

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM
DALI

MULTİPLE SKLEROZ OLGULARINDA SPONTAN
YUTMANIN ELEKTROENSEFALOGRAFİ CİHAZI
KULLANILARAK POLİGRAFİK KAYITLAMA YÖNTEMİ
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hülya Uluğut Erkoyun

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Tülay Kurt İncesu

İZMİR

KASIM – 2016

KABUL VE ONAY



ÖNSÖZ

Asistanlık sürecim boyunca bilgi birikimi, hekimlik yaklaşımı, çalışkanlığıyla bize örnek olan, tez danışmanım ve hocam Prof. Dr. Tülay Kurt İncesu'ya,

Eğitim sürecim ve bu tezin yapımında koşulsuz desteğini sunan, bilimsel bakış açısı ile yol gösteren değerli hocam Doç. Dr. Yeşim Beckmann'a,

Kendisinden eğitim alma şansına sahip olduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, disiplini ile hepimize örnek olan hocam Doç. Dr. Mehmet Çelebisoy'a

Eğitimime başladığım ilk günden bu güne sevgisini ve deneyimlerini esirgemeyen hocam Uzm. Dr. Behiye Gönenç Özer'e,

Değerli katkılarını esirgemeyen Sayın Rektörümüz Prof. Dr. Galip Akhan'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, ihtiyacım olduğu her an bilgi ve deneyimleriyle yanımda olan Doç. Dr. Yaprak Seçil, Doç. Dr. Nevin Gürgör Kanat, Yard. Doç. Dr. Hatice Sabiha Türe, Dr. Ayşegül Noyan Karatepe, Dr. Şehnaz Arıcı, Dr. Şule Peker başta olmak üzere tüm hekimlerimize,

Uzmanlık eğitimim süresince zamanımın büyük çoğunluğunu birlikte geçirdiğim, birçok nöbeti, yoğunluğu birlikte göğüslediğimiz, bolca keyifli anı biriktirdiğimiz, ikinci ailem tüm asistan hekim arkadaşlarıma,

Tezin son halini almasında değerli önerileri ile büyük katkıda bulunan Prof. Dr. İbrahim Aydoğdu'ya

Bu değerli çalışmanın ortaya çıkışında ve tüm süreçte bilimsel katkıları ile hep yanımda olan, akademik yaşamımda daima örnek alacağım hocam Prof. Dr. Cumhuriyet Ertekin'e

Beni bu yaşa getiren sadece eğitim değil tüm yaşamımda desteğini hep hissettiğim canım ailem ve her düştüğümde tekrar ayağa kaldıran, hep yanımda olan biricik eşim Erdem'e sonsuz teşekkürlerimi bu satırlarla sunuyorum olmaktan mutluluk duyuyorum.

Dr. Hülya Uluğut Erkoyun.

İÇİNDEKİLER.....	SAYFA
KABUL VE ONAY.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER.....	vi
TABLolar.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Multiple Skleroz.....	3
2.1.1 Tanım.....	3
2.1.2 Epidemiyoloji.....	3
2.1.3 Etyoloji	4
2.1.4 İmmunpatogenez.....	5
2.1.5 Patoloji.....	6
2.1.6 Klinik Özellikler.....	7
2.1.7 Tanı.....	13
2.2. Yutma Bozukluğu.....	14
2.2.1 Yutmanın Nörofizyolojisi.....	14
2.2.2 Beyin Sapı ve Yutma.....	19
2.2.3 Serebral Korteks ve Yutma.....	21
2.3 Yutma bozukluğunun elektrofizyolojik incelenmesi.....	22
2.4 Nörojenik Disfaji Mekanizmaları.....	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42

4. BULGULAR.....	45
5.TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ.....	67
7.ÖZET.....	68
8. SUMMARY.....	70
9. KAYNAKLAR.....	72



KISALTMALAR

MS: Multiple skleroz

SSS: Santral sinir sistemi

ÜÖS: Üst özefagial sfinkter

RRMS: Relapsing remitting multiple sklerozis

SPMS: Sekonder progresif multiple sklerozis

PPMS: Primer progresif multiple sklerozis

HLA: Human lökosit antijen

MHC: Major histocompatibility complex

MBP: Major basic protein

DAE: Deneysel alerjik ensefelomyelit

BOS: Beyin omurilik sıvısı

İNO: İnternukleer oftalmopleji

NTS: Nükleus traktus solitaryus

CPG: Santral patern jeneratör

NA: Nükleus ambiguus

DYG: Dorsal yutma grubu

VYG: Ventral yutma grubu

PET: Pozitron emisyon tomografi

EMG: Elektromiyografi

SM: Submental

MSS: Masseter

DL: Disfaji limiti

ALS: Amiyotrofik lateral skleroz

EEG: Elektroensefelografi

SENSOR: Larinks sensörü

RESP: Solunum sensörü

OCM: Orbikularis okuli

OR: Orbikularis oris

SSR: Sempatik deri yanıtı

EKG: Elektrokardiyogram

ŞEKİLLER

Şekil 1: Orbicularis oris (O. Oris) ve submental kas elektromiyografisinde (SM-EMG), 3 ml'den 20 ml'ye kadar içilen su volümlerinde, normal kontrol olgusunda (A) tüm volümlerde yutma tek seferde gerçekleşirken, stroke hastasında (B) 10-20 ml volümlerde alınan su birkaç parçaya bölünerek yutulduğu görülmektedir

Şekil 2: Yutmanın santral patern jeneratörlerinin (CPG) şematik gösterimi

Şekil 3: Normal bir kişide 3 ml su yutma sırasında sekansiyel kas aktivasyonunu gösteren EMG kayıtlaması

Şekil 4: 3-20 ml su yutma sırasında elde edilen laringiyal sensor ve SM-EMG traseleri görülmektedir. A) Olgu 5 ml den itibaren verilen suyu iki veya daha fazla kerede yutmaktadır (ok ile gösteriliyor). Bu olguda disfaji limiti 5 ml. B) Disfajisi olmayan olgu ise 20 ml ye kadar verilen su miktarlarını bir kerede yuttuğu görülmektedir.

Şekil 5: Kontrol grubundaki bir katılımcıda çift yutma ve yutma ile korele sempatik deri yanıtları örneği

Şekil 6: Çift ve tek yutma örneği. Her iki yutmaya da orbicularis oculi kasının eşlik ettiği görülüyor.

Şekil 7: Bir olgudan 2'li yutma örneği.

Şekil 8: Olgulardan tek ve 3'lü yutmaya bir örnek

Şekil 9: Olgulardan 4'lü salvo yutmaya bir örnek. OR ve SM derivasyonundaki üçüncü aktivasyona larinks sensor aktivitesi eşlik etmemiş. Larinks sensor aktivasyonu izlendiğinde bu yutmanın bir 4'lü salvo olduğu anlaşılıyor.

Şekil 10: Olgulardan 4'lü salvo yutmaya bir örnek. Yutma apnesi esnasında rudimenter solunum izleniyor.

Şekil 11: Olgulardan 5'li salvo yutmaya bir örnek. Salvo yutma boyunca apne periyodu izleniyor.

Şekil 12: Olgulardan birinde çift yutma ardından 5'li salvo yutma. Tüm yutmalara orbicularis oculi kası eşlik etmiş ve yutma apnesi esnasında rudimenter solunum aktivitesi kaydedilmiştir.

Şekil 13: Olgulardan 7'li salvo yutmaya örnek.

Şekil 14: Olgulardan 8'li salvo yutmaya bir örnek.

Şekil 15: Bir olgudan sık aralıklı tek yutma örnekleri. İnterveller incelendiğinde bunun bir salvo yutma olmadığı anlaşılabilir.

Şekil 16: Normal yutma örneği. Yutma esnasında artmış sempatik deri yanıtları izleniyor. Yutma öncesi inspiyum halindeyken yutma esnasında apne periyoduna girdiği sonrasında inspiyum ile devam ettiği görülüyor.

Şekil 17: Normal yutma örneği. Yutmaya orbicularis okulinin de katıldığı görülüyor. Yutma öncesi inspiryum halindeyken yutma esnasında apne periyoduna girdiği sonrasında ekspiryum ile devam ettiği görülüyor.

Şekil 18: Normal yutma örneği. Yutma öncesi inspiryumunu tamamlayan kontrolün yutma ile ekspiryumu inhibe oluyor. Yutma sonrası derin bir ekspiryum ile devam ediyor.

Şekil 19: Kontrol grubundan bir katılımcıda yutma sonrası EEG de delta aktivitesi

Şekil 20: Kontrol grubundaki bir katılımcıda solunum ile korele ardışık sempatik deri yanıt grupları örneği

Şekil 21: Bir olguda ön dudak hareketi sonrası tek yutma örneği. Yutmada orbicularis oculi trasesinde aktivite ve larinks sensor aktivitesi izlenirken; dudak hareketinde belirtilen traselerde aktivasyon kayıtlanmamıştır.

Şekil 22: Poligrafik kayıtlama esnasında alınan sıradan görüntü. Herhangi bir kas aktivitesi olmaksızın istirahat halindeki kontrolün spontan ritmik solunumu izleniyor.

Şekil 23: Elektrotların lokalizasyonlarının şematik gösterimi

Şekil 24: Olgu ve kontrollerin yutma tipi ortalamaları

Şekil 25: Olgu ve kontrollerin patolojik yutma özellikleri

Şekil 26: Disfajisi bulunan ve bulunmayan olgularda yutma tipi ortalamaları

Şekil 27: Disfajili ve disfajisiz olguların patolojik yutma özellikleri

Şekil 28: Normal yutma örneği. Yutma apnesi net bir şekilde izleniyor.

Şekil 29: İki ayrı yutma iki ayrı yutma apnesi örneği.

Şekil 30: Normal yutma örneği. Yutma apnesi sonrası derin bir ekspiryum ve ardından solunum amplitüdünün 3 siklus arttığı görülüyor.

Şekil 31: Bir olguda ritmik yutmalar. Bu yutmaların bir kısmına sempatik deri yanıtlarının eşlik ettiği görülüyor. Yutmalar esnasında net bir apne periyodu görülemiyor.

Şekil 32: Olgulardan birinde 8' li salvo yutma ardından öksürük izleniyor. Yutma esnasında net bir apnenin olmadığı, inspiryum ve ekspiryumun devam ettiği görülüyor.

Şekil 33: Bir olguda 4'lü salvo yutma esnasında yutma apnesi olması beklenirken derin inspiryum ve ekspiryum gözleniyor.

Şekil 34: Bir olguda yutma sonrası ardışık uzun öksürük. Yutma esnasında apne periyodunun olmadığı görülüyor.

TABLULAR

Tablo 1: MS' de ortaya çıkan semptomlar ve sıklıkları

Tablo 2: MS' i destekleyen ve MS için atipik olan klinik özellikler

Tablo 3: Mc Donald 2010 RRMS gözden geçirilmiş tanı kriterleri

Tablo 4: Mc Donald 2010 PPMS için gözden geçirilmiş tanı kriterleri

Tablo 5: Elektrot çiftleri, aktiviteleri ve kanal ayarları

Tablo 6: Olguların klinik ve radyolojik özellikleri

Tablo 7: Demografik özelliklerine göre olgu ve kontroller

Tablo 8: Uyku özelliklerine göre olgu ve kontroller

Tablo 9: Olgu ve kontrollerin yutma tipi özellikleri

Tablo 10: Olgu ve kontrollerin ikili üçlü yutmaları ve yutma frekansları

Tablo 11: Olgu ve kontrollerin patolojik yutma özellikleri

Tablo 12: Olgu ve kontrollerin esneme özellikleri

Tablo 13: Esneyen olguların esneme özellikleri

Tablo 14: Olgu ve kontrollerin öksürme özellikleri

Tablo 15: Yaşa ve cinsiyete göre disfajili ve disfajisi bulunmayan olguların dağılımı

Tablo 16: Uyku özelliklerine göre disfajili ve disfajisi bulunmayan olguların dağılımı

Tablo 17: Disfajisi bulunan ve bulunmayan olguların yutma özellikleri

Tablo 18: Disfajisi bulunan ve bulunmayan olguların ikili üçlü yutmaları ve yutma frekansları

Tablo 19: Disfajili ve disfajisiz olguların patolojik yutma özellikleri

Tablo 20: Disfaji bulunan ve bulunmayan olgularda yutma tipi varlığına göre özellikleri

Tablo 21: Disfajisi olan, olmayan olgular ve kontrollerin yutma özellikleri

Tablo 22: Disfajisi bulunan ve bulunmayan olguların öksürme özellikleri

Tablo 23: Disfajisi bulunan ve bulunmayan olguların esneme özellikleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Multiple Skleroz (MS), santral sinir sisteminin (SSS) en sık immun aracılı, inflamatuvar, demiyelizan hastalığıdır (1). MS başlıca beyin ve spinal kordun tutulduğu, fokal lenfosit infiltrasyonu ile akson ve miyelin kaybının olduğu bir hastalıktır (2). Başlangıçta inflamasyon geçicidir ve remiyelizasyonla sonuçlanır fakat bu durum sürekli değildir. Bu nedenle hastalığın erken dönem kliniği genellikle tamamen düzelen epizodlar halindedir. Klinik tamamen düzelse de yaygın mikrogial aktivasyonla ilişkili nörodejenerasyon başlamıştır. Nörodejenerasyonun klinik karşılığı da progresyondur (2).

Birçok nörolojik hastalığın belirtisi olarak, oral ve faringiyal yapıların nöral innervasyonunun ya da kas yapılarının etkilenmesine bağlı orofaringiyal yutma bozukluğu ortaya çıkar. Nörodejeneratif bir hastalık olan MS de yutma bozukluğuna yol açabilmektedir (3). Bazı çalışmalarda MS hastalarında yutma bozukluğu sık (%33-43) olarak bulunmuştur (3-5). Calcagno ve arkadaşları yaptıkları çalışmada MS hastalarında yutma bozukluğu sıklığını %34,3 bulmuşlardır (5). Nöroloji kitaplarında MS ve yutma bozukluğu ilişkisine çok yer verilmemekte, gereken dikkat sağlanamamaktadır (3). MS hastalarında yutma bozukluğunun erken dönemde fark edilip, önlem alınması ile aspirasyon pnömonilerinin önüne geçilebilir; mortalite, morbidite ve hastaların yaşam kalitesi doğrudan değiştirilebilir (3,5).

Disfaji çeşitli faktörlerin kombinasyonu ile oluşur; kortikobulber yolların tutulumu, serebellum, beyin sapı ve alt kranial sinirlerin etkilenmesi ve kognitif yıkım da nedenler arasındadır. MS hastalarında disfajinin sık olması ve hastaların rehabilitasyondan fayda görebilmeleri nedeniyle yutma fonksiyonu hastalarda en iyi şekilde değerlendirilmelidir ve bu durum özellikle beyin sapı tutulumu ve ağır dizabilitesi olan hastalarda daha fazla önem kazanır (6).

Çalışmalarda özellikle sıvı gıdalara karşı disfajinin daha sık görüldüğü, katı gıdalara karşı disfajininse dizabilite artışı ile ortaya çıktığı saptanmıştır (7). Geçici disfaji MS hastalarında erken dönemde görülebilir (3). Subklinik disfaji sıklığı MS hastalarında fazladır (5). Yutmanın evrelerine göre disfaji yönünden yapılan az sayıdaki çalışmanın sonucunda MS hastalarında en sık faringeal evrenin etkilendiği gösterilmiştir (5,8-10). Poorjavad ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da MS hastalarının %28.7' sinde orofaringeal evrede, %5' inde oral evrede bozukluk, %6.7' sinde aspirasyon ve %1' inde faringeal evrede gecikme saptanmıştır (11).

Yutma bozukluğu olan MS hastalarının sadece %2' sinin disfaji için tedavi almakta olduğu bildirilmiştir (12). MS hastalarında orofaringeal disfajide hiçbir spesifik farmakolojik tedavi yaklaşımı şimdiye kadar tarif edilmemiştir (13). Restivo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada,

krikofaringeal kasa enjekte edilen Botulinum Nörotoksin A' nın, üst özefagial sfinkter (ÜÖS) hiperaktivitesi ile giden orofaringeal disfajide etkili olduğunu bulmuşlardır (13).

Yapılan literatür taramasında MS li hastalarda yutma bozukluğu videofloroskopi, endoskopi, manofloroskopi gibi yöntemlerle değerlendirilmiştir (3,5). Bu yöntemlerin kendisinde de opak madde yutulması gerekmesi nedeniyle aspirasyon riski doğabilmektedir. Yine bu çalışmalarda invaziv olması, aspirasyon riski nedeniyle hastalar tarafından kabul görmemektedir (3).

Videofloroskopi ve endoskopi gibi invaziv, pahalı ve riskli yöntemler yerine yan etkisi olmayan elektrofizyolojik yöntemlerle subklinik disfajinin saptanması ve disfajiden kuşulanılan MS hastalarında orofaringiyal disfajinin ortaya çıkarılması sağaltım önlemleri açısından çok yararlıdır.

Bu araştırmada, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde MS tanısıyla izlenen; disfajisi bulunan ve bulunmayan hastalarla, sağlıklı gönüllülerin yutma özelliklerinin poligrafi yöntemi ile tanımlanması ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MULTİPLE SKLEROZ

2.1.1 Tanım

MS, SSS'de ak maddede ön planda olmak üzere, korteks ve derin gri maddeyi de etkileyebilen fokal demiyelinize plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (14). Demyelinizasyon yanı sıra gelişen aksonal dejenerasyonun MS de ortaya çıkan geri dönüşümsüz dizabilitenin temel nedeni olduğu artık bilinmektedir. Bu yönüyle şöyle bir tanımlama da yapılabilir: MS, kronik, otoimmün, inflamatuvar, demiyelinizan ve nörodejeneratif bir hastalıktır (15).

2.1.2 Epidemiyoloji

MS, genç erişkinlerde travmadan sonra SSS'de en sık görülen süreğen hastalıktır (16). MS kadınlarda erkeklere göre daha sık görülür. 1995 ile 2000 yılları arasında yapılan 28 araştırmanın yer aldığı sistematik bir derlemede MS insidansının 1.4:1' den 2.3:1' e arttığı gösterilmiştir (17). Kanada' da yapılan bir çalışmada bu farkın 3.2:1' e kadar yükseldiği gösterilmiştir. İnsidans artışında cinsiyetler arasındaki bu farkın nedeni bilinmemektedir (18).

MS' in ortalama başlangıç yaşı birçok çalışmada 28-31 arasında olsa da genel olarak 15-45 yaş arasında başladığı kabul edilmektedir(19). Relapsing remitting MS (RRMS), ortalama 25-29 yaş arasında; sekonder progresif MS (SPMS), 40-49 yaş arasında; primer progresif MS (PPMS) ise 39-41 yaş arasında başlar (19).

MS prevalansı 1-100/100000 arasında değişkenlik göstermektedir. Genel bir kural olarak prevalans oranları enlem dercesi ile paralel artış göstermektedir (20). Ülkemizde MS prevalansı ile ilgili yapılan geniş çaplı bir çalışma olmamakla birlikte, Türk Börü ve arkadaşlarının İstanbul Maltepe'de yaptıkları araştırmada tanımlanan bölgedeki MS prevalansı 101.4/100000 olarak hesaplanmıştır (21).

2.1.3 Etiyoloji

a) Genetik Faktörler

MS hastalarında bazı human leukocyte antigen (HLA)'ların özellikle HLA-DRB1 ve major histocompatibility complex (MHC)'lerin varlığı kontrollere göre daha sıktır. Bunun yanında birçok MHC dışı sorumlu gen tanımlanmıştır (örn. CD6, CLEC16A, IL2RA, IL7R, IRF8 ve TNFRSF1A) (22). Bunlar arasından da özellikle IL-7R' nin MS riskini artırdığı dikkat çekmektedir (23).

İkiz çalışmaları da MS' in genetik geçişini destekler niteliktedir (24). Dizigotik ikizlerde risk kardeşlerde olduğu gibi %3-5' dir. Monozigotik ikizlerde bu oran %20' lerin üzerindedir (24). Başta hastanın kardeşi olmak üzere MS hastalarının yaklaşık %15'inde ailede etkilenmiş bir birey daha vardır (25). Genel toplumla karşılaştırıldığında birinci derece akrabalarda hastalık gelişme riski 25 kat artar (26). Hastalığın gelişmesinde annenin rolünün fazla olduğunu gösteren yayınlar vardır (27). Her iki ebeveynin etkilenmesi halinde çocuklarda MS gelişim riski %9'a yükselir (27).

b) Çevresel Etmenler

MS beyaz ırk ve Avrupa kökenliler daha çok etkilemekte olup, Kuzey Avrupa popülasyonunda risk artmıştır. Orta Asya kökenlilerde oran düşük olsa da uzak Asya' ya gidildiğinde optik sinir tutulumu ile giden nöromyelitis optika hastalığının sıklığının arttığı görülmektedir (20).

MS hastalığı ve sıcaklık arasında ters bir oran olduğu söylenebilir. Kuzey yarı kürede kuzeye gidildikçe, güney yarı kürede güneye gidildikçe oran artmaktadır. Bunu D vitamini ile ilişkilendiren yayınlar bulunmaktadır (28,29). Yapılan prevelans çalışmalarında hastalığın gelişmesinde etnik gruptan çok, çevresel faktörlerin rolüne dikkat çekilmiştir (20).

Majör çevresel faktörler olarak mikroorganizmaların hastalığı tetiklediğine dair yayınlar bulunmaktadır. Persistant viral enfeksiyon varlığı MS etyopatogenezinde uzun süredir tartışılmaktadır. Etyolojide rolü olduğu varsayılan enfeksiyöz ajanlar; Herpes Simpleks virüs, Kızamık, Parainfluenza, Paramiksovirus, Sitomegalovirus, Epstein Barr virüs, Klamidya pnömonia, Mycoplasma pnömonia, Human Herpes virüs 6, Human T Hücreli Lenfotrofik virüs tip 1 (30). Ancak mikroorganizmalarla MS ilişkisi hala net bir şekilde açıklığa kavuşturulamamıştır.

c) Otoimmünite

Otoreaktif T ve B hücrelerinin düşük düzeyleri normal bireylerde de meydana gelebilir. MS ve diğer otoimmün hastalıklarda bu otoreaktif hücreler vücut toleransını yener ve klinik meydana gelir. Bu toleransı kıran olası mekanizma kendine ait ve yabancı antijenler arasındaki moleküler benzerliktir. Otoreaktif T4 lenfositler yapısal olarak benzerlik gösteren yabancı antijenlerle karşılaşınca aktive olabilirler. Birçok viral ve bakteriyel peptid sadece miyelin basic proteine (MBP) benzerlik göstermekle kalmaz, bazıları MS'li hastaların spesifik T hücre klonlarını da aktive edebilirler. Kan beyin bariyerindeki sızıntı tek başına toleransı kırabilir ve merkezi sinir sistemine reaktif lenfositlerin girişini kolaylaştırabilir. MS patogenezinin anlaşılabilmesi

hastalığın başlıca hayvan modeli olan deneysel allerjik ensefelomiyelit (DAE) ile anoloji kurularak mümkün olmuştur. DAE suni oluşturulmuş bir durum olup, MS'in spontan oluşmuş bir otoimmün modeli yoktur. MBP, DAE oluşturulabilmesi için MS' de otoimmün bir hedeftir (31,32).

d) Diğer

Sigaranın MS i kötüleştirdiği artık kanıtlanmıştır. Sigara hastalık gelişiminde risk faktörü olduğu gibi, hastalık progresyonunda da rol oynar. Yapılan çalışmalarda tütünün doğrudan etkisinden çok sigaranın içerisindeki kimyasallarla ilişkili olduğu öne sürülmüştür (33). Bunun yanında sigaranın kan beyin bariyerinin yıkımını kolaylaştırdığı, sigara içen MS hastalarında beyin atrofisinin erken dönemde geliştiği ve lezyonlarının daha büyük olduğu gösterilmiştir (34).

2013 yılında yapılan bir sistematik derlemede nisan mayıs aylarında doğanlarda ekim kasım aylarında doğarlara göre MS sıklığının daha çok olduğu gösterilmiştir. Gestasyonel etkilenmede mevsim geçişlerinin ve güneş ışığı maruziyetinin etkisi tartışılrsa da sebebi ortaya konamamıştır. Bu durumu D vitamini ile ilişkilendiren yayınlar da bulunmaktadır (35,36).

Aşılama ile ilgili çeşitli spekülasyonlar olsa da yapılan çalışmalarda, MS ile aşı arasında kanıtlanmış bir ilişki yoktur. Hepatit B aşısı ile yapılmış iyi tasarlanmış 2 çalışmada MS gelişimi ile ilgisi gösterilmemiştir (37,38).

Yine tetenoz ve human papilloma virus aşısı ile yapılan çalışmalarda aşının MS gelişiminde etkisi olmadığı gösterilmiştir (39).

2.1.4 İmmunpatogenez

MS patogenezinde immün sistemin rol aldığını gösteren çeşitli kanıtlar vardır. Öncelikle oluşan immün yanıtın kan beyin bariyerini harabiyete uğrattığı ve periferde oluşan immün yanıtın SSS'de bu yolla nörodejenerasyonu başlattığı söylenebilir (32). Kan beyin bariyerinin hasara uğradığını hastalığın ilk dönemlerinden itibaren magnetik rezonans görüntüleme (MRG) kontrast tutan lezyonların görülmesiyle anlayabiliriz (40). Yine otopsi serilerinde ve biyopsilerde inflamatuvar T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlar tipik olarak izlenmektedir (41). Beyin omurilik sıvısında (BOS) izlenen oligoklonal band (Ig G ve Ig M) varlığı immün patogenezi desteklerken (1), yine son zamanlarda sık bahsedilen hastaların yaklaşık yarısının serumunda pozitif olan SSS'de oligodentrositlerden ve perivasküler astrositlerden salınan

doğrudan potasyum kanallarına karşı gelişen Ig G yapıda bir otoantikor olan Kir4.1 de hastalıkta immun bir sürecin varlığını desteklemektedir (42).

MS hastalarının periferik dolaşımında, BOS'larında ve MS plaklarında myelin reaktif T hücreleri bulunmuştur (43). Yine aktif MS plaklarında T helper 17'nin immun aktivasyonu ve interlökin 23'ün salınımı gösterilmiştir (32,44). T hücrelerinin aktivasyonu ve regülasyonu ise MS gelişiminde risk teşkil eden MHC 1 ve 2 tarafından düzenlenir (29).

2.1.5 Patoloji

MS' in karakteristik patolojik bulgusu SSS de değişkenlik gösteren inflamasyon ve gliozisin eşlik ettiği multifokal demiyelinizan plaklardır (45,46).

Bu lezyonlar optik sinirde, spinal kordda, beyinsapında, serebellumda, juksta kortikal ve periventriküler beyaz ve gri cevherde, korpus kallozumda gözlenebilir. T, B hücreler ve makrofajların yarattığı inflamatuvar infiltrasyon, ak made ve gri maddede demiyelinizasyon, kronik dönemde oligodendrosit kaybı, belirgin aksonal kayıp, astrosit proliferasyonu ve yaygın glial lif oluşumu ile giden gliozis hastağın patolojisini oluşturur. Bunlara ilaveten, erken dönemde MS lezyonlarında remiyelinizasyon da görülmektedir (32). MS plaklarının tercihli periventriküler konumu birkaç teori ile açıklanmaktadır. Bunlar, post kapiller venüllerde T hücrelerinin yapışmasını kolaylaştıran yavaş kan akışı; mikrogliya veya kapiller perisitte bölgesel değişim; BOS toksinlerinin veya sitokinlerinin etkileridir (47).

Aktif plaklar makrofajdan zengin, myelin artıkları içeren, sarı pembe ve sınırları belirsizdir. Perivasküler ve interstisial ödem belirgindir. Kronik inaktif lezyon sınırları keskin, hücreden fakirdir. Myelin artığı içermez. Akson kısmen korunmuş olabilir. Matür oligodendrositler belirgin şekilde azalmış ya da kaybolmuştur. Bu nedenle kronik lezyonlarda remiyelinizasyon tam değildir ve plak kenarında sınırlı kalmıştır (48). Eğer hiperplastik oligodendrosit gelişirse ılımlı remiyelinizasyon bazen bir "gölge plak" görüntüsü verir. Gölge plak radyolojik değil, patolojik bir tanımdır. Merkezde şiddetli demiyelinizasyon, plağın gölgesel çevresinde ince myelin kılıflar vardır (49).

Lucchinetti ve arkadaşları patolojik 4 alt tip tanımlamışlardır (50).

1. T hücrelerinin ve makrofajların aracılık ettiği demiyelinizasyon (%18).
2. T hücreleri ve makrofaj ile birlikte antikorun uyardığı veya komplemanın aracılık ettiği demiyelinizasyon (%56).
3. Myelin proteini düzensizliği ile oligodendrosit distrofisi ve apoptoz (%24).

4. Viral, iskemik veya toksik oligodendrosit hasarına benzer özelliklere sahip birinci derece oligodendrosit dejenerasyonu (%2).

Patern 1 ve 2 akut erken aktif MS de görülür. Plazma değişimi patern 1 ve 3'e etki etmezken, patern 2'de yarar sağlar. 1, 2 ve 3 nolu paternler akut RRMS ve SPMS'de görülür. 1, 2 ve 4 nolu paternler PPMS'de görülür (50)

Ancak yukarıda belirtilen aksonal hasar ve demiyelinizasyon MS'in tüm klinik formlarında ortaya çıkar. RRMS, PPMS ya da SPMS patolojisinde belirgin bir fark yoktur (51).

2.1.6 Klinik Özellikler

MS, SSS ile ilişkili her semptomu yol açabilir. Hastalarda tek bir nörolojik semptom ya da bu semptomların kombinasyonu görülebilir. MS' de görülen klinik semptomlar ve sıklıkları Tablo 1 de listelenmiştir. Çoğu hastada, belirtiler saatler günler içinde artar, tipik olarak 2-6 hafta sürer ve sonra düzelir. Düzelme bazen tamdır. Ancak, bu atakların %40 kadarında kalıcı sekeller ortaya çıkar (52). Atak ateş olmaksızın eski belirti ve bulgularda artış olması ya da yeni bulguların ortaya çıkması, 24 saatten uzun sürmesidir (53) . MS için tipik ve atipik klinik özellikler Tablo 2 de özetlenmiştir.

Tablo 1: MS' de ortaya çıkan semptomlar ve sıklıkları (54).

Semptomlar	Yüzde
Ekstremitelerde duyu kaybı	31
Görme kaybı	16
Motor bulgular (subakut)	9
Diplopi	7
Yürüyüş bozukluğu	5
Motor bulgular (akut)	4
Denge problemleri	3
Yüzde duyu kaybı	3
Lhermitte bulgusu	2
Vertigo	2
Mesane problemleri	1
Ekstremitte ataksisi	1
Akut transvers miyelopati	1
Ağrı	<1
Diğer	3
Polisemptomatik başlangıç	14

Tablo 2: MS' i destekleyen ve MS için atipik olan klinik özellikler (51).

