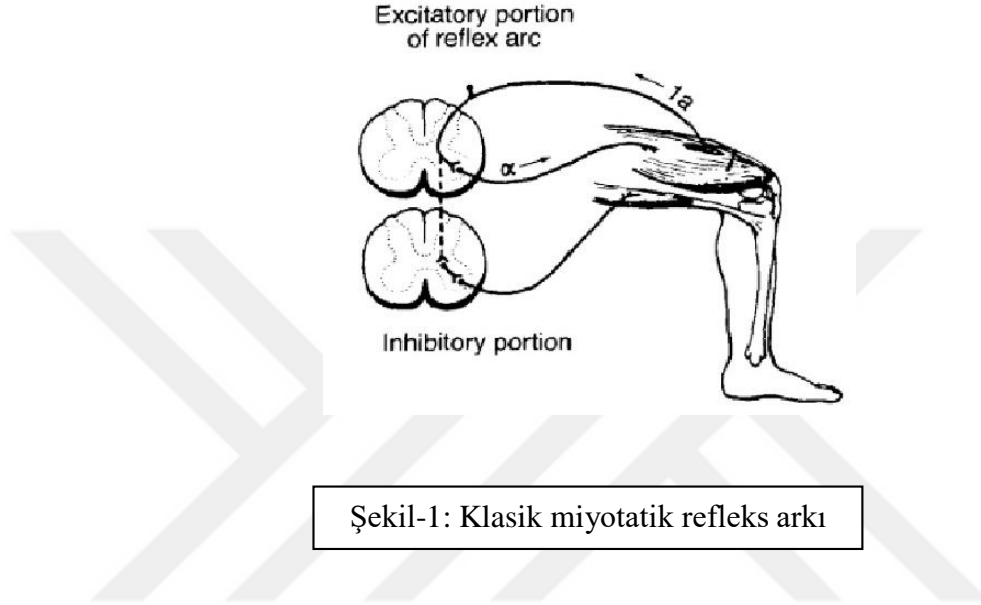
süreç sonunda Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) plak adı verilen lezyonlar meydana gelir (25).

MRG bulguları MS hastalığının tanı ve takibinde çok önemli yer tutmaktadır. Plakların yerleşimi ve şekilleri MS hastalığına özgü özellikler taşır. Plaklar genellikle ovoid şekillidir. Periventriküler, kortikal+jukstakortikal, infratentoriyel , spinal ve korpus kallozuma dik yerleşme eğilimindedirler. Bu özellikler MAGNIMS ve McDonald tanı kriterlerinde önemli yer tutmaktadır (41,42).

MS tedavisinde T hücre modülasyonunu hedef alan çeşitli immünmodülatör tedaviler kullanılmaktadır. Başlıca immünmodülatör ajanlar interferon beta 1a-b, glatiramer asetat, teriflunomid, dimetil fumarat, fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, rituksimab ve okrelizumab'dır. Hastalık tiplerine ve aktivasyon durumuna göre immünmodülatör ajanlar kendi aralarında kategorilendirilir. Progresif tipte MS olgularında tedavi etkinliği daha kısıtlı olmaktadır. Ancak yeni molekül okrelizumab şu ana kadar PPMS te etkinliği görülen tek ilaçtır..

## B. GERİLME REFLEKSİ

Liddell ve Sherrington 1924 yılında deserebre kediler üzerinde yaptıkları deneylerde gerilme (miyotatik-M1) refleksini tanımlamışlardır. Tendon jerki sonrası gerilen kasta tonik kasılma şeklinde meydana gelen gerilme refleksi halen nörofizyolojinin temel konularından biridir (2).



Şekil-1: Klasik miyotatik refleks arki

Hammond 1960 yılında insan kol kasları üzerinde refleks çalışmalarda dirsek fleksörlerinin istemli kasısı sırasında aniden gerilmesiyle ortaya çıkan, tanımlanmış miyotatik gerilme refleksinden daha geç, istemli kasılma için de çok erken sayılabilecek kas yanıtlarını (M2) ortaya koymuştur. Bu gecikmiş yanıtlar için; “daha yavaş afferentler tarafından taşınan gecikmiş yanıt” ya da “ mevcut afferentin MSS’de daha uzun yol izledikten sonra oluşturduğu gecikmiş yanıt” olarak iki görüş öne sürmüştür (43).

Phillips 1969 yılında babunlar üzerinde yaptığı çalışmalarda, gerilme refleksinin geç yanıtlarının (M2) transkortikal yol izleyen long-loop bir refleks olabileceğini ve kortikospinal yolağın long-loop’un efferentini oluşturabileceğini gündeme getirmiştir. Kortikal motor alan 4’teki nöronların spinal motor nöronlara monosinaptik olarak projekte olduğunu, kas içiği afferentlerinin de duyuşal korteks 3a bölgesine projekte olduğunu göstermiştir. Fakat döneminde yaptığı deneylerde duyuşal korteks 3a’dan

motor korteks 4 alanına direk bir bağlantı gösteremediği için tartışmalar ortaya çıkmıştır (44,45).

Gerilme refleksinin long-loop geç yanıtlarının ileti süreleri Phillips'in görüşlerini destekler niteliktedir. Üst ekstremitte için M1 yanıtı ortalama 30 milisaniye (ms), M2 yanıtları ortalama 50 ms'dir. M1 yanıtları ileti süresi açısından miyotatik refleks arkını düşündürmektedir. M2 yanıt süreleri, Somatosensoryel Uyarılmış Potansiyel (SEP) ve Motor Uyarılmış Potansiyel (MEP) testleri ile kıyaslandığında transkortikal bir yolak için uygun süre gibi görünmektedir.

Evarts, maymunlarda kortikal motor alana kayıt elektrotları yerleştirdikten sonra refleks deneyleri yapmıştır. Gerilme refleksi uyarıldıktan sonra (elektriksel uyarı kullanılmadan) motor kortikal nöronlarda ateşlenmelerin olduğunu kayıt etmiştir. Ayrıca maymunlarda geç yanıtların agonist ve antagonist kasta ko-kontraksiyon şeklinde ortaya çıktığını saptamıştır (12,13). Miller, sağlıklı maymunlarda gerilme refleksinin komponentlerini kayıtladıktan sonra motor kortekste, sensoriyel kortekste ve talamus ventro-lateral çekirdeğinde lezyonlar oluşturmuştur. Tekrar gerilme refleksinin yanıtlarını araştırdığında erken ve geç yanıtları sağlam deneklerde olduğu gibi intakt saptamıştır (46). Miller'in bulgularına rağmen Evarts'ın maymun çalışmaları gerilme refleksinin transkortikal yolak izleyebileceği yönünde güçlü deliller sunmasına karşın, ekstremitenin serbestlik oranı değiştirilmesine rağmen (kas aktivitesi) gerilme refleks yanıtlarında değişiklik olmaması, insan gerilme refleksi ile homolog olmayabileceği yönünde tartışmaları başlatmıştır. Çünkü insanlarda yapılan gerilme refleks çalışmalarında ekstremitte sertliği azaldıkça gerilme refleksi aktivitesinin baskılandığı gösterilmiştir (47-50).

Tatton, benzer metod ile kedilerde yaptığı deneylerde kortikal motor nöron ateşlemelerini saptayamamıştır (51). Ghetz kedilerde yaptığı deneylerde erken ve geç yanıtları saptadıktan sonra kedilerde spinal lezyon oluşturarak deserebre duruma getirmiştir. Bu şekilde tekrarladığı deneylerde erken ve geç yanıtları sağlıklı durumdakine benzer şekilde elde etmiştir. Bu sonuçlar kedilerde geç yanıtların transkortikal yolak izlemediğini destekler niteliktedir (52).

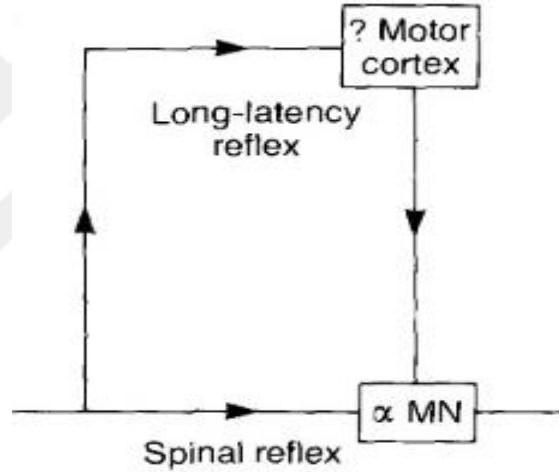
Gerilme refleksinin oluşturulduğu koşullarda rutin olarak kas gerginliği, eklem rotasyonu ve kutanöz stimülasyonun oluştuğu aşıkardır. Buradan yola çıkarak yapılan çalışmalarda ve kutanöz sinir uyarınları sonucunda, M1 cevabının kas afferentlerinden, M2 cevabının kutanöz afferentlerden kaynaklandığı öne sürülmüştür (8,9) . Buna karşı Matthews kutanöz sinirlerin lokal anestezisi ile yaptığı deneylerde M2 yanıtlarının devam ettiğini ve kas afferentlerinden kaynaklanabileceğini ortaya koymuştur (10). Bu iki farklı sonuç M2 yanıtlarının birden fazla sensörden kaynaklanabileceğini ya da birden fazla M2 yanıtının olabileceğini düşündürmektedir.

Gerilmeye karşı kas afferentlerinin fizyolojisi incelendiğinde, gerilme devam ettiği süre içinde (modülasyon sağlanıncaya kadar) afferent liflerin senkronize bir şekilde burst aktivasyonunun devam ettiği bilinmektedir (53). Buradan yola çıkarak geç yanıtların, M1 yanıtlarının senkronize geç ateşlenmelerine bağlı olarak sonradan ortaya çıkan geç M1 yanıtları olabileceği öne sürülmüştür. Ancak yapılan deneylerde hem hızlı gerilme, hem de yavaş gerilme ile M1 yanıtları ortaya çıkmadan da M2 yanıtlarının ortaya çıktığı gösterilmiştir. Buradan yola çıkarak kas afferentlerinin devam eden senkronize burtslerinin, geç yanıtlara neden olmadığı düşünülmektedir (4,11,54).

