

**T.C**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**SERVİKAL DİSTONİLİ HASTALARDA**  
**STERNOKLEİDOMASTOİD KASTA KUTANÖZ SESSİZ**  
**PERİYOT DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. HASAN HÜSEYİN KIR**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA - 2020**



**T.C**

**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**

**MERAM TIP FAKÜLTESİ**

**NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**SERVİKAL DİSTONİLİ HASTALARDA  
STERNOKLEİDOMASTOİD KASTA KUTANÖZ SESSİZ  
PERİYOT DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. HASAN HÜSEYİN KIR**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: PROF. DR. BETİGÜL YÜRÜTEN ÇORBACIOĞLU**

**KONYA - 2020**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık tezimin seçiminde, yürütülmesinde ve sonuçlandırılmasında benden ilgi, destek ve sabrını esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. M. Betigül Yürüten Çorbacıoğlu'na;

Tezimin yazım aşamasındaki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Osman Serhat Tokgöz' e;

Eğitim hayatım boyunca mesleki bilgi ve deneyimleriyle uzmanlık eğitimime katkıları bulunan değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Orhan Demir'e, Sn. Prof. Dr. Bülent Oğuz Genç'e, Sn. Prof. Dr. Zehra Akpınar'a, Sn. Prof. Dr. Figen Güney'e, Sn. Prof. Dr. Emine Genç'e, Sn Doç. Dr. Hasan Hüseyin Kozak'a, Sn. Dr. Öğr. üyesi Ali Ulvi Uca'ya ve Sn. Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Altaş'a;

Hastalarımın EMG çekimindeki yardımlarından dolayı EMG teknisyeni Emet Akkuş ve Ayşegül Alan'a;

Klinik Nörofizyoloji bilim dalı yandal asistanları Uzm.Dr. Leyla Köse'ye ve Uzm.Dr. Nur Türkmen'e;

Birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, nöroloji anabilim dalı hemşire, sekreter ve tüm personeline;

Yaşamım boyunca maddi ve manevi desteklerini hep arkamda hissettiğim babam Süleyman Kır, annem Ayşegül Kır ve kardeşim Muhammed Emin Kır'a;

Tüm eğitim sürecim boyunca hep yanımda olan ve her türlü desteğini benden esirgemeyen sevgili eşim Büşra Kır'a ve en büyük gayret kaynaklarım biricik oğlum Abdullah İmran Kır ve biricik kızım Zeynep Yüstra Kır' a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hasan Hüseyin KIR  
Konya-2020

## İÇİNDEKİLER

<b>1.GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>2</b>
2.1. SERVİKAL DİSTONİ.....	4
2.1.1. Epidemiyoloji.....	4
2.1.2. Patogenez.....	4
2.1.2.1. İnhibisyon Kaybı.....	5
2.1.2.2. Duyusal Anormallikler ve Sensori-Motor İntegrasyonda Bozulma..	7
2.1.2.3. Anormal Plastisite .....	8
2.1.2.4. Bazal Gangliyonların Rolü .....	8
2.1.3. Klinik Özellikler .....	9
2.1.3.1. Hastanın Değerlendirilmesi.....	11
2.1.4. Tedavi.....	12
2.1.4.1. Genel Yaklaşım .....	12
2.1.4.2. Farmakoterapi .....	12
2.1.4.3. Botulinum Toksini Uygulamaları .....	12
2.1.4.4. Cerrahi Uygulamalar .....	13
2.1.5. Distoni ve Elektrofizyoloji.....	13
2.1.5.1.Distonide Beyin Sapı Refleksleri .....	13
2.1.5.2. Distonide Sessiz Periyot Çalışmaları.....	15
2.1.5.3. Distonide SEP Çalışmaları.....	15
2.1.5.4. Distonide Kortikal Sessiz Periyot Çalışmaları .....	16
2.2. Sessiz Periyot .....	16
2.2.1. Miks Sinir Sessiz Periyot .....	19
2.2.2. Yük Bırakma Refleksi .....	20
2.2.3.2. Kutanöz Sessiz Periyot.....	20
2.2.3.1. Kutanöz Sessiz Periyot Elde Etme Yöntemi.....	21
2.2.3.2. Kutanöz Sessiz Periyodların Topografik Dağılımı.....	23
2.2.3.3. Kutanöz Sessiz Periyodu Ortaya Çıkaran Mekanizmalar.....	24
2.2.3.4. Sessiz Periyodun Klinik Kullanımı .....	25