MS' İ DESTEKLEYEN KLİNİK ÖZELLİKLER	MS İÇİN ATIPIK KLİNİK ÖZELLİKLER
Relaps ve remisyon	Düzenli progresyon
15-50 yaş arasında başlaması	10 yaş öncesi ve 50 yaş sonrası başlaması
Optik nörit	Kortikal defisit (afazi, apraksi, aleksi, ihmal)
Lhermitte bulgusu	Rijidite ya da sürekli distoni
İnternükleer oftalmopleji	Konvulsiyonlar
Yorgunluk	Erken dönemde demans
Isı duyarlılığı (Uthoff fenomeni)	Dakikalar içinde gelişen defisit

Klinik özelliklerine göre MS;

1. Relapsing remitting MS
2. Primer progresif MS
3. Sekonder progresif MS şeklinde sınıflandırılmıştır (52,53).

Günümüzde ise klinisyenlerin hasta takibini kolaylaştıracak bir başka sınıflama daha vardır.

1. Aktif olmayan progresif olmayan MS
2. Aktif olan progresif olmayan MS
3. Aktif olmayan progresif olan MS
4. Aktif ve progresif MS (51)

MS' de sık görülen klinik özellikler aşağıda belirtilen başlıklar altında irdelenmiştir.

a) Görsel Semptomlar

Optik nörit MS de en sık karşımıza çıkan bir başlangıç belirtisidir. Görme kaybı hastaların çoğunda tek taraflı ağrı ile başlar. Hastadan hastaya değişmekle birlikte, günler içinde artarak maksimum şiddete ulaşır ve haftalar aylar içinde azalarak iyileşir. Bu durum tam görme kaybına kadar ilerleyebilir. Bazen görme bozukluğu hafif olur ve görme kaybı olmaz. Bu durumda renkli görme bozulabilir, santral, parasantral, sentroçokal skotomlar oluşabilir. Hastalarda

sıklıkla göz çevresinde ağrı olur ve ağrı göz hareketleri ile belirginleşir. Bilateral tutulum MS için tipik bir bulgu değildir. Bilaterale de asimetric olması beklenir (55). Akut lezyonlarda optik disk sınırlarında siliklik, kabarıklık yani papil ödem saptanabilir. Lezyon retrobulber ise göz dibinde herhangi bir patoloji saptanmaz. Nöritin gerilemesiyle akson kaybı nedeniyle disk soluklaşır. Bu solukluk daha çok temporal bölgededir. Bu durum makülopapüler bölgedeki demiyelinizasyona sekonder 4-6 haftada gelişir. Optik sinirin etkilenmesi halinde muayenede rölatif afferent pupil defekti (Marcus-Gunn pupil) saptanır. Klinik olarak herhangi bir yakınması olmayan hastalarda görsel uyarılmış potansiyeller tetkikinde latans uzaması saptanabilir (55).

MS' de görülen semptomların bir kısmını da görsel fenomenler oluşturur. Sıcaklığın artmasıyla cisimlerin bulanık görülmeye başlaması ile ortaya çıkan “uthoff fenomeni” demiyelinize sinirde iletimin sıcaklık artışı ile bloğa uğraması ile ilişkilendirilmektedir (56). Düz çizgide ilerleyen cisimlerin eliptik hareket ediyormuş gibi algılanması ile ortaya çıkan “pulfrich fenomeni” de bir optik sinirin diğerine göre daha yavaş çalışması ile ilişkilendirilmektedir (55).

İnternükleer oftalmopleji (İNO) MS' de görülen bir başka göz bulgusudur. Bir gözde adduksiyon kısıtlılığı ve abduksiyon yapan gözde horizontal nistagmus ortaya çıkması şeklindedir. Medial longitudinal fasikül lezyonlarında ortaya çıkar. Bilateral İNO MS için tipik bir bulgudur ancak diğer intraaksiyel beyin sapı tutulumu ile giden hastalıklarda (glioma, vasküler lezyonlar, Arnold chiari, Wernicke ensefelopatisi gibi) ayırıcı tanıda yer alır (57).

Nistagmus en sık görülen göz hareket bozukluğudur. En sık bakışla uyarılan horizontal jerk nistagmusu saptanır. Görsel ve serebellar bozukluğu olan MS hastalarında pandüler nistagmus görülebilir (58).

b) Duyusal Semptomlar

Duyusal semptomlar spinotalamik, posterior kolon ve arka kök giriş lezyonlarını yansıtabilir. MS hem pozitif (hiperaljesi, allodini) hem de negatif semptomlarla (hipoestezi) presente olabilir. Duyusal bozukluklar haftalar aylar sürebilir (59).

MS hastalarında karakteristik duysal semptomlardan birisi de “kullanışsız el” sendromudur. Bu sendromda, hastalarda üst ekstremitede seçici olarak proprioseptif duyu kaybı vardır ama dokunma duysusu, motor ve serebellar muayene normaldir. Genellikle spontan olarak iyileşir. Muayenede pseudoateatoz saptanabilir. Hasta gözleri kapalı ellerini gerek öne uzatmış pozisyonda tutamaz (59).

Hastaların bir kısmında başın fleksiyona doğru getirilmesiyle Lhermitte belirtisi gözlenir. Lhermitte belirtisi ilk kez 1924 yılında Lhermitte tarafından tanımlanmıştır. MS hastalarının boyunlarını öne eğmesi ile ortaya çıkan hızlı ve kısa elektriklenme hissidir. Hastaların 1/3'ünde görülür. Bu bulgular servikal posterior kolonda demyelinizan plağın aksonu kompresione etmesine bağlıdır. Diğer servikal patolojilerde de görüldüğünden patognomik değildir (60).

Trigeminal nevralji MS hastalarında rölatif olarak nadir olsa da bilateral beşinci kranial sinir hasarı MS için patognomik kabul edilmektedir. Demyelizan plağın beyin sapındaki nükleusa ya da sinirin liflerine yaptığı bası ile açıklanabilir (59).

c) Motor Semptomlar

MS'de kortikospinal yol disfonksiyonu sıklıktır. Tutulan anatomik sahaya göre klinik ortaya çıkar (52). MS bir SSS hastalığı olması nedeniyle birinci motor nöron hasarı beklenir. Hastalığın ilk dönemlerinde spastisite gözlenmeyebilir. Ancak ilerleyen dönemlerde beklenen bir bulgudur. Kas atrofisi de MS de beklenen bir bulgu değildir. Ancak yatağa bağımlı ileri dönem hastalarda kullanmamaya bağılı görülebilir (51). Spastisite hastanın yaşam kalitesini ve günlük yaşam aktivitesini doğrudan etkileyen bir antitedir. Mutlaka tedavi edilmelidir.

d) Dengesizlik

Dengesizlik ve yürüme bozuklukları MS hastalarının en çok yakındıkları semptomlardan biridir. Dengesizlik serebellar tutulumla ilişkili olabileceği gibi, arka kord tutulumu ile de ilişkili olabilir.

Serebellum ya da yollarının tutulumu ile tremor, dismetri, disdiadikokinezi, ataksi, nistagmus, dizartri ve titubasyon ortaya çıkabilir (61).

e) Yorgunluk

Yorgunluk MS hastalarında %84 gibi oldukça önemli bir oranda görülmektedir. Yorgunluk sıcakta artabilir. Sıcakla ortaya çıkan demiyelinize aksonda impuls iletimini bozması sonucu ortaya çıkar. Yine vücut ısısının artması ile görme bulanıklığı ile ortaya çıkan "uthoff fenomeni" de benzer mekanizma ile ortaya çıkmaktadır (62).

f) Kognitif Bozukluklar

MS hastalarının yaklaşık %60'ında değişik düzeylerde kognitif bozulmalar görülür. Bu bozukluklar hastalığın erken döneminde görülebileceği gibi, bedensel sakatlığı ağır derecede olan hastalarda geç dönemlerde bile görülmeyebilir. Kognitif bozukluk klinisyenlerin dikkatle

incelemesi gereken ve bu açıdan dikkatli olması gereken bir semptomdur. Hastalığın erken dönemlerinde dikkatle sorgulanmazsa gözden kaçabilir (52).

g) Depresyon

MS hastalarında depresyon sıklığı 2-3 kat fazladır ve yaşam boyu prevalansı %50 civarındadır. Suisid oranı 7 kat artmıştır. Ataklar sırasında artan sitokinlerden olan TNF-alfa , IFN-gama ve interlökin 10 seviyeleri ile depresyon güçlü biçimde bağlantılıdır. Bunun muhtemel nedeni IFN-gamanın serotonini düşürerek serotonin taşıyıcısı indolamin 2-3 dioksijenaz seviyelerini artırmasıdır (63,64).

h) Mesane, Bağırsak ve Cinsel bozukluklar

Miksiyon bozukluğu MS hastalarında yetişememe şeklinde idrar kaçırma, sık idrar yapma, damlama şeklinde idrar yapma şeklinde olabilir. Detrüssör - eksternal sfinkter dissinerjisi görüldüğü zaman idrar retansiyonu ortaya çıkar. Bu durum üriner enfeksiyon riskini artırır. Mesane kontrolünün anatomisine baktığımızda kortekste (frontal) inhibitör bölgeler, ponsun tegmentumunda (periaquaduktal gri alan) kontrol bölgesi, medulla spinalisin S2-S4 seviyesinde (Onuff Nükleusu) parasempatik bölgeler rol alır. Kortikal tutulumda spastik mesane, beyin sapı tutulumunda detrüssör - sfinkter dissinerjisi, sakral tutulumda ise hipoaktif mesane gelişir. MS' de daha çok beklenen durum anatomik tutulum gereği detrüssör - sfinkter dissinerjisi ve spastik mesanedir (65).

Konstipasyon da otonom disfonksiyon, immobilite, poliüriye sekonder dehidratasyona bağlı gelişebilir (66).

Seksüel bozukluklar da MS hastalarında sık karşımıza çıkan yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir durumdur. Kadınlarda libido azalması, kuruluk; erkeklerde libido azalması ve erektil disfonksiyon önemli bir problemdir (67).

I) Diğer Semptomlar

Uyku bozukluğu MS hastalarında normal popülasyona göre 3 kat fazladır (68).

Baş ağrısı da normal popülasyondan siktir. İnterferonların da baş ağrısı yaptığı unutulmamalıdır (69).

Epileptik nöbetler MS hastalarında 2 kat siktir. Kortikal, subkortikal bölgelerdeki lezyonlar sebep olabileceği gibi demiyelinize sinirde bozulan sodyum kanallarının da nöbeti tetiklediği

ortaya atılmıştır. İnterferonların da nöbet eşiğini düşürdüğü hipotezi olsa da MS hastalarında yapılan çalışmalarda nöbet ile ilişkisiz bulunmuştur (70,71).

2.1.7 Tanı

1965 yılından bu yana Schumacher, Poser ve Mc Donald tarafından tanı kriterleri geliştirilmiş, belli dönemlerde revize edilmiş, MS tanısı standardize edilmeye çalışılmıştır. Günümüzde en güncel tanı kriterleri olan Mc Donald 2010 tanı kriterleri tablo 3 ve tablo 4’ de gösterilmiştir (53).

Tablo 3: Mc Donald 2010 RRMS gözden geçirilmiş tanı kriterleri

KLİNİK ATAK	OBJEKTİF KLİNİK KANIT	MS İÇİN GEREKEN EK KANIT
≥2	≥2	Ek bulguya gerek yok
≥2	1	Mekanda yayılım veya ikinci klinik atak
1	≥2	Zamanda yayılım veya ikinci klinik atak
1	1	Zamanda ve mekanda yayılımın MRG ile gösterilmesi veya ikinci klinik atak

MRG’de mekanda yayılım ölçütleri 2010:

4 bölgenin en az 2’sinde ≥ 1 T2 lezyonunun gösterilmesi

- Periventriküler
- Jukstakortikal
- İnfraentoriyal
- Spinal

Eğer hasta beyin sapı veya spinal sendromla başvurursa semptomatik bölgedeki bütün lezyonlar lezyon sayımına katılmazlar ve kriterlere dahil edilmezler

MRG'de zamanda yayılım ölçütleri 2010:

- İlk MRG'nin ne zaman çekildiğine bakılmaksızın takip MRG'de yeni T2 ve/veya Gd tutan lezyon veya lezyonların saptanması ya da
- Herhangi bir zamanda çekilen MRG'de kontrast tutan ve tutmayan lezyonların birlikte gösterilmesi

Tablo 4: Mc Donald 2010 PPMS için gözden geçirilmiş tanı kriterleri

Başlangıçtan itibaren MS i düşündüren bulgular ve en az bir yıldır progresif seyir	Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı
	<ol style="list-style-type: none">1. MRG ile SSS de üç bölgenin (periventriküler, jukstakortikal, infratentoriyal) en az 1 inde T2 lezyonu2. Spinal kord MRG de en az 2 sinde fokal T2 lezyon3. Pozitif BOS

2.2 YUTMA BOZUKLUĞU

2.2.1 Yutmanın Nörofizyolojisi

Erişkin bir insan, günde istirahatte saatte yaklaşık 585 kez ve yemek yeme esnasında saatte 300 kez yutma gerçekleştirir. Uyku esnasında tükürük salgınımı azalmasına bağlı 20 dakikada bir yutmaya düşer, hatta bir saatten fazla aralıklarla yutma gerçekleşir. Uykudaki yutmaların %33'ü REM döneminde veya aktif desenkronize dönemde ortaya çıkar. Yutmaların %60'ı da uyku dönemleri arasında geçişte vücut hareketleri esnasında ortaya çıkar (72,73).

Yutma kompleks bir sensorimotor olaydır. İstemli ve istemsiz fazları vardır. Santral sinir sisteminde korteksten beyin sapına uzanan, periferik sinir, nöromuskuler bileşke ve kasın sırasıyla ve koordineli bir şekilde işleme katılması nedeniyle burada ortaya çıkabilecek herhangi bir patoloji yutma bozukluğu ortaya çıkarabilir (7).

Yutma üç faza ayrılır. İstemli kontrolün olduğu oral faz, yutma refleksi şeklindeki faringeal faz ve istemsiz otonom olarak kontrol edilen özefagial faz (74).

Orofaringiyal yutma süresi kısadır ve 0.6-1 sn arasında değişmektedir (6). Orofaringiyal yutmanın kompleks yapıya olması ve kısa sürmesine karşın özofagiyal faz basit ve uzundur. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda özofagiyal fazın 10 sn'yi aşabileceği gösterilmiştir (6,7).

Yutma fetal hayatta başlar. Bu dönemde, kortikal ve subkortikal yapılar gelişmediğinden, fetal yutmalar kortikal ve subkortikal yapılardan bağımsız olarak, beyin sapı yutma merkeziyle oluşur. Fetal yutmalar, günde 2-7 kez ortaya çıkar ve 1-9 dakika kadar sürer ve bu yolla amniotik sıvının yüzde ellisi yutulur ve boşaltılır. Post natal evrede ise, faringeal ve laringeal birçok morfolojik adaptasyon ortaya çıkmaktadır (75).

a) Yutmanın Oral Fazı

Yutmanın başlangıç dönemi olup temel olarak istemli bir eylemdir. Açlık, motivasyon, tat, çevresel etmenler, sosyal çevre ve bilinçlilik durumundan etkilendiğinden oldukça değişkenlik göstermektedir (7).

Oral dönemde besinin, dudak, dil, çene, yumuşak damak, bukkal kaslar ve çiğneme kasları ile manipülasyonu ve hazırlığı yapılır (76). Hazırlık dönemi dışında, bu dönemin birincil işlevi dil hareketiyle, lokmayı sert damak ve dilin arka kısmına doğru itererek ağız boşluğunun arkasına göndermektir. Ağız tabanında yer alan suprahiyoid kaslar, özellikle katı gıdaların yutulması esnasında dili kaldırmada önem taşımaktadır. Bu aşamada, dudak ve yanak kaslarının (örneğin orbicularis oris ve buccinator kas gibi) kontraksiyonu, katı ya da sıvı gıdaların oral kaviteye kaçışını önlemede çok önemlidir. Bu aşama, yutmanın faringiyal fazının tetiklenmesiyle sonlanır. Yutmanın faringiyal fazının nasıl tetiklendiği ise net olarak bilinmemektedir (7).

Yutmanın başlamasında afferent uyarıların, trigeminal sinirin maksiller dalı, glossofaringiyal sinir, vagal sinirin özellikle superior laringeal dalından gelen afferent lifler tarafından oluşturulduğu kabul edilmektedir (77,78). Bu sinir lifleri, dilin arka kısmı, epiglottis, ağız arka kısmı ve farinks arka duvarını innerve etmektedir. Taktil, kimyasal ve elektriksel uyarıların hayvan deneyi çalışmalarında yutmaya tetiklediği gösterilmiştir (78,79). Yutmanın başlamasını ve devam etmesini sağlayan tüm afferent lifler beyin sapı düzeyinde birleşerek nukleus tractus solitarius (NTS) düzeyinde sonlanırlar. Bu nedenle NTS burada ana afferent yapıyı oluşturmaktadır (6,7,78). NTS; orofaringiyal ve laringiyal bölgelerden sadece duysal girdiyi almaz, aynı zamanda NTS'nin benzer bölgelerine korteksten inen bilgi gelir. Yutmanın başlaması ve ilerlemesini sağlayan sensörial uyarılar, ilgili korteks bölgelerine iletilir. Tekrarlayan yutmalarda, kortikal bölgelerden gelen yutma ile ilgili sinyallerin yutma tetiklemesi için gereken eşik değeri düşürdüğü tahmin edilmektedir (7,78-80). Bu bilgiler

hayvan deneyleri ile yapılan çalışmaların ışığında elde edilmiştir. Her ne kadar, yutmanın başlaması ve tetiklenmesi insanda daha kompleks olsa da, beyin sapı üzerinde daha fazla bölgeye bağlıdır. Ancak içilen maddeye, yutmanın tek ya da devamlı oluşuna ve istemli ya da refleks olarak uyarılmış olmasına bağlı olabilir (9).

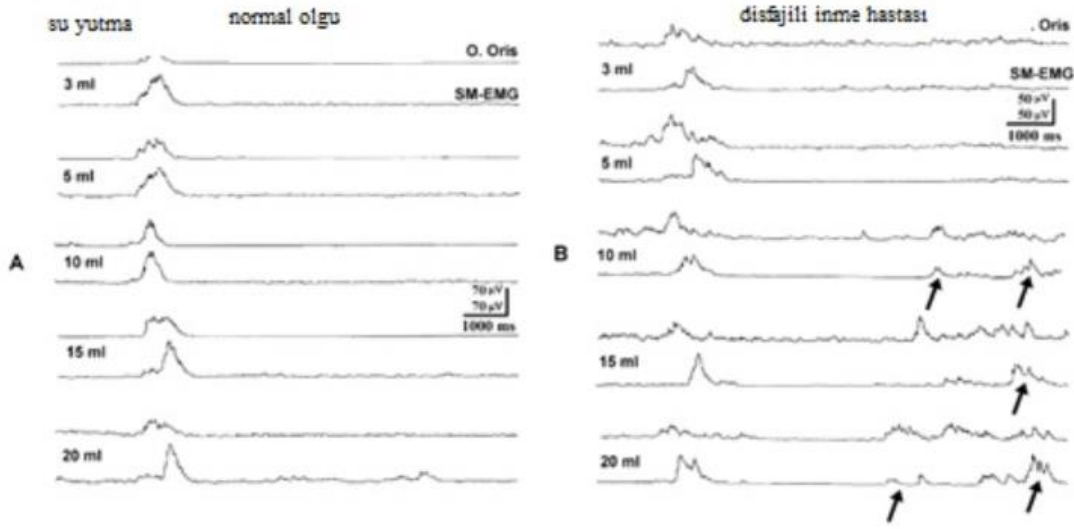
İstemli yutmanın tetiklenerek başlatılması, ağız içindeki katı ya da sıvı maddenin miktarı, dil kaslarına giden kortikobulber yollar ve ağız tabanındaki submental ve subhyoid kaslar gibi bazı faktörlerce düzenlenmektedir. Spontan yutmanın tetiklenmesi muhtemelen kortikal uyarı gerektirmemektedir, fakat korteks ve subkortikal alanlar arasında bir iletişim söz konusudur ki bu da öğün aralarında ve non-REM uyku süresinde; ağız içinde biriken tükürük miktarına bağlı olabilir (74,81). Ağız boşluğu, dil ve farinkteki mekanoreseptörler, kemoreseptörler ve termoreseptörlerin gelen gıdanın tanınması açısından gerekli bilgiyi sağladığına dair şüphe yoktur. Orofaringiyal alanda özellikle tonsiller bölge, dilin tabanı ve orofaringiyal mukozadan gelen sensöriyel uyarıların, yutmanın tetiklenmesinde önem taşıdığı ileri sürülmektedir(74,78,82,82–84).

İnsanlarda sıvı ve katı gıdalarla beslenme ile ilgili yapılmış pek çok çalışmada, verilen suyun piriform sinüsler ve aryeepiglottik alana ulaşmadan yutmanın uyarılmadığı bildirilmiştir (64). Bir yutma her ne kadar alınan besin epiglottisin üst 1/3 kısmına ulaştığında başlamış olsa da, asıl olarak farinkste vallekül ve piriform sinüslerde sınırlandırılmaktadır (76,86).

İnsanlarda, normalde dilin arka yüzeyinde hazırlanmış olan gıdanın hızla valleküllere ulaşmasıyla yutmanın başladığı açıktır (87). İnsanda faringiyal refleks yutma oluşabilmesi için arka farinks ve larinks çevresi mukozanın sağlam olması gerekmektedir. Bu şekilde, ağız boşluğundan arka farinkse çeşitli şekil ve volümlerde besinin iletilmesi ve yutmanın başlatılması mümkün olabilir (82,85,87).

Tükürük salgısı gibi 1-2 ml'lik küçük volümlerde, oral bir hazırlık aşamasına gerek olmaz ve oral ve faringiyal fazlar bir biri ardınca devam ederler. Ancak büyük miktarlarda besin alındığında, oral ve faringiyal faz birbiri içine geçebilir ve eş zamanlı olarak görülebilirler (7,88). Alınan miktarın büyüklüğü orofaringiyal yutmadaki olayların sırasını etkilemez ancak, yutmanın her bir bölümünün zamanlamasını değiştirebilir (89). Alınan miktar 1-20 ml'ye kadar artarsa, faringiyal geçiş zamanı da uzar ve bu da laringeal kapanma ve tekrar açılmayı da etkiler (7,88,89). 20 ml'den sonraki su volümlerinde, normal insanlarda sıvı ikiye ya da daha fazla parçaya bölünerek yutulmaya eğilimlidir (90). Buna "piecemeal deglutition"(parçalayarak

yutma) denir. Nörojenik disfajisi olan hastalar 20 ml'nin altındaki volümlerde aldıkları suyu, ikiye ya da daha fazla parçaya bölerek yutmayı gerçekleştirebilirler (90,91) (Şekil 1).



Şekil 1: Orbicularis oris (O. Oris) ve submental kas elektromiyografisinde (SM-EMG), 3 ml'den 20 ml'ye kadar içilen su volümlerinde, normal kontrol olgusunda (A) tüm volümlerde yutma tek seferde gerçekleşirken, stroke hastasında (B) 10-20 ml volümlerde alınan su birkaç parçaya bölünerek yutulduğu görülmektedir (Literatür 7'den alınmıştır).

b) Yutmanın Faringiyal Fazı

Oral kavite ve farinks anatomik olarak ayrılmış olsa da, fonksiyonel olarak baş ve boyun içinde birbirlerine entegre olarak çalışırlar. Bu iki bölge, çiğneme, yutma, konuşma ve solunum gibi kompleks motor aktivitelerin gerçekleşmesini sağlarlar (7).

Yutma açısından incelendiğinde, oral ve faringiyal fazlar birbirleriyle oldukça yakın ilişkilidir ve aralarındaki zamanı kestirmek oldukça zordur. Bu nedenle, aralarındaki ilişkiyi anlatmak amacıyla "orofarinks" ve "orofaringiyal yutma" terimleri sıklıkla kullanılır. Lokma oral kaviteden farinkse geldiğinde yutma refleksi tetiklenir ve sonraki olaylar hızlı ve ardı ardına gerçekleşir. Yutma tetiklendikten sonra faringiyal dönemin tüm olayları özefagiyal döneme kadar istem dışı gerçekleşir ve özofagiyal döneme kadar tüm olaylar santral patern jeneratör (CPG) kontrolü altındadır. Olaylar şu sırayla gerçekleşir:

1. Yutma sırasında havayolunun korunması oldukça önemlidir ve nazal, trakeal ve laringiyal yollar korunmalıdır. Bu durum velofaringiyal istmusun kapanması, larinksin yukarı çekilmesi ve yumuşak damağın yukarı-geri hareketi ile gerçekleşir ve böylece nazofarinks kapatılır. Submental ve suprahiyoid kasların kasılarak hiyoid kemiği ve böylelikle larinks

yukarı çekerek, larinksin yükselmesi ve havayolunu kapatması bu koruma mekanizmasında en önemli adımdır. Yutma eylemi geç inspiyum ve ekspiyum arasında gerçekleştiğinden dolayı faringiyal fazda her zaman apne periyodu vardır (7).

2. Dil, lokmayı farinkse ve sonra özefagusa doğru iter. Ardından farinksi saran faringiyal konstiktör kaslarda ardışık peristaltik kasılmalar olur ve kalan artıklar özefagusa iletilir. Lokmanın farinkse iletilmesindeki en önemli adım dilin geriye doğru hareketidir (7,89).

3. İstirahatte tamamen kapalı olan ÜÖS, farinks ile özefagus arasında yer almaktadır. Alınan lokma kitlesinin bu seviyeye gelmesi ile sfinkter gevşer ve açılır ve böylelikle gıda materyali özefagusa geçer. Sonrasında sfinkter yeniden kapanır. Bu sfinkter tonik kasılan çizgili yapıda olan krikofaringeal kastan oluşmaktadır. Yutma sırasında gevşemesiyle birlikte sfinkter açılır. Lokma geçtikten sonra suprahioyoid ve submental kas grubu tarafından yukarı çekilir ve sfinkter kapanır. Krikofaringeal kasın gevşemesi ve ÜÖS'nin açılmasının, bulber düzeyde CPG'den kaynaklanan nöral inhibisyona bağlı krikofaringiyal kasın tonik aktivitesinin kesilmesi ve bu mekanizma ile suprahioyoid kasların traksiyonu sonrası larinksin anteriora yer değiştirmesi sonucu olduğuna dair farklı fizyolojik görüşler mevcuttur (7).

Larinksin yer değiştirme zamanı ile ÜÖS açılma zamanı arasında korelasyon saptanmış olması biyomekanik nedenlerden çok nöral kontrolün daha kuvvetli olduğunu düşündürmektedir. Yutmanın faringiyal döneminin tamamlanmasıyla ÜÖS bir sonraki yutmaya dek kapalı kalır ve faringiyal dönemin sonlanması ile orofarinks tekrar solunum ve fonasyon görevlerine açık hale gelir (7).

c) Yutmanın Özefagiyal Fazı

Özefagiyal faz, temelde otonom sinir sisteminin kontrolü altındadır ve istem dışı çalışır. Yutmanın en yavaş fazını oluşturur (7).

2.2.2 Beyin Sapı Ve Yutma

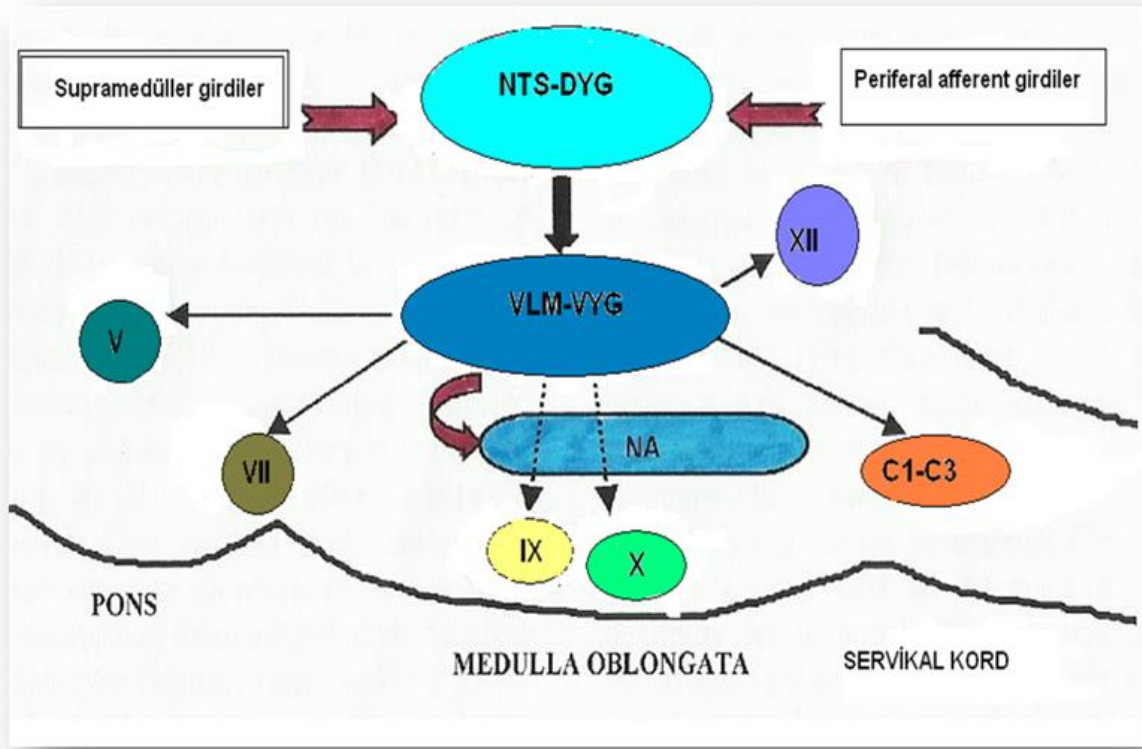
Yutma ile ilgili bilgilerimiz şimdiye kadarki deneysel çalışmalara dayanmakla birlikte, beyin sapı ve yutma ile ilgili pek çok bilgi hayvan deneylerinden elde edilebilmiştir. Kas kontraksiyonu ve inhibisyonu ile ilgili bahsedilen olaylar, beyin sapında başlıca üç düzeyde incelenebilir (92):

1. Periferik ve santral yutma afferent liflerinin sonlanma bölgelerine ulaşan afferent ve/veya inen seviye

2. Yutma kaslarına innervasyon sağlayan kranial motor çekirdeklerin motor nöron havuzundan oluşan efferent seviye:

3. Afferent-efferent seviyelerle bağlantılı olan premotor nöronların internöral ağı.

Premotor nöronlar ya da internöronlar yutmanın motor sekansını başlatır ya da organize eder ve CPG olarak bilinir (6). Yutmanın premotor nöronları bulbusta NTS ve onun civarındaki retiküler ağ ile nukleus ambiguus (NA) civarı ve hemen yukarısındaki ventrolateral medulla oblongata içinde yer alırlar (6). Bu şekilde yutmanın bu 2 grup premotor nöronları deneysel olarak NTS'nin içi ve civarında bulunan dorsal yutma grubunu (DYG) ve NA civarındaki ventral yutma grubunu (VYG) yaparlar. NTS'yi içine alan DYG nöronları sayesinde, NA civarındaki VYG nöronları aktive edilir (6). VYG de yutmadaki bütün motor nöron havuzlarını sıralı olarak aktive ederler. Bunlara 5-7-9-10 ve 12.nci kranial sinir motor nöron havuzları dahildir (6,93). DYG içindeki premotor nöronlar, yutmanın tetiklenmesi, ardışık veya ritmik yutma paterninin şekillenmesi ve zamanlamasını sağlarlar. VYG içindeki premotor nöronlar ise DYG tarafından sağlanan bu nöral paterni birden çok motor nöron havuzuna sıralı olarak dağıtırlar. Dorsal gruptakilere “generator” nöronlar, ventral gruptakilere ise “switching = çeviren” nöronlar adı verilir (6). Bu premotor nöronlar, motor nöron havuzlarını, iki yanlı bağlantıları nedeni ile bilateral olarak aktive ederler. Her iki yanda bulunan yutma premotor nöronları yutma örneklerini birbirlerine transfer ederler. Yutmanın motor sekansı temel olarak ipsilateral hemi-CPG tarafından gerçekleştirilir ve kontralateral CPG'ye bilgi gönderilir. Yutma senkronizasyonunda NTS nöronları hayati önem taşımaktadır (Şekil 2) (7).