Kas afferentlerinin hızlı (grup 1a) ve yavaş (grup 2) liflerinin etkileri araştırıldığında vibrasyonun gerilme refleksini grup 2 lifleri üzerinden tetikleyemediği gösterilmiştir. Ancak tendonlara 1 milimetrelık 100 Hz vibrasyon uygulanmasının grup 1a liflerini aktive edebildiği bilinmektedir (55). Grup 2 liflerinin etkilerini araştıran diğeri bir çalışmada, soğuk uygulama metodu ile afferentlerdeki ileti yavaşlamalarının incelenmesi amaçlanmıştır. Soğuk uygulamanın ileti hızlarında yaklaşık %50 yavaşlamaya neden olduğu bilinmektedir. M2 yanıtları eğer grup 2 liflerinden kaynaklanıyor ise soğutma sonrası gerilme yanıtlarında grup 2 afferent hızının %50'si kadar gecikmenin ortaya çıkması beklenirdi. Ancak çıkan sonuçlar M2 yanıtlarında grup 1a lifleri ile uyumlu gecikmeyi göstermiştir(10,11).

Matthews, gerilme refleksinin M2 yanıtlarının yolağını aydınlatmak için ayna hareketi olan Klippel-Feil sendromlu (KFS) bir hastada deneyler yapmıştır. KFS servikal gelişim bozukluğu olan heterojen kliniğe sahip bir hastalıktır. Hastaların bir kısmında ayna hareketleri görülebilmektedir. Medulla spinalisin gelişim defektine

bağlı cilt bulguları (Nöroşizis) olan KFS hastalarında ayna hareketi olma olasılığı daha yüksek saptanmıştır. Ayna hareketi istemli olarak bir ekstremitenin hareketi ile eş zamanlı otomatik olarak (istemli) homolog kontrolateral ekstremitede de benzer hareketin olması ile karakterizedir. Başka hastalıklarda da görülebilen ayna hareketin mekanizması tam olarak aydınlatılamamakla beraber, çeşitli yollarla öne sürülmüştür. KFS hastaları için genel kabul kortikospinal liflerin dekussasio piramidarumda çaprazlaşmasının defektli olduğu ve bilateral dallandığı yönündedir. Matthews ipsilateral gerilen kasta M1 ve M2 yanıtlarına ek olarak, homolog kontralateral kasta M1 yanıtı çıkmadan M2 yanıtlarını saptamıştır. Bu sonuçlar ışığında gerilme refleksinin long-loop geç yanıtlarının transkortikal yollarla izlediğini ileri sürmüştür (14,56).



Şekil-2: M2 cevabının gecikmesi nasıl ortaya çıkabilir?

Transkortikal long-loop reflekslerin mevcut koşula karşı yanıtların daha iyi ayarlanmasına olanak sağladığı yönünde yaygın görüşler mevcuttur. Dikkat çekici şekilde, spinal M1 refleksinin aksine, uzun gecikmeli yanıt, kasılmasının mekanik olarak avantajlı olması durumunda, antagoniste yönlendirilerek M3 yanıtlarına neden olduğu gösterilmiştir. Biceps kasından yapılan gerilme refleks çalışmalarında, biceps kasında M1 ve M2 yanıtları alınırken, antagonist triceps kasında uzun gecikmeli M3 yanıtları elde edilmiştir (6).

Postür çalışmalarında hareketli platform üzerinde sakin duruş ile yapılan deneylerde benzer yanıtlar elde edilmiştir. Platformun ileri-geri ya da başparmak yukarı-başparmak aşağı hareketleri ile gerilen triceps surae (TS) ve tibialis anterior (TA) kaslarından elektromiyografi (EMG) aracılığı ile yapılan kayıtlarda, kas yanıtların postür stabilizasyonunda rol oynadığı düşünülmüştür (5,7,57).



### C. BİLGİSAYARLI DİNAMİK POSTÜROGRAFI

Postüral stabilite denge sağlama olarak tanımlanan karmaşık bir fonksiyondur. Postüral kontrolün amacı, vücut pozisyonunu sabit ve belirli bir yönelimde tutmaktır. Denge, üç duyuşal afferent sistemden (görsel, somatosensöriyel ve vestibüler) gelen bilgilerle düzenlenir. Bu üç sistemden gelen bilgiler ve düzeltici refleks motor cevapları, ağırlık merkezinin uygun pozisyonda kalmasını ve dengenin korunmasını sağlar.

Bilgisayarlı dinamik posturografi (BDP) ilk olarak 1982 yılında LM Nashner tarafından tanımlanmıştır. Görsel, vestibüler ve propriyoseptif girdilerin değerlendirilmesine dayanır, denge sistemini tamamen değerlendirir. En önemli BDP test protokolü Duyuşal Organizasyon Testi'dir. Ayrıca Stabilite Test Limitleri , Motor Kontrol Testi ve Adaptasyon Testi de önemli test protokollerindedir. Postural stabiliteyi değerlendirmek için altın standart yöntem olarak kabul edilir (1)(58).

Hasta test sırasında ayakta durmaktadır. Hastanın günlük yaşamdaki fonksiyonel denge durumu değerlendirmektedir. Hastanın üzerinde ayakta dik pozisyonda durduğu platformun hareket kabiliyeti vardır. Platform test protokollerine göre belirlenen yön, açı ve hızlarda kendi eksenini etrafında aşağı-yukarı ve sağa-sola dönebilir. Hasta, hareketli platforma entegre bulunan kuvvet platformunun üzerine durur. Kuvvet platformunun dört köşesinde kuvvet ölçer sensörler mevcuttur. Kuvvet platformu bu sensörler aracılığı ile hastanın eş zamanlı olarak basınç merkezini ölçmektedir. Basınç merkezi, kişinin vücut ağırlık merkezi ile eş zamanlı salınımlar göstermektedir. Bu veriler ile kişinin postür bildisi elde edilmektedir. Tanı açısından rehberlik ve destek olmakla birlikte, hastaların takip ve rehabilitasyonunda yarar sağlar.

Çalışmanın Hipotezi;

- 1- Multipl Skleroz hastalığında gerilme refleksinin long-loop geç yanıtlarının latansları uzar,
- 2- Multipl Skleroz hastalığında gerilme refleksinin long-loop geç yanıtları amplitüdleri azalır,

### **III. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **A. ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ**

Gerilme refleksinin long-loop geç yanıtları uzun yıllardır incelenmesine rağmen, fizyolojisi ve fonksiyonları ile ilgili tartışmalar devam etmektedir. Bu çalışma MS hastalığı ile gerilme refleksinin long-loop geç yanıtlarının ilişkisini araştırmayı amaçlayan, MS hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştıran klinik çalışmadır.

#### **B. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER**

Araştırma SBÜ Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz polikliniğinde ve Postürografi laboratuvarında yapılmıştır. Çalışma için Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 25.05.2017 tarih ve 1435 sayılı etik kurul onayı alınmıştır (Bkz EK 1).

#### **C. ARAŞTIRMANIN EVREN VE ÖRNEKLEMİ**

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji MS polikliniğine müracaat eden ve ayaktan takip edilen, McDonald tanı kriterlerine göre MS tanısı konulan hastalar araştırmanın evrenini, Mayıs 2017 – Temmuz 2018 tarihleri arasında ardışık olarak müracaat eden MS tanılı hastalar çalışma grubu için araştırmanın örneklemini oluşturmaktadır. McDonald tanı kriterleri ve MRG bulgularına göre infratentoriyel ve spinal lezyonu olmadan serebral lezyonları olan (periventriküler, kortikal+jusktakortikal) 9 hasta Grup 1 (G1) olarak ifade edilmiştir. Serebral lezyonlarına ek olarak, spinal lezyon olmadan infratentoriyel serebellar ve/veya beyin sapı lezyonu olan 6 hasta grup 2 (G2) olarak ifade edilmiştir. Serebral ve/veya infratentoriyel lezyonlara ek olarak spinal lezyonu da olan 11 hasta grup 3 (G3) olarak ifade edilmiştir.

Kontrol grubu, herhangi bir spinal ve serebral olay geçirmemiş, nörolojik muayenesi normal olan sağlıklı gönüllü gruptan oluşturulmuş olup hasta çalışma grubundan elde edilen bulguların karşılaştırılması amaçlanmıştır. Kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri, yaş, cinsiyet açısından çalışma grubuyla benzer olması sağlanmıştır. Kontrol grubu olarak 11 sağlıklı gönüllü alınmış ancak, 1 tanesi çalışma



kriterlerini sağlayamadığı için çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya katılma kriterlerini karşılayan 10 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir ve Grup 4 olarak ifade edilmiştir.

## **D. ARAŞTIRMA ÖRNEKLEMİ İÇİN KOŞULLAR**

### **1. Hasta Grupları (G1-G2-G3) Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri**

- Multipl Skleroz tanısı alması,
- 18-65 yaş arasında olması,
- Atak geçiren hastalarda tedaviden sonra en az bir ay geçmiş olması
- Muayenesinde veya geçmiş dönemde hiç infratentoriyel ve spinal atak bulgusu olmayan, MRG'de spinal ve infratentoriyel lezyonu olmadan serebral (periventriküler, kortikal+jukstakortikal) lezyonu olanlar (G1)
- Muayenesinde veya geçmiş dönemde spinal atak bulgusu olmayan ve MRG'de serebral lezyon ile birlikte infratentoriyel lezyonu olan ancak spinal lezyonu olmayanlar (G2)
- Muayenesinde veya geçmiş dönemde serebral, infratentoriyel ve spinal atak bulgusu olan ve MRG'de serebral ve infratentoriyel lezyonu ile birlikte spinal lezyonu olanlar (G3)
- Anamnez, ve fizik, muayenesinde MS dışında organik bir hastalığı olmaması ve teste uyum sağlayabilecek düzeyde olması
- Okuryazar olanlar
- Çalışmaya katılmayı kabul edenler

### **2. Grup 4 (Kontrol) Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri**

- 18-65 yaş arasında olanlar
- Anamnezde herhangi bir sistemik ve nörolojik hastalığı bulunmayan ve nörolojik muayenesi normal olanlar
- Okuryazar olanlar
- Çalışmaya katılmayı kabul edenler

### **3. Denek ve Kontrol Grupları için Dışlama Kriterleri**

- Çalışmayı tamamlamadan ayrılmak isteyenler
- Son 1 ay içerisinde atak geçiren hastalar

## **E. VERİLERİN TOPLANMASI**

### **1. Olgu Rapor Formu**

Çalışmanın amacına uygun şekilde ve benzer çalışmalarla uyumlu olarak araştırmacılar tarafından hazırlanan, hastaların klinik durum ile ilişkili sosyodemografik özellikleri, geçmiş tıbbi bilgilerine ilişkin soruları içeren ve klinik tanı sürecini içeren görüşme formudur (Bkz EK 2).