2.2.3.4.1. Proksimal Sensöryal İletim.....	25
2.2.3.4.2. Periferel Nöropati .....	25
2.2.3.4.3. Santral Sinir Sistemi Bozuklukları .....	27
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>32</b>
3.1. Sinir İletimi ve Kas Değerlendirilmesi.....	33
3.2. Kutanöz Sessiz Periyot Çalışması.....	33
3.3. İstatiksel Analiz .....	34
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>35</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>43</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>48</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>49</b>
<b>8. EKLER .....</b>	<b>57</b>
Ek 1. Bilgilendirilmiş onam formu.....	57

## KISALTMALAR

BoNT:	Botulinum nörotoksini
DSAP:	Duyusal sinir aksiyon potansiyeli
EMG:	Elektromiyografi
KoSP:	Kortikal sessiz periyot
KuSP:	Kutanöz sessiz periyot
KTS:	Karpal tünel sendromu
LICI:	Long intracortikal inhibisyon
MEP:	Motor evoked potentials
MİR:	Masseter inhibitör refleks
MÜP:	Motor ünit potansiyeli
SCM:	Sternokleidomastoid
SEP:	Somatosensory evoked potential
SICI:	Short intracortikal inhibition
SP:	Sessiz periyot
TMS:	Transcranial magnetic stimulation
TSR:	Trigeminoservikal refleks

## TABLolar ve ŐEKİLLER DİZİNİ

Tablo 2.1. Distoniyi klinik ve etiyolojik özelliklerine göre ayıran sınıflama sistemi.....	3
Tablo 2.2. Sekonder distoni ve/veya psodo-distoni nedenleri.....	11
Tablo 4.1. Hastaların klinik özellikleri .....	35
Tablo 4.2. Hasta grubun sessiz periyot latans ve interval değerleri.....	36
Tablo 4.3. Kontrol grubun sessiz periyot latans ve interval değerleri .....	37
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri, EMG ölçümleri ve gruplar arası karşılaştırılması .....	38
Tablo 4.5. Hasta grupta grup içi karşılaştırmalar (Paired t-test) .....	39
Tablo 4.6. kontrol grupta grup içi karşılaştırmalar (Paired t-test) .....	39
Tablo 4.7. Kontrol grub içinde değişkenler arasındaki korelasyonlar .....	40
Tablo 4.8. Hasta grub içinde değişkenler arasındaki korelasyonlar .....	40
Şekil 2.1. Trigeminoservikal refleks arkı (“Fig. 8, Di Lazzaro et al., 1996” dan alınmıştır)...	14
Şekil 2.2. Servikal distoni hastasında distonik SCM kasından elde edilmiş SP örneği .....	22
Şekil 4.1.Sessiz periyot süresinin hasta ve kontrol gruplarındaki ortalama ve %95 güven aralığını (CI) gösteren Error bar grafiği .....	38
Şekil 4.2. Kontrol grubu karşılıklı SCM’lerin SP latansları arasındaki korelasyonu gösteren serpilme diyagramı(A) ile hasta grup karşılıklı SCM’lerin SP latansları arasındaki korelasyonu gösteren serpilme diyagramı(B) .....	41
Şekil 4.3. Kontrol grubu karşılıklı SCM’lerin SP süreleri arasındaki korelasyonu gösteren serpilme diyagramı(A) ile hasta grup karşılıklı SCM’lerin SP süreleri arasındaki korelasyonu gösteren serpilme diyagramı(B) .....	41

## ÖZET

T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
MERAM TIP FAKÜLTESİ

### SERVİKAL DİSTONİLİ HASTALARDA STERNOKLEİDOMASTOİD KASTA KUTANÖZ SESSİZ PERİYOT DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Hasan Hüseyin Kır**