Şekil 2: Yutmanın santral patern jeneratörlerinin (CPG) şematik gösterimi (Literatür 7'den alınmıştır)

Medullanın her iki tarafında yer alan yutma merkezleri ve bağlantıları, Wallenberg Sendromunda (lateral medüller infarkt) görülen disfajiye anlamak bakımından önemlidir. Lateral medüller infarkt öncelikli olarak NTS' yi ve unilateral medulla oblongatadaki yakınlıkları nedeniyle NA'yı etkilemektedir. MRG' nin yaygın kullanımı sayesinde, disfaji ve aspirasyonla sonuçlanan lateral medüller infarktta, medullanın özellikle rostral ve dorsolateral bölümlerinin etkilendiği gösterilmiştir (94). Medullanın arka dörtte üçlük kısmından geçen bir transvers kesitinde, posterior inferior serebellar arter oklüzyonu durumunda NTS ve NA' nın eşit olarak etkilendiği rahatça görülebilir (7,94).

Beyin sapı ve yutma ilişkisi incelenirken bilim insanları, esneme ve yutmanın anatomik lokalizasyonlarının benzerliğine dikkat çekmişlerdir. Esnemenin de yutma gibi CPG tarafından kontrol edilebileceği öne sürülmüştür (95,96)

Esneme istemsiz, steriotipik insanlarda ve omurgalılarda sık görülen bir davranıştır. Fetal dönemlerden bu yana izlenmektedir (97)

Esnemeye orofarinks ve solunum penceresinden baktığımızda; Barbizet tarafından 3 faz tanımlanmıştır. İlk faz, radyolojik metodlarla gösterilebilen farinksin dilate olduğu, larinks

toraks ve diyaframın aşağı itildiği, ağzın yavaş ve progresif bir şekilde açıldığı aşamadır. Esnemenin ikinci fazı, ağız açıklığının zirve yaptığı, faringeal ve torasik dilatasyonun olduğu aşamadır. Fasial modifikasyon ilk fazın sonunda bitmiş olur. Ağız açılması ile dil dilatörlerinin kasılması ve göz kapaklarında tam ya da tama yakın kapanma meydana gelir. Bu fazda parsiyel ya da jeneralize bir gerginlik gövde ve boyun kaslarında kontraksiyona ve hiperekstansiyona neden olabilir. Üçüncü faz pasiftir. İnspiryumun aniden durması ve yavaşça sonlanmasıdır. Farinks normal boyutuna geri döner, ağız spontan olarak kapanır ve yüz eski görünümüne kavuşur (98). Tüm bu 5-7 saniye boyunca pontobulber ve üst spinal korddan beyin sapına duyuşsal bir uyarının oluştuğu sanılmaktadır (97,98). Ayrıca, esneme ile tükürük salgılanmasında artış olduğu raporlanmıştır (99). Barbizet tarafından esneme 4-7 saniye olarak raporlanmışken (98) Askenazy tarafından bu süre 5-10 saniye şeklinde raporlanmıştır (97,100). Böylelikle esnemenin fizyolojik doğası gereği esneme esnasında tükürük salınımı artar ve bu durum spontan yutmayı tetikler ve esneme ve yutma üstüste binebilir. Esneme ve spontan yutmanın nöroanatomik yolları –larinks ve orofarinks de dahil olmak üzere- arasındaki benzerlik yutma ve esnemenin ilişkisinin anlaşılmasına kolaylık sağlamıştır. Olasılıkla aynı ponto-bulber ve üst servikal afferentler her iki aktiviteyi de kapsar. Yutma uykunun non REM1 ve non REM 2 safhalarında meydana gelir (101,102). Aynı şekilde esneme de aynı safhalarda karşımıza çıkar. Yani esneme de yutma gibi, beyin sapında CPG tarafından kontrol ediliyor olabilir (97,96,103). Bu nedenle spontan yutma ve esneme arasında ciddi bir ilişki vardır (102).

2.2.3 Serebral Korteks Ve Yutma

Normal insan fetusunun 12.ci gestasyonel haftadan itibaren yutabildiği gösterilmiştir. Bu durum kortikal yapılar henüz gelişmeden önce, sadece beyin sapı yolu ile yutmanın yapılabildiğini göstermektedir. Ancak yutmanın sosyal bir fenomen haline gelmesi ve zevkle bağlantı kazanması da göz önüne alınırsa, yutmada serebral korteksin rol aldığı göz ardı edilemez. Serebrovasküler hastalıklarda disfaji sıklıkla meydana gelmektedir. Bu da serebral korteksin yutma olayına katıldığına dair çok önemli bir kanıttır. Bir inmeyi izleyen günlerde bilinçli hastalarda disfaji görülme oranının % 30-50 arasında değiştiği bildirilmiştir. Serebral kortekse ait bir doku harabiyeti beyin sapındaki CPG üzerinde önemli etkiler meydana getirebilmektedir (7).

Fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmalarda yutmanın kortekste bilateral ve multifokal temsil edildiği gösterilmiştir. Bu bölgeler sensorimotor korteks, anterior singulat alan, insula, operküler korteks, paryetooksipital ve temporal korteks olarak bilinmektedir. Ayrıca talamus, bazal gangliyonlar ve serebellumda da aktivite kaydı gösterilmiştir. İstemli

yutma bilateral olarak temsil edilmektedir fakat sağ hemisfere lateralizasyon sola göre daha çok saptanmıştır. İstemli tükürük yutmalarda sağ elli kişilerde sağ insüler kortekse lateralizasyon saptanmıştır. Aynı zamanda spontan yutmaların primer olarak sensorimotor korteks ve pek çok farklı kortikal bölgede temsil edildiği de bazı çalışmalarda rapor edilmiştir (7).

Yutmanın kortikal temsiliyetinin bilateral ve multifokal olması başlıca iki konuyu açıklığa kavuşturmaktadır:

1- Kortikal ve subkortikal olarak çeşitli bölgelerin işe karışıyor olması serebrovasküler hastalıklarda disfajinin çok sıklıkla meydana gelmesini açıklamaktadır.

2- Sağlam kalan hemisfer bölgelerinin reorganize olması da disfajinin hızla düzelmesini açıklayabilir.

2.3 YUTMA BOZUKLUĞUNUN ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELENMESİ

Santral sinir sistemi hastalığı, periferik ve kimyasal nöropatiler, çizgili kas hastalıkları nörojenik disfajiye yol açarlar. Disfajik hastalarda lokmalar doğru şekil ve hızda özofagusa yönlendirilemez ve lokmanın yanlış yönlendirimi ile gıda parçacıkları, burun boşluğu, larinks ya da trakeaya kaçar. Disfajinin en önemli ve ciddi akut sorunu, ya hava yolunun ani tıkanması, ya da aspirasyon pnömonisidir. Daha kronik ve ciddi olan sorun ise dehidratasyon ve nutrisyonel bozukluktur. Bunların bir kısmını ve disfajiyi dikkatli bir yatak başı muayenesi ile ortaya koyabiliriz. Yatak başı testler klinisyenlerin günlük pratiklerinde sık başvurdukları yöntemlerdir. Yatak başı muayene sonrası disfajinin ağırlığını standardize etmek için klinik disfaji derecelendirme ölçütlerine ihtiyaç vardır. Ertekin ve arkadaşları disfajiyi ağırlığına göre 4 gruba ayırmıştır (104). Bu skalaya göre olgular;

Grade 1: Klinik bulgu ve yakınması olmayan,

Grade 2: Belirgin disfaji yakınması olmayan ancak sorgulama ve klinik bakıda disfaji şüphesi olan,

Grade 3: Disfaji yakınması olan ve klinik belirti ve bulgularla desteklenen ancak nazogastrik sonda gereksinimi olmayan,

Grade 4: Ağır disfajisi olan ve oral beslenemeyenler şeklinde sınıflanmıştır.

Disfajinin klinik olarak değerlendirilmesi çoğu zaman yetersizdir ve yardımcı tanı yöntemleri ile desteklenmelidir. Ancak bu iki nedenden dolayı yeterli değildir:

a) Disfaji ve sessiz aspirasyonlar klinik olarak ortaya konulamayabilir, atlamak mümkündür, çünkü klinik yaklaşım çok kesin değildir. En deneyimli klinisyenler bile yatak başı muayenesinde aspire eden hastaların %40-60'ını ayırt etmede yetersiz kalabilirler. Bu nedenle ileri testlere gereksinim vardır.

b) İleri incelemeler yutma bozukluğunun mekanizmasını anlamak bakımından önemlidir ve ona göre tedavi ve koruma önlemleri alınacaktır.

Disfajili hastayı inceleme yöntemleri (78,80,91);

1- Yatak başı muayenesi:

-Dil ve ağzın motor kontrol bakışı

-Oral/faringiyal refleksler

-Palatal refleks

-Öğürme refleksi (GAG refleksi)

-Öksürme refleksi

-Ağız içi duyu muayenesi

-Laringoskop ile larinksin muayenesi (Kulak burun boğaz uzmanı)

- Akciğerlerin klinik ve radyolojik muayenesi

- Nutrisyon ve hidrasyon muayenesi

2- Su yutma testleri

3- Videofluoroskopik, diğer radyolojik çalışmalar ve radyoizotop çalışmaları

4- Manometrik çalışmalar ve diğer faringo özefagiya motilite testleri ve endoskopi

5- Klinik nörofizyolojik çalışmalar

6- Kortikal uyurım, fonksiyonel MRG ve pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları

7-Diğer (elektroglottografi, akustik analiz)

Bu testlerden videofluoroskopik/sinefluoroskopik yöntemlerle manometrik ölçümler, disfajili bazı olgularda çok gerekli olabilirler, fakat bu yöntemler pahalıdır, çok zaman alıcıdır. Bazen nörolojik tablosu ağır disfajik hastalarda bu yöntemleri kullanmak zorlaşabilir. Bu yöntemler genellikle radyoloji, gastroenteroloji, otolarinoloji klinikleri veya özelleşmiş yutma merkezlerinde kullanılmaktadır. Ayrıca bu yöntemler son organ ile ilgili yöntemlerdir ve beyin, beyin sapı ve periferik sinir mekanizmalarına ışık tutucu değildirler (3,104). Daha ileri radyolojik, manometrik ve ileri elektrofizyolojik testlerin kullanılmasından önce basit tarama testleri geliştirilmiştir. Bunların çoğu hasta bir bardaktan su içerken klinik gözlemlere ve subjektif değerlendirmelere dayanır. Yutulan sabit su miktarının yutma zamanı veya belirli bir zaman periyodu içinde içilen su miktarı ölçülmektedir. Bir kol saati yardımıyla her bir yutmadaki laringiyal vertikal devinimler sayılabilmektedir. Bu arada oluşan öksürük ve aspirasyon belirtileri not edilmektedir. Bu su yutma testleri güvenli ve her hastaya uygulanabilir yöntemler değildirler. Ayrıca disfajinin mekanizması hakkında çok bilgi vermezler (89).

Sayılan tüm yutma değerlendirme yöntemlerinde hastaya komut verilerek yutması istenmektedir dolayısıyla bu tip yutmalar "voluntary induced swallowing" veya "istemli

yutma" mekanizmaları içine girer. Yani orofaringiyal yutmayı tümüyle serebral korteksten ve diğer subkortikal yapılardan ayırt ederek sadece beyin sapı yutma merkezi ile orofarinks arasındaki ilişkiyi incelemek imkansızdır. Bu nedenle istemli yutmanın ötesinde ayrıca istem dışı olarak spontan yutmaları da saf olarak incelemek gerekir. Disfajik hastalarda spontan yutmayı değerlendirmek için "spontan yutma hızı" kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda daha çok larinkse bir sensör yerleştirilmiş ve 24 saatlik kayıtlar alınmıştır. Hastaların dakikadaki yutma sayıları hesaplanarak hız belirlenmiştir (81).

2.3.1 Yutma kaslarında elektromiyografi (EMG)

Yutma ve nörojenik disfaji için diğer bilgiler, klinik nörofizyoloji çalışmalarından gelmektedir. Aşağıdaki elektrofizyolojik yöntemler yutmanın temel periferik işlevlerine dayandırılarak geliştirilmiştir.

1) Orofaringiyal yutmanın başlangıç ve süresi submental/suprahoid kaslar yolu ile ölçülebilir (SM-EMG). SM kasları orofaringiyal yutmayı başlatmak için birbiri ardına kontraksiyon yaparlar, SM-EMG için yüzeysel elektrodlar çene altına bilateral olarak orta hattan yapıştırılarak elde edilir. Burada başlıca milohyoid ve digastrikus anterior (mandibüler sinir) ile geniohyoid kasından (XII. kraniyal sinir) total EMG aktivitesi toplanır. Bu kaslar laringiyal kaldırıcı olarak larinksi yukarı çekerler ve yutma olayında tetikleyici rol oynarlar (76). Bu kaslar tüm orofaringiyal yutma sürecinde aktiftirler ve dolayısıyla SM-EMG süresi bize orofaringiyal yutmanın total süresini de verir (75).

2) Yutma sırasında boyundaki tiroid ve krikoid kıkırdaklarının vertikal devinimleri kolaylıkla izlenir. Eğer buraya tiroid ve krikoid kıkırdakları arasına bir piezo elektrik devinim sensörü yerleştirilirse bu sensör yutma sırasında larinksin devinimlerini monitorize eder (105). Larinksin yukarı çıkışı önce ve iniş hareketi sonra olmak üzere iki defleksiyon meydana gelir. Bu iki defleksiyonun ölçülmesi bize indirek olarak faringiyal dönemin süresini verir. Ayrıca larinksin yükselme ve inişindeki zamansal ilişkiler hakkında bilgiler yansıtır. Laringiyal sensör ile SM-EMG birlikte kaydedilirse, örneğin verilen 3 ml suyun yutulması öncesi tetiklenme süresi hakkında da fikir sahibi olunur. SM-EMG'nin başlangıç noktasından, larinksin yükselmesini gösteren ilk defleksiyona dek olan zaman aralığı kortikobulber tetiklenme süresini bize verir. Üst özefagiyal sfinkterin krikofaringiyal kası (CP) konsantrik bir iğne elektrod yardımı ile (veya tel elektrod) perkütan yolla direk olarak incelenir. Bu yolla kasın tonik aktivitesi ve yutma sırasındaki değişimi diğer fizyolojik değişkenlerle birlikte ölçülebilir (CP-EMG) (91,104).

Yutmanın uyarılması ile eylemin gerçekleştiği süre A-0 süresi olarak belirlenmiştir. A-0 zaman intervalı (yutmanın tetiklenme süresi), reflex ve spontan yutmalarda 100 milisaniyeden (ms)

daha kısa bulunmuş ve çoğu denekte 50 ms altında kalmıştır. Submental kasların aktivitesi ile ilgili “yükselme zamanı” da bu tip yutmalarda anlamlı kısalmıştır. Oysa istemli yutmalarda A-0 interval 100 msn üzerinde daha uzamış değerlerde elde edilmiştir. Dolayısıyla yutma sırasında SM-EMG, başlangıcından itibaren, larinksin refleks yükselişine dek 100 msn üzerinde bir zaman içinde aktive oluyorsa bu durum kortikobulber-piramidal yolların kontrolü altındadır. SM-EMG başlangıcı 100 msn ve altında ise ($A-0 < 100$ msn) yutma bulber yutma merkezinin kontrolündedir ve bu bir saf spontan yutmadır (105).

3) Dudaklar, dil ve faringiyal konstriktör kaslar yutmanın değişik sorunlarına göre incelenebilir. Perioral kasların oral dönemin başlangıcında sabit bir aktivitesi olduğu ortaya konabilir. Laringiyal adduktor kasların yutma sırasındaki EMG aktivitesi iğne elektrodlarla ölçülebilir ve yutma sırasında bu kasların yoğun aktivasyonu gözlenebilir. Bütün bu kaslar içinde sadece perioral kaslar, SM kasları ve masseter (MSS) kasına yüzeyel elektrodlarla yaklaşılabılır (75,91).

EMG yönteminde tercih edilen yutma kasları şunlardır (7),

- Çene kasları ve perioral kaslar
- SM ve suprahioyoid kaslar
- Dil kasları
- Laringiyal ve faringiyal kaslar
- ÜÖS krikofaringiyal kaslar

İlk iki kas grubunda EMG aktivitesi yüzeyel elektrodlarla kayıtlanabilirken diğerlerinde iğne EMG gereklidir.

Çene kasları ve perioral kaslarda EMG:

Yutmanın oral fazı istemli kontrol ve refleks komponentleri içerir. Oral fazda çene kasları (MSS, temporal ve mediyal pterigoid kaslar) çeneyi stabilize etmek için aktive olur (94). Sonuç olarak lokmanın tipi çene kaslarının rekrütmanını etkiler, lokmanın boyutu büyüdükçe EMG aktivitesi büyür.

MSS ve SM kas grubu yüzeyel olarak birlikte kaydedilebilir ve aralarındaki sekansiyel ilişki gösterilebilir. EMG’de ilk olarak MSS aktivitesi ortaya çıkar ve sonrasında SM kasların kasılması sonucu hiyoid kemikle birlikte larinksin yükselmesiyle SM kas aktivitesi gözlenir. Sonucunda lokmanın geçişi sırasında hava yolu kapatılarak korunmuş olur (75).

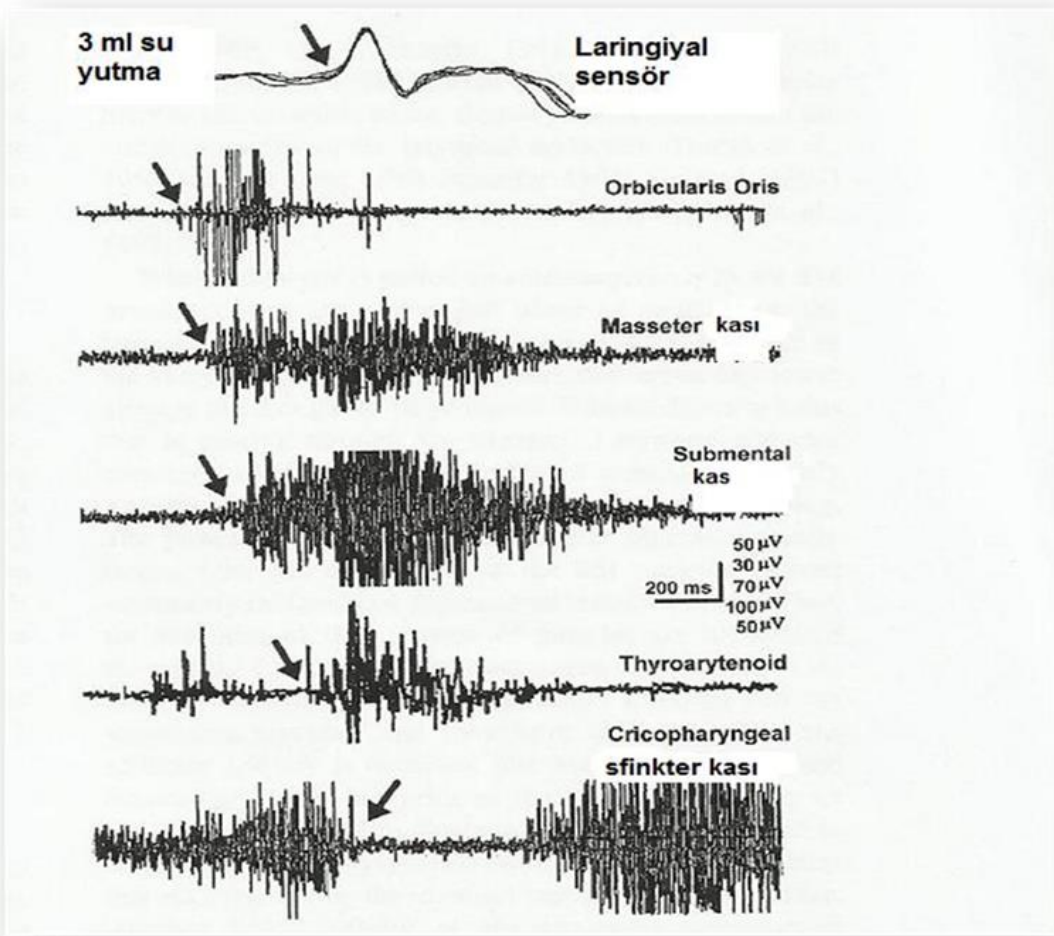
Benzer şekilde perioral yüz kasları yutmanın oral fazında dudakların açık kalmasını engellemek için ilk olarak aktive olur. Orbikularis oris ve buksinator kasları ağız sıkıca kapatarak yiyeceğin dışarı kaçmasını engeller ve yiyeceğin dişlerle temasını sağlar. Perioral kas aktivitesi faringiyal

fazdan hemen önce sona erer ancak faringiyal fazda MSS aktivitesi devam edebilir ya da kaybolup tekrar ortaya çıkabilir (7,105).

SM kaslarda EMG:

SM kas grubu (milohiyoid, geniiohiyoid ve anterior digastrik kaslar) yutmayı başlatmak için birlikte ateşlerler ve larinks yukarı çeken laringiyal elevatörler olarak fonksiyon görürler (76).

Bu sebeple SM kasların yüzey EMG aktivitesi orofaringiyal yutmanın süresi ve başlangıcı hakkında yeterli bilgi verebilir, çünkü SM kasların kasılması hiyoid kemik anterosüperior pozisyona çekilir, larinks yukarı kalkar ve faringiyal fazın diğer refleks değişikliklerini başlatır (88,105). (Şekil 3).

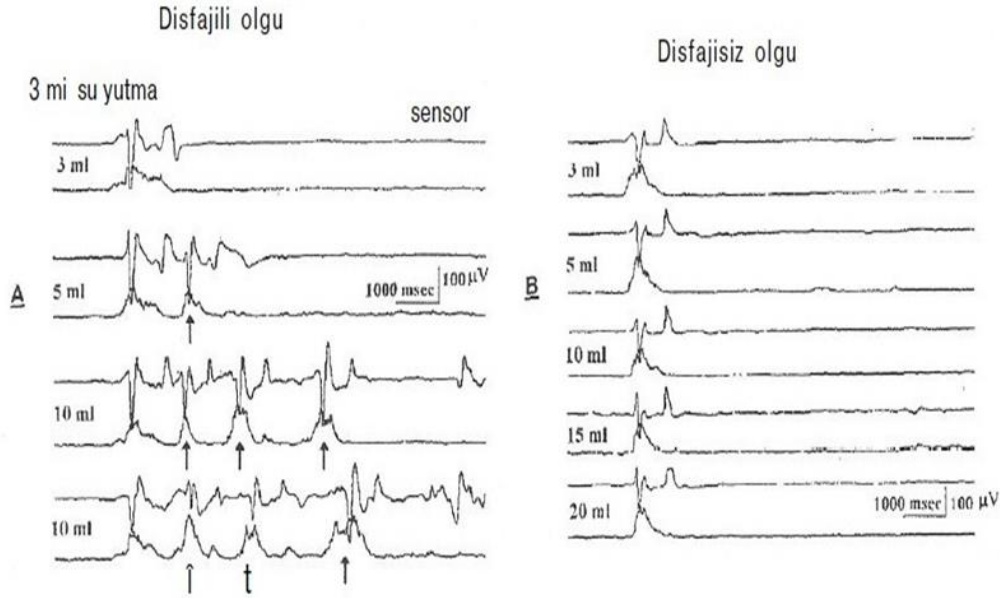


Şekil 3: Normal bir kişide 3 ml su yutma sırasında sekansiyel kas aktivasyonunu gösteren EMG kayıtlaması (Literatür 7 den alınmıştır)

2.3.2 Disfaji Limiti (DL)

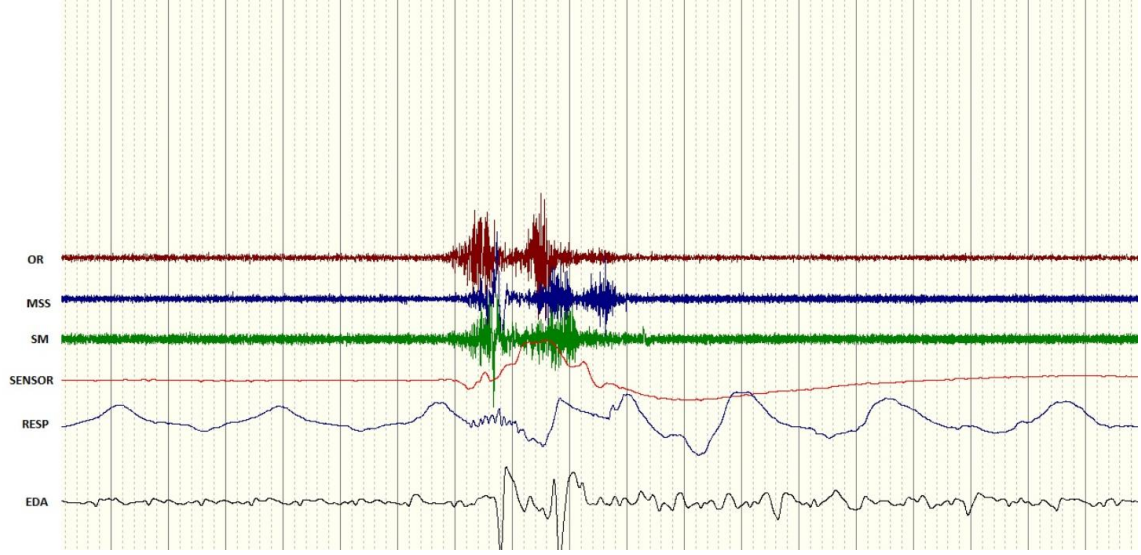
Normal bireyler 20 ml civarındaki suyu bir kerede yutarlar. Yutma bozukluğu olan hasta bunu yapamaz ve 8 saniyelik bir süre içinde 20 ml veya daha az miktardaki suyu iki veya daha fazla kerede yutma ihtiyacı duyar. Şekil 4’de görüldüğü gibi disfajili bir amiyotrofik lateral skleroz

(ALS) hastası verilen su miktarlarını 5 ml sudan itibaren çift yutmaya başlamıştır. Bu hasta için 5 ml onun disfaji limitidir. DL metodu, orofaringiyal disfajiyi objektif olarak gösteren çok duyarlı ve spesifik bir testtir. Hastanın disfajisinin şiddeti ile DL birbirine uyumlu hareket eder (89,90).

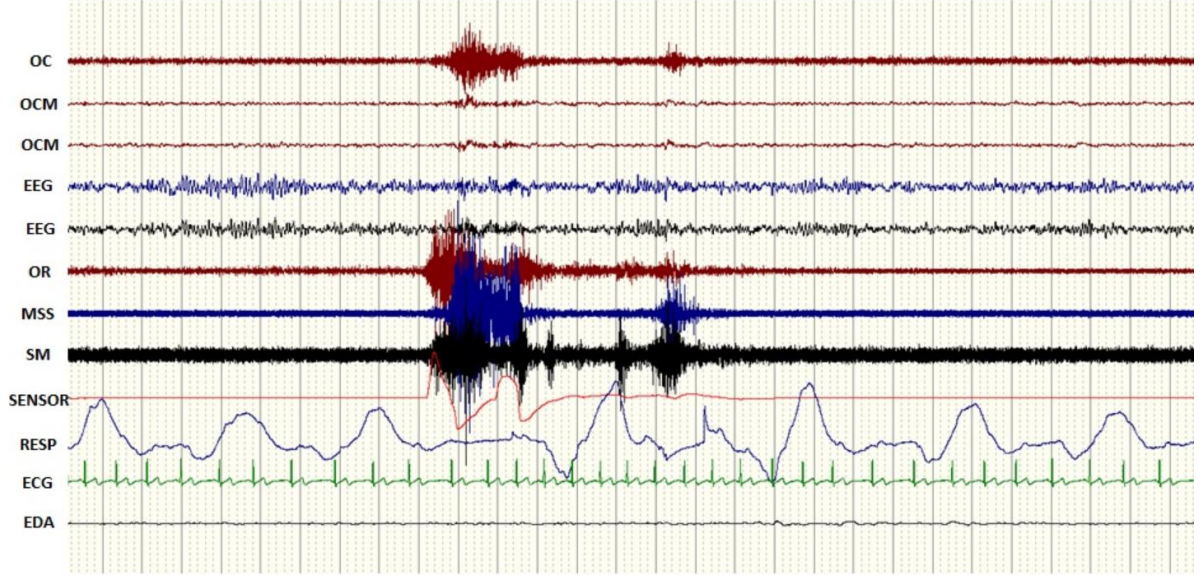


Şekil 4: 3-20 ml su yutma sırasında elde edilen laringiyal sensor ve SM-EMG traseleri görülmektedir. A) Olgu 5 ml den itibaren verilen suyu iki veya daha fazla kerede yutmaktadır (ok ile gösteriliyor). Bu olguda disfaji limiti 5 ml. B) Disfajisi olmayan olgu ise 20 ml ye kadar verilen su miktarlarını bir kerede yuttuğu görülmektedir (80).