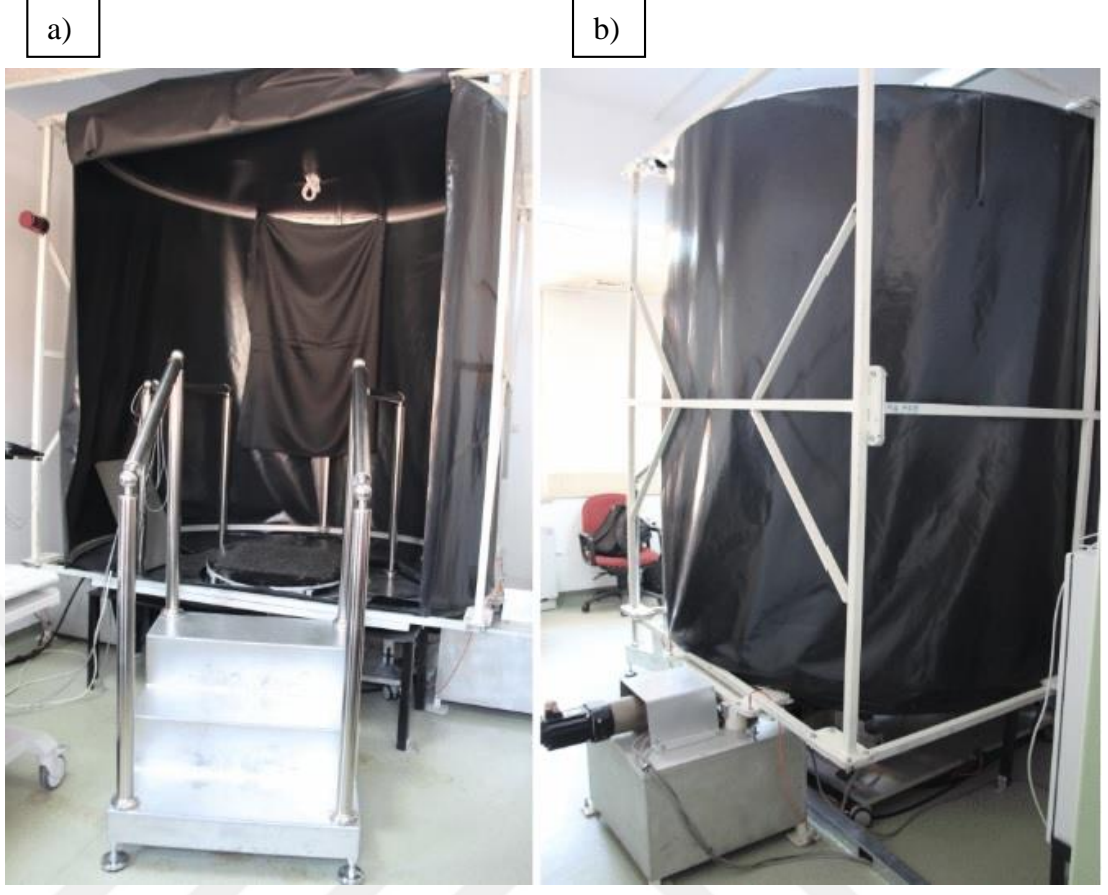
### **2. Elektromiyografi (EMG)**

Çalışmamızda refleks yanıtların neden olduğu kas aktiviteleri gümüş kaplı yüzey elektrotları kullanılarak 3 kanallı Dantec Keypoint © 9033A07 EMG cihazı ile kayıt altına alınmıştır. EMG kayıtlarında platformun hareketine göre değişen agonist ve antagonist kaslardan yanıtlar kaydedilmiştir. Buna göre platform ayağı dorsifleksiyon yaptırdığında TS kasından elde edilen ilk yanıt M1 ve bundan yaklaşık 50 ms sonra geç yanıtlar M2 ve antagonist kasta elde edilen M3 yanıtları kaydedilmiştir. Aynı şekilde ayak plantar fleksiyon yaptığında agonist kas olarak Tibialis anterior (TA) kasından M1 ve M2 yanıtları, antagonist kas olarak da Tibialis surae (Gastroknemius+Soleus kasları) (TS)'den M3 yanıtları alınmıştır

### **3. Bilgisayarlı Dinamik Postürografi**

Çalışmamızda, ani kas gerilmelerinin sağlanması amacıyla yaklaşık 10 yıl önce çalışma ekibimiz tarafından geliştirilen -Ortadoğu Teknik Üniversitesi (ODTÜ) ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) işbirliği ile- postürografi cihazı kullanıldı. Cihazın elektromekanik ve elektronik bileşenleri monte edildikten sonra devirme platformunun başlatılması ve kontrolü için bir yazılım geliştirildi. Cihaza, testler sırasında kişileri yaralanmalara karşı korumak için güvenlik önlemleri sisteme eklenmiştir. Ayrıca yazılım deney protokolüne uygun olarak uyarlanabilmektedir.

Cihaz beş ana bileşenden oluşur: devirme platformu, devirme kabini, kuvvet platformu, hareket yakalama sistemi ve veri toplama aracı. Şekil 3a'da gösterilen eğimli platform, antero-posterior ve medio-lateral eğilme kabiliyetine sahip dairesel plaka olarak tasarlanmıştır. 0.05 - 2 Hz frekans ve  $1^{\circ}$  -  $10^{\circ}$  arasında pik genliği ile sinüzoidal hareket yapabilir. Platformunun dönme eksenini ile bir kişinin ayak bileğinin dönme eksenini arasındaki mesafe yaklaşık 34,5 cm'dir. Şekil 3b'de gösterilen devirme kabini, eğimli platformun etrafını siyah perdelerle kaplayacak şekilde tasarlanmıştır. Karanlık ortamda kabinin içinde testlerin yapılmasına olanak sağlar. Ayrıca kabin, platform ile aynı frekans ve açı genliği ile antero-posterior eğilme yeteneğine de sahiptir. Acil durum için, tüm olgular güvenlik kuşağı ile sabitlenmektedir. Ayrıca, destek masasına sabitlenmiş iki tarafta tutulabilecek bölümler vardır. Devirme bileşenleri AC servo motorlar (1.5 kW maxpower, 4.77 Nm maksimum tork kapasitesi, 3000 devir / dakika), Allen-Bradley © OEMax (RD15-A) ve servo motor sürücüleri, Allen-Bradley © CSD3 tarafından sağlanmaktadır. Servo motorlar, çözünürlüğü 2500 darbe / devir olan dört çekirdekli enkoderlere sahiptir. Platformun devirilme testinde ihtiyaç duyulan açısal hız, servo motorlardan çok daha az olduğundan, açısal hızı azaltmak için x80 indirgeyici kullanılmıştır. Redüktörler ayrıca aktüatörlerin torkunu artırır. Ayrıca, bir elektronik kart (cRIO © 9073) ve bir yazılım (Labview®) geliştirilmiştir. Geliştirilen yazılımlar bir masaüstü bilgisayar ile hareketli platformu kontrol etmek için kullanılmaktadır. Yer reaksiyon kuvvetleri, Bertec AM6800 sinyal amplifikatörüne sahip Bertec © FP4060 Kuvvet Plakası ile ölçülebilmektedir. Plaka üç ekseninde (x, y, z) üç yer tepki kuvveti sinyali ( $F_x$ ,  $F_y$ ,  $F_z$ ) ve üç moment sinyali ( $M_x$ ,  $M_y$ ,  $M_z$ ) toplayabilmektedir.



Şekil-3: Postürografi Cihazı

## F. UYGULAMA

Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Nöroloji MS Polikliniği'ne müracaat eden ve MS tanısı konulan hastalardan örneklem grubu oluşturulmuştur. Kontrol grubu, yaş ve eğitim durumu benzer, nörolojik ve sistemik muayenesi normal olan sağlıklı gönüllülerden oluşturulmuştur.

Hasta seçimi ve örneklem grubunun oluşturulması için hastanın tıbbi özgeçmişi, muayenesi, rutin ve immünolojik testleri, Lomber ponksiyon, beyin ve spinal MRG'leri yapılmış olup olgu rapor formu doldurulmuştur.

Çalışmaya katılmayı kabul edenlere uygulamanın ne şekilde yapılacağı, sonucun kendilerini etkilemeyeceği, gizli tutulacağı, invazif yöntemler kullanılmayacağı yönünde bilgi verilmiş, yazılı onayları alınmıştır.

Çalışmanın düzeneği için benzer çalışmalar referans alınmıştır(59). Hastanın kas aktivitesi elektromiyografi (EMG) ile kayıt altına alınmıştır. Kayıt için gümüş elektrotlar kullanılmıştır. Elektrotların yapıştırılacağı bölgeler kayıt artefaktını engellemek için alkol ile temizlenmiştir. Tibialis anterior (TA) kası için aktif elektrot kas gövdesine referans elektrot aktif elektrotun 4 santimetre (cm) distaline yerleştirilmiştir. Tibialis surae (Gastroknemius+Soleus kasları) (TS) kas grubu için aktif elektrot gastroknemius kasının iki başının oluşturduğu ters üçgen alanın tepesine, referans elektrot aktif elektrotun 4 cm distaline yerleştirilmiştir. Elektrotların yerleştirilmesinde elektrot pastası kullanılmıştır. Elektrotlar flaster ile sabitlenmiştir. EMG cihazımız 3 kanallı olduğu için 3 kastan EMG kaydı yapılabilmektedir. Elektrotlar kontrol grubu için sol TS ve bilateral TA kaslarına, hasta grupları için bilateral TA kasları ile hastanın kliniğinin olduğu taraf TS kasına yerleştirilmiştir.