**Nöroloji Anabilim Dalı**

**UZMANLIK TEZİ / KONYA – 2020**

**Amaç:** Servikal distoni boyun ve omuz kaslarını etkileyen, tekrarlayıcı özellikte, klonik ve tonik hareketlere yol açarak başın anormal postürüne neden olan ve yetişkin yaşta başlayan distoniler arasında en sık görülen distoni tipidir. Distoni patofizyolojisi ile ilgili olarak çeşitli elektrofizyolojik çalışmalar yapılabilmektedir. Bunlardan biri de kutanöz sessiz periyottur(KuSP). KuSP; kutanöz bir sinirin güçlü uyarımını takiben istemli kas aktivitesinde ortaya çıkan kısa süreli duraklama ile karakterize inhibitör bir refleks olup beyin sapı ve medulla spinalisteki ara nöron devrelerinin fonksiyonları hakkında bilgi verebilmektedir. Bu çalışmada servikal distoni patofizyolojisinde rol alması muhtemel beyin sapı inhibitör ara nöron fonksiyonlarındaki değişikliklerin KuSP yöntemi ile incelenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Bu prospektif vaka kontrol çalışmasına 20 servikal distonili hasta(15 kadın, 5 erkek) ve 25 kontrol(17 kadın, 8 erkek) dahil edildi. Her iki gruptaki bireylerin her iki sternocleidomastoid (SCM) kasından yüzeysel elektrotlarla KuSP ölçümleri yapıldı. Sessiz periyodun(SP) latans ve interval değerleri görsel inceleme ile milisaniye(msn) cinsinden tespit edildi. Hasta grupta distonik SCM'den elde edilen SP parametreleri hem hastaların sağlam tarafla hem de kontrol grubuyla kıyaslandı. Ayrıca her iki gruptaki bireylerin birey içi karşılıklı SCM'lerinin SP parametrelerinin korelasyon analizi yapıldı.

**Bulgular:** Distonik SCM'nin SP parametreleri ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı (latans p:0.762, interval p:0.318). Benzer şekilde distonik SCM'nin SP parametreleri ile hastaların normal tarafı arasında anlamlı fark tespit edilmedi(latans p:0.289, interval p:0,674). Hem hasta hem kontrol gruplarında karşılıklı SCM'lerin SP latansları arasında kuvvetli korelasyon saptandı(hasta r:0.869 p<0.0001, kontrol r:0.926 p<0.0001).

Kontrol grubunda aynı kuvvetli korelasyon SP süreleri için de devam ederken ( $r:0.776$ ,  $p<0.0001$ ) hasta grupta distonik SCM ile normal SCM'lerin SP süreleri arasındaki korelasyonun kaybolduğu gözlemlendi( $r:0.341$ ,  $p:0.141$ ).

**Sonuç:** Hem hasta hem kontrol gruplarında karşılıklı SP latansları arasında kuvvetli korelasyon saptanması her iki grupta da SP refleksinin afferent ve efferent yollarında bir farklılık olmadığına işaret etmektedir. Kontrol grubunda aynı kuvvetli korelasyon SP süreleri için de devam ederken hasta grupta kaybolması beyin sapı ve medulla spinalis ara nöron bağlantılarındaki fonksiyon bozukluğuna işaret etmektedir. Distonik SCM'nin SP süre ortalamaları normal taraf ve kontrol grubundan farklı değilken korelasyon analiziyle ortaya çıkan karşı SCM ile olan uyumunun kaybolmuş olması ara nöron bağlantılarındaki anormalliğin temelde bir düzen kaybı olabileceğini göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Servikal distoni, Kutanöz sessiz periyot

## ABSTRACT

T.C. Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine

### EVALUATION OF STERNOCLEIDOMASTOID MUSCLE CUTANEOUS SILENT PERIOD IN PATIENTS WITH CERVICAL DYSTONIA

Dr. Hasan Hüseyin Kır

Neurology Department

MEDICAL SPECIALTY THESIS / KONYA – 2020

**Background:** Cervical dystonia is the most common type of dystonia that affects the neck and shoulder muscles, causes repetitive, clonic and tonic movements and causes abnormal posture of the head and begins in adult age. Various electrophysiological studies can be conducted on the pathophysiology of dystonia. One of these is the cutaneous silent period(CSP). CSP; It is an inhibitory reflex characterized by a short pause in voluntary muscle activity following strong stimulation of a cutaneous sensory nerve and can provide information about the functions of intermediate neuron circuits in the brainstem and medulla spinalis. In this study, it was aimed to investigate the changes in brainstem inhibitory intermediate circuits that may play a role in cervical dystonia pathophysiology by using CSP method.

**Method