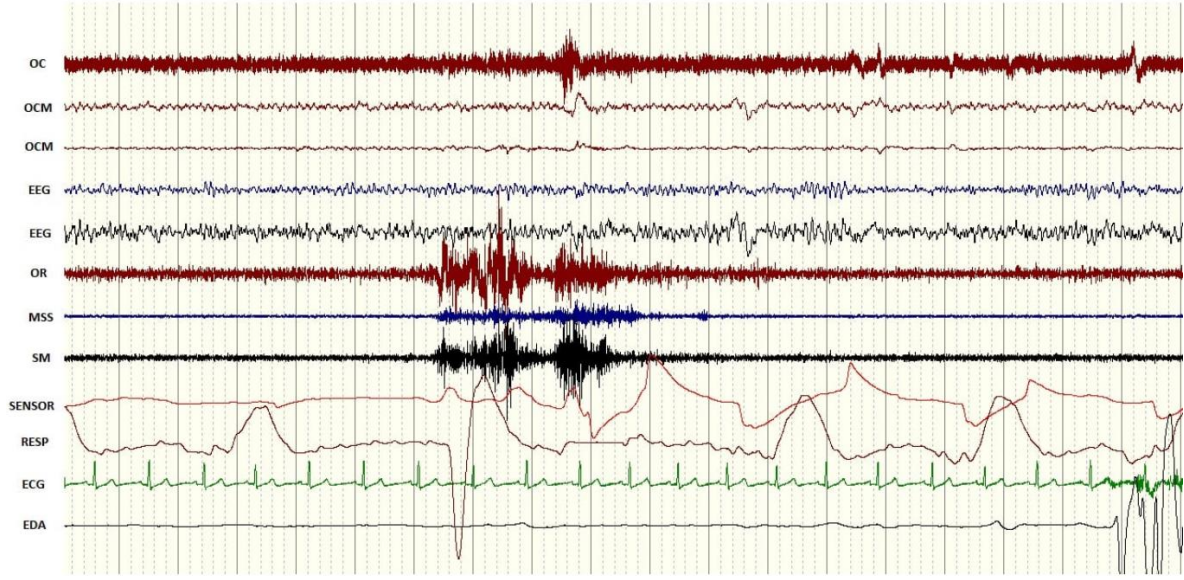
Parçalayarak yutma istemli yutmada ortaya çıkabileceği gibi spontan yutmada da ortaya çıkabilir. Bu durum 2'li ya da 3'lü yutma olarak tanımlanır ve 1-1,5 saniye intervalinde ardışık olarak 2'li ve 3'lü yutmayı ifade eder. 2'li yutma sağlıklı popülasyonda, uyku ve uyanıklıkta görülebilir. Sıklığı kişiden kişiye varyasyonel olarak değişmektedir. Ancak sağlıklı bir kişinin tüm yutmalarının 2'li ya da 3'lü olması beklenmez (88). İkili ve üçlü yutmaya örnek olarak çalışmamızdan poligrafi kesitleri aşağıda gösterilmiştir (Şekil 5, 6, 7, 8)



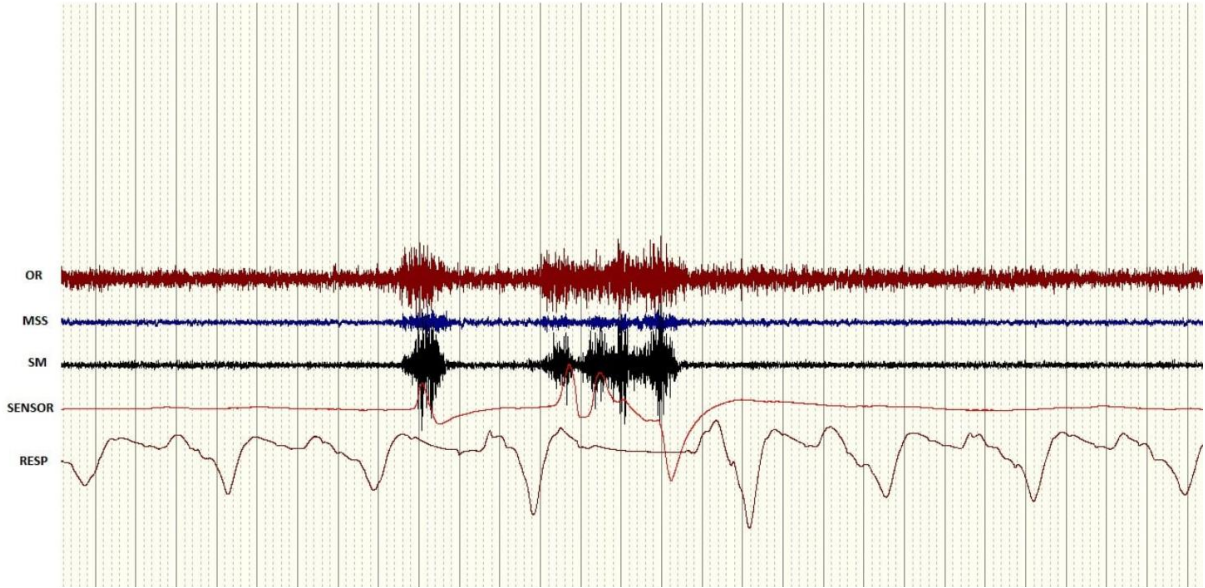
Şekil 5: Kontrol grubundaki bir katılımcıda çift yutma ve yutma ile korele sempatik deri yanıtları örneği



Şekil 6: Çift ve tek yutma örneği. Her iki yutmaya da orbicularis oculi kasının eşlik ettiği görülüyor.

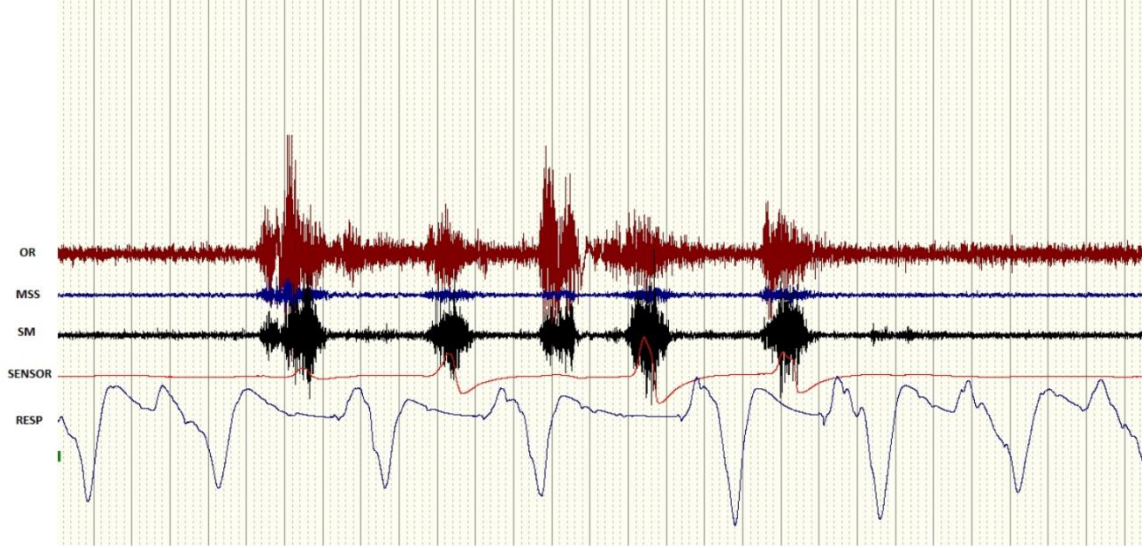


Şekil 7: Bir olgudan 2'li yutma örneği.

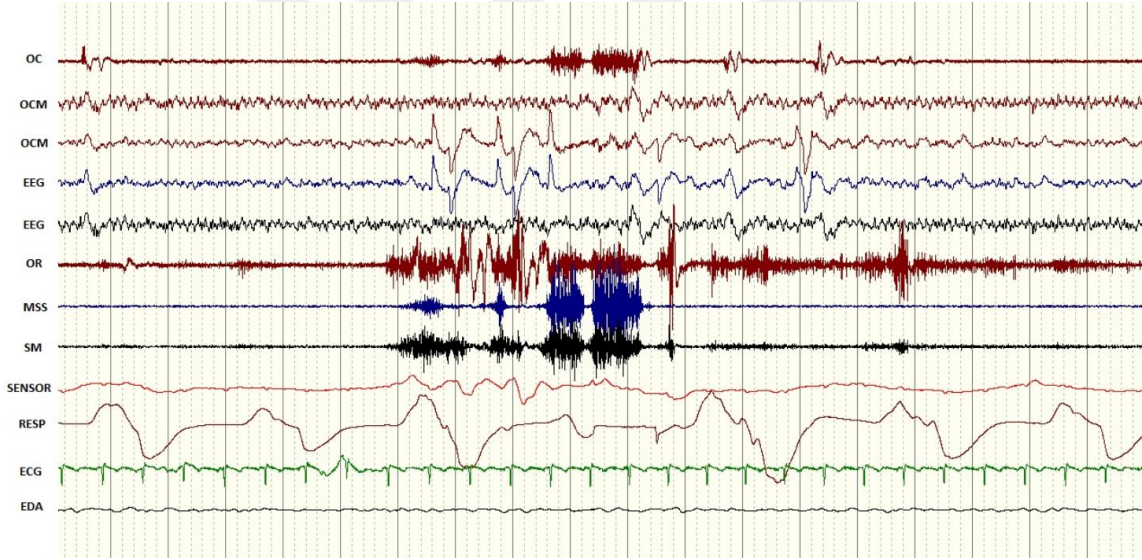


Şekil 8: Olgulardan tek ve 3'lü yutmaya bir örnek

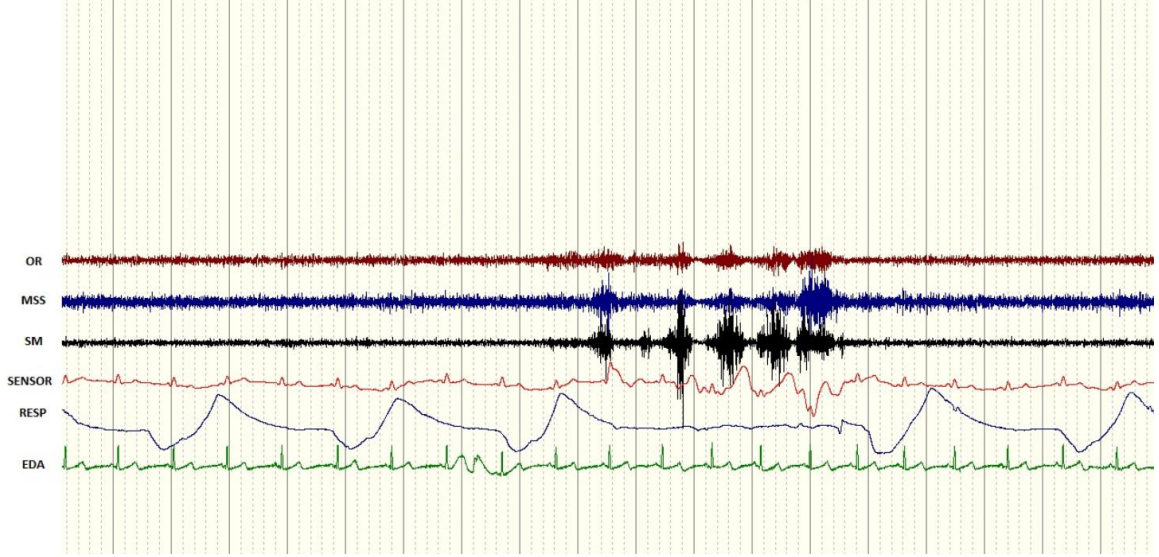
1-2 saniyelik intervallerde 3'den fazla ardışık yutma salvo tip yutma olarak tanımlanmaktadır (88). Bu durum nörodejeneratif hastalığı olan ve beyin sapı infarktı olan hastalarda izlenmekte ve patolojik yutma olarak değerlendirilmektedir (88). Salvo yutma tiplerine örnek olarak çalışmamızdan poligrafî kesitleri aşağıda gösterilmiştir (Şekil 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15).



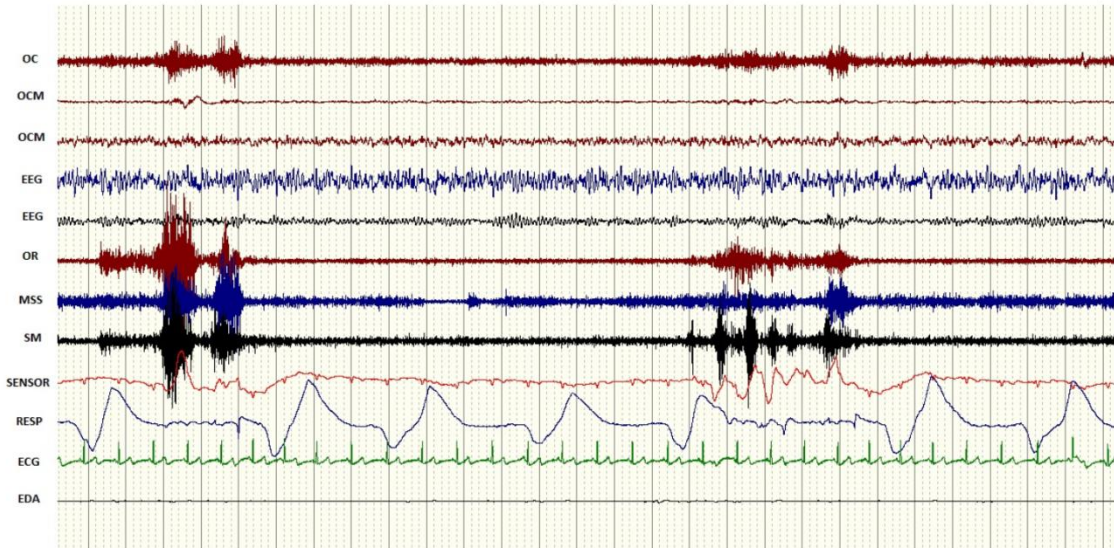
Şekil 9: Olgulardan 4'lü salvo yutmaya bir örnek. OR ve SM derivasyonundaki üçüncü aktivasyona larinks sensor aktivitesi eşlik etmemiş. Larinks sensor aktivasyonu izlendiğinde bu yutmanın bir 4'lü salvo olduğu anlaşılıyor.



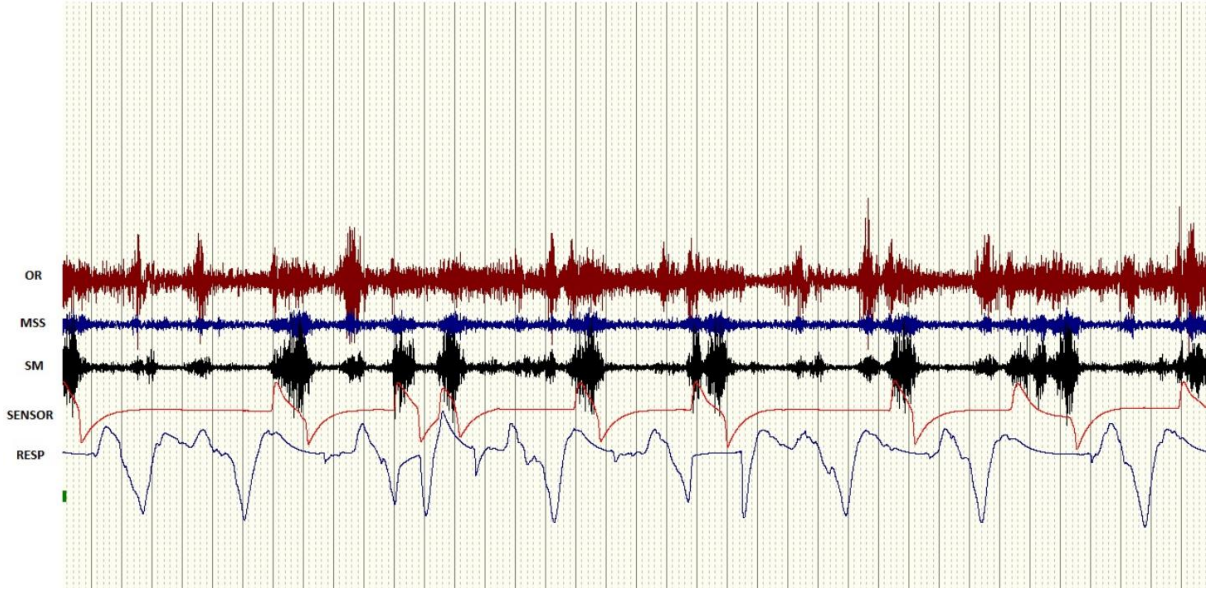
Şekil 10: Olgulardan 4'lü salvo yutmaya bir örnek. Yutma apnesi esnasında rudimenter solunum izleniyor.



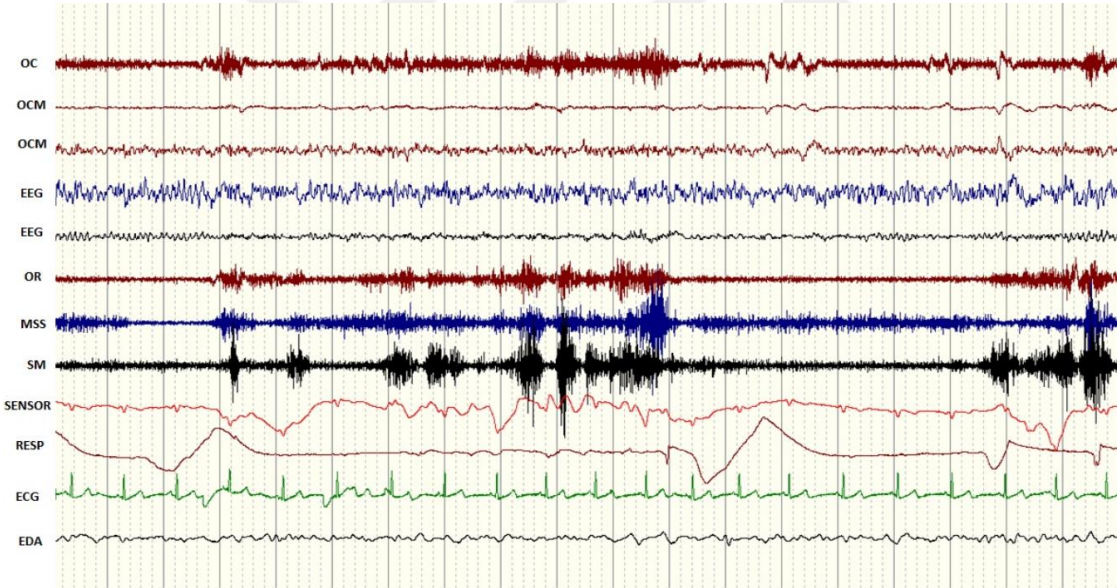
Şekil 11: Olgulardan 5'li salvo yutmaya bir örnek. Salvo yutma boyunca apne periyodu izleniyor.



Şekil 12: Olgulardan birinde çift yutma ardından 5'li salvo yutma. Tüm yutmalara orbicularis oculi kası eşlik etmiş ve yutma apnesi esnasında rudimenter solunum aktivitesi kaydedilmiştir.

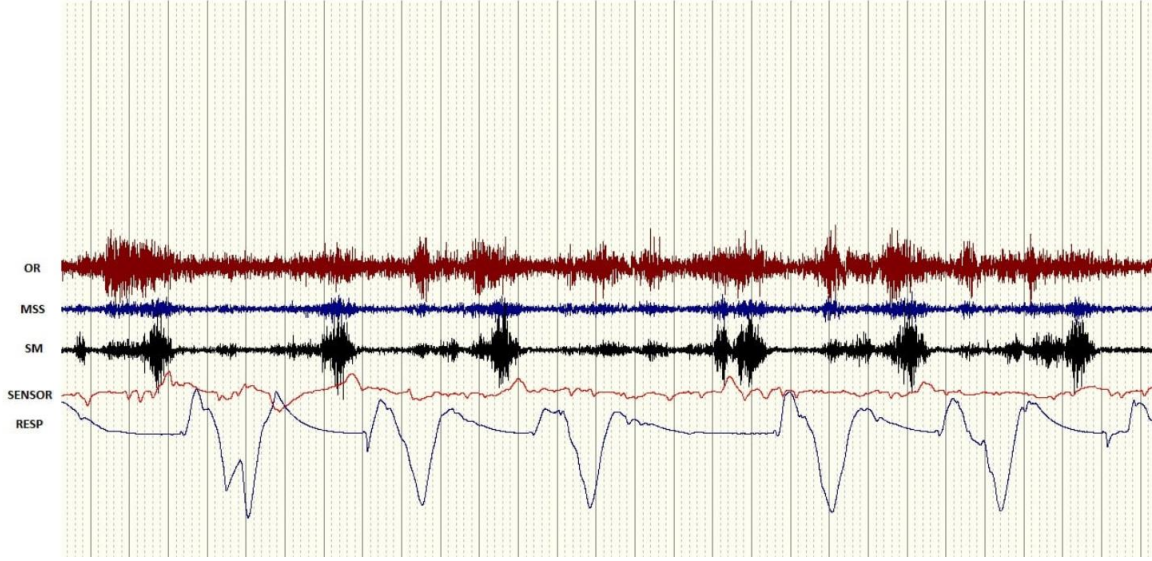


Şekil 13: Olgulardan 7'li salvo yutmaya örnek.



Şekil 14: Olgulardan 8'li salvo yutmaya bir örnek.

Ardışık yutma ile salvo yutma ayrımının yapılması önemlidir. Ardışık yutma normal popülasyonda görülebilirken salvo yutma patolojik bir yutma tipidir. Ardışık yutmaya örnek olarak çalışmamızdan bir kesit Şekil 15 de gösterilmiştir.



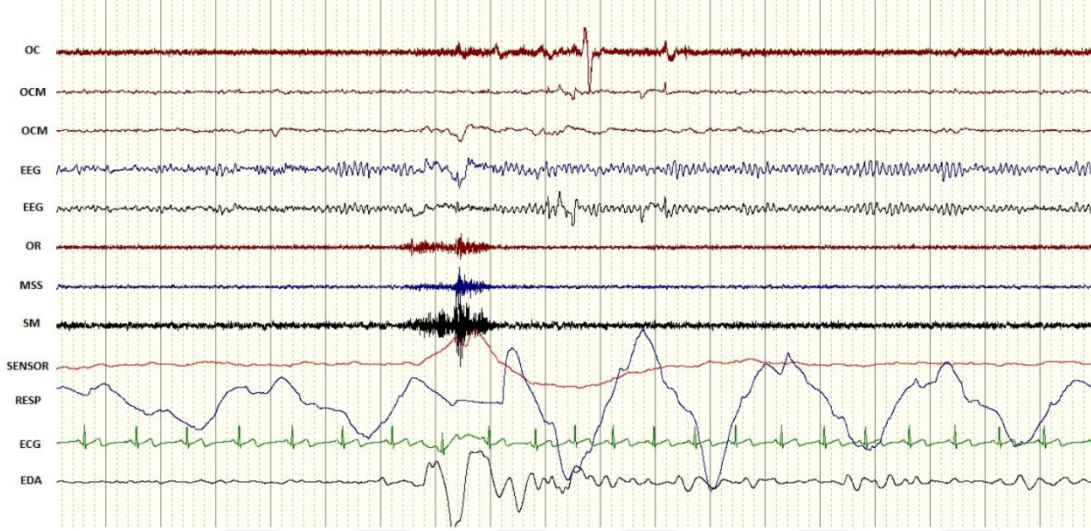
Şekil 15: Bir olgudan sık aralıklı tek yutma örnekleri. İnterveller incelendiğinde bunun bir salvo yutma olmadığı anlaşılabilir.

2.3.3 Poligrafi yöntemi ile spontan yutmanın değerlendirilmesi

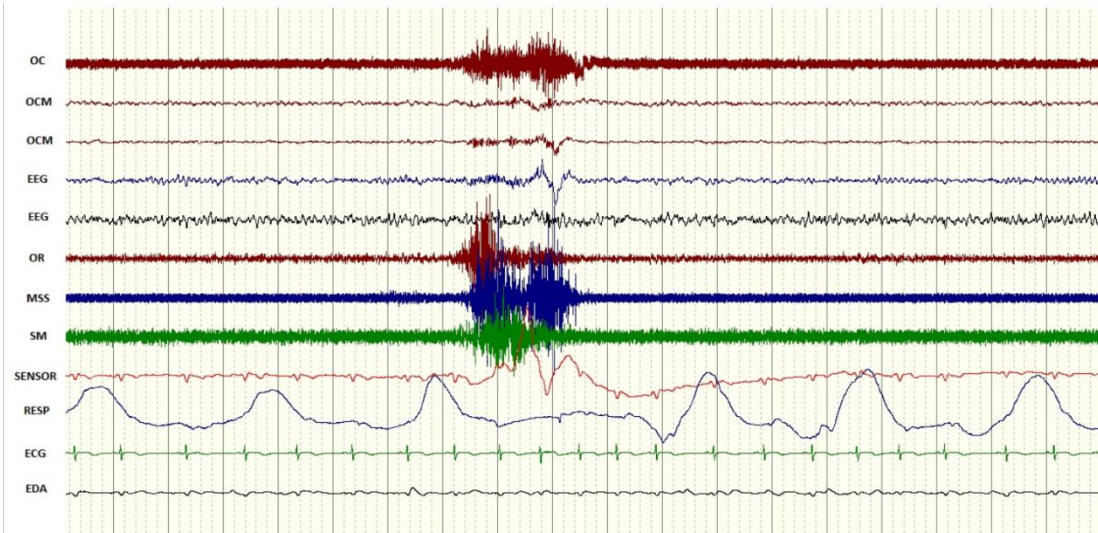
Poligrafi, “çoklu kayıtlama” olarak Türkçe’ye çevrilebilir. Günümüzde birçok hastalığın tanısı ve izleminde kullanılan birden fazla parametrenin (solunum, kalp hızı, kan basıncı, deri yanıtı gibi) birlikte değerlendirilebildiği bir yöntemdir (106). Ertekin ve arkadaşları 2013 yılında spontan yutmayı değerlendirmek için 1 saatlik poligrafik kayıtlama yöntemini geliştirmişlerdir (88). Bu yöntemde göre katılımcılar yemekten 2-4 saat sonra supin pozisyonda, baş ve boyun açısı 30 derece olacak şekilde, rahat, sessiz, yarı karanlık bir odada kayıtlanırlar. Kayıtlamada on iki kanal kullanılır. Dört kanal EMG sinyallerinden, iki kanal EEG sinyallerinden (her iki taraftan parietookspital bölgeden), iki kanal lateral göz hareketlerinin kaydından oluşur. Yutma esnasında larinksin vertikal hareketlerini kayıtlamak üzere tiroid kıkırdağın 1 cm üstüne ve 1 cm altına elektrodlar yerleştirilir (SENSOR). Böylelikle bir kanalı da larinks sensorü, bir kanalı da nazal kanül ile kayıtlanan solunum sensorü oluşturur (RESP). EMG sinyalleri, orbicularis oculi (OCM), orbicularis oris (OR), masseter (MSS) ve submental kas grubundan (SM) kayıtlanır. Sağ el volar ve dorsal yüzünden sempatik deri yanıtları (SSR) kayıtlanır. İletimlerin alınmasında, bipolar gümüş EEG elektrodları kullanılır. Her iki el bileğinden elektrokardiyografi (EKG) kaydı alınır. Çekim boyunca kişinin hareketleri gözlenerek, tüm detayları ile -zamanı, ne kadar sürdüğü, ne yaptığı- not edilir (Örneğin 13:15 ile 13:42 arasında

öksürdü, bu esnada sağ el baş parmağı hareket etti). Böylelikle veriler analiz edilirken olası artefaktlar net bir şekilde değerlendirilmiş olur.

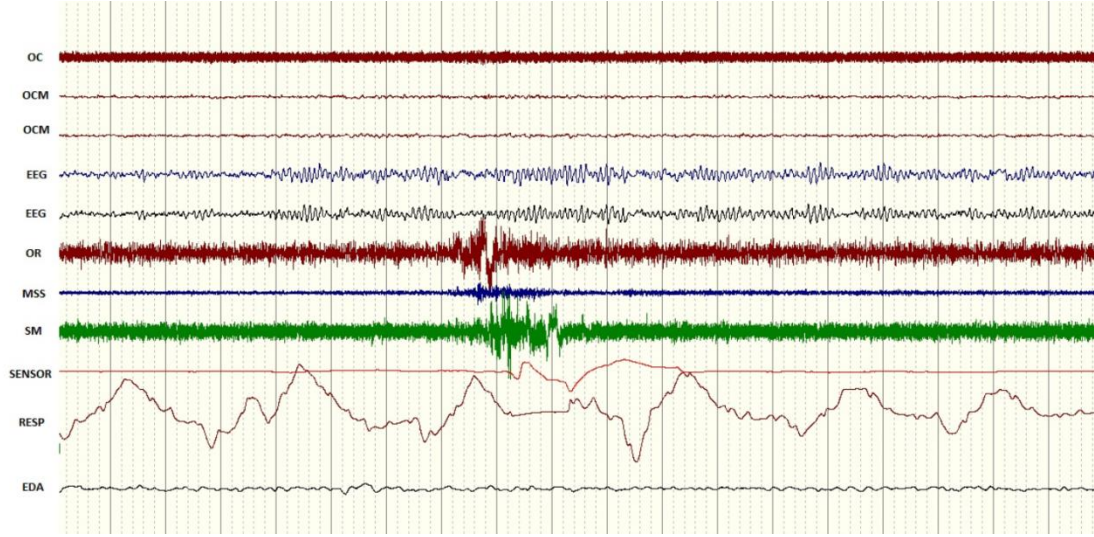
Bu yöntemde uyku ve uyanıklıkta, spontan yutmanın karakteri, varyasyonel ve patolojik özellikleri, yutmaya eşlik eden diğer parametrelerin özellikleri birlikte kayıtlanmış olur. Poligrafik kayıtlamaya örnek olarak kendi çalışmamızdan birkaç yutma örneği aşağıda gösterilmiştir. (Şekil 16, 17, 18, 19, 20, 21)



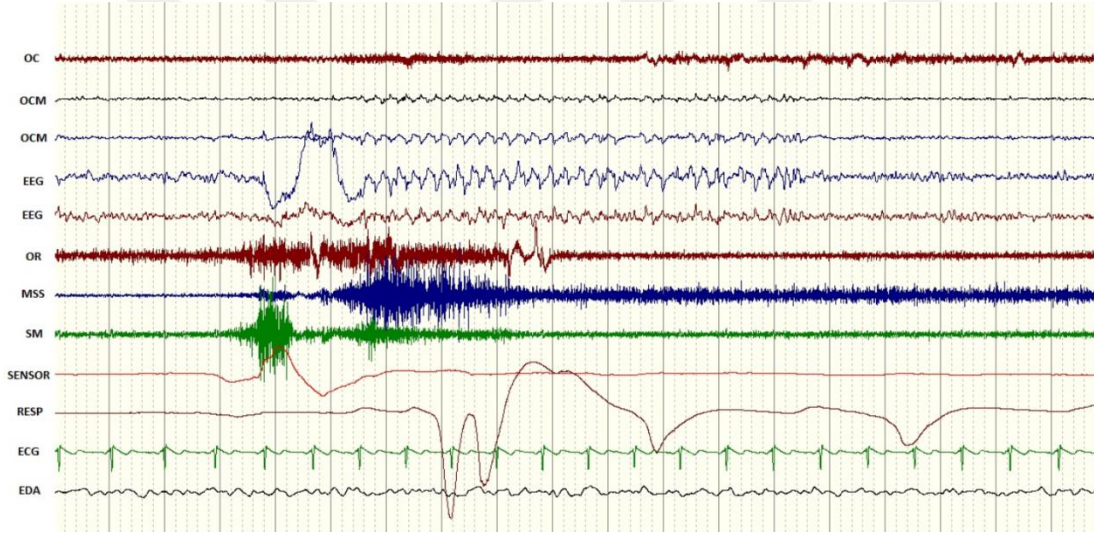
Şekil 16: Normal yutma örneği. Yutma esnasında artmış sempatik deri yanıtları izleniyor. Yutma öncesi inspiryum halindeyken yutma esnasında apne periyoduna girdiği sonrasında inspiryum ile devam ettiği görülüyor.