Hastalar elektrotlar yerleştirildikten sonra postürografi platformuna alınmıştır. Hastalara düşme tehlikesine karşı güvenlik yeleği giydirilmiş ve yelek hareketlerini engellemeyecek şekilde sabitlenmiştir. Postürografi platformu antero-posterior düzlemde dönecek şekilde ve başparmak yukarı / başparmak aşağı hareketlerini 4 ° genlikte ve 50°/saniye hızında hareket edecek şekilde ayarlanmıştır. Ayak başparmak yukarı hareketi “Koşul-1”(K-1), başparmak aşağı hareketi “Koşul-2” (K-2) olarak tanımlanmıştır. Bu şekilde TS ve TA kaslarının ani gerilmesi sağlanmıştır. Deneyde 8 tane başparmak yukarı, 8 tane başparmak aşağı platform hareketi planlanmıştır ve hareket sıraları randomize şekilde düzenlenmiştir. Platform hareketleri arasındaki süreler 10-30 saniye arasında olacak şekilde bilgisayar ortamında 16 hareket için randomize olarak düzenlenmiştir.

EMG filtreleri hareket artefaktlarını engellemek amacıyla 30 Hz-2 kHz olacak şekilde ayarlanmıştır. Platformun hareketleri sırasında EMG cihazı postürografi ile eş zamanlı uyarılmış ve 300 milisaniye (ms) kayıt alınmıştır. Bilgisayar ortamında platformun hareket öncesi kas aktivitesi hakkında bilgi edinmek amacıyla platform hareket başlamadan 50 ms önce EMG kayda başlayacak ve arkasından platform harekete geçecek şekilde ayarlanmıştır. Ayrıca platformun mekanik gecikme süreleri de hesaplanmış olup bu süre 20 ms gecikme olarak tespit edilmiştir. Böylece EMG kayıtları ile platform hareketi arasında toplam 70 ms fark bulunmaktadır.

## G. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EMG ham dataları MATLAB programı ile işlenmiştir. Traselerin zaman grafikleri -70 ile +230 ms arasında çizdirilmiştir. Her bir kas için 8 deneme kendi içinde rektefiye edilmiş ve ortalanmıştır. EMG traselerinde M1, M2 ve M3 yanıtlarının başlangıç latansları işaretlenmiştir. Traselerde M1, M2 ve M3 yanıtlarının "Root Mean Square"(RMS) değerleri MATLAB programında hesaplanmıştır. Aynı zamanda agonist kas geç yanıtı ile antagonist kasdan elde edilen yanıtların ortaya çıkış süreleri (M2-M3) hesaplanmış ve aradaki benzerlikve farklara göre kategorizse edilmiştir. K-1 ve K-2 platform hareketleri sırasında M2 ve M3 yanıtlarından herhangi biri alınamayan hastalarda Patern-0, M2 ve M3 yanıtları benzer zamanlarda çıkıyor ise Patern-1, M3 yanıtları M2 yanıtlarından sonra çıkıyor ise Patern-2 (Grafik-1), M3 yanıtları M2 yanıtından önce çıkıyor ise patern-3 olarak belirlenmiştir.

Platform hareketi sırasında agonist kastan elde edilen ilk yanıt olan M1 yanıtı alınamayan hastalar, M1 yanıtı açısından istatistiksel analizlere dahil edilmediler. Kontrol grubu ve çalışma grubundaki hastalarda M2 ve M3 (geç yanıtlar) yanıtları elde edilemeyenlerde daha önceki çalışmalar referans alınarak geç yanıtların bittiği ve istemli aktivitelerin çıkmaya başladığı 200 ms, yanıt zamanı olarak kabul edildi (59). Bilateral TA kaslarından alınan yanıtların istatistiksel analizleri için EMG kayıt elektrotları tek taraflı yerleştirilen TS kasında hangi taraf kasa yerleştirildi ise o tarafın TA yanıtları istatistiksel analizlere alındı.

Latans, RMS ve patern bilgilerinin istatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 25 paket programı kullanıldı. Parametrik analizlerde T-Test ve ANOVA, non-parametrik analizlerde Mann Whitney-U testi kullanıldı. ANOVA post hoc test için Bonferroni uygulandı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## IV. BULGULAR

### A. Latansların Analizi

#### 1. Başparmak yukarı platform hareketi için (Koşul-1);

Platform hareketine göre TS kasından elde edilen M1 yanıtları değerlendirildiğinde G2-G3 ve G4 gruplarındaki olguların tümünde M1 yanıtları alınmışken G1 grubundaki olguların sadece birinde M1 yanıtı alınamamıştır. Hastalarda M1 yanıtlarının latanslarına bakıldığında G1 ortalama latansı  $45,93\pm 1,49$  ms, G2 ortalama latansı  $45,46\pm 1,73$  ms, G3 ortalama latansı  $47,05\pm 1,27$  ms'dir. G4 (kontrol grubu), M1 ortalama latansı  $46,72\pm 1,34$  ms'dir. M1 yanıtı açısından çalışma grupları kendi aralarında ve aynı zamanda kontrol grubu ile karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. (Tablo 1)

M2 yanıtları TS kasından olguların tümünden (çalışma ve kontrol) elde edilebilmiştir. Hastalarda M2 yanıtlarının latanslarına bakıldığında G1 ortalama latansı  $102,72\pm 6,98$  ms, G2 ortalama latansı  $81,88\pm 8,55$  ms, G3 ortalama latansı  $110,09\pm 6,31$  ms'dir. Kontrol grubu için M2 ortalama latans değeri  $81,05\pm 6,62$  ms'dir. Hasta grupları kontrol grubu ile ortalama latans değerleri açısından karşılaştırıldığında G2 hariç diğer hasta gruplarının M2 latansı kontrol grubuna göre uzama gözlenmektedir. Ancak tüm hasta grupları, kendi aralarında ve kontrol grubu (G4) ile karşılaştırıldığında, sadece G3 ile kontrol grubu (G4) arasında ortalama latans değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,02$ ). (Tablo 1)

M3 yanıtları TA kasından G3'deki 4 kişi hariç tüm kişilerden elde edilebilmiştir (%88.8). G3 grup içinde ise oranı %64'dür. Hastalarda M3 yanıtlarının latanslarına bakıldığında G1 ortalama latansı  $95,72\pm 10,28$  ms, G2 ortalama latansı  $99,48\pm 12,59$  ms, G3 ortalama latansı  $146\pm 9,3$  ms'dir. Kontrol grubu (G4), M3 ortalama latans değeri  $98,1\pm 9,75$  ms'dir. Hasta grupları ortalama latansları değerlendirildiğinde G4'e göre sadece G3'deki uzama ( $146,00\pm 9,30$  ms) dikkati çekmektedir. Hasta grupları kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, G3 ile tüm gruplar arasında ortalama latans süreleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

<b>Tablo:1 , Koşul-1 Latans Analizi</b>												
	M1 (TS)				M2 (TS)				M3 (TA)			
Grup	Ort. (ms)	Stand.Sp.	Grup	P değ.	Ort. (ms)	Stand.Sp.	Grup	P değ.	Ort. (ms)	Stand.Sp.	Grup	P değ.
G1	45,93	1,49	G2	1,00	102,72	6,98	G2	0,41	95,72	10,28	G2	1,00
			G3	1,00			G3	1,00			G3	<b>0,006</b>
			G4	1,00			G4	0,18			G4	1,00
G2	45,46	1,73	G1	1,00	81,88	8,55	G1	0,41	99,48	12,59	G1	1,00
			G3	1,00			G3	0,70			G3	<b>0,034</b>
			G4	1,00			G4	1,00			G4	1,00
G3	47,05	1,27	G1	1,00	110,09	6,31	G1	1,00	146,00	9,30	G1	<b>0,006</b>
			G2	1,00			G2	0,07			G2	<b>0,034</b>
			G4	1,00			G4	<b>0,02</b>			G4	<b>0,007</b>
G4	46,72	1,34	G1	1,00	81,05	6,62	G1	0,18	98,1	9,75	G1	1,00
			G2	1,00			G2	1,00			G2	1,00
			G3	1,00			G3	<b>0,02</b>			G3	<b>0,007</b>