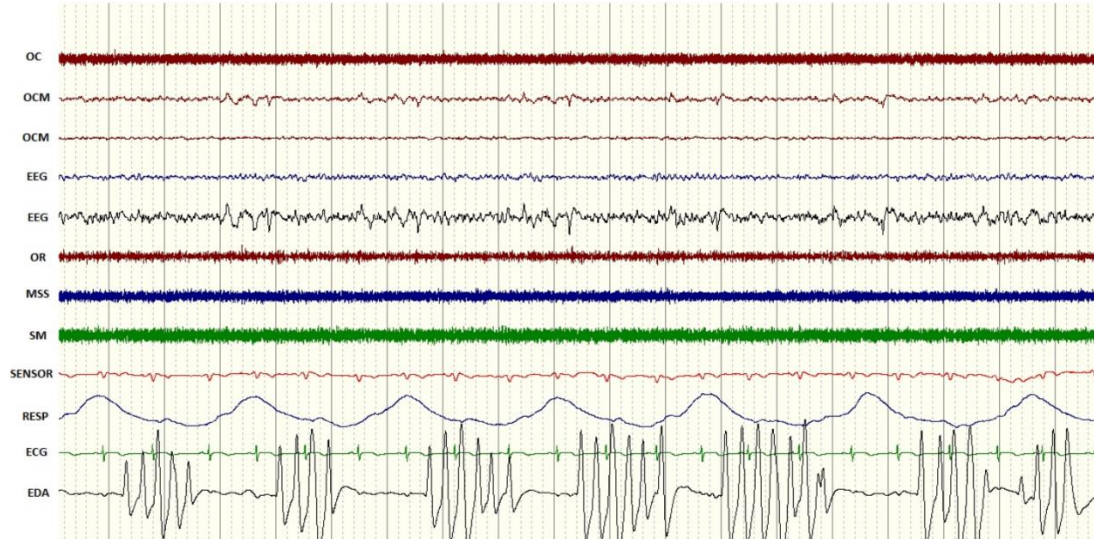
Şekil 17: Normal yutma örneği. Yutmaya orbicularis okulinin de katıldığı görülüyor. Yutma öncesi inspiryum halindeyken yutma esnasında apne periyoduna girdiği sonrasında ekspiryum ile devam ettiği görülüyor.



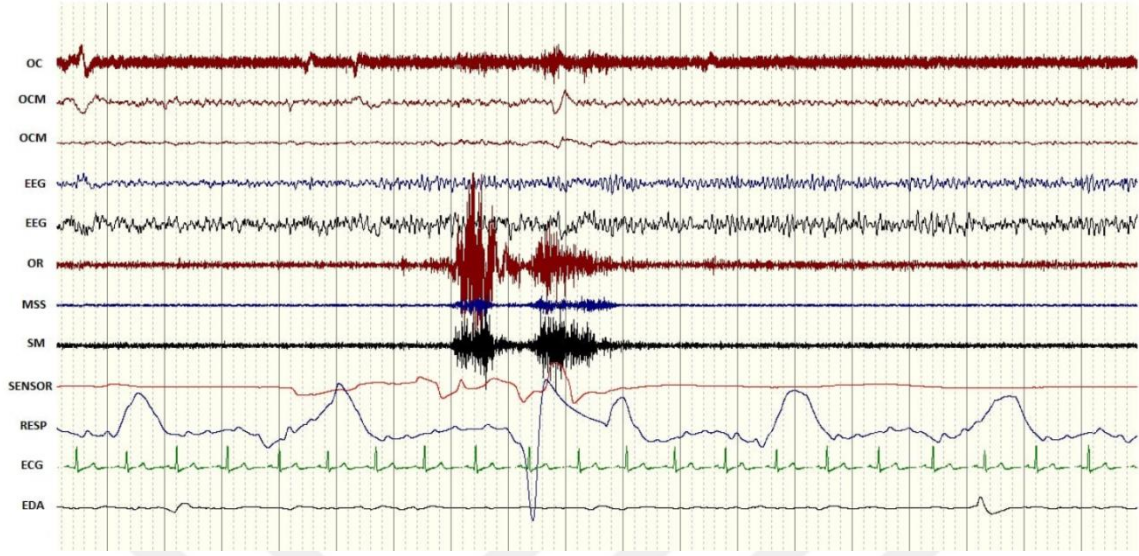
Şekil 18: Normal yutma örneği. Yutma öncesi inspiriyumunu tamamlayan kontrolün yutma ile ekspiriyumu inhibe oluyor. Yutma sonrası derin bir ekspiriyum ile devam ediyor.



Şekil 19: Kontrol grubundan bir katılımcıda yutma sonrası EEG de delta aktivitesi



Şekil 20: Kontrol grubundaki bir katılımcıda solunum ile korele ardışık sempatik deri yanıtı grupları örneği

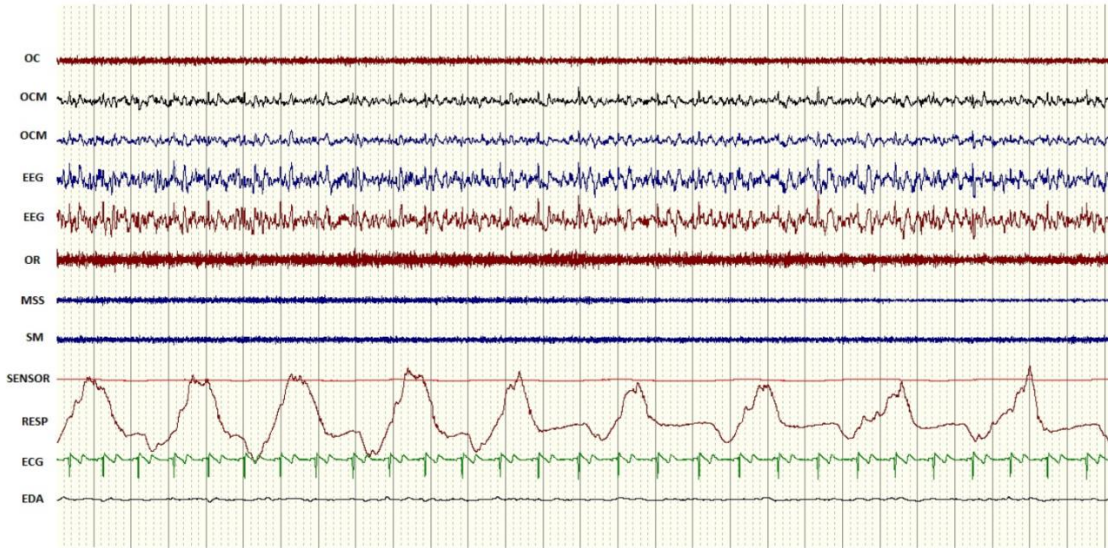


Şekil 21: Bir olguda ön dudak hareketi sonrası tek yutma örneği. Yutmada orbicularis oculi trasesinde aktivite ve larinks sensor aktivitesi izlenirken; dudak hareketinde belirtilen traselerde aktivasyon kayıtlanmamıştır.

Poligrafik kayıtlamada sayfa hızı 30 mm/sn' dir. Kayıt boyunca tüm kanallar uygun frekans yanıtıyla filtrenir (35-1000 Hz) ve tümünün sensivitesi 100 μ V/cm' ye ayarlanır. Kayıta kullanılan elektrot çiftleri, aktiviteleri ve kanal ayarları Tablo 5 de belirtilmiştir. Kanal ayarları yapıldıktan sonra ortaya çıkan poligrafik kaydı görünütüsüne örnek olarak kendi çalışmamızdan bir kesit aşağıda sunulmuştur (Şekil 22).

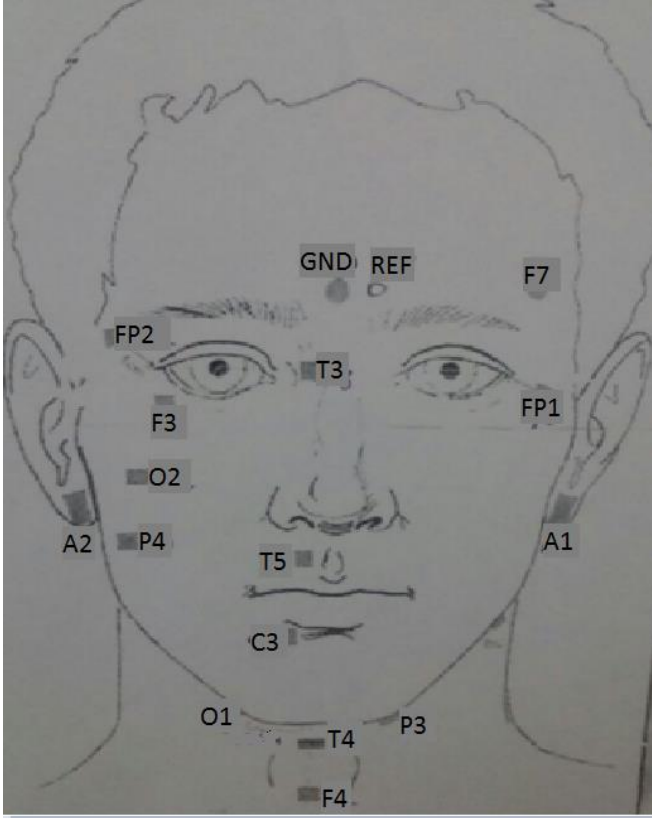
Tablo 5: Elektrot çiftleri, aktiviteleri ve kanal ayarları

Kanal	Elektrot çifti	Aktivitesi	High cut (Hz)	Low cut (Hz)	Duyarlılık (mcV/cm)
1.Kanal	T3-F3	Orbicularis oculi	1500	5000	100
2. Kanal	FP1-A1	Göz hareketleri	35	1,6	200
3. Kanal	FP2-A2	Göz hareketleri	35	1,6	200
4. Kanal	F8-A2	EEG	35	1,6	100
5. Kanal	PZ-A1	EEG	35	1,6	100
6. Kanal	T5-C3	Orbicularis oris	1500	5000	100
7. Kanal	O2-P4	Masseter	1500	5000	100
8. Kanal	O1-P3	Submental	1500	5000	100
9. Kanal	T4-F4	Larinks hareketleri	10	0,3	100
10. Kanal	T6-C4	Solunum			
11. Kanal		EKG			
12. Kanal	FZ-CZ	Sempatik deri yanıtı	10	1,6	20



Şekil 22: Poligrafik kayıtlama esnasında alınan sıradan görüntü. Herhangi bir kas aktivitesi olmaksızın istirahat halindeki kontrolün spontan ritmik solunumu izleniyor.

Uygun kanal ayarlarının yapılması yanısıra elektrotların doğru yerleştirilmesi de önemli bir konudur. Elektrotların lokalizasyonlarının şematik gösterimi şekil 23 de gösterilmiştir.



Şekil 23: Elektrotların lokalizasyonlarının şematik gösterimi

2.4 NÖROJENİK DİSFAJİ MEKANİZMALARI

Çeşitli nörolojik hastalıklarda başlıca dört tipte farklı disfaji mekanizması olduğunu söyleyebiliriz. Bunlar;

- 1- Bulber yutma merkezi üzerine gelen kortikobulber eksitatör ve inhibitör kontrolün yitimi
- 2- Bulber yutma merkezinin bozukluğu
- 3- Orofaringiyal kaslar üzerine ekstrapiramidal kontrol eksikliği
- 4- Orofaringiyal yutmada çizgili kas ve sinirlerinin bilateral disfonksiyonu

Bazı hastalar ve hastalıklarda birden çok mekanizma söz konusu olabilmektedir.

2.4.1 Bulber Yutma Merkezi Üzerine Kortikobulber Eksitatör ve İnhibitör Suprasegmental Kontrolün Kaybı

Bu tip bir patofizyolojik mekanizmayla oluşan disfajiye en çok ALS hastalığında rastlanır. Bu hastalarda istemli başlatılan yutmanın tetiklenmesi gecikmiştir. Oysa spontan/refleksif yutmalar ve yutmanın faringiyal dönemi korunmuştur. Bu bulguya ek olarak, CP-sfinkter kası, hiperrefleksif, hipertonic, diskoordine ve disinhibe hale gelmiştir. Tüm bunların sonucunda yutma olayında lokmanın transportunu sağlayan sistem ile larinksli bu sırada koruyan sistem arasında koordinasyon bozulur. Bu fizyopatolojik değişimler sonucu disfaji ve aspirasyon fenomenleri ortaya çıkar. Aspirasyon genellikle bir yutmayı izleyen dönemde olur. Çünkü

yutulacak materyalin bir kısmı, hiperrefleksif ÜÖS nedeni ile farinkste kalmıştır. Bu rezidüel gıda parçaları yutmayı izleyen hava yolu açılması sırasında kolaylıkla larinkse kaçar. Eğer protektif refleksler ve öksürük refleksi de bozulmuşsa, bir aspirasyon bronkopnömonisi oluşur. Tüm bu değişimler, kortikobulber inhibitör ve eksitatör piramidal liflerin progresif dejenerasyonu sonucu ortaya çıkar (80,89).

Çoklu laküner enfarktlarla giden suprabulber felçli olgularda disfaji mekanizması ALS'dekine benzer. Burada ek olarak ekstrapiramidal sistemin disfonksiyonu da araya girmiştir. Çünkü bu hastalarda orofaringiyal yutma yavaşlamıştır, otomatik yutmalar azalmıştır ve ağızda bu nedenle salya birikimi ortaya çıkar (89).

2.4.2 Bulber Yutma Merkezinin Bozulması

Medulla oblongata içinde, yutma ile ilgili iki bölge ayırt edilmiştir. Bulbusun daha dorsalinde NTS yer alır. Bunun içinde ve civarında bulunan retiküler nöronlar, premotor nöronlar bu yutmanın dorsal bölgesini yapar. Bir de ventral bölge vardır. Burası da NA ve bunu çevreleyen retiküler ağa uymaktadır. Dorsal ve ventral bölgeler beyin sapında iki yanlı temsil edilirler ve birbiri ile sıkı bağlantılar içindedir. Böylece her iki yarı birlikte olarak yutmanın faringiyal ve özefagiyal dönemlerini koordine edebilirler. Bu nedenle bulbusun her iki yanında bulunan çift yutma merkezi, bunların V, VII, IX, X ve XII. kranial motor nöron havuzlarına yoğun ulaşımı ve bağlantıları bizim Wallenberg sendromunda disfajinin doğasını daha iyi anlamamıza hizmet eder.

Lateral medüller infarktta NTS ve özellikle NA ve bunların yakını tek yanlı olarak bulbusta iskemiye maruz kalmışlardır. Ancak bulber infarktın tek yanlı olmasına rağmen, orofaringiyal yutma üzerine bilateral olumsuz etkisi söz konusudur. Şu halde burada bir akut diskonneksiyon sendromu meydana gelmiştir. Her iki yandaki yutma merkezlerini birbirinden ayırmıştır. NA civarındaki ara nöronlar bu infarkta primer olarak zedelenmişlerdir. Bunun yanı sıra bu nöronlardan iki yandaki motor nöron havuzlarına uzanan liflerde de fizyolojik impuls bloku vardır (diskonneksiyon). Bu durum Wallenberg sendromundaki disfajiyi ortaya çıkarır. İpsilateral ve kontralateral olarak geri kalan sağlam bulber premotor nöronlar, tedricen çalışmaya başlarlar ve zaman içinde disfaji giderek düzelir. Bu hastalarda gerek istemli gerekse spontan yutmalar, elektrofizyolojik olarak yazdırıldıklarında orofaringiyal yutmanın ileri derecede yavaşladığı görülebilir (94).

2.4.3 Orofaringiyal Kaslar Üzerine Ekstrapiramidal Kontrol Yetersizliği

Parkinson hastalığında kortikobulber lifler sağlam olmasına rağmen yutma refleksinin tetiklenmesi bozulmuştur. Bu durum muhtemelen diğer kaslarda da görülen bir temel defektten kaynaklanmaktadır. Yani dilin istemli kasılmasından, faringiyal dönem refleksi yutmaya

dönüşte bir defekt vardır. Bu hastalarda yutmanın faringiyal dönemi aşırı bir şekilde uzamıştır. Faringo-laringiyal kaslardaki hipokinezi ve rijidite bu yavaşlamaya yol açmış olabilir. Parkinson hastalığında üçüncü bir anormallik de spontan/otomatik yutma ritminde azalma meydana gelmesidir. Bu durum, Parkinson hastalığında ağız içinde salya birikimine ve ağızdan dışarıya salya akışına yol açar (88).

2.4.4 Orofaringiyal Yutmada Çizgili Kaslar ve Sinirlerinin Bilateral Disfonksiyonu

Disfajinin ön plana geçebileceği hastalıklar arasında Myastenia Gravis, inflamatuvar miyopatiler ve miyotonik distrofi sayılabilir. Krikofaringeal sfinkter kası tutulmadığı sürece, temel sorun lokmayı pompalama gücünde azalma (ağızdan yemek borusuna) ve larinksin yukarı kaldırılmasındaki güçsüzlüktür. Bu durum dil ve SM kaslarının direk olarak parezi veya güçsüzlüğünden kaynaklanmaktadır. Bu hastalarda da kas güçsüzlüğüne bağlı olarak faringiyal dönem yutma uzamıştır. Krikofaringiyal sfinkter kası ise kas hastalığının özelliğine bağlı olarak normal kalabilir veya hastalık prosesine yakalanabilir. Krikofarinks kası miyastenide normaldir. Krikofarinks kasının hastalık gidişatı nedeni ile tutulduğu hastalıkların başında polimiyozit/dermatomiyozit gelir. Sıklıkla en fazla "inklüzyon body miyoziti" nde sfinkter tutuluğu görülür. Sfinkter tutulduğu takdirde disfaji çok önemli ve ciddi yutma sorunlarına neden olur. Ancak gerek miyastenia gravis ve gerekse inflamatuvar miyopatilerde spesifik tedavi ile disfajinin paralel bir şekilde düzeldiği görülür (80).

Fasiyal, trigeminal, hipoglossal, glossofaringiyal ve vagal sinirler orofaringiyal yutmada yer alan çizgili kasları innerve ederler. Bu kranial sinirlerin çoğunlukla bilateral ve bazen unilateral tutuluşlarında değişik derecede disfaji karşımıza çıkar. Bu durumda ortaya çıkan disfajinin klinik ve elektrofizyolojik bulguları çizgili kas hastalıklarında ortaya çıkanlara benzer. Bunun en tipik örneklerinden birisi Guillain-Barre sendromudur. Disfaji alt kranial motor sinirlerin tutuluşuna bağlı olarak akut dönemde karşımıza çıkar, fakat hastalığın genel tablosunun düzelmesi ile birlikte orofarinkste de düzelme olur. Sıklıkla unilateral VII, IX, X ve XII. kranial sinirlerin tutuluşu bir yutma bozukluğuna yol açabilir. Fakat, diğer taraftaki normal kranial sinirlerden gelen kompensasyon ve yutma sırasında bazı spesifik baş ve boyun postürleri ile disfaji ve aspirasyon engellenir veya kompanse edilir (80,86).

2.5 MS'DE YUTMA BOZUKLUĞU VE DİSFAJİ

Yutma bozukluğu (disfaji) terimi, sindirilmek üzere alınan gıdanın yutulmasındaki güçlük şeklinde tanımlanabilir ve malnütrisyon hatta aspirasyon ve ölüme yol açabilmektedir (107). Birçok nörolojik hastalığın belirtisi olarak, oral ve faringiyal yapıların nöral innervasyonunun ya da kas yapılarının etkilenmesine bağlı orofaringeal yutma bozukluğu ortaya çıkar. Calcagno

ve arkadaşlarının 143 PPMS ve SPMS tanılı hastada yaptığı çalışmada EDSS>6,5 olanlarda %48, EDSS 6-6,5 olanlarda %22, EDSS<6 olanlarda ise %11.1 disfaji bulunmuştur (5). De Pauw ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada EDSS 2-3 olanlarda %24, EDSS 8-9 olanlarda ise %65 oranda disfaji bulunmuştur (3). Abraham ve arkadaşlarının çalışmasında EDSS <2,5 olan olgularda %17 disfaji olduğu bildirilmiştir (108). Yutmanın evrelerine göre yapılan az sayıdaki çalışmada MS de yutmanın özellikle orofarigeal fazı bozulmuştur. Sık görülen semptomlar yutmanın başlatılmasında güçlük, oral ve nazal regürjitasyon, boğaza takılma hissi, boğazı temizleme ihtiyacı, yutma sırasında öksürük, kilo kaybı, beslenme alışkanlıklarında değişme, ağız içinde tükürük birikimi, bolus yutmanın kontrolünde güçlük ve ses kalitesinde değişikliklerdir (74).

MS hastalarında yapılan çalışmalarda videofloroskopik incelemeler, fiberendoskopik incelemeler, krikofaringeal ve infeior faringeal konstriktör kasların iğne EMG'si, klinik bataryalar, anket çalışmalarının yanı sıra bardakta su içme testleri kullanılmıştır (75,80,81,104). Yapılan videofloroskopik ve manometrik çalışmalarda oral hazırlık fazında çiğneme bozukluğu, dilin lateral ve vertikal hareketlerinde yetersizlik, bukkal kaslarda güçsüzlük, ağızın kapatılmasında yetersizlik, oral kavite duyusunun azalması ve dilin elevasyonunda yetersizlik bildirilmiştir (74).

3. GEREÇ YÖNTEM

Bu çalışmada, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği'nde Mc Donald 2010 tanı kriterlerine göre MS tanısı ile takip ettiğimiz, atak dışı, EDSS skoru 2,5 un altında olan 51 MS hastası alındı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, nörolojik muayene bulguları, EDSS skorları, mevcut MRG bulgularındaki lezyon lokalizasyonu, klinik ve elektrofizyolojik disfaji varlığı değerlendirildi. Çalışmaya yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından hasta grubuna benzer özellikte, sistemik hastalığı ve yutma ile ilgili şikayeti ve/veya bulgusu olmayan 20 sağlıklı gönüllü kontrol grubu olarak dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubuna çalışmanın amacı, yapılacak muayene ve tetkik işlemleri ayrıntılı olarak anlatılarak sözlü ve yazılı onamları alındı. Katılımcılara disfajiye yönelik ayrıntılı sorgulama ve nörolojik muayene yapıldı, demografik veri formu dolduruldu. Nörolojik muayene sırasında kraniyal sinir bakışının yanında, fasiyal kas güçsüzlüğü, oral kavite duyusu, dil hareketleri ve öğürme refleksi özellikle değerlendirildi. Disfajinin derecelendirilmesi Ertekin ve arkadaşlarının geliştirdiği skalaya göre yapıldı (104). Çalışmamızın hasta grubu olguları yakınması ya da objektif klinik disfaji bulgusu olmayan Grade 1 ve 2 grubundaydı. Kontrol grubunun ise disfaji yakınması yoktu.

ÇALIŞMAYA SEÇİLME ÖLÇÜTLERİ

- Hastanemiz Nöroloji kliniklerinde EDSS skoru 2,5 altında MS tanısı ile izlenmiş olması
- Hastaların 18 yaşından büyük, 85 yaşından küçük olması
- Oral yoldan beslenen ambulatuvar hasta olması
- Grade 1 veya 2 disfaji derecesine sahip olması
- Çalışmaya katılmaya gönüllü hastalar olması

ÇALIŞMAYA SEÇİLME ÖLÇÜTLERİ

- Hastanın 18 yaşından küçük ve 85 yaşından büyük olması
- Yutma bozukluğu ya da ağız kuruluşuna sebep olabilecek başka bir sistemik hastalığı olması (Sjögren Hastalığı, Skleroderma gibi)
- Özefagus ve orofaringiyal bölge cerrahisi geçirmiş ya da boyun bölgesine radyoterapi almış olması
- Ambulatuvar olmayan iskemik serebrovasküler hastalığı olan olgular
- Grade 3 veya 4 disfaji derecesine sahip olmaları
- Oral yoldan beslenemeyen hastalar (Nazogastrik sonda veya perkutan endoskopik gastrostomi yoluyla beslenen hastalar)

Çekim boyunca 1 dakikadan az süre uyanık kalabilen olgular

- Çalışmayı kabul etmemiş olan hastalar

Elektrofizyolojik inceleme hastanemiz elektrofizyoloji laboratuvarında bulunan Nicolet one elektroensefelografi (EEG) cihazı ile gerçekleştirildi. 2013 yılında Ertekin ve arkadaşlarının spontan yutmayı değerlendirmek üzere geliştirmiş oldukları 1 saatlik poligrafik kayıtlama yöntemi kullanıldı (88). Katılımcılara sakin durumda, istirahat halinde supin pozisyonda, başları 30 derecelik açıda olacak şekilde, sessiz, yarı karanlık, ılık bir odada 1 saat süre ile kayıtlama yapıldı. İstirahat halindeyken yutma ile ilişkili olabilecek kas grupları üzerine bipolar gümüş klorür EEG elektrotları yapıştırılarak kayıt elde edildi. Olguların kalp hızları, EKG traseleri, solunum sayıları ve traseleri, sempatik deri yanıtı varlığı ile uyku ve uyanıklıktaki spontan yutmaları değerlendirildi.

Bağımlı değişkenler

Olgu ve kontrol grubunda olma ve olgular arasında disfajisi bulunma ve bulunmama olarak belirlenmiştir.

Bağımsız değişkenler

Yaş, cinsiyet, yutma özellikleri, patolojik yutma özellikleri, uyku ve uyanıklık süreleri, öksürme ve yutma ilişkisi, esneme ve yutma ilişkisi olarak belirlenmiştir.

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' ndan 12.11.2015 tarihli, 151 sayılı karar ile etik kurul onayı alınmıştır.

İSTATİKSEL ÇÖZÜMLEME

Istatiksel analizler için SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Sciences for Windows, Version 15.0) paket programı kullanılmıştır. Çalışmamızda sınıflandırılmış verilerin çözümlenmesinde; sınıflandırılmış veriler yüzde ile; ölçüm verileri en büyük ve en küçük değerler, ortalama ile gösterilmiştir. Sınıflandırılmış verilerin olgular ve kontroller ile disfajisi olan ve disfajisi olmayan olgularda dağılımının anlamlılığı ki-kare testi ile çözümlenmiştir. Bir gözde beklenen değer toplam beklenen değer in %20'sine ulaşmadığı durumlarda Fisher'in Kesin Testi uygulanmıştır. Ölçüm verilerinin olgular ve kontrollerde, disfajisi olan ve disfajisi olmayan olgularda normal dağılıma uyduğunda T testi ile; normal dağılıma uymadığında Mann- Whitney U testi ile çözümlenmiştir. P değeri 0.05'in altında anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Olgu ve Kontrollerin Bulguları

Çalışmada 51 olgu, 20 kontrol olmak üzere toplam 71 kişi kayıtlıdır. Ancak 2 olgu ve 1 kontrolün uyanıklık süreleri 1 dakikanın altında olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya 49 olgu ve 19 kontrol olmak üzere toplam 68 kişi dahil edilmiş oldu. Olguların klinik özellikleri ve radyolojik tutulumları tablo 6’ te özetlendi.

Tablo 6: Olguların klinik ve radyolojik özellikleri

OLGULAR	DİSFAJİ	EDSS	MRG	OLGULAR	DİSFAJİ	EDSS	MRG
OLGU 1	+	2	ST:+ PV:+ İT: - S: +	OLGU 26	-	0,5	ST:+ PV:+ İT: - S: -
OLGU 2	+	2	ST:+ PV:+ İT: + S: +	OLGU 27	-	1,5	ST:+ PV:+ İT: - S: +
OLGU 3	+	0,5	ST:+ PV:+ İT: - S: -	OLGU 28	-	0,5	ST:+ PV:+ İT: - S: -
OLGU 4	+	1	ST:+ PV:+ İT: + S: +	OLGU 29	-	0,5	ST:+ PV:+ İT: + S: -
OLGU 5	+	2	ST:- PV:+ İT: - S: +	OLGU 30	-	0,5	ST:+ PV:+ İT: - S: +
OLGU 6	+	2	ST:+ PV:+ İT: + S: +	OLGU 31	-	2	ST:+ PV:+ İT: - S: +
OLGU 7	+	0,5	ST:- PV:+ İT: + S: -	OLGU 32	-	2	ST:+ PV:+ İT: + S: +
OLGU 8	+	0,5	ST:- PV:+ İT: + S: +	OLGU 33	-	0,5	ST:+ PV:+ İT: - S: -
OLGU 9	+	1,5	ST:+ PV:+ İT: - S: +	OLGU 34	-	2	ST:+ PV:+ İT: - S: +
OLGU 10	+	2	ST:+ PV:+ İT: + S: +	OLGU 35	-	1	ST:+ PV:+ İT: - S: -
OLGU 11	-	1	ST:+ PV:+ İT: + S: +	OLGU 36	-	2	ST:+ PV:+ İT: + S: +
OLGU 12	-	2	ST:+ PV:+ İT: + S: +	OLGU 37	-	0	ST:+ PV:+ İT: - S: -
OLGU 13	-	2	ST:+ PV:+ İT: - S: +	OLGU 38	-	2,5	ST:+ PV:+ İT: + S: +
OLGU 14	-	0	ST:- PV:+ İT: - S: +	OLGU 39	-	2,5	ST:+ PV:+ İT: + S: +
OLGU 15	-	1	ST:+ PV:+ İT: + S: +	OLGU 40	-	0,5	ST:+ PV:+ İT: + S: -
OLGU 16	-	0,5	ST:+ PV:+ İT: + S: -	OLGU 41	-	2	ST:+ PV:+ İT: + S: +
OLGU 17	-	0,5	ST:+ PV:+ İT: + S: +	OLGU 42	-	2	ST:+ PV:+ İT: + S: +
OLGU 18	-	1	ST:+ PV:+ İT: - S: +	OLGU 43	-	1	ST:+ PV:+ İT: + S: +
OLGU 19	-	1	ST:+ PV:+ İT: + S: +	OLGU 44	-	2,5	ST:+ PV:+ İT: - S: +
OLGU 20	-	0,5	ST:+ PV:+ İT: - S: +	OLGU 45	-	0,5	ST:+ PV:+ İT: + S: +
OLGU 21	-	0,5	ST:+ PV:+ İT: + S: -	OLGU 46	-	0,5	ST:+ PV:+ İT: + S: +
OLGU 22	-	0,5	ST:+ PV:+ İT: - S: +	OLGU 47	-	2	ST:+ PV:+ İT: - S: +
OLGU 23	-	0,5	ST:+ PV:- İT: + S: +	OLGU 48	-	0,5	ST:- PV:+ İT: + S: -
OLGU 24	-	1,5	ST:+ PV:+ İT: + S: +	OLGU 49	-	0,5	ST:+ PV:- İT: + S: +
OLGU 25	-	0,5	ST:+ PV:+ İT: - S: +				

ST: Supratentoriyal, PV: Periventriküler, İT: İnfratentoriyal S: Spinal

Olguların ve kontrollerin yaş ortalamaları ve cinsiyetleri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 7).

Tablo 7: Demografik özelliklerine göre olgu ve kontroller

	Olgu	Kontrol	P
Yaş Ort±SD (min –max)	37,9 ± 15,0 (18-58)	37,2 ± 10,1 (21-61)	0.845*
Kadın (n/ %)	40 (%81,6)	13 (%68,4)	0.329**
Erkek (n/ %)	9 (%18,4)	6 (%31,6)	0.329**

*: Mann-Whitney U. **: Fisher'in kesin testi. SD: Standart sapma. Min-max: En küçük ve en büyük değer. n: Sayı. %: Yüzde

Olguların ve kontrollerin uyku ve uyanıklık süreleri arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 8).

Tablo 8: Uyku özelliklerine göre olgu ve kontroller

	Uyanıklıkta geçen süre (dakika)	Uykuda geçen süre (dakika)
Olgu Ort±SD (min –max)	54,8 ±10,9 (21-61)	5,4 ±11,2 (0-38)
Kontrol Ort±SD (min-max)	48,4 ±16,0 (13-61)	11,7 ±16,2 (0-48)

P>0,05 (Mann-Whitney U)

Olguların uyanıklıkta toplam yutma sayısı, tek yutma sayısı, ikili yutma, üçlü yutma, hem ikili hem üçlü yutma (Şekil 5, 6, 7, 8) sayıları kontrollerden anlamlı olarak fazlaydı. Olguların ve kontrollerin yutma/uyanıklık/dakika derecesi arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 9, Tablo 10, Şekil 24).

Tablo 9: Olgu ve kontrollerin yutma tipi özellikleri

Yutma Tipi	Olgu (n=49)		Kontrol (n=19)		P
	Yutma sayısı	Ort±SD (min –max)	Yutma sayısı	Ort±SD (min –max)	
Tek Yutma	2126	43.4±55.3 (5-326)	400	21.1±12.3 (1-41)	0.030*
İkili Yutma	504	10.3±20.3 (0-101)	31	1.6±2.5 (0-10)	0.005*
Üçlü Yutma	189	3.9±8.9 (0-42)	1	0.1±0.2 (0-1)	0.001*
Toplam Yutma	2819	57.5±79.9 (6-409)	432	22.7±12.1 (1-43)	0.008*

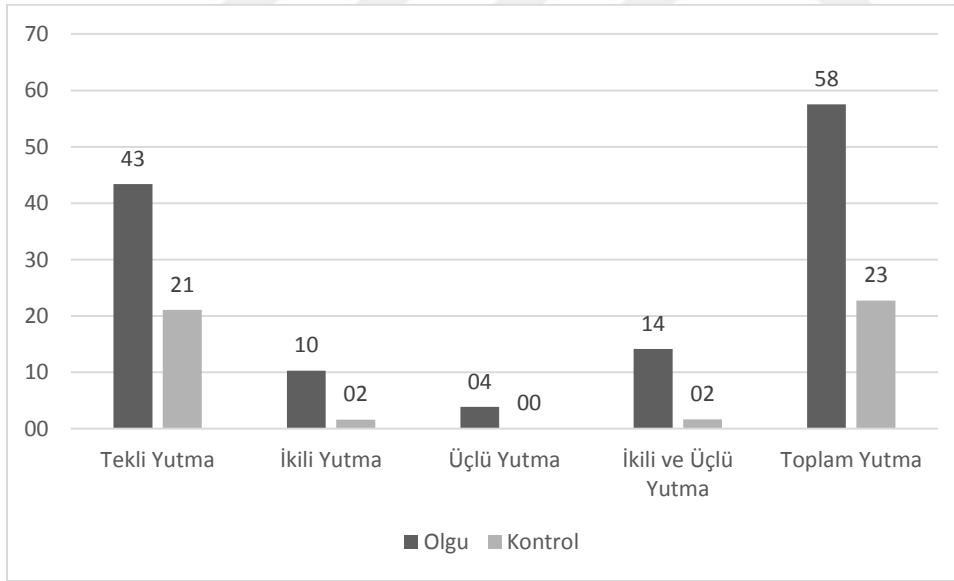
*: Mann-Whitney U

Tablo 10: Olgu ve kontrollerin ikili, üçlü yutmaları ve yutma frekansları

	Olgu		Kontrol		P
	Yutma sayısı	Ort±SD (min –max)	Yutma sayısı	Ort±SD (min –max)	
İkili+Üçlü Yutma	693	14.1±28.6 (0-143)	32	1.7±2.6 (0-11)	0.002*
Yutma/ dakika/ uyanıklık derecesi**		0,9 ±1,6 (0,1-10,0)		0,5 ±0,2 (0,1-1,0)	0,639*

*: Mann Whitney U

** : Uyanıklık süresince bir dakikada meydana gelen yutma sayısı. (Yutma frekansı)



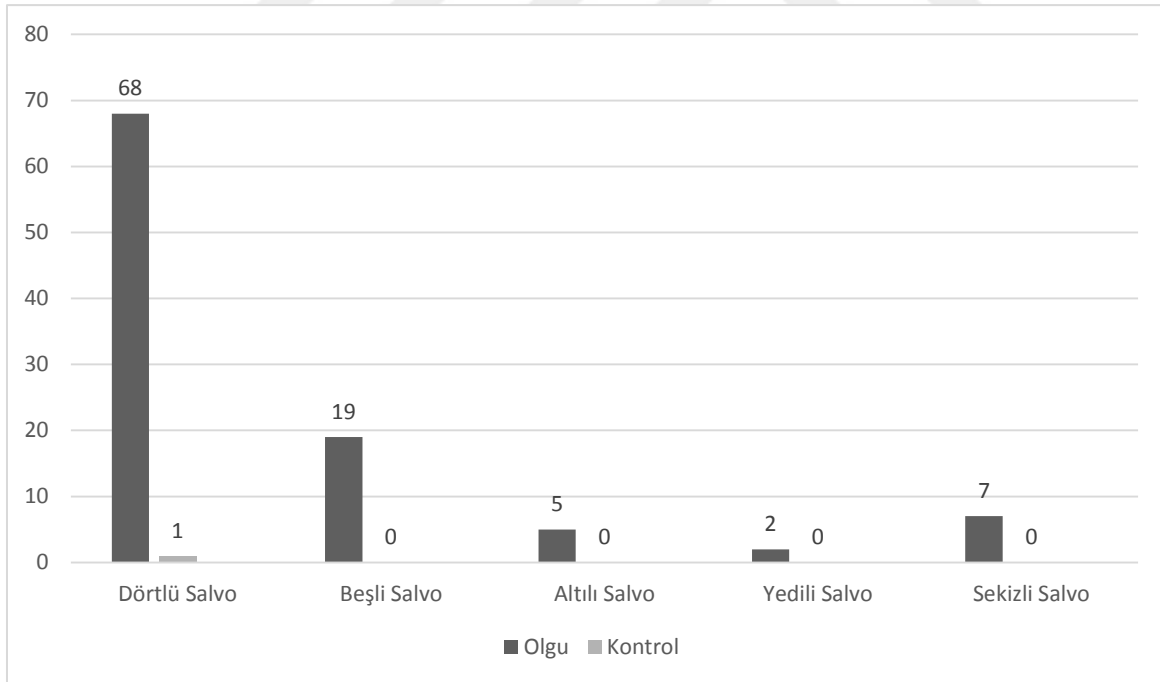
Şekil 24: Olgu ve kontrollerin yutma tipi ortalamaları

Olgu ve kontrol gruplarının her ikisinde dörtlü salvo (Şekil 9) yutma gözlenen katılımcı bulunurken, hiçbir kontrolde beşli, altılı, yedili, sekizli salvo yutma gözlenmedi. Dörtlü salvo kontrol grubunda sadece 1 katılımcıda 1 kez gözlenirken olgu grubunda 68 (%67,3) adet ortaya çıktı. Kontrol grubunda beşli (Şekil 10, 11), altılı, yedili (Şekil 13), sekizli salvo (Şekil 14) hiç

gözlenmezken olgu grubunda sırasıyla; 19 (% 18,8), 5 (%5,0), 2 (%2,0), 7 (%6,9) adet gözlendi. (Tablo 11, Şekil 25). Olgu grubunda salvo tip yutmaların sayısını artıran 2 olgu vardı. Her iki olgunun klinik olarak disfajisi vardı. Olgu 4'ün öyküsünde geçirilmiş beyin sapı infarktı vardı ve MRG de ponsta ve serebellumda lezyonları vardı. Olgu 3'ün klinik olarak hiç beyin sapı atağı yoktu ve MRG de hiç infratentoriyal lezyonu yoktu (Tablo 6).

Tablo 11: Olgu ve kontrollerin patolojik yutma özellikleri

	Olgu	Kontrol
Patolojik Yutma Tipi	n	n
Dörtlü Salvo	68	1
Beşli Salvo	19	0
Altılı Salvo	5	0
Yedili Salvo	2	0
Sekizli Salvo	7	0
Toplam	101	1



Şekil 25: Olgu ve kontrollerin patolojik yutma özellikleri

Yutma içinde esneme, yutmanın ilk 10 saniyesinde esneme, yutmanın son 10 saniyesinde esneme sayılarında olgu ve kontroller arasında anlamlı fark bulunmadı. Olguların yutma

olmaksızın esneme ve toplam esneme sayıları kontrollere göre anlamlı olarak fazlaydı (Tablo 12).

Tablo 12: Olgu ve kontrollerin esneme özellikleri

Esneme Özelliği	Ortalama		P*
	Olgu	Kontrol	
Yutma Ortasında Esneme	0.8	0.3	0.236
Yutmanın İlk 10 Sn'sinde Esneme	0.0	0.1	0.331
Yutmanın Son 10 Sn'sinde Esneme	0.0	0.0	0.322
Yutmaya İlgisiz Esneme	2.7	0.2	0.047
Toplam Esneme	3.6	0.6	0.044

*: T test

Kontrol grubunda sadece 4 kişi toplam 9 kez esnerken, olgu grubunda toplam 20 kişi esnedi, bu 20 kişinin 4 ü esneme sayısını yükseltti (Tablo 13). Olgu 12 12 kez, olgu 15 56 kez, olgu 29 35 kez, olgu 38 24 kez esnemiş olup bu dört olgunun öyküsünde beyin sapı atağı vardı ve MRG de beyin sapı lezyonu vardı.

Tablo 13: Esneyen olguların esneme özellikleri

Olgular	Yutma Ortasında Esneme	Yutmanın İlk 10 Sn'sinde Esneme	Yutmanın Son 10 Sn'sinde Esneme	Yutmayla İlgisiz Esneme	Toplam Esneme
Olgu1				1	1
Olgu 5				2	2
Olgu 9	1			2	3
Olgu 10	3			3	6
Olgu 11	3			4	7
Olgu 12	1			11	12
Olgu 15	7			49	56
Olgu 19	3				3
Olgu 20	1				1
Olgu 22	2			2	4
Olgu 25				1	1
Olgu 28				1	1
Olgu 29				35	35
Olgu 30				1	1
Olgu 33			2		2
Olgu 38	13			11	24
Olgu 42				2	2
Olgu 44				3	3
Olgu 46	1				1
Olgu 48	5			5	10

Olgular ve kontrollerin yutma öncesi gözlenen öksürük, yutma olmaksızın gözlenen öksürük ve toplam öksürük sayıları arasında anlamlı fark bulunmadı. Olguların yutma sonrası öksürük sayıları kontrollere göre anlamlı olarak fazlaydı (Tablo 14).

Tablo 14: Olgu ve kontrollerin öksürme özellikleri

Öksürme Özelliği	Ortalama		P*
	Olgu	Kontrol	
Yutma Öncesi Öksürük	0.4	0.1	0.133
Yutma Sonrası Öksürük	0.3	0.1	0.033
Yutmayla İlgisiz Öksürük	0.2	0.4	0.544
Toplam	0.9	0.5	0.544

*: T-test

4.2 Disfajili ve Disfajisi Bulunmayan Olguların Bulguları

Disfajisi olan ve olmayan olguların yaş ortalaması ve cinsiyetleri arasında anlamlı fark yoktu. (Tablo 15).

Tablo 15: Yaşa ve cinsiyete göre disfajili ve disfajisi bulunmayan olguların dağılımı

	Disfaji olan olgu	Disfaji olmayan olgu	P
Yaş Ort±SD (min –max)	41,5 (±8,7/ 29-57)	37,0 (±1,6/ 18-58)	0,176*
Kadın (n/ %)	9 / %90	31 / %79,5	0,663**
Erkek (n/ %)	1 / %10	8 / 20,5	0,663**

*: T Test. **: Fisher'in kesin testi

Disfajisi olan olguların uyanıklıkta ve uykuda geçirdikleri dakika süreleri arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 16).

Tablo 16: Uyku özelliklerine göre disfajili ve disfajisi bulunmayan olguların dağılımı

	Disfajisi olan olgu	Disfajisi olmayan olgu
Uyanıklıkta geçen süre dakika Ort±SD (min –max)	55,6 ±9,8 (31-60)	54,6 ±11,2 (21-60)
Uykuda geçen süre dakika Ort±SD (min –max)	4,4 ±9,8 (0-29)	5,7 ±11,6 (0-38)

*: P> 0,05 (Mann-Whitney U)

Disfajisi bulunan ve bulunmayan olguların toplam yutma sayısı, tek yutma sayısı, yutma/dakika/ uyanıklık derecesi, ikili yutma, üçlü yutma, ikili ve üçlü yutma sayıları arasındaki fark anlamlı değildi (Tablo 17, Tablo 18, Şekil 26).

Tablo 17: Disfajisi bulunan ve bulunmayan olguların yutma özellikleri

Yutma Özelliği	Disfaji				P
	Olan (n=10)		Olmayan (n=39)		
	Yutma sayısı	Ort±SD (min –max)	Yutma sayısı	Ort±SD (min –max)	
Tek Yutma	737	73,7 ±108,9 (13-326)	1389	35,6 ±27,4 (5-136)	0,616*
İkili Yutma	196	19,6 ±33,9 (0-101)	308	7,9 ±14,9 (0-87)	0,760*
Üçlü Yutma	81	8,1 ±14,5 (0-42)	108	2,8 ±6,7 (0-35)	0,517*
Toplam Yutma	1014	101.4±152.3 (13-409)	1805	46.3±43.9 (6-258)	0.634*

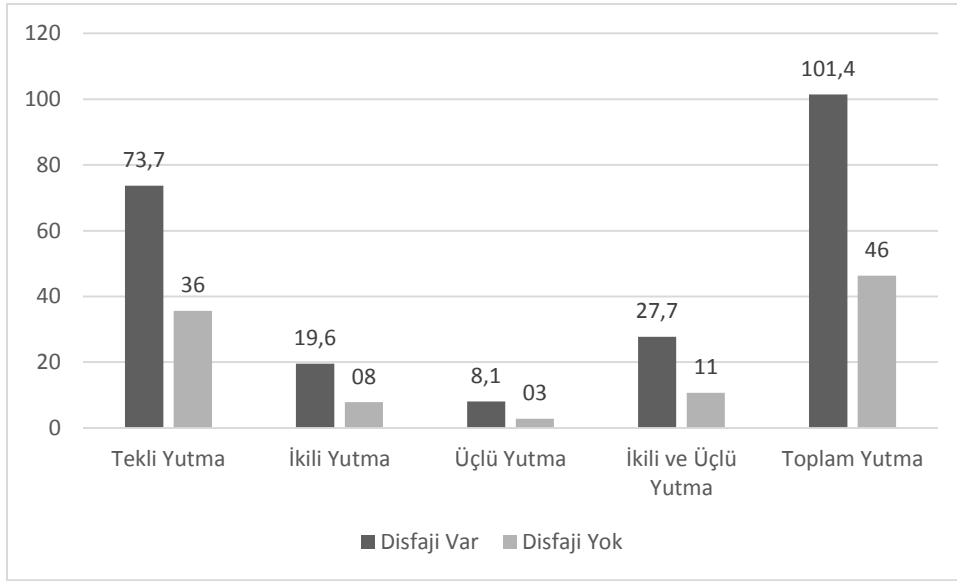
*: Mann Whitney U

Tablo 18: Disfajisi olan ve olmayan olguların ikili, üçlü yutmaları ve yutma frekansları

	Disfajisi olan (n=10)		Disfajisi olmayan (n=39)		P
	Yutma sayısı	Ort±SD (min –max)	Yutma sayısı	Ort±SD (min –max)	
İkili ve Üçlü Yutma	277	27,7 ±48,1 (0-143)	416	10,7 ±20,5 (0-122)	0,798*
Yutma/ dakika/ uyanıklık derecesi**		2,0 ±3,3 (0,2-10)		0,6 ±0,5 (0,1-2,1)	0,990*

*: Mann-Whitney U

** : Uyanıklık süresince bir dakikada meydana gelen yutma sayısı (Yutma frekansı).

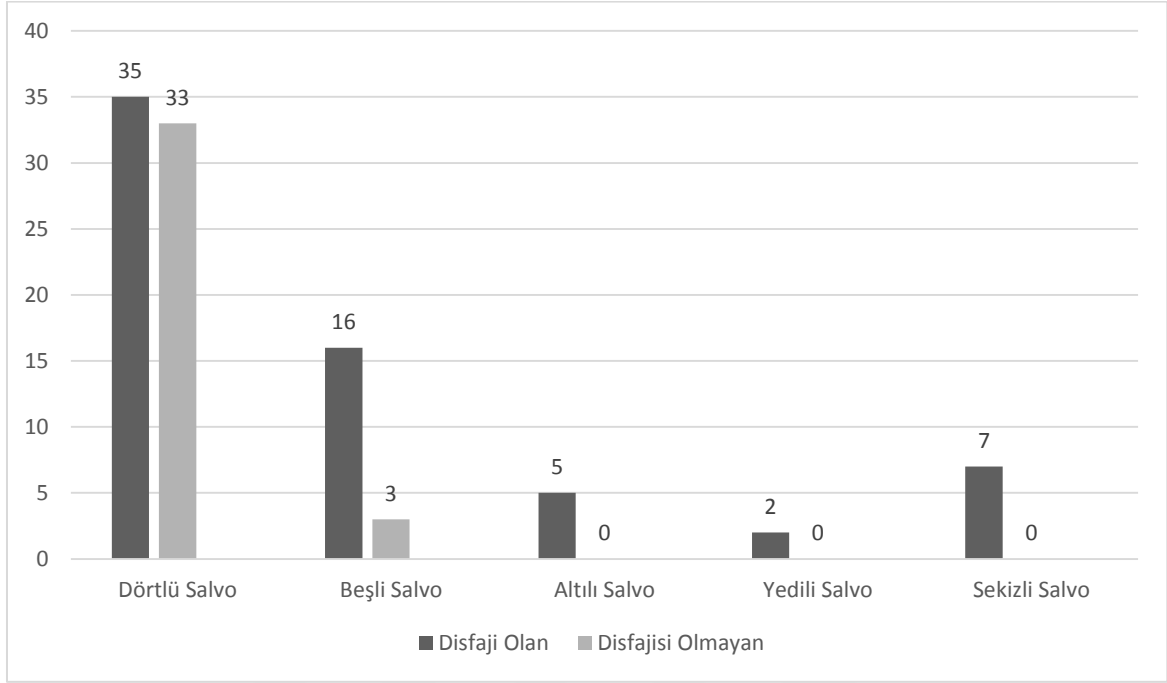


Şekil 26: Disfajisi bulunan ve bulunmayan olgularda yutma tipi ortalamaları

Disfajisi bulunan olguların dörtlü ve beşli salvo yutma sayısı disfajisi bulunmayan olgulardan yüksek olmasına karşın bu yükseklik anlamlı değildi. Disfajisi bulunmayan olgularda altılı, yedili ve sekizli salvo yutma gözlenmedi (Tablo 19, Şekil 27). Olgu grubunda salvo tip yutmaların sayısını artıran 2 olgu vardı. Her iki olgunun klinik olarak disfajisi vardı. Olgu 4'ün öyküsünde geçirilmiş beyin sapı infarktı vardı ve MRG de ponsta ve serebellumda lezyonları vardı. Olgu 3'ün klinik olarak hiç beyin sapı atağı yoktu ve MRG de hiç infratentoriyal lezyonu yoktu (Tablo 6). Salvo yutma örnekleri şekil 9, 10, 11, 12, 13, 14 ve 15' te gösterildi.

Tablo 19: Disfajili ve disfajisiz olguların patolojik yutma özellikleri

Patolojik Yutma Özelliği	Disfajisi olan (n=10)	Disfajisi olmayan (n=39)
	Salvo yutma sayısı	Salvo yutma sayısı
Salvo 4	35	33
Salvo 5	16	3
Salvo 6	5	0
Salvo 7	2	0
Salvo 8	7	0
Toplam	65	36



Şekil 27: Disfajili ve disfajisiz olguların patolojik yutma özellikleri

Poligrafik yutma tiplerinin bir kısmının bir grupta hiç görülmemesi nedeniyle yutma tipinin 'varlığı ve yokluğu' durumuna göre tekrar analiz edildi. Disfajisi olan olgularda beşli, altılı, yedili ve sekizli salvo disfajisi olmayan olgulara göre anlamlı olarak fazlaydı. (Tablo 20).

Tablo 20: Disfaji bulunan ve bulunmayan olgularda yutma tipi varlığına göre özellikleri

Yutma Özelliği	Disfaji Var (N=10)		Disfaji Yok (N=39)		Toplam (N=49)		
	N	%*	N	%*	N	%*	P
Dörtlü Salvo Yutma Varlığı							
Var	5	50.0	10	25.7	15	30.6	P=0.247**
Yok	5	50.0	29	74.3	34	69.4	
Beşli Salvo Yutma Varlığı							
Var	4	40.0	2	5.1	6	12.2	P=0.012**
Yok	6	60.0	37	94.9	43	77.8	
Altılı Salvo Varlığı							
Var	2	20.0	0	0.0	2	4.1	P=0.038**
Yok	8	80.0	39	100.0	47	95.9	
Yedili Salvo Varlığı							
Var	2	20.0	0	0.0	2	4.1	P=0.038**
Yok	8	80.0	39	100.0	47	95.9	
Sekizli Salvo Varlığı							
Var	2	20.0	0	0.0	2	4.1	P=0.038**
Yok	8	80.0	39	100.0	47	95.9	

*: Sütun yüzdesi. **: Fisher'in kesin testi

Disfajili olgular ile kontrollerin özellikleri karşılaştırıldığında disfajili olguların kontrollere göre tek yutma (P=0.044), ikili yutma (P=0.027), üçlü yutma (P=0,020), ikili ve üçlü yutma (P=0.024), toplam yutma (P=0.031) sayıları arasındaki fark anlamlı olarak fazlaydı (Tablo 21).

Tablo 21: Disfajisi olan, olmayan olgular ve kontrollerin yutma özellikleri

Yutma Özelliği	Disfajisi Olan Olgular		Disfajisi Olmayan Olgular		Kontrol	
	Yutma sayısı	Ort±SD	Yutma sayısı	Ort±SD	Yutma sayısı	Ort±SD
Tek Yutma	737	73,7 ±108,9	1389	35,6 ±27,4	400	21.1±12.3
İkili Yutma	196	19,6 ±33,9	308	7,9 ±14,9	31	1.6±2.5
Üçlü Yutma	81	8,1 ±14,5	108	2,8 ±6,7	1	0.1±0.2
İkili ve Üçlü Yutma	277	27,7 ±48,1	416	10,7 ±20,5	32	1.7±2.6
Toplam Yutma	1014	101.4±152.3	1805	46.3±43.9	432	22.7±12.1

Disfajisi olan ve olmayan grubun yutma öncesi, yutma sonrası öksürük ve yutma ile ilişkisiz öksürük sayıları arasında anlamlı fark bulunmadı. Disfajisi bulunan olguların öksürük sayısı disfajisi bulunmayan olgulardan yüksekti ancak bu fark anlamlı değildi (Tablo 22).

Tablo 22: Disfajisi bulunan ve bulunmayan olguların öksürme özellikleri

Öksürme özelliği	Ortalama		P
	Disfaji Olan	Disfaji Olmayan	
Yutma Öncesi Öksürük	1.2	0.2	0,094*
Yutma Sonrası Öksürük	0.7	0.2	0,214*
Yutma ile İlişkisiz Öksürük	0.6	0.1	0,533*
Toplam Öksürük	2.5	0.5	0,085*

*: Mann-Whitney U

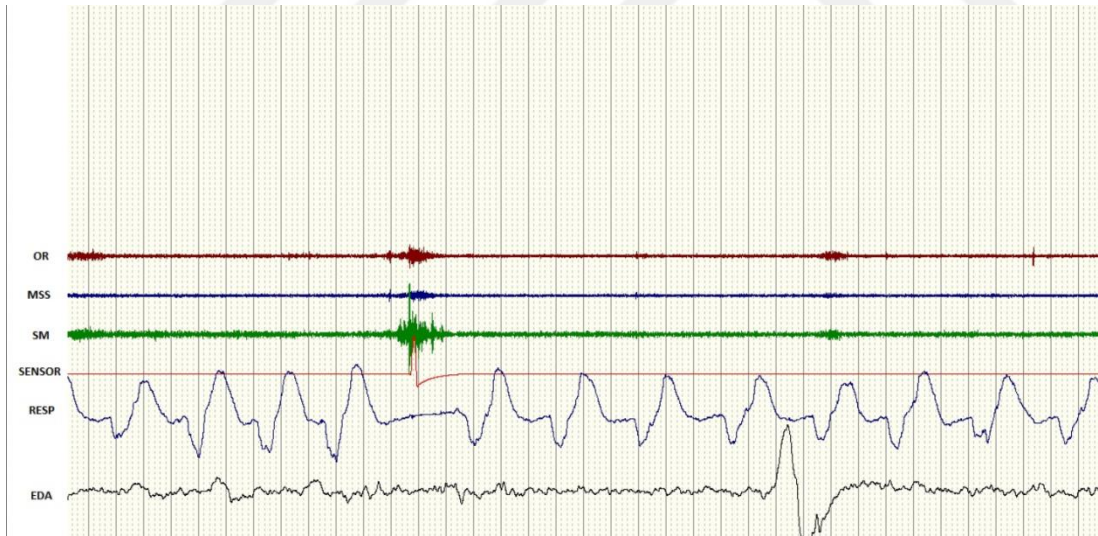
Disfajisi bulunan ve bulunmayan olguların yutma içi esneme, yutmanın ilk 10 saniyesinde esneme, yutmanın son 10 saniyesinde esneme, yutma ile ilişkisiz esneme ve toplam esneme sayıları arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 23).