## 2. Başparmak aşağı platform hareketi için (Koşul-2);

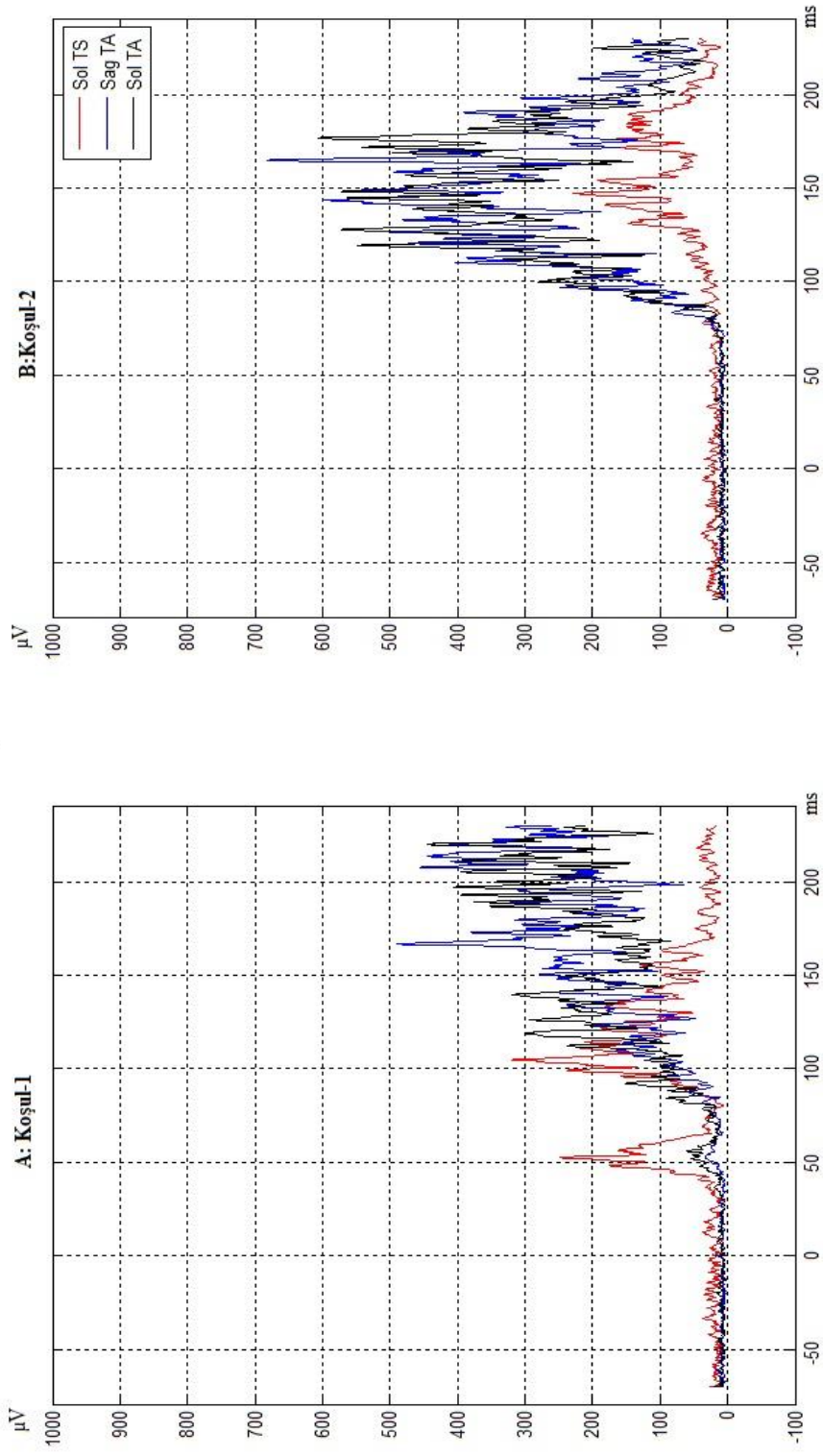
Hasta grupları (G1-2-3) ve kontrol grubu (G4) için hiçbir olgudan TA kasında beklenen M1 yanıtı elde edilememiştir.

TA kasından elde edilen M2 yanıtları olguların (36 kişi) biri haricinde diğerlerinden alınmıştır (%97,2) . Yanıt alınamayan 1 olgu G3 grubundandır. Hastalarda M2 yanıtlarının latanslarına bakıldığında G1 ortalama latansı 102,33±8,04 ms, G2 ortalama latansı 86,16±9,85 ms, G3 ortalama latansı 114,18±7,27 ms'dir. Kontrol grubu (G4) M2 ortalama latans süresi 81,40±7,63 ms'dir. Ayak başparmak platform hareketine benzer şekilde hasta gruplarının ortalama M2 latanslarında kontrol grubuna göre uzama gözlenmektedir. Gruplar kendi aralarında ve kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında sadece G3 ile G4 arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,02). (Tablo 2)



Tablo:2 , Koşul-2 Latans Analizi								
M2 (TA)					M3(TS)			
Grup	Ort. (ms)	Stand.Sp.	Grup	P değ.	Ort. (ms)	Stand.Sp.	Grup	P değ.
G1	102,33	8,04	G2	1,00	131,44	12,60	G2	1,00
			G3	1,00			G3	0,98
			G4	0,40			G4	0,23
G2	86,16	9,85	G1	1,00	116,66	15,43	G1	1,00
			G3	0,17			G3	<b>0,03</b>
			G4	1,00			G4	1,00
G3	114,18	7,27	G1	1,00	174,54	11,40	G1	0,98
			G2	0,17			G2	<b>0,03</b>
			G4	<b>0,02</b>			G4	<b>0,000</b>
G4	81,40	7,63	G1	0,40	94,00	11,95	G1	0,23
			G2	1,00			G2	1,00
			G3	<b>0,02</b>			G3	<b>0,000</b>

M3 yanıtları TS kasından G1’de 9 hastanın 7’sinde (%77,8), G2’de 6 hastanın 5’inde (83,3), G3’de 11 hastanın 3’ünde (%27) elde edilebilmiştir. Kontrol grubundaki (G4) olguların tamamında M3 yanıtı elde alınmıştır. Toplan 36 olgunun 25’inden (%69,4) M3 yanıtı elde edilebilmiştir. Hastalarda M3 yanıtlarının latanslarına bakıldığında G1 ortalama latansı 131,44±12,60 ms, G2 ortalama latansı 116,66±15,43 ms, G3 ortalama latansı 174±11,40 ms’dir. Kontrol grubu (G4) M3 ortalama latansı 90,00±11,95 ms’dir. Hasta gruplarındaki olgularda M3 ortalama latanslarının kontrol grubuna göre uzaması dikkat çekmektedir. Hasta grupları kendi aralarında değerlendirildiğinde G2 ile G3 arasında (p=0,03) , kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, G3 ile G4 arasında ortalama latans süreleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,000).



**Şekil-4:** Grup 3, 3. olgu A ve B’de 8 platform hareketinin EMG kayıtlarının rektefiye edilmiş ortalanmış traseleri. A’da M2 ve M3 yanıtları eş zamanlı aktive olurken (Patern-1), B’de M2 yanıtı ile M3 yanıtı arasında latans farkı bulunmaktadır (Patern-2).

## B. RMS Analizi

### 1. Başparmak yukarı platform hareketi için (Koşul-1);

Ayağın başparmak yukarı platform hareketinde hastalarda M1 yanıtı için G1 ortalama RMS değeri  $41,14 \pm 8,54 \mu V$ , G2 ortalama RMS değeri  $43,54 \pm 10,46 \mu V$ , G3 ortalama RMS değeri  $59,40 \pm 7,72 \mu V$ 'dur. Kontrol grubu (G4) ortalama RMS değeri  $27,44 \pm 8,10 \mu V$ 'dur. Hasta grupları kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, G3 ile G4 arasında ortalama RMS değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,04$ ). (Tablo 3)

Hastalarda M2 yanıtlarda için RMS değerleri incelendiğinde, G1 ortalama RMS değeri  $838,45 \pm 170,63 \mu V$ , G2 ortalama RMS değeri  $1063,37 \pm 208,98 \mu V$ , G3 ortalama RMS değeri  $550,14 \pm 154,34 \mu V$ 'dur. Kontrol grubu (G4) ortalama RMS değeri  $924,4 \pm 161,87 \mu V$ 'dur. G1 ve G3 ortalama RMS değerlerinde G4'e göre azalma dikkati çekmektedir. Ancak hasta grupları kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ortalama RMS açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 3)

Hastalarda M3 yanıtları için RMS değerleri incelendiğinde G1 ortalama RMS değeri  $963,23 \pm 177,41 \mu V$ , G2 ortalama RMS değeri  $1323,58 \pm 217,29 \mu V$ , G3 ortalama RMS değeri  $763,09 \pm 160,48 \mu V$ 'dur. Kontrol grubu (G4) ortalama RMS değeri  $1154,10 \pm 168,31 \mu V$ 'dur. M2'ye benzer şekilde M3 yanıtında hasta grupları kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, ortalama RMS değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. (Tablo 3)

Tablo:3 , Koşul-1 RMS Analizi												
Grup	M1 (TS)				M2(TS)				M3(TA)			
	Ort. (µV)	Stand.Sp.	Grup	P değ.	Ort. (µV)	Stand.Sp.	Grup	P değ.	Ort. (µV)	Stand.Sp.	Grup	P değ.
G1	42,14	8,54	G2	1,00	838,45	170,63	G2	1,00	963,23	177,41	G2	1,00
			G3	0,86			G3	1,00			G3	1,00
			G4	1,00			G4	1,00			G4	1,00
G2	43,54	10,46	G1	1,00	1063,37	208,98	G1	1,00	1323,58	217,29	G1	1,00
			G3	1,00			G3	0,34			G3	0,27
			G4	1,00			G4	1,00			G4	1,00
G3	59,40	7,72	G1	0,86	550,14	154,34	G1	1,00	763,09	160,48	G1	1,00
			G2	1,00			G2	0,34			G2	0,27
			G4	<b>0,04</b>			G4	0,62			G4	0,61
G4	27,44	8,10	G1	1,00	924,4	161,87	G1	1,00	1154,10	168,31	G1	1,00
			G2	1,00			G2	1,00			G2	1,00
			G3	<b>0,04</b>			G3	0,62			G3	0,61

## 2. Başparmak aşağı platform hareketi için (Koşul-2);

Ayağın başparmak aşağı platform hareketinde M1 yanıtları elde edilemediği için RMS analizi yapılamamıştır. Hastalarda M2 yanıtları için RMS değerleri incelendiğinde, G1 ortalama RMS değeri  $1733,49 \pm 288,65 \mu V$ , G2 ortalama RMS değeri  $2461,32 \pm 353,53 \mu V$ , G3 ortalama RMS değeri  $1456,37 \pm 261,10 \mu V$ 'dur. Kontrol grubu (G4) RMS değeri  $2764,11 \pm 273,84 \mu V$ 'dur. Hasta gruplarının RMS değerlerinde kontrol grubuna göre azalma olduğu gözlenmektedir. Ancak hasta grupları kendi aralarında ve kontrol grubu ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında sadece G3 ile G4 arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,009$ ). (Tablo 4)

Hastalarda M3 yanıtları RMS değerleri incelendiğinde, G1 ortalama RMS değeri  $276,10 \pm 45,83 \mu V$ , G2 ortalama RMS değeri  $404,54 \pm 56,133 \mu V$ , G3 ortalama RMS değeri  $1456,37 \pm 261,10 \mu V$ 'dur. Kontrol grubu (G4) ortalama RMS değeri  $404,00 \pm 43,48 \mu V$ 'dür. G1 ve G3 ortalama RMS değerlerinde G4'e göre azalma olduğu gözlenmektedir. Bununla beraber M2 yanıtına benzer şekilde, hasta grupları M3 yanıtı için kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sadece G3 ile G4 arasında ortalama RMS değeri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,019$ ). (Tablo 4)

Tablo:4 , Koşul-2 RMS Analizi								
Grup	M2(TA)				M3(TS)			
	Ort. (µV)	Stand.Sp.	Grup	P değ.	Ort. (µV)	Stand.Sp.	Grup	P değ.
G1	1733,49	288,65	G2	0,72	276,10	45,83	G2	0,51
			G3	1,00			G3	1,00
			G4	0,08			G4	0,30
G2	2461,32	353,53	G1	0,72	404,54	56,13	G1	0,51
			G3	0,17			G3	0,058
			G4	1,00			G4	1,00
G3	1456,37	261,10	G1	1,00	212,54	41,45	G1	1,00
			G2	0,17			G2	0,058
			G4	<b>0,009</b>			G4	<b>0,019</b>
G4	2764,11	273,84	G1	0,08	404,00	43,48	G1	0,30
			G2	1,00			G2	1,00
			G3	<b>0,009</b>			G3	<b>0,019</b>

### C. Patern Analizi

Ayağın başparmak yukarı ve başparmak aşağı platform hareketlerinde M2 ve M3 yanıtları arasındaki sinerjiyi değerlendirmek amacıyla patern analizi yapıldı. Her iki koşul için M2 ve/veya M3 yanıtlarının alınamadığı deneklerde patern analizi yapılamadı. Bu denekler analiz dışı tutuldu. Analiz için non-parametrik test (Mann-Whitney U) uygulandı.Yapılan analizlerde tüm hasta grupları için başparmak yukarı platform hareketinde(K-1) Patern-1'in, başparmak aşağı platform hareketinde (K-2) Patern-2'nin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. K-1 ve K-2 kendi aralarında karşılaştırıldığında paternlerin istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu gösterildi (p=0,037).

## V. TARTIŞMA

Bu çalışmada MS hastalığında hastalığın tutuluş yerine göre gerilme refleks yanıtlarının (M1,M2,M3) değışiklikleri araştırılmıştır. Literatürde gerilme refleksi geç yanıtlarının hastalıklar ile ilişkisini araştırın çok az sayıda çalışma mevcut olup MS hastalığında bu refleks yanıtı lezyon bölgelerine göre gruplandırarak inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızın protokolü gereği ayakta dik duran kişilerde platformun ani hareketleri ile TS ve TA kaslarının gerilmesiyle Grup 1a liflerin refleks arkını tetiklemesi ve buna bağlı olarak bu kas gruplarında ortaya çıkan erken ve geç yanıtın kaydedilmesi planlanmıştır. Ancak platform hareketlerinin yaptığı salınımlar gereği kutanöz ve eklem afferentlerini de etkileyebileceği ve buna bağlı olarak Grup 1a liflerinin dışında da impulsların ortaya çıkabileceği tahmin edilmektedir. Geç yanıtın Grup 1a dışında kutanöz afferentlerce uyarılabildiğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (8,9). Bu nedenle çalışmamızda geç yanıtı tetikleyen afferentlerin kesin olarak hangisi olduğu tam olarak söylenemez. Gerek Grup 1a, gerek ise kutanöz afferentler veya her ikisinin birlikte uyarılması ile kas refleks yanıtı ortaya çıkmakta ve bu yanıt EMG cihazı ile kayıt edilebilmektedir.

M1 yanıtı, ayağın başparmak yukarı platform hareketinde TS kasında kişilerin %97,2'sinde elde edilmiştir. Başparmak aşığı platform hareketinde olguların hiçbirinde AT kasından M1 yanıtı elde edilememiştir. Gerilme refleksi yanıtının elde edilebilmesi için gerilen kasın belirli bir seviyede kas aktivitesinin (preload) olması gerekliliği bu asimetric sonuçların bir açıklaması olabilir. M1 yanıtının preload kas aktivitesiyle ilişkisini araştırın çalışmalarda oturan, yatan ve ayakta duran kişilerde gerilme refleksi tetiklenmiş, kas aktivitesinin azaldığı durumlarda (bilinçli kas aktivitesi hariç) gerilme refleksinin tetiklenebilmesi için gerilme hız değeri (hız değeri °/s) ters orantılı bir şekilde artması gerektiği gözlenmiştir (47–50). Bu durum EMG incelemelerinde H-refleksi gibi geç yanıt incelemelerinde belirli oranda kas aktivitesinin olmasının, cevap alınmasında olumlu etkisini açıklamaktadır. Ayakta dik duruş postüründe kişilerin ayak bileğine göre yaklaşık 4° açı ile önde durduğu bilinmektedir. Bu nedenle ayakta dik duruşta TS kasının aktivitesi, AT kasına göre

daha baskındır. AT kasının ve ayak bileğinin anatomik yapısı nedeni ile, ayağın plantar fleksiyonu ile AT gerilmesinin TS kasına göre daha güç olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Muhtemelen AT kasının M1 yanıtlarının elde edilmesi için daha hızlı tetiklenmelere ihtiyaç vardır.

Ayağın başparmak yukarı platform hareketinde, hasta grupları kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gruplar arasında M1 ortalama latans değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu sonuç M1 yanıtlarının fizyolojisi düşünüldüğünde refleks arkını tutan spinal lezyon bulunmaması durumunda MS hastalarında latans açısından etkilenme olmaması gerekliliğini desteklemektedir. Bizim çalışmaya aldığımız olgularımızda lomber spinal segmentte lezyonu olan hastamız bulunmadığından çalışmamızda M1 yanıt latanslarını normal olarak bulmamız refleks yanıt fizyolojisi ile uyumludur.

M1 yanıtlarının RMS değeri başparmak yukarı platform hareketi durumunda hesaplanabilmiştir. Tüm hasta gruplarında(G1-2-3) M1 RMS değerlerinde artış gözlenmiştir. Hasta grupları kendi aralarında ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, G3 ile G4 arasında M1 yanıtının RMS değeri istatistiksel anlamlı oranda artmış olarak saptanmıştır ( $p=0,04$ ). RMS değerindeki artış, kayıt altına aldığımız kasların refleks arkının lomber spinal bölge olması ve bu bölgeyi tutan hasta grubumuzun bulunmaması, spinal lezyonların servikal ve torakal bölgeyi kapsamaması nedeniyle refleks arkını etkileyecek bir lezyonun bulunmaması ile birlikte, alan olarak bakıldığında spinal lezyonların piramidal traktusu serebral lezyonlara göre daha fazla etkileme olasılığı nedenleri ile üst kortikal alanların M1 yanıtları üzerindeki inhibitör efferentlerin etkilenmesine bağlı inhibitör etkinin kalkması sonrası artmış aktivite ile açıklanabilir.

M2 ve M3 yanıtlarının latans ve RMS değerleri sadece serebral lezyonu olan grub (G1) ve serebral+infratentoriyel lezyonu olan (G2) grubta kontrol grubu (G4) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Spinal lezyonları olan (G3) grupta ise latans ve RMS değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında başparmak yukarı platform hareketi için M2 ve M3 yanıtlarında sadece latans değerlerinde uzama, başparmak aşağı platform hareketinde ise latans değerlerinde uzama ve RMS değerlerinde azalma olarak anlamlı istatistiksel

farklılıklar saptanmıştır. Latans değerlerindeki anlamlı uzama demiyelinizasyona bağlı etkilenmeyi düşündürmektedir. Latans uzaması ve RMS değerlerinin azalması demiyelinizasyona sekonder aksonal hasarı düşündürür.

Çalışmamızda long-loop yanıtların MSS'deki seviyesi araştırabilmek için hastalar yalnız serebral, serebral+infratentoriyel, serebral+inftatentoriyel+spinal olarak 3 gruba ayrılmıştır. Çıkan sonuçlar long-loop geç yanıtların spinal bir loop izlediğini düşündürür niteliktedir. Ancak G1 ve G2'deki sonuçların kontrol grubu ile karşılaştırıldığında latans uzaması ve amplitüd azalması eğiliminde olduğu ve standart sapma oranlarının yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum, anlamlı istatistiksel sonuçlar için G1 ve G2'de hasta sayılarımızı artırmamız gerektiğini göstermektedir. MS hastalarında MSS lezyonlarının serebral ve infratentoriyel alanda spinal lezyonlara göre yolakları etkileme şansının daha az olması diğer bir kısıtlılık nedeni olmaktadır.

Çalışmamızda, beyin ve infratentoriyal klinik ve radyolojik bulguları olan hastalar ile ilave olarak spinal tutuluş klinik ve radyolojik bulguları olanlar karşılaştırıldığında spinal tutuluşu olanlarda M2 ve M3 yanıtlarının uzun bulunması long-loop yanıtlar için spinal yol izlediği düşüncesini destekler niteliktedir. Ancak hasta sayımızın azlığı ile serebral ve infratentoriyal tutuluşlarda lezyon yerlerini gruplar halinde ayrıntılı olarak ayıramadığımız için transkortikal loop görüşünü de tam olarak dışlayamadık. Diener arka kordon tutulumu olan Friedreich Ataksisi, serebellar lezyonlu ve MS'li hastalarda long-loop refleksleri incelemek amacıyla çalışmalar yapmıştır. Arka kordon tutulumu olan Friedreich Ataksisi hastalarında bizim çalışmamıza benzer protokolle yaptığı deneyde hastalarda M3 yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı gecikme saptamıştır. Serebellar lezyonu olan hastalarda yaptığı çalışmada M1 M2 ve M3 yanıtlarının latanslarını normal bulmuştur (60). MRG verileri bulunmadığından lezyon yerleri tam tanımlanmamış MS hastalarında yaptığı çalışmada hastaların %86'sında M3 yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı oranda uzama saptamıştır. M2 yanıtlarında anlamlı etkilenme gösterememiştir (61). Bu çalışmada MS'in spinal tutuluşu olup olmadığı ayrımı yapılmamıştır. Dienerin çalışmaları genel olarak değerlendirildiğinde arka kordon tutulumu olan Friedreich Ataksili hastalarda serebellar lezyonu olanlara göre uzama tespit edilmesi ve spinal serebral tutuluş ayrılmadan MS li hastalarda M3 yanıtlarının uzun tespit edilmesi



bizim çalışmamız ile uyumluluk göstermekte olup long-loop geç yanıtların spinal bir ark izlediğini düşündürür niteliktedir.