Tablo 23: Disfajisi bulunan ve bulunmayan olguların esneme özellikleri

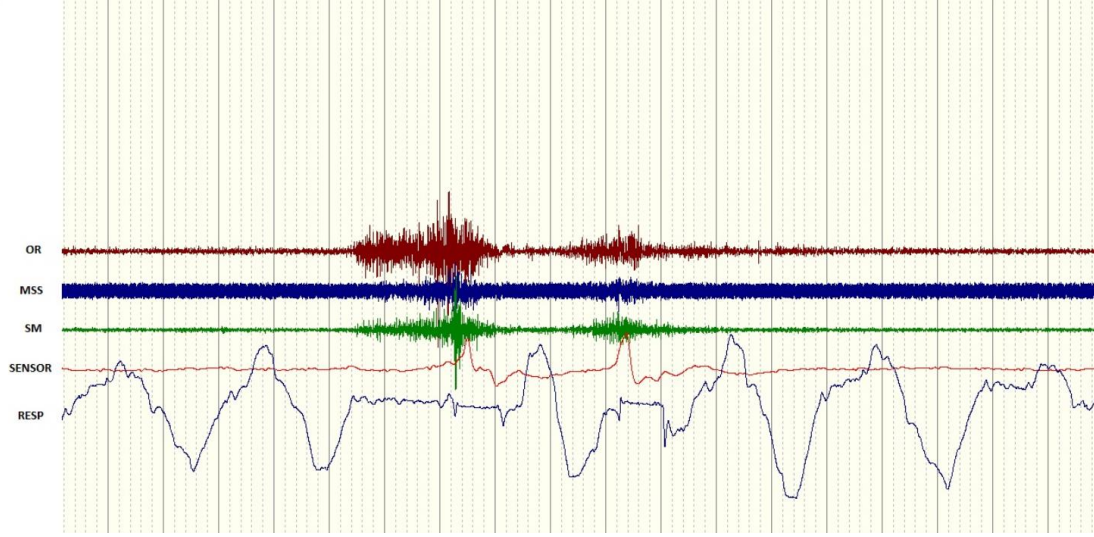
Esneme Özelliği	Ortalama		P
	Disfaji Olan	Disfaji Olmayan	
Yutma Ortasında Esneme	0.4	0.9	0,836*
Yutmanın İlk 10 sn'sinde Esneme	0.0	0.0	1,000*
Yutmanın Son 10 sn'sinde Esneme	0.0	0.1	0,913*
Yutma ile İlişkisiz Esneme	0.8	0.8	0,893*
Toplam Esneme	1.2	1.2	0,836*

*: Mann-Whitney U

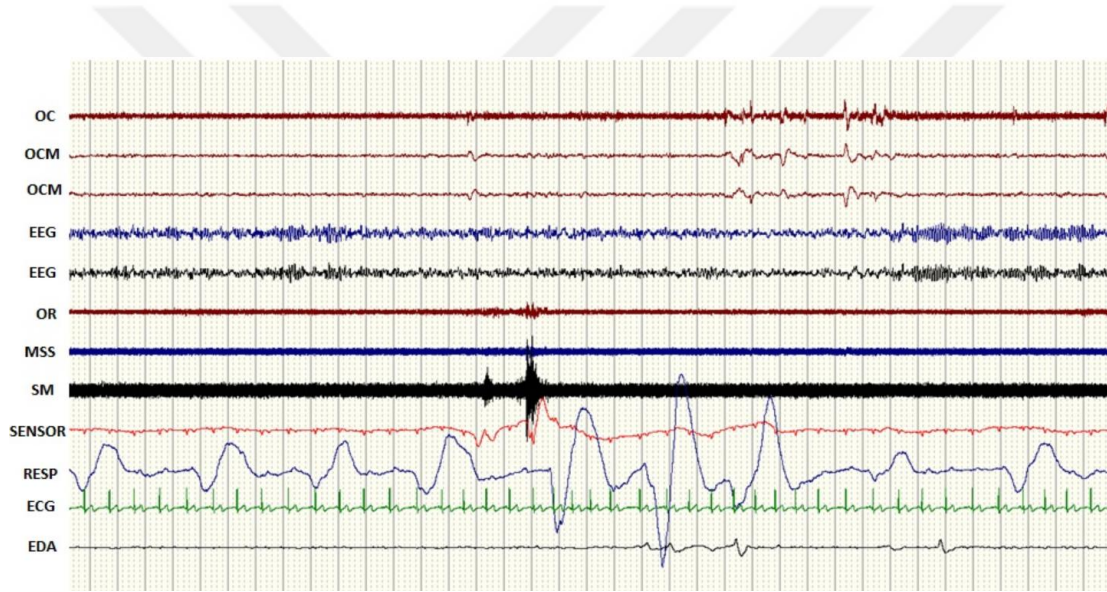
Kayıtlama esnasında olgu grubunda bazı hastalarda yutma esnasında net apne periyodu izlenemedi. Bunların bir kısmına yutma sonrası uzun öksürük atakları eşlik etti. Çalışmamızda kayıtlanan normal yutmaya eşlik eden net apne periyodları (Şekil 28, 29, 30) ve yutma esnasında apne periyoduna giremeyen olgulardan birkaç örnek aşağıda sıralanmıştır. (Şekil 31, 32, 33, 34, 35)



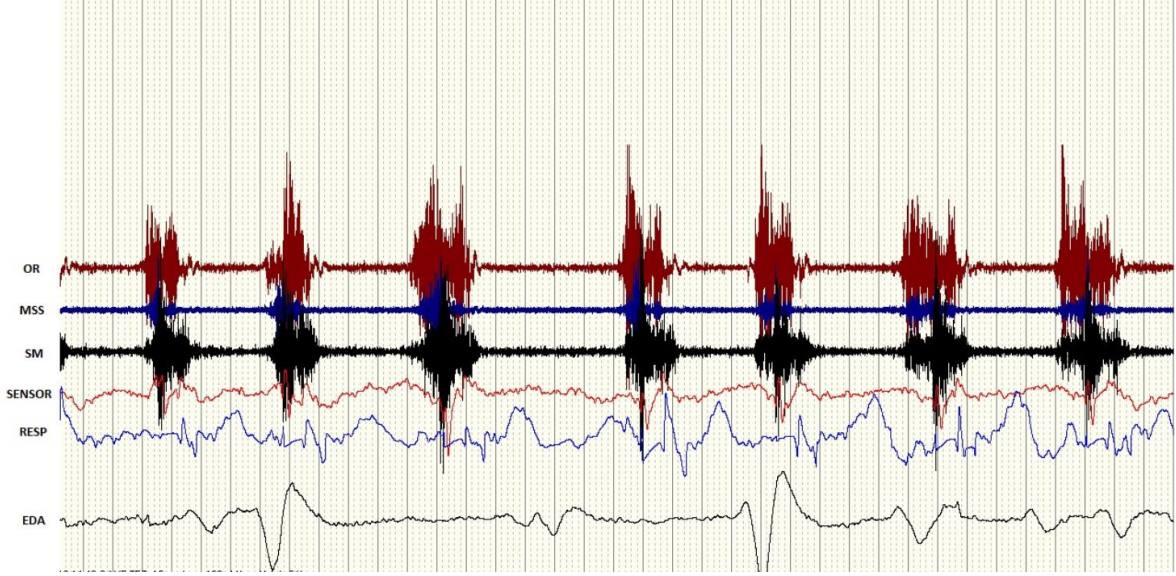
Şekil 28: Normal yutma örneği. Yutma apnesi net bir şekilde izleniyor.



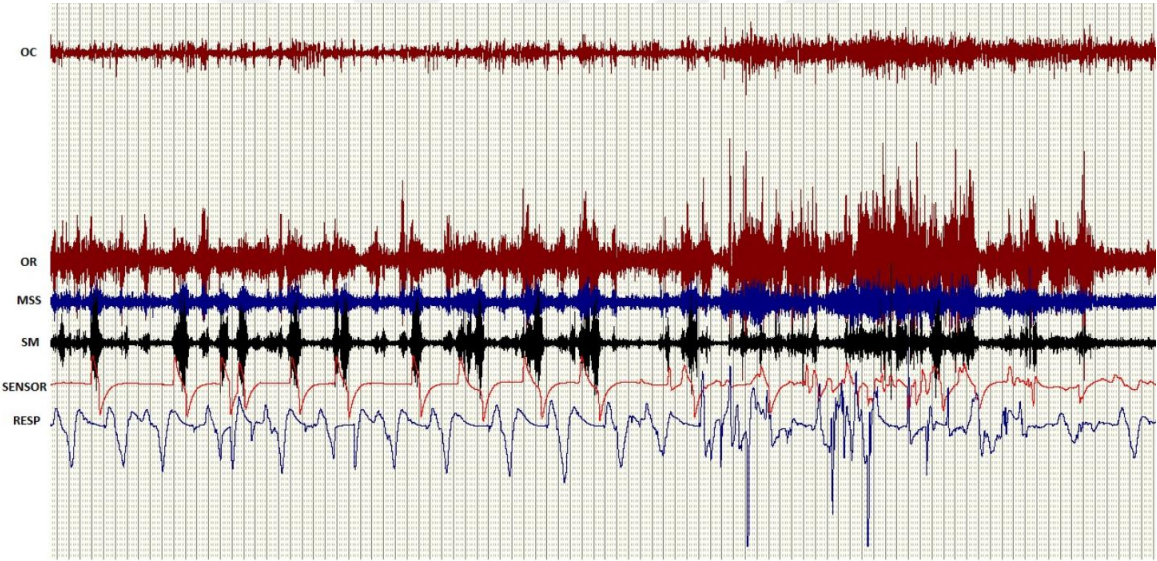
Şekil 29: İki ayrı yutma iki ayrı yutma apnesi örneği.



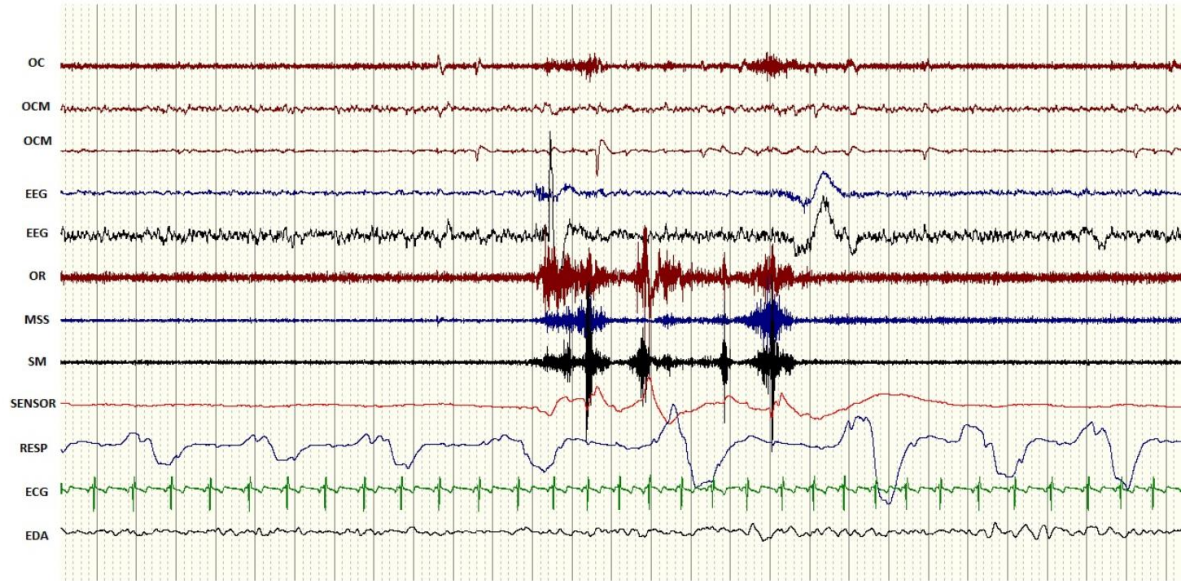
Şekil 30: Normal yutma örneği. Yutma apnesi sonrası derin bir ekspiriyum ve ardından solunum amplitüdünün 3 siklus arttığı görülüyor.



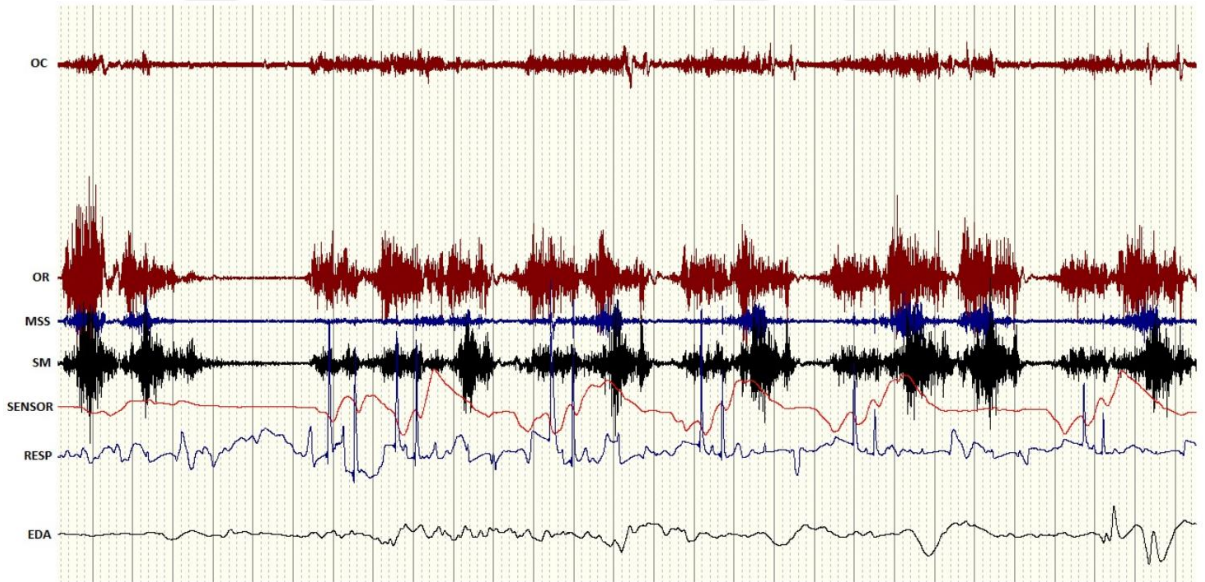
Şekil 31: Bir olguda ritmik yutmalar. Bu yutmaların bir kısmına sempatik deri yanıtlarının eşlik ettiği görülüyor. Yutmalar esnasında net bir apne periyodu görülemiyor.



Şekil 32: Olgulardan birinde 8' li salvo yutma ardından öksürük izleniyor. Yutma esnasında net bir apnenin olmadığı, inspiyum ve ekspiyumun devam ettiği görülüyor.



Şekil 33: Bir olguda 4'lü salvo yutma esnasında yutma apnesi olması beklenirken derin inspiyum ve ekspiyum gözleniyor.



Şekil 34: Bir olguda yutma sonrası ardışık uzun öksürük. Yutma esnasında apne periyodunun olmadığı görülüyor.

5. TARTIŞMA

Yutma, anatomik olarak oral faringeal ve özefegial olarak 3'e ayrılrsa da klinik ve elektrofizyolojik olarak istemli ve spontan yutma olmak üzere 2 alt guruba ayrılır (74,81). İstemli yutma besinlerin, içeceklerin yutulmasında rol alırken, spontan yutma daha çok ağızda biriken tükrüğün ya da yemek artığının uyanıklıkta ve uykuda yutulmasıdır. Yani spontan yutmanın "koruyucu bir refleks" olduğu söylenebilir (81). Bazı tiplerinde ve bazı durumlarda istemli yutma ve spontan yutma üstüste binebilir. Yapılan literatür taramasında yutma ile ilgili çalışmalara bakıldığında sadece istemli yutmaya bakıldığı, spontan yutmanın neredeyse hiç değerlendirilmediği görülmüştür. Ve yine şimdiye kadar disfajiyi saptamak için geliştirilmiş endoskopik, videofloroskopik ve elektrofizyolojik tüm yöntemler istemli yutmayı değerlendirmek üzerinedir (81,109,110). Spontan yutma ile ilgili çok çalışma bulunmamakla birlikte uyanık hastalarda spontan yutma frekansı (111–113) ve uyku boyunca spontan yutma frekansı değerlendirilmiştir (73,81,114,101). Ertekin ve arkadaşları tarafından istirahat halindeki hastalarda spontan yutmaya eşlik eden 24 saate kadar yayılan periyodik yutma hareketleri kaydedilmiştir (81). Bu durum olasılıkla sürekli ve spontan tükrük üretimi ile ilişkilidir (81,115). Bunun yanında spontan yutma subkortikal alanlarda oluşan değişikliklerle ilişkili olabilir (112). Spontan yutmayı değerlendiren az sayıda çalışma olması, nörodejeneratif hastalığı olan kişilerde asıl farkedilmeyen durumun sessiz aspirasyonlar olması, sessiz aspirasyonların daha çok uykuda ve spontan yutma bozuklukları ile ilişkili olması çalışmamızın önemini artırmaktadır.

Bizim çalışmamızda spontan yutma sıklığına baktığımızda olguların ve olguların bir alt grubu olan disfajisi olan olguların ortalama yutma sayısı kontrollere göre anlamlı olarak fazladır. Yukarıda belirtildiği gibi spontan yutma ağız içinde biriken tükrük ve salyanın yutulmasıyla ilişkilidir. Nörodejeneratif hastalığı olan hastalarda klinik olarak disfaji olmasa da etkin yutma yapamamaları nedeniyle yutma sayıları artmış olabilir. Disfajisi olan olgular ile olmayan olguların yutma sayıları incelendiğinde; disfajili hastalarda sayı artmış ancak bu fark istatistiksel bir anlamlılığa ulaşamamıştır. Çalışmamızda sadece 10 disfajili hasta bulunması nedeniyle sonuçlar anlamlı çıkmamış olabileceği düşünülmüştür. Katılımcı sayısının artırıldığı daha çok çalışma ile anlamlı sonuçlara ulaşılabilir.

Yaşlılar, nonkoopere hastalar ve nörojenik disfajisi olan hastalar yutma güçlüklerine dikkat çekemeyebilirler. Bu olguların çoğunda klinik olarak disfaji de olmayabilir. Subklinik yutma bozukluğunu da değerlendirilmesini amaçlayan çalışmamızda disfajisi olan ve olmayan hasta grubunda tekli yutma, 2'li yutma, 3'lü yutma, 2'li ve 3'lü yutma sayıları kontrollere göre anlamlı olarak fazladır. Şekil 5, 6, 7, 8 ve 12 de 2'li ve 3'lü yutma örnekleri gösterilmiştir. 2'li

ve 3'lü yutma, spontan yutmada bir başka önemli konudur. 1-1,5 saniye intervalinde ardışık olarak 2'li veya 3'lü yutmayı ifade eder. 2'li yutma normal popülasyonda da görülebilir. Elbette sıklığı kişiden kişiye varyasyonel olarak değişmektedir. Ancak sağlıklı bir insanın tüm yutmalarının 2'li ya da 3'lü olması beklenmez. 2'li yutma uyku ve uyanıklıkta görülebilir (88). Bizim çalışmamızda 2'li ve 3'lü yutmanın olgularda kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla olması bu durumun sıklığının artmasının patolojik yutma ile ilişkili olabileceğini düşündürüyor. Ayrıca disfajili olguların da kontrollere göre tekli, 2'li, 3'lü yutma kontrollere göre anlamlı olarak fazla olması klinik muayene ile saptanan disfajisi olan olguların subklinik disfajisi olan olgularla benzer yönde progresyon gösterdiğini düşündürülebilir. 1-2 saniyelik intervalde 3 den fazla ardışık yutma salvo tip yutma olarak tanımlanmaktadır (88). Ve bu durum nörodejeneratif hastalığı olan ve beyin sapı infarktı olan hastalarda izlenmekte ve patolojik yutma olarak nitelenmektedir. Dolayısıyla kısa intervallerde ardışık yutmaların sık aralıklarla salvo tip olmasa da görülmesi nörodejeneratif hastalığı olan hastalarda subklinik disfajiye sebep olabilecek patolojik yutma olarak değerlendirilebilir.

Disfajik hastalarda spontan yutma frekansı klinik değerlendirme için kullanışlı olabilir. Ancak yutma frekansını birçok farklı durum etkileyebilir. Örneğin yemek yerken bu hız artarken REM ve NON REM evre 3 de bu sayı azalır (73,114,101). Yutma hızı yaşlılarda ve nörodejeneratif hastalığı olan kişilerde yavaşlayabilir ancak normal popülasyonda da frekans için sabit bir rakam olmadığı gibi normal kişilerde de yavaşlayabilir. Frekans birçok durumdan etkilenebileceği için ölçmek için oldukça duyarlı yöntemler kullanılmalıdır (109,116). Bizim çalışmamızda da olgu ve kontrollerin yutma/ uyanıklık/ dakika değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Yöntemimiz yutma frekansını değerlendirmek için duyarlı bir yöntem olmayabilir. Yutma ve nefes alma arasındaki koordinasyon özellikle uyku süresince oldukça önemlidir. Sağlıklı erişkinlerde uyku boyunca faringeal sekresyonu aspire ettiklerine yönelik raporlar vardır. Bunun tetikleyici mekanizmasının nefes ve yutma arasındaki koordinasyonun uykuda yetersiz olduğu yönündedir (118). Ayrıca yaşlıların genç erişkinlere göre uykuda spontan yutma hızları daha yavaştır (117). Bu nedenle nörojenik disfajisi olan bazı hastalarda oral kavitede tükürük birikimi sonucu özellikle uykuda sessiz aspirasyonlar olabilmektedir. Tüm gece çekilen uyku EEG sessiz aspirasyon, öksürüklü aspirasyon, öksürüksüz aspirasyon sayısı ve yutma hızını ölçmek için en uygun yöntemdir. Ancak bu yöntem çok pahalıdır ve her disfajik hastaya uygun değildir. Bu nedenle biz Ertekin ve arkadaşlarının son zamanlarda geliştirmiş olduğu 1 saatlik poligrafik kayıtlama yöntemi ile uyku ve uyanıklıkta sürekli olarak spontan yutmayı değerlendirdik (109). Aynı teknikte daha önce Parkinson hastaları da değerlendirilmiştir (109). Herhangi bir EEG aparatı bu amaçla kullanılabilir.

Çekimde normal spontan yutma esnasında orbicularis oris, masseter ve submental kasların simultane bir şekilde kasıldıklarını ve ardısıra laringeal sensorun hareket kaydı görülebilir. Yutma kaslarının senkron bir şekilde kasılıp o esnada solunum sensorunun apne periyoduna girdiği de görülebilir. Şekil 17, 18, 28, 29, 30 da normal yutma ve eşlik eden kas aktiviteleri ve apne periyodu gösterilmiştir.

Yutma esnasında apnenin gözlenmesi aspirasyonu önlemeye yönelik koruyucu bir reflekstir. Hasta grubunda yutma esnasında etkin bir apne periyodu izlenememekte ve sessiz aspirasyonlara yol açmaktadır. Şekil 31, 32, 33' de net bir apne periyodunun olmadığı görülebilir. Çalışmamızda kullandığımız solunum sensörünün buruna takılması ve bazı hastaların burundan nefes almaması nedeniyle tüm hastalarda apneyi objektif olarak değerlendiremeyeceğimizi düşünmemiz nedeni ile bu parametrede istatistiksel bir analiz yapılmamıştır.

Yine şekil 34'te bir hastamızdan kayıtlanan poligrafi görüntüsünde, yutma esnasında apne olmadığı gibi yutma sonrası uzun öksürük periyodu da aspirasyonu destekler niteliktedir.

Üçten fazla ardışık yutma, Parkinson hastalığı ya da beyin sapı infarktı olan nörojenik disfajili hastalarda yaklaşık 1 saniye süren intervallerle kaydedilmiştir. Bu hastalarda spontan yutma sayısı 4 ile 20 arasında değişen rakamlardadır. Bu tip ardışık yutma spontan yutmanın salvo tipi olarak tanımlanır. Salvo tip yutma disfajisi ya da siyaloresi olmayan Parkinson hastalığı ya da beyin sapı infarktı olan hastalarda da kaydedilebilir. Ve ayrıca 1 haftalık beyin sapı infarktı olup orta derecede disfajisi olan hastalarda da görülebilir. Salvo tip ardışık yutma baş pozisyonu ya da salya ile ilişkili değildir. Olasılıkla bu durumun iki farklı hastalıkta görülmesinin nedeni faringeal yutmanın tetikleyici mekanizmasının dengesiyle ilişkilidir (109). Bizim çalışmamızda olguların 4'lü salvo (Şekil 9, 33) yutması kontrollere göre anlamlı olarak fazladır. Kontrollerden birinde sadece 1 kez 4'lü salvo görüldü. Olgularda 5'li (Şekil 11, 12), 6'lı, 7'li (Şekil 13), 8'li (Şekil 14) salvo görülürken kontrollerde hiç görülmemiştir. Bu sonuçlar salvo tip yutmanın gösterilmesinde poligrafi yönteminin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Özellikle subklinik disfajinin gösterilemesinde poligrafi yöntemi salvo tip yutmaları kayıtlayarak tanıya gitmekte oldukça yarar sağlamaktadır. Disfajisi olan ve olmayan MS hastalarına bakıldığında 4'lü salvo yutma sayısı disfajisi olan hastalarda daha yüksekken aradaki fark anlamlı değildir. 5'li salvo yutma disfajili olgularda daha fazla gözlenmiş ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. 6'lı, 7'li, 8'li salvo sadece disfajisi olan olgularda görülmüş klinik disfajisi olmayan olgularda görülmemiştir. Bu sonuçlarla salvo tip yutmanın bölünmüşlük sayısının artması ile

disfaji gelişmesi arasında korelasyon olabileceği yorumu yapılabilir. Bu da salvo tip yutmanın patolojik yutma olduğunu destekler niteliktedir.

Bir başka kalitatif bulgu öksürük ve spontan yutma arasındaki ilişkidir. Bizim yöntemimizle yutma sonrası oluşan öksürük objektif bir şekilde kayıtlanabilir (Şekil 34). Nörojenik disfajili hastalarda öksürüğe normal kişilere göre daha sık rastlanır. Bizim çalışmamızda yutma öncesi, yutma ile ilişkisiz ve toplam öksürük sayıları arasında olgular ve kontroller arasında anlamlı fark bulunmamışken yutma sonrası öksürük olgularda kontrollere göre anlamlı olarak fazladır. Bu bulgu da disfajiyi destekler niteliktedir. Aynı analiz disfajisi olan ve olmayan MS hastalarında yapılmış ancak belirtilen parametrelerde anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak klinik olarak disfajisi bulunan sadece 10 MS hastası alınmıştır. Hasta ve kontrol sayısının artırılması ile daha güvenilir sonuçlara ulaşılabilir. Normal koşullar altında, öksürüğün başlıca görevi, havayoluna kaçmış olan yemek artığı ya da başka bir materyalin temizlenmesidir. Yani aspirasyonu önlemeye yönelik koruyucu bir reflektir (119). Öksürüğün yüksek bir oranı, yutma boyunca artık materyalin hava yoluna transportunu da kolaylaştırabilir (120). Nörojenik disfajisi olan birçok birey de yarı uyanık halde sessiz aspirasyonlar yaşar. Ancak çoğu zaman buna bir öksürük yanıtı oluşamayabilir. Nörojenik disfajili hastalar (Parkinson hastalığı, beyinsapı infarktı ya da diğer nörolojik hastalıklar) daha çok salya aspire etmeye meyillidir. Henüz sessiz aspirasyonu tanımlayacak açıkça bir poligrafik patern olmasa da bizim çekimlerimizde özellikle salvo tip yutmalarda solunum sensorunde, net bir yutma apnesinin gösterilememesi sessiz aspirasyonları elektrofizyolojik olarak açıklayabilir. Ancak kullanılan solunum sensörünün duyarlılığı, hastanın sadece burnundan nefes alıp almaması ve çevresel koşullar gibi birçok karıştırıcı faktör solunum sensör kaydının güvenilirliğini olumsuz etkiler. Biz çalışmamızda kayıtladığımız güvenilir solunum sensör örneklerinin bir kısmına bulgular kısmında yer verdik. Örneğin şekil 34’ de yutma sonrası ardışık uzun öksürük periyodu izlenmektedir. Poligrafi kaydına baktığımızda şekil 31, 32, 33’ teki gibi net bir apne periyodunun olmadığını görüyoruz. Yine şekil 10 da 4’lü salvo esnasında rudimanter solunum paterni izlenmektedir. Şekil 33’ te ise 4’lü salvo yutmada apne olacağına inspiryum ardından ekspiryumun ortaya çıktığı izlenmektedir.

Esneme istemsiz, stereotipik insanlarda ve omurgalılarda sık görülen bir davranıştır. Fetal dönemlerden bu yana izlenmektedir (95,97).

Esnemeye orofarinks ve solunum penceresinden baktığımızda; Barbizet tarafından 3 faz tanımlanmıştır (98). İlk faz, radyolojik metodlarla gösterilebilen farinksin dilate olduğu, larinks toraks ve diyaframın aşağı itildiği, ağzın yavaş ve progresif bir şekilde açıldığı aşamadır.

Esnemenin ikinci fazı, ağız açıklığının zirve yaptığı, faringeal ve torasik dilatasyonun olduğu aşamadır. Fasial modifikasyon ilk fazın sonunda bitmiş olur. Ağız açılması ile dil dilatatörlerinin kasılması ve göz kapaklarında tam ya da tama yakın kapanma meydana gelir. Bu fazda parsiyel ya da jeneralize bir gerginlik gövde ve boyun kaslarında kontraksiyona ve hiperekstansiyona neden olabilir. Üçüncü faz pasiftir. İnspiryumun aniden durması ve yavaşça sonlanmasıdır. Farinks normal boyutuna geri döner, ağız spontan olarak kapanır ve yüz eski görünümüne kavuşur (98). Tüm bu 5-7 saniye boyunca pontobulber ve üst spinal korddan beyin sapına duyuşsal bir uyarının oluştuğu sanılmaktadır (104,102). Ayrıca, esneme ile tükürük salgılanmasında artış olduğu raporlanmıştır (99). Barbizet tarafından esneme 4-7 saniye olarak raporlanmışken (98) Askenazy tarafından bu süre 5-10 saniye şeklinde raporlanmıştır (97,100). Böylelikle esnemenin fizyolojik doğası gereği esneme esnasında tükürük salınımı artar ve bu durum spontan yutmayı tetikler ve esneme ve yutma üstüste binebilir. Esneme ve spontan yutmanın nöroanatomik yolları –larinks ve orofarinks de dahil olmak üzere- arasındaki benzerlik yutma ve esnemenin ilişkisinin anlaşılmasına kolaylık sağlamıştır. Olasılıkla aynı ponto-bulber ve üst servikal afferentler her iki aktiviteyi de kapsar. Yutma uykunun non REM1 ve non REM 2 safhalarında meydana gelir (101,102). Aynı şekilde esneme de aynı safhalarda karşımıza çıkar. Yani esneme de yutma gibi, beyin sapında CPG tarafından kontrol ediliyor olabilir (96,97,103). Bu nedenle spontan yutma ve esneme arasında ciddi bir ilişki vardır (102).

Ertekin ve arkadaşları spontan yutma ve esneme arasında bir ilişki olduğu yönünde görüş bildirmişler ancak şimdiye kadar nörodejeneratif hastalığı olup, yutması olumsuz etkilenen hastalarda esneme patolojinin gösterildiği bir çalışma bulunmadığını belirtmişlerdir (102). Bizim çalışmamızda da olgu ve kontroller arasında yutma öncesi esneme, yutma sonrası esneme sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yutma ile ilişkisiz esneme ve toplam esneme sayıları olgularda kontrollere göre anlamlı olarak fazladır. Yutma ve esnemenin nöroanatomik ve nörofizyolojik ilişkisi düşünöldüğünde beyin sapı düzeyinde bir etkilenmenin olduğu nörodejeneratif hastalığı olan kişilerde esneme sayısının da artabileceği yorumu yapılabilir. Aynı parametreler disfajisi olan ve olmayan hastalarda bakıldığında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ertekin ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada Parkinson hastalığı olan ve beyin sapı infarktı olan hastalarda bizim çalışmamızda kullandığımız poligrafik kayıtlama yöntemini de kullanarak elektrofizyolojik ve yöntemlerle yutma ve esneme ilişkisini değerlendirmişler ancak olgular ve kontroller arasında anlamlı bir farka ulaşamamışlardır (102).

Özetle, EEG cihazı kullanılarak poligrafik kayıtlama yöntemi ile spontan yutmanın değerlendirildiği bu olgu kontrol çalışmasında, MS'li olgularda tek yutma, ikili yutma, üçlü yutma, ikili ve üçlü yutma sayısı ve salvo tip yutma kontrollere göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Klinik olarak hafif ve ambulator hastaların değerlendirildiği bu çalışmada olgu ve kontrol gruplarında yaş, cinsiyet, uyku ve uyanıklık süreleri arası fark anlamlı değildir. Bu değişkenlerin olgu ve kontroller arası anlamlı farklılık göstermemesi, verilerin değerlendirilmesinde objektif ve güvenilir bir bakış açısı sağlamaktadır. Olgularda ve olguların alt grubu olan disfajili olgularda tekli, ikili, üçlü, ikili ve üçlü yutma da kontrollere göre anlamlı olarak fazla gözlenmiştir. İkili yutma ve üçlü yutma normal insanlarda görülebilen bir yutma paterni olmasına karşın, sayısının artması ve bu bölünmüş yutmaların birlikte izlenmesi patolojik yutmanın bir göstergesi olabilir. Ayrıca disfajisi bulunmayan MS hastalarında ve kontrollerde 6'lı, 7'li ve 8'li salvo hiç gözlenmezken disfajili MS hastalarında bu yutma tipleri gözlenmiştir. Patolojik bir yutma tipi olan salvo tip yutmanın nörodejenatif hastalığı olan olgu grubunda ve klinik olarak disfajisi olanlarda fazla görülmesi beklenen bir bulgudur. Bunun yanında olgu grubunda yutma sayısının da fazla olması, olguların etkin yutma yapamamaları nedeniyle nicel olarak yutma sayılarını artırdıklarını düşündürür.

Sonuç olarak, EEG cihazı kullanılarak poligrafi yöntemi ile spontan yutmanın değerlendirilmesi basit ve ucuz bir yöntemdir. EEG cihazının olduğu her yerde yapılabilir. Bu yöntem, MS' de subklinik disfajinin değerlendirilmesinde güvenilir bir elektrodiagnostik incelemedir. Disfajinin erken dönemde saptanması, olası aspirasyonların erken dönemde önlenmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabilir.

6.SONUÇ

Bu araştırmanın sonuçları aşağıda sıralanmıştır.

1. MS hastalarında sağlıklı kontrollere göre uyanıklıktaki yutma sayıları, tekli yutma, ikili yutma, üçlü yutma, ikili ve üçlü yutma, salvo tip yutma sayıları kontrollere göre fazladır. Salvo tip yutma patolojik yutmanın elektrofizyolojik bir bulgusu olup, diğer parametrelerin de normale göre fazla olması nörodejeneratif hastalığı olan kişilerde subklinik disfajinin öncül bir bulgusu olabilir.

2. Disfajisi olmayan MS hastalarında ve kontrollerde 6'lı salvo, 7'li salvo ve 8'li salvo hiç gözlenmezken disfajisi olan MS hastalarında gözlenmiştir. 5'li salvo, 2'li ve 3'lü yutma disfajisi olan MS hastalarında disfajisi olmayan MS hastalarına göre daha fazladır. Bu sonuçlarla subklinik disfajinin erken saptanmasının yanı sıra klinik disfajinin ortaya konmasında bir gösterge olabilir. Disfajisi olan MS hastalarının grade 2 disfajisi olup aktif disfaji yakınmaları yoktur. Disfajileri klinik sorgulama ve muayene ile ortaya koyulmuştur, ancak elektrofizyolojik olarak patolojik yutma paternleri gözlenmiştir. Böylelikle bu hastalarda aspirasyon konusunda eğitim verilerek ve koruyucu önlemler alınarak aspirasyonun neden olabileceği ciddi klinik tabloların önüne geçilebilir.

3. Çalışmamızda tanımlanan poligrafi yöntemi kolaylıkla elektrofizyoloji laboratuvarlarında bu konuda uzmanlaşmış kişilerce uygulanabilir. Bu yöntem güvenli, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir ve kronik nörojenik disfaji çalışmalarının geliştirilmesi açısından uygundur.

4. Poligrafi yöntemi ile disfajinin öncül bulguları, patolojik yutma tipleri elektrofizyolojik olarak objektif bir şekilde gösterilebilir ve ciddi klinik disfaji tablosu oturmadan subklinik disfajinin gösterilmesinde yararlı yöntemlerdir. Tanının konmasında etkili oldukları gibi, disfaji semptomlarına yönelik tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de kullanılabilir.

5. Daha önce disfajiyi değerlendirmek için kullanılan videofloroskopi, manometri, endoskopi gibi yöntemler pahalı, girişimsel ve hastalar tarafından çok tercih edilmeyen yöntemlerdir. Bunun yerine yan etkisi olmayan nispeten ucuz bir yöntem olan 1 saatlik poligrafi yöntemi disfaji değerlendirilmesinde kullanılabilir.

6. Nörodejeneratif hastalığı olan kişilerde klinik olarak disfaji olmasa da elektrofizyolojik olarak patolojik yutma paternleri gözlenebilir. Sessiz aspirasyonların daha çok uykuda ve spontan yutma ile ortaya çıktığı düşünülecek olursa spontan yutmayı değerlendiren çalışmamızın literatüre ve bu konuda yapılacak yeni çalışmalara katkısı olacağı görüşündeyiz.

MULTİPLE SKLEROZ OLGULARINDA SPONTAN YUTMANIN ELEKTROENSEFALOGRAFİ CİHAZI KULLANILARAK POLİGRAFİK KAYITLAMA YÖNTEMİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Disfaji, nörodejeneratif hastalığı olan kişilerde hayatı tehdit eden komplikasyonlardan biridir. Multiple skleroz (MS) da nörodejeneratif hastalıklardan biridir. Araştırmacılar şimdiye kadar videofloroskopi, manometri ya da endoskopi gibi diğer yöntemlerle daha çok istemli yutma değerlendirmişlerdir. Fakat spontan yutmayı değerlendirmek üzere uyku ve uyanıklıktaki spontan yutma sayıları dışında çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Tüm gece çekilen elektroensefalografi (EEG) kayıtları spontan yutma sayısı, öksürüklü aspirasyon ve öksürüğün eşlik etmediği sessiz aspirasyonu değerlendirmek için en uygun yöntem olabilir. Maalesef tüm gece kayıtlanan uyku EEG zaman alıcı, pahalı ve tüm disfajik hastalara uygun değildir. Ancak Ertekin ve ark. yakın zamanda Parkinson hastaları ve normal kontrollerde sürekli spontan yutmayı değerlendirmek üzere 1 saatlik poligrafik kayıtlama yöntemini geliştirmişlerdir. Biz de bu çalışmada 1 saatlik poligrafik EEG kayıtlama yöntemini kullanarak MS hastalarında spontan yutmayı değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Kliniğimizde MS tanısı ile takipli 49 MS hastası ve demografik özellikleri benzer 19 kontrol çalışmaya dahil edildi. Disfaji değerlendirme skalasına göre grade 1 ve 2 hastalar alındı. Oniki kanallı EEG cihazı kullanıldı. Beş kanal elektromyografi (EMG) kaydı içindi. Yutma süresince larinksin vertikal hareketlerini kayıtlamak için laringeal sensor kullanıldı. Kardiyak ritim, solunum ve sempatik deri yanıtları (SSR) da yutma boyunca senkron bir şekilde kaydedildi.

Bulgular: Çalışmamızda 49 MS hastasının 9'u (%18,4) erkek, 40'ı (%81,6) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 37,9'du (18-58 arasında). Kontrollerin 13'ü kadın (%68,4), 6'sı erkek (%31,6) ve yaş ortalamaları 37,2'ydi (21-61 arasında).

MS olgularında uyanıklıktaki yutma sayısı (p: 0,006), tekli yutma (p:0,027), ikili yutma (p:0,005), üçlü yutma (p:0,001), ikili ve üçlü yutma (p:0,002), salvo tip yutma (p:0,024) kontrol grubuna göre anlamlı fazlaydı. Olgularda 5'li, 6'lı, 7'li, 8'li salvo tip yutma gözlenirken kontrollerin hiçbirinde gözlenmedi. Disfajili MS hastalarında 6'lı, 7'li, 8'li salvo gözlenirken, disfajisi bulunmayan MS hastalarında sadece 4'lü ve 5'li salvo tip yutma gözlendi.

Sonuç: Salvo tip yutma patolojik bir yutma tipidir. MS hastalarında bölünmüş yutma ve salvo tip yutma klinik olarak disfajileri olmasa da elektrofizyolojik olarak ortaya çıkabilir. Bu durum sessiz aspirasyonların nedeni olabilir. Poligrafi yöntemi ile sessiz aspirasyonlar erken tespit edilebilir. Bu metot, güvenli, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir ve ucuz bir yöntemdir. MS'li hastalarda ve kronik disfajiye neden olabilecek diğer nörodejeneratif hastalıklarda disfajinin erken tespitinde kullanılabilir. Böylece aspirasyonun erken dönemde önlenmesinde yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Multiple skleroz; disfaji; poligrafi



ASSESSMENT OF SPONTANEOUS SWALLOWING IN MULTIPLE SCLEROSIS CASES BY USING POLIGRAPHIC RECORDING METHOD IN ELECTROENCEPHALOGRAPHY

SUMMARY

Objective: Dysphagia is known to be one of the most common and life-threatening complications in patients with neurodegenerative diseases. Multiple sclerosis (MS) is one of the neurodegenerative diseases also. Researchers have studied mostly the voluntary swallowing by other methods which are videofluoroscopy, manometry or endoscopy. But spontaneous swallowing has not been frequently studied except the studies to measure the rate of swallowing in awake subjects and during sleep. Whole night sleep electroencephalography (EEG) may be the most appropriate approach to measure the rate of spontaneous swallowing for observation of the aspiration cough or silent aspiration without cough. Unfortunately, sleep EEG in all night recording is time consuming, expensive, and not applicable to every dysphagic patients. However, Ertekin et al. have recently developed a technique for continuous evaluation of spontaneous swallowing using 1 hour polygraphic recording in normal human controls and patients with Parkinson disease. We aimed in this study to evaluate spontaneous swallowing in MS patients using by poligraphic EEG recording method.

Material and Method: 49 patients who had been followed up in our clinic with a diagnosis of MS and 19 control subjects with similar demographic features were included in this study. Patients were grade 1 or 2 according to dysphagia evaluation scale. We used a twelve-channel EEG device. Five channels were to record the electromyography (EMG) signals. We also used one channel for laryngeal sensor for vertical movements of the larynx during swallowing. Cardiac rhythm, respiration and sympathetic skin responses (SSR) were synchronously recorded during swallowing.

Results: In our study of 49 MS patients, 9 (18,4%) of them were male and 40 (81,6%) of them were female. The mean age of patients was 37,9 (between 18-58). 13 (68,4%) of the controls were female, 6 (31,6%) of them were male patients whose the mean age was 37,2 between 21 and 61.

There were significant difference between MS and control group in number of swallowing in awake (p: 0,006), number of single swallowing (p: 0,027), double swallowing (p: 0,005), triple

swallowing (p: 0,001), double plus triple swallowing (p: 0,002) salvo type swallowing (p: 0,024).

While salvo type 5, 6, 7, 8 were observed in MS patients group, there were no these type salvo swallowing in control group. While salvo type 6, 7, 8 were observed in MS patients with dysphagia, only salvo type 4 and 5 were observed in MS patients without dysphagia.

Conclusion: Salvo type swallowing is a type of pathologic swallowing. Divided deglutition and salvo type swallowing can be determined by electrophysiological methods in MS patients without dysphagia. This is one of the reason of silent aspirations. This method demonstrates the presence of subclinical dysphagia before severe clinical picture developed. This method is safe, easily applicable, repeatable, and suitable for longitudinal studies of chronic neurogenic dysphagia. MS patients may have subclinic dysphagia and subclinic dysphagia can be determined by poligraphic EEG recording.

Key Words: Multiple sclerosis; dysphagia; poligraphy

KAYNAKLAR

1. Weiner HL. Multiple sclerosis is an inflammatory t-cell-mediated autoimmune disease. *Arch Neurol*. 2004 Ekim;61(10):1613–5.
2. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *The Lancet*. 2008 Ekim;372(9648):1502–17.
3. De Pauw A, Dejaeger E, D’hooghe B, Carton H. Dysphagia in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002 Eylül;104(4):345–51.
4. Thomas FJ, Wiles CM. Dysphagia and nutritional status in multiple sclerosis. *J Neurol*. 1999 Aug;246(8):677–82.
5. Calcagno P, Ruoppolo G, Grasso MG, De Vincentiis M, Paolucci S. Dysphagia in multiple sclerosis – prevalence and prognostic factors. *Acta Neurol Scand*. 2002 Ocak;105(1):40–3.
6. Jean A. Brain Stem Control of Swallowing: Neuronal Network and Cellular Mechanisms. *Physiol Rev*. 2001 Apr 1;81(2):929–69.
7. Ertekin C, Aydogdu I. Neurophysiology of swallowing. *Clin Neurophysiol*. 2003 ;114(12):2226–44.
8. Jeri A. Logemann. Swallowing Disorders - clinicalbulletin_swallow.pdf. In [cited 2016 Mar 6]. Available from: http://main.nationalmssociety.org/docs/HOM/clinicalbulletin_swallow.pdf
9. Cichero JAY, Murdoch BE. *Dysphagia: Foundation, Theory and Practice*. John Wiley & Sons; 2006. 583 p.
10. The evaluation and treatment of swallowing disorders. : *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* [Internet]. LWW. [cited 2016 Apr 5]. Available from: http://journals.lww.com/co-otolaryngology/Fulltext/1998/12000/The_evaluation_and_treatment_of_swallowing.8.aspx
11. Poorjavad M, Derakhshandeh F, Etemadifar M, Soleymani B, Minagar A, Maghzi A-H. Oropharyngeal dysphagia in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010 Mar 1;16(3):362–5.
12. Hartelius L, Svensson P. Speech and swallowing symptoms associated with Parkinson’s disease and multiple sclerosis: a survey. *Folia Phoniatr Logop Off Organ Int Assoc Logop Phoniatr IALP*. 1994;46(1):9–17.
13. Restivo DA, Marchese-Ragona R, Patti F, Solaro C, Maimone D, Zappalá G, et al. Botulinum toxin improves dysphagia associated with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2011 Mar 1;18(3):486–90.
14. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF. The Immunopathology of Multiple Sclerosis: An Overview. *Brain Pathol*. 2007 Nisan;17(2):210–8.
15. Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2009 Mar;8(3):280–91.
16. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*. 2011 May;29(2):207–17.
17. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2008 Jul 8;71(2):129–35.

18. Orton S-M, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol*. 2006 Kasım;5(11):932–6.
19. Goodin DS. Chapter 11 - The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. In: Goodin DS, editor. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2014 [cited 2016 Feb 14]. p. 231–66. (Multiple Sclerosis and Related Disorders; vol. 122). Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444520012000108>
20. Rosati G. The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update. *Neurol Sci*. 2001 Apr;22(2):117–39.
21. Ülkü Türk Börü, Recep Alp, Haydar Sur, , Levent Gül. Prevalence of Multiple Sclerosis Door-to-Door Survey in Maltepe, Istanbul, Turkey. *Neuroepidemiology*. 2006;(27):17–21.
22. De Jager PL, Jia X, Wang J, de Bakker PIW, Ottoboni L, Aggarwal NT, et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat Genet*. 2009 Temmuz;41(7):776–82.
23. Beecham AH, Patsopoulos NA, Xifara DK, Davis MF, Kempainen A, Cotsapas C, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2013 Nov;45(11):1353–60.
24. Willer CJ, Dymant DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Oct 28;100(22):12877–82.
25. Ebers GC, Sadovnick AD. The role of genetic factors in multiple sclerosis susceptibility. *J Neuroimmunol*. 1994 Ekim;54(1–2):1–17.
26. Hogancamp WE, Rodriguez M, Weinshenker BG. The Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Mayo Clin Proc*. 1997 Eylül;72(9):871–8.
27. Ebers GC, Koopman WJ, Hader W, Sadovnick AD, Kremenchutzky M, Mandalfino P, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. *Brain*. 2000 Mar 1;123(3):641–9.
28. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, Chabas D, Strober JB, Belman AL, et al. Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010 May 1;67(5):618–24.
29. Ramagopalan SV, Maugeri NJ, Handunnetthi L, Lincoln MR, Orton S-M, Dymant DA, et al. Expression of the Multiple Sclerosis-Associated MHC Class II Allele HLA-DRB1*1501 Is Regulated by Vitamin D. *PLOS Genet*. 2009 ub;5(2):e1000369.
30. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan SV. An Updated Meta-Analysis of Risk of Multiple Sclerosis following Infectious Mononucleosis. *PLoS ONE* [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2016 Apr 16];5(9). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2931696/>
31. Jia Y, Li H, Chen W, Li M, Lv M, Feng P, et al. Prevention of murine experimental autoimmune encephalomyelitis by in vivo expression of a novel recombinant immunotoxin DT390-RANTES. *Gene Ther*. 2006 May 18;13(18):1351–9.

32. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015 Eylül;15(9):545–58.
33. Wingerchuk DM. Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression. *Ther Adv Neurol Disord*. 2012 Jan;5(1):13–22.
34. Zivadinov R, Weinstock-Guttman B, Hashmi K, Abdelrahman N, Stosic M, Dwyer M, et al. Smoking is associated with increased lesion volumes and brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Aug 18;73(7):504–10.
35. Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis: systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Apr 1;84(4):427–32.
36. Fiddes B, Wason J, Kemppinen A, Ban M, Compston A, Sawcer S. Confounding Underlies the Apparent Month of Birth Effect in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2013 Jun;73(6):714–20.
37. Ascherio A, Zhang SM, Hernán MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2001 Feb 1;344(5):327–32.
38. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S, Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group*. *N Engl J Med*. 2001 Feb 1;344(5):319–26.
39. Hernán MA, Alonso A, Hernández-Díaz S. Tetanus vaccination and risk of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*. 2006 Jul 25;67(2):212–5.
40. Filippi M, Rocca MA. MR Imaging of Multiple Sclerosis. *Radiology*. 2011 Haziran;259(3):659–81.
41. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):707–17.
42. Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, Schirmer L, Buck D, Tackenberg B, et al. Potassium Channel KIR4.1 as an Immune Target in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2012 Temmuz;367(2):115–23.
43. Zhang J, Markovic-Plese S, Lacet B, Raus J, Weiner HL, Hafler DA. Increased frequency of interleukin 2-responsive T cells specific for myelin basic protein and proteolipid protein in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *J Exp Med*. 1994 Mar 1;179(3):973–84.
44. John S Tzartos MAF. Interleukin-17 Production in Central Nervous System-Infiltrating T Cells and Glial Cells Is Associated with Active Disease in Multiple Sclerosis. *Am J Pathol*. 2008;172(1):146–55.
45. Popescu BFG, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of Multiple Sclerosis: Where Do We Stand? *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2013 Aug;19(4 Multiple Sclerosis):901–21.
46. Frischer JM, Weigand SD, Guo Y, Kale N, Parisi JE, Pirko I, et al. Clinical and pathological insights into the dynamic nature of the white matter multiple sclerosis plaque. *Ann Neurol*. 2015 Kasım;78(5):710–21.

47. Law M, Saindane AM, Ge Y, Babb JS, Johnson G, Mannon LJ, et al. Microvascular abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: perfusion MR imaging findings in normal-appearing white matter. *Radiology*. 2004 Jun;231(3):645–52.
48. Pittock SJ, Lucchinetti CF. The pathology of MS: new insights and potential clinical applications. *The Neurologist*. 2007 Mar;13(2):45–56.
49. Prineas JW, Barnard RO, Kwon EE, Sharer LR, Cho ES. Multiple sclerosis: remyelination of nascent lesions. *Ann Neurol*. 1993 Feb;33(2):137–51.
50. Lucchinetti CF, Parisi J, Bruck W. The pathology of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2005 Feb 1;23(1):77–105.
51. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278–86.
52. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis The 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278–86.
53. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292–302.
54. Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess [Internet]*. 2002 [cited 2016 Apr 13];6(10). Available from: <http://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/volume-6/issue-10>
55. Aktas O, Albrecht P, Hartung H-P. Optic neuritis as a phase 2 paradigm for neuroprotection therapies of multiple sclerosis: update on current trials and perspectives. *Curr Opin Neurol*. 2016 Mar 31;
56. Quantification of Uhthoff’s phenomenon in multiple sclerosis: a magnetic stimulation study [Internet]. [cited 2016 Apr 13]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245704002408>
57. Bilateral Internuclear Ophthalmoplegia in Multiple Sclerosis — NEJM [Internet]. [cited 2016 Apr 13]. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMicm1200499>
58. Niestroy A, Rucker JC, Leigh RJ. Neuro-ophthalmologic aspects of multiple sclerosis: Using eye movements as a clinical and experimental tool. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*. 2007 Sep;1(3):267–72.
59. McDougall AJ, McLeod JG. Autonomic nervous system function in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003 Kasim;215(1–2):79–85.
60. Al-Araji AH, Oger J. Reappraisal of Lhermitte’s sign in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005 Aug 1;11(4):398–402.
61. Tornes L, Conway B, Sheremata W. Multiple Sclerosis and the Cerebellum. *Neurol Clin*. 2014 Nov 1;32(4):957–77.
62. Schapiro RT. The symptomatic management of multiple sclerosis. *Ann Indian Acad Neurol*. 2009;12(4):291–5.

63. Gold SM, Irwin MR. Depression and immunity: Inflammation and depressive symptoms in multiple sclerosis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009 May;29(2):309–20.
64. Kahl K. Expression of tumor necrosis factor- α and interferon- γ mRNA in blood cells correlates with depression scores during an acute attack in patients with multiple sclerosis. *Psychoneuroendocrinology.* 2002 Aug;27(6):671–81.
65. Sèze M de, Ruffion A, Denys P, Joseph P-A, Perrouin-Verbe B, (genulf) IFN-U expert study group. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler.* 2007 Aug 1;13(7):915–28.
66. Wiesel PH, Norton C, Roy AJ, Storrie JB, Bowers J, Kamm MA. Gut focused behavioural treatment (biofeedback) for constipation and faecal incontinence in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Aug 1;69(2):240–3.
67. Stenager E, Stenager EN, Jensen K. Sexual function in multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Ital J Neurol Sci.* 1996 Feb;17(1):67–9.
68. Fleming WE, Pollak CP. Sleep Disorders in Multiple Sclerosis. *Semin Neurol.* 2005 Mar;25(1):64–8.
69. Rolak LA, Brown S. Headaches and multiple sclerosis: a clinical study and review of the literature. *J Neurol.* 1990 Aug;237(5):300–2.
70. Kinnunen E, Wikström J. Prevalence and Prognosis of Epilepsy in Patients with Multiple Sclerosis. *Epilepsia.* 1986 Aralık;27(6):729–33.
71. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R, et al. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2003 Dec;24(5):322–8.
72. Murat Pehlivan, MD, 2 Nur Yüceyar, MD, 1 Cumhuri Ertekin, MD, Gürbüz Çelebi, PhD, 2 Mustafa Ertaş, MD, 1 Tulga Kalayci, MD, 2 and Ibrahim Aydoğdu, MD 1 (son). An electronic device measuring the frequency of spontaneous swallowing: Digital Phagometer - art%3A10.1007%2FBF00265212.pdf. *Dysphagia.* 1996;(11):259–64.
73. Lichter I, Muir RC. The pattern of swallowing during sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1975 Apr;38(4):427–32.
74. Cumhuri Ertekin, MD, Nefati Kiylioglu, MD, Sultan Tarlaci, MD, A. Bulent Turman, MD, Yaprak Secil, MD, Ibrahim Aydogdu, MD. Voluntary and Reflex Influences on the Initiation of Swallowing Reflex in Man. *Dysphagia.* 2001;(16):40–7.
75. Palmer JB. Electromyography of the muscles of oropharyngeal swallowing: basic concepts. *Dysphagia.* 1989;3(4):192–8.
76. Gay T, Rendell JK, Spiro J. Oral and laryngeal muscle coordination during swallowing. *The Laryngoscope.* 1994 Mar 1;104(3):341–9.
77. Miller AJ. Deglutition. *Physiol Rev.* 1982 Jan 1;62(1):129–84.
78. Wiles CM. The Neuroscientific Principles of Swallowing and Dysphagia. *Brain.* 1999 Apr 1;122(4):788–9.

79. J.P. Kessler, A.Jean. Identification of the medullary swallowing regions in the rat - art%3A10.1007%2FBF00236530.pdf. *Exp Brain Res.* 1985;(57):256–63.
80. Cumhur Ertekin, İbrahim Aydoğdu, Yaprak Seçil,. Orofaringeal Yutmanın Fizyolojisi ve Nörolojisi. *Ege Tıp Derg.* 2002;41(3):163–75.
81. Ertekin C. Voluntary Versus Spontaneous Swallowing in Man. *Dysphagia.* 2010 Dec 15;26(2):183–92.
82. Ertekin C, Kiylioglu N, Tarlaci S, Keskin A, Aydogdu I. Effect of mucosal anaesthesia on oropharyngeal swallowing. *Neurogastroenterol Motil.* 2000 Aralık;12(6):567–72.
83. Miller AJ. Significance of sensory inflow to the swallowing reflex. *Brain Res.* 1972 Ağustos;43(1):147–59.
84. Ali GN, Laundl TM, Wallace KL, Shaw DW, Decarle DJ, Cook IJ. Influence of mucosal receptors on deglutitive regulation of pharyngeal and upper esophageal sphincter function. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 1994 Oct 1;267(4):G644–9.
85. Poudroux P, Logemann JA, Kahrilas PJ. Pharyngeal swallowing elicited by fluid infusion: role of volition and vallecular containment. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 1996 Feb 1;270(2):G347–54.
86. Dua KS, Ren J, Bardan E, Xie P, Shaker R. Coordination of deglutitive glottal function and pharyngeal bolus transit during normal eating. *Gastroenterology.* 1997 Jan;112(1):73–83.
87. Palmer JB, Rudin NJ, Lara G, Crompton AW. Coordination of mastication and swallowing. *Dysphagia.* 1992;7(4):187–200.
88. Ertekin C. Electrophysiological Evaluation of Oropharyngeal Dysphagia in Parkinson’s Disease. *J Mov Disord.* 2004;7(2):487–512.
89. Ertekin C, Aydogdu I, Yüceyar N, Kiylioglu N, Tarlaci S, Uludag B. Pathophysiological mechanisms of oropharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain.* 2000 Jan 1;123(1):125–40.
90. Ertekin C, Aydoğdu I, Yüceyar N. Piecemeal deglutition and dysphagia limit in normal subjects and in patients with swallowing disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996 Nov;61(5):491–6.
91. Ertekin C, Aydogdu I, Yüceyar N, Tarlaci S, Kiylioglu N, Pehlivan M, et al. Electrodiagnostic methods for neurogenic dysphagia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998 Aug;109(4):331–40.
92. Broussard DL, Altschuler SM. Brainstem viscerotopic organization of afferents and efferents involved in the control of swallowing. *Am J Med.* 2000 Mar 6;108 Suppl 4a:79S–86S.
93. G H, Hg K, Jj D. The organization of the bulbar fibre connections to the trigeminal, facial and hypoglossal motor nuclei. II. An autoradiographic tracing study in cat. *Brain J Neurol.* 1977 Jun;100(2):264–86.
94. Aydogdu I, Ertekin C, Tarlaci S, Turman B, Kiylioglu N, Secil Y. Dysphagia in Lateral Medullary Infarction (Wallenberg’s Syndrome) An Acute Disconnection Syndrome in Premotor Neurons Related to Swallowing Activity? *Stroke.* 2001 Sep 1;32(9):2081–7.

95. Baenninger R. On yawning and its functions. *Psychon Bull Rev.* 1997 Jun;4(2):198–207.
96. Cattaneo L, Cucurachi L, Chierici E, Pavesi G. Pathological yawning as a presenting symptom of brain stem ischaemia in two patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Jan;77(1):98–100.
97. Walusinski O, Deputte BL. [The phylogeny, ethology and nosology of yawning]. *Rev Neurol (Paris).* 2004 Nov;160(11):1011–21.
98. Barbizet J. YAWNING. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1958 Aug;21(3):203–9.
99. Omi W, Murata Y, Yaegashi T, Inomata J, Fujioka M, Muramoto S. Swallow Syncope, a Case Report and Review of the Literature. *Cardiology.* 2006 Feb 10;105(2):75–9.
100. Askenasy JJ, Askenasy N. Inhibition of muscle sympathetic nerve activity during yawning. *Clin Auton Res Off J Clin Auton Res Soc.* 1996 Aug;6(4):237–9.
101. Sato K, Nakashima T. Human adult deglutition during sleep. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006 May;115(5):334–9.
102. Ertekin C, Bulbul NG, Uludag IF, Tiftikcioglu BI, Arici S, Gurgor N. Electrophysiological association of spontaneous yawning and swallowing. *Exp Brain Res.* 2015 May 1;233(7):2073–80.
103. Zilli I, Giganti F, Uga V. Yawning and subjective sleepiness in the elderly. *J Sleep Res.* 2008 Sep;17(3):303–8.
104. Ertekin C, Palmer JB. Physiology and electromyography of swallowing and its disorders. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2000;53:148–54.
105. Ertekin C, Pehlivan M, Aydoğdu I, Ertaş M, Uludağ B, Celebi G, et al. An electrophysiological investigation of deglutition in man. *Muscle Nerve.* 1995 Oct;18(10):1177–86.
106. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2012 Oct 15;8(5):597–619.
107. American Gastroenterological Association medical position statement on management of oropharyngeal dysphagia. *Gastroenterology.* 1999 Feb 1;116(2):452–4.
108. Abraham S, Scheinberg LC, Smith CR, LaRocca NG. Neurologic Impairment and Disability Status in Outpatients with Multiple Sclerosis Reporting Dysphagia Symptomatology. *Neurorehabil Neural Repair.* 1997 Mar 1;11(1):7–13.
109. Ertekin C. Electrophysiological Evaluation of Oropharyngeal Dysphagia in Parkinson's Disease. *J Mov Disord.* 2014 Oct 30;7(2):31–56.
110. Aydogdu I, Kiylioglu N, Tarlaci S, Tanriverdi Z, Alpaydin S, Acarer A, et al. Diagnostic value of "dysphagia limit" for neurogenic dysphagia: 17 years of experience in 1278 adults. *Clin Neurophysiol.* 2015 Mar;126(3):634–43.
111. Afkari S. Measuring frequency of spontaneous swallowing. *Australas Phys Eng Sci Med Support Australas Coll Phys Sci Med Australas Assoc Phys Sci Med.* 2007 Dec;30(4):313–7.

112. Crary MA, Carnaby GD, Sia I, Khanna A, Waters M. Spontaneous Swallowing Frequency [Has Potential to] Identify Dysphagia in Acute Stroke. *Stroke J Cereb Circ.* 2013 Dec;44(12):3452–7.
113. Kalf JG, Munneke M, van den Engel-Hoek L, de Swart BJ, Borm GF, Bloem BR, et al. Pathophysiology of diurnal drooling in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2011 Aug 1;26(9):1670–6.
114. Sato K, Umeno H, Chitose S-I, Nakashima T. Deglutition and respiratory patterns during sleep in younger adults. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2011 Feb;131(2):190–6.
115. Rudney JD, Ji Z, Larson CJ. The prediction of saliva swallowing frequency in humans from estimates of salivary flow rate and the volume of saliva swallowed. *Arch Oral Biol.* 1995 Jun;40(6):507–12.
116. Loret C. Using sensory properties of food to trigger swallowing: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;55(1):140–5.
117. Aydoğdu I, Yüceyar N, Kiylioglu N, Tarlaci S, Secil Y., Pehlivan M, et al. Physiological Changes In Oropharyngeal Swallowing With Age:An Electrophysiological Study. *J Neurol Sci Turk.* 24(2):144–54.
118. Thach BT. Can we breathe and swallow at the same time? *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2005 Nov;99(5):1633.
119. Nishino T. The swallowing reflex and its significance as an airway defensive reflex. *Front Physiol [Internet].* 2013 Jan 7 [cited 2016 Jun 6];3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3539657/>
120. Addington WR, Stephens RE, Gilliland KA. Assessing the laryngeal cough reflex and the risk of developing pneumonia after stroke: an interhospital comparison. *Stroke J Cereb Circ.* 1999 Jun;30(6):1203–7.