Spinal tutuluğu olan hastalar (G3) sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında, ayak başparmak yukarı platform hareketinde, M2 (TS) ve M3 (TA) yanıtlarında istatistiksel olarak anlamlı bulgu sadece latans uzamasıdır. Aynı hasta grubunda ayak başparmak aşağı platform hareketinde, M2 (TA) ve M3 (TS) yanıtlarında RMS değerlerinde azalma ve latans değerlerinde uzamada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. Ayağın başparmak yukarı ve başparmak aşağı platform hareketlerinde M2 ve M3 yanıtları için latans uzamalarında benzerlik görülürken RMS değerlerinde farklılık olması, bu yanıtlarda periferik sinir ve kasların bir etkisinin olmadığını, bu farklılığın santral kaynaklı olduğunu düşündürmektedir.

Örneğin ayağın başparmak yukarı platform hareketi için M2 ve M3 yanıtlarının afferentleri, TS kaynaklı afferent liflerdir. Medulla spinalisteki afferent liflerin de benzer şekilde TS kaynaklı olması gerekmektedir. Afferent impulsların geç yanıtlar için hem orijin aldığı aynı kası(M2) hem de antagonist kası (M3) tetiklemesi, M2 ve M3 yanıtlarının afferentleri aynı iken efferentlerinin farklı olduğunu gösterir.

Yapılan çalışmalarda, M3 yanıtlarının postür stabilizasyonuna katkısı var ise antagonist kasta ortaya çıktığı gösterilmiştir (6). Bu durum afferent bilginin belirli bir merkezde modüle edildikten sonra M3 yanıtlarının oluşturulduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda kontrol grubundaki tüm deneklerde M2 ve M3 yanıtları elde edilmiştir. Bu sonuç M2 ve M3 yanıtlarının ayakta dik duruşta, postüral stabilite için gerekli olduğunu düşündürmektedir.

Ayak başparmak yukarı platform hareketinde M2 ve M3 yanıtlarının benzer zamanlarda çıkarak Patern-1'in istatistiksel olarak anlamlı olduğu, başparmak aşağı platform hareketinde M3 yanıtlarının M2 yanıtlarından daha sonra ortaya çıkarak Patern-2'nin anlamlı olduğu görülmüştür. Patern farkının, ayağın beden için öne düşmelerde moment kolu oluştururken arkaya düşmelerde insan anatomisi gereği moment kolu oluşturamamasına bağlı olduğu ve postüral stabilitede rol oynadığı düşünülmektedir. Bir başka açıklaması ise öne doğru gelen uyarılarda sürtünme

kuvvetinin oluşturacağı ayak bileği torku ile TA'dan gelen torkun ters işaretli olduğu halde, arkaya gelen uyarılarda aynı işaretli olmasıdır (54,62).



## VI. SONUÇ

Aynı afferentin 2 farklı efferent lifini tetiklemesi, M3 yanıtlarının koşullara göre değişkenlik gösterebilmesi, koşullar arasında M2-M3 aktiviteleri açısından patern farkının olması, long-loop yanıtların MSS'de bir merkezden modüle edildiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda sadece Spinal lezyonu olan grupta geç yanıtlarının kontrol grubuna göre latansının uzaması ve RMS değerlerinin düşük olarak bulunması, geç yanıtların refleks arkında spinal kaynaklı olduğu düşüncesini destekler nitelikte bulunmuştur. Latans ve RMS değerlerinde ayak başparmak yukarı ve aşağı platform hareketleri arasında farklılık olması patolojinin demiyelinizasyona ilave olarak aksonal hasarı göstermesi açısından bilgi veriyor olabilir.

Ancak çalışmamızdaki G1 ve G2'de hasta sayılarının istatistiksel analizler için yetersiz kalması ve MS hastalarında MSS lezyonlarının serebral ve infratentoriyel alanda spinal lezyonlara göre yolakları etkileme şansının daha az olması long loop refleks arkını belirlemede kısıtlılığa neden olmuştur. Serebral ve infratentoriyel tutulumlu gruplar klinik ve radyolojik tutulum bulguları ile belirlenmiş olmasına rağmen bu alanların nereleri tuttuğu serebral ve infratentoriyel alanlar içinde ayrıntılı olarak belirlenememiştir. Eğer lezyon yerleri ayrıntılı olarak gruplandırılabilseydi refleks yanıtların MSS'de tam olarak nereden kaynaklandığı belki ortaya konabilirdi. Long-loop yanıtların modülasyon merkezinin, long-loop yolaklarının ve postüral stabilitedeki fonksiyonlarının aydınlatılabilmesi için ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## VII. KAYNAKLAR

1. Nashner LM, Black FO, Wall C. Adaptation to altered support and visual conditions during stance: patients with vestibular deficits. *J Neurosci* [Internet]. 1982 May 1 [cited 2018 Jul 18];2(5):536–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6978930>
2. Liddell EGT, Sherrington C. Reflexes in Response to Stretch (Myotatic Reflexes). *Proc R Soc B Biol Sci* [Internet]. 1924 May 1 [cited 2018 May 26];96(675):212–42. Available from: <http://rspb.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rspb.1924.0023>
3. Hammond P. *Proc. III Int. Conf. Med. Electron. Lond.: Inst. Elect. Eng.* 1960 [cited 2018 Aug 1]; Available from: [https://scholar.google.com.tr/scholar?hl=tr&as\\_sdt=0%2C5&q=Proc.+III+Int.+Conf.+Med.+Electron.+Lond.%3A+Inst.+Elect.+Eng.&btnG=](https://scholar.google.com.tr/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=Proc.+III+Int.+Conf.+Med.+Electron.+Lond.%3A+Inst.+Elect.+Eng.&btnG=)
4. Matthews PBC. ON THE LONG-LATENCY REFLEX RESPONSES OF THE HUMAN FLEXOR DIGITORUM PROFUNDUS BY. *J Physiol.* 1988;515–34.
5. Nashner LM. Adapting reflexes controlling the human posture. *Exp Brain Res* [Internet]. 1976 Aug [cited 2018 Jun 11];26(1):59–72. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00235249>
6. Gielen CC, Ramaekers L, van Zuylen EJ. Long-latency stretch reflexes as co-ordinated functional responses in man. *J Physiol* [Internet]. 1988 Dec 1 [cited 2018 May 28];407(1):275–92. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.1988.sp017415>
7. Diener HC, Bootz F, Dichgans J, Bruzek W. Variability of postural ?reflexes? in humans. *Exp Brain Res* [Internet]. 1983 Nov [cited 2018 Jun 11];52(3):423–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/BF00238035>
8. Darton K, Lippold OC, Shahani M, Shahani U. Long-latency spinal reflexes in humans. *J Neurophysiol* [Internet]. 1985;53(6):1604–18. Available from: <http://jn.physiology.org/content/53/6/1604%5Cnhttp://jn.physiology.org/content/53/6/1604.full.pdf%5Cnhttp://jn.physiology.org/content/53/6/1604.short>
9. Jenner BYJR, Stephens JA. Cutaneous Reflex Responses and Their Central Nervous. *journalof Physiol.* 1982;405–19.
10. Matthews PBC. Analysis of human long-latency reflexes by cooling the peripheral conduction pathway; which afferents are involved? *Prog Brain Res* [Internet]. 1989 Jan 1 [cited 2018 May 28];80:103–12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612308622037>
11. Matthews PB. LONG-LATENCY STRETCH REFLEXES OF TWO INTRINSIC MUSCLES OF THE HUMAN HAND ANALYSED BY COOLING THE ARM. *J Physiol.* 1989;419(1):519–38.
12. Evarts E V. Motor cortex reflexes associated with learned movement. *Science* [Internet]. 1973 Feb 2 [cited 2018 May 26];179(4072):501–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4196171>

13. Evarts E V, Tanji J. Reflex and intended responses in motor cortex pyramidal tract neurons of monkey Reflex and Intended Responses in Motor Cortex Pyramidal Tract Neurons of Monkey. 1976;1069–80.
14. Matthews BYPBC, Farmer SF, Ingramt DA. ON THE LOCALIZATION OF THE STRETCH REFLEX OF INTRINSIC HAND MUSCLES IN A PATIENT WITH MIRROR MOVEMENTS. *Physiology*. 1990;561–77.
15. Harrison LM, Mayston MJ, Johansson RS. Reactive control of precision grip does not depend on fast transcortical reflex pathways in X-linked Kallmann subjects. *J Physiol*. 2000;527(3):641–52.
16. Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2009 Jan 29 [cited 2018 Jul 30];60(3):189–92. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1600-0404.1979.tb02968.x>
17. Carswell Robert. *Pathological anatomy: illustrations of the elementary forms of disease*. Oxford Univ [Internet]. 1838;XXX:352. Available from: [https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=DglBAAAACAAJ&oi=fnd&pg=PT18&dq=carswell+1838&ots=8fxvTE1nBT&sig=-AYcy98vOL20oyY9TSqZc6onv28&redir\\_esc=y#v=onepage&q=carswell+1838&f=false](https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=DglBAAAACAAJ&oi=fnd&pg=PT18&dq=carswell+1838&ots=8fxvTE1nBT&sig=-AYcy98vOL20oyY9TSqZc6onv28&redir_esc=y#v=onepage&q=carswell+1838&f=false)
18. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Leonard T, Kurtzke JF, Mcdowell F, et al. Problems of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis : Report By the Panel on the Evaluation of Experimental Trials of Therapy in Multiple Sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1965;(122):552–6. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x>
19. Vollmer T. The natural history of relapses in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2007;256(SUPPL. 1):5–13.
20. Pierre Marie D. *Sclérose en plaques et maladies infectieuses, par M. Pierre Marie...* 1884 [cited 2018 Jul 30]; Available from: [https://scholar.google.com.tr/scholar?hl=tr&as\\_sdt=0%2C5&q=pierre+marie+1884&btnG=](https://scholar.google.com.tr/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=pierre+marie+1884&btnG=)
21. Sanfilippo MP, Benedict RHB, Sharma J, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. The relationship between whole brain volume and disability in multiple sclerosis: A comparison of normalized gray vs. white matter with misclassification correction. *Neuroimage*. 2005;26(4):1068–77.
22. Sanfilippo MP, Benedict RHB, Weinstock-Guttman B, Bakshi R. Gray and white matter brain atrophy and neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *Neurology*. 2006;66(5):685–92.
23. Bø L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mørk SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003;62(7):723–32.
24. Lublin FD, Reingold SC. *Defining the clinical course of multiple sclerosis 1996.pdf*. 1996;907–12.
25. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002;359(9313):1221–31.
26. John h. Noseworthy, m.d., claudia lucchinetti, m.d., moses rodriguez, m.d., brian g. Weinshenker md. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:938–52.

27. Hensiek AE, Sawcer SJ, Feakes R, Deans J, Mander A, Akesson E, et al. HLA-DR 15 is associated with female sex and younger age at diagnosis in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2018 May 5];72(2):184–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796767>
28. Mayer jd. Geographical clues about multiple sclerosis. *Ann Assoc Am Geogr* [Internet]. 1981 Mar 15 [cited 2018 May 5];71(1):28–39. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1111/j.1467-8306.1981.tb01338.x>
29. Tienari P, Bonetti A, Pihlaja H, Saastamoinen K-P, Rantamäki T. Multiple sclerosis in G: Genes and geography. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2018 May 5];108(3):223–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0303846705002039>
30. Sotgiu S, Pugliatti M, Fois ML, Arru G, Sanna A, Sotgiu MA, et al. Genes, environment, and susceptibility to multiple sclerosis. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2018 May 5];17(2):131–43. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996104001664>
31. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: The role of infection. *Ann Neurol*. 2007;61(4):288–99.
32. Challoner PB, Smith KT, Parker JD, Macleod DL, Coulter SN, Rose TM, et al. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Med Sci*. 1995;92(August):7440–4.
33. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S. Vaccinations and the Risk of Relapse in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2001;344(5):319–26. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM200102013440501>
34. Alberto ascherio , m.d., d r .p.h., s humin m. Z hang , m.d., s c .d., m iguel a. H ernán , m.d., d r .p.h., m ichael j. O lek , m.d., p aul m. C oplan , s c .d., k imberly b rodovicz , m.p.h., and a lexander m. W alker , m.d. Dr. Ph, A. Hepatitis B Vaccination and the Risk of Multiple Sclerosis Hepatitis B Vaccination and the Risk of Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2001;344(5):327–32.
35. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Multiple Sclerosis. *JAMA* [Internet]. 2006 Dec 20 [cited 2018 May 5];296(23):2832. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.296.23.2832>
36. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S V. Smoking and Multiple Sclerosis: An Updated Meta-Analysis. Jacobson S, editor. *PLoS One* [Internet]. 2011 Jan 13 [cited 2018 May 5];6(1):e16149. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0016149>
37. Christian Confavreux, M.D., Michael Hutchinson, M.D., Martine Marie Hours, M.D., Patricia Cortinovis-Tourniaire, M.D., and Thibault Moreau MD. Rate of Pregnancy-Related Relapse in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;339:285-291.

38. Stepaniak JA, Wolf NA, Sun D, Swanborg RH. Interstrain variability of autoimmune encephalomyelitis in rats: Multiple encephalitogenic myelin basic protein epitopes for DA rats. *J Neuroimmunol.* 1997;78(1–2):79–85.
39. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple Sclerosis — The Plaque and Its Pathogenesis. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Mar 2 [cited 2018 May 5];354(9):942–55. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra052130>
40. Stinissen P, Raus J, Zhang J. Autoimmune pathogenesis of multiple sclerosis: role of autoreactive T lymphocytes and new immunotherapeutic strategies. *Crit Rev Immunol* [Internet]. 1997 [cited 2018 Jul 30];17(1):33–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9034723>
41. Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):292–303.
42. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162–73.
43. Matthews BC. Stevenson Memorid Lecture. The knee jerk: still an enigma?'. 1989;(Bossom 1974).
44. Phillips CG. The Ferrier Lecture, 1968: Motor Apparatus of the Baboon's Hand. *Proc R Soc B Biol Sci* [Internet]. 1969;173(1031):141–74. Available from: <http://rspb.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rspb.1969.0044>
45. Phillips CG, Powell TPS, Wiesendanger M. Projection from low-threshold muscle afferents of hand and forearm to area 3a of baboon's cortex. *J Physiol.* 1971;217(2):419–46.
46. Miller AD, Brooks VB. Late muscular responses to arm perturbations persist during supraspinal dysfunctions in monkeys. *Exp Brain Res.* 1981;41(2):146–58.
47. Chan CWY, Kearney RE. Is the functional stretch response servo controlled or preprogrammed? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1982;53(3):310–24.
48. Burke BYD, Mckeon B, Skuse NF, Westerman RA. Anticipation and fusimotor activity in preparation for a voluntary contraction. *J Physiol.* 1980;337–48.
49. Burke D, Eklund G. Muscle Spindle Activity in Man during Standing. *Acta Physiol Scand.* 1977;100(2):187–99.
50. Gottlieb GL, Agarwal GC. Response to sudden torques about ankle in man: myotatic reflex. *J Neurophysiol* [Internet]. 1979;42(1):91–106. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/jn.1979.42.1.91>
51. Tatton WG, North AG, Bruce IC, Bedingham W. Electromyographic and motor cortical responses to imposed displacements of the cat elbow: disparities and homologies with those of the primate wrist. *J Neurosci* [Internet]. 1983 Sep 1 [cited 2018 May 28];3(9):1807–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6411869>
52. Ghez C, Shinoda Y. Brain Spinal Mechanisms of the Functional Stretch Reflex. *Exp Brain*

- Res. 1978;68:55–68.
53. Eklund G, Hagbarth K-E, Hägglund J V., Wallin EU. The ‘late’ reflex responses to muscle stretch: the ‘resonance hypothesis’ *versus* the ‘long-loop hypothesis.’ J Physiol [Internet]. 1982 May 1 [cited 2018 May 28];326(1):79–90. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.1982.sp014178>
  54. Marsden CD, Merton PA, Morton HB. Servo action in the human thumb. J Physiol [Internet]. 1976 May 1 [cited 2018 May 26];257(1):1–44. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.1976.sp011354>
  55. Matthews BYPBC. EVIDENCE FROM THE USE OF VIBRATION THAT THE HUMAN LONG-LATENCY STRETCH REFLEX DEPENDS UPON SPINDLE SECONDARY AFFERENTS. J Physiol. 1984;383–415.
  56. Royal SA, Tubbs RS, D’Antonio MG, Rauzzino MJ, Oakes WJ. Investigations into the association between cervicomedullary neuroschisis and mirror movements in patients with Klippel-Feil syndrome. Am J Neuroradiol. 2002;23(4):724–9.
  57. Marsden cd, merton pa, morton hb. Human postural responses. Brain [Internet]. 1981 Sep 1 [cited 2018 May 28];104(3):513–34. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article-lookup/doi/10.1093/brain/104.3.513>
  58. Maurer C, Mergner T, Bolha B, Hlavacka F. Vestibular, visual, and somatosensory contributions to human control of upright stance. Neurosci Lett [Internet]. 2000 Mar 10 [cited 2018 Jul 18];281(2–3):99–102. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304394000008144>
  59. Diener HC, Dichgans J, Bootz F, Bacher M. Early stabilization of human posture after a sudden disturbance: influence of rate and amplitude of displacement. Exp Brain Res. 1984;56(1):126–34.
  60. Diener HC, Dichgans J, Bacher M, Guschlbauer B. Characteristic alterations of long-loop “reflexes” in patients with Friedreich’s disease and late atrophy of the cerebellar anterior lobe. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1984;47(7):679–85.
  61. Diener HC, Dichgans J, Hülser PJ, Buettner UW, Bacher M, Guschlbauer B. The significance of delayed long-loop responses to ankle displacement for the diagnosis of multiple sclerosis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1984;57(4):336–42.
  62. Marsden CD, Merton PA, Morton HB, Adam J. The effect of lesions of the sensorimotor cortex and the capsular pathways on servo responses from the human long thumb flexor. Brain [Internet]. 1977 Sep [cited 2018 May 26];100(3):503–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/589429>



## VIII. EKLER

### EK-1

### ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
Ankara İli 1. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği  
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

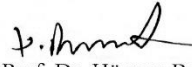


Sayı : E.Kurul -E-17-1435

1435-no'lu çalışma

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nden "Multipl skleroz hastalığının Long-loop refleks yanıtları üzerine etkisi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

25.05.2017

  
Prof. Dr. Hürrem Bodur  
Etik Kurul Başkanı

## EK-2

### OLGU RAPOR FORMU

Hasta no:

Adı-Soyadı:

TC:

Telefon:

Eğitim:

Çalışma durumu:

Gelir:

Yaş:

Cinsiyet:

Boy:

Kilo:

Tanı:

Hastalık süresi:

Multipl Sklerozun karakteri:

Kaç atak geçirdiği:

Süreğen hastalık:

Sürekli kullandığı ilaç:

Madde kullanım öyküsü:

Latans (Tibialis Anterior/Gastroknemius, Sağ/sol):

Amplitüd (Tibialis Anterior/Gastroknemius, Sağ/sol):

Demiyelinizan lezyon bölgeleri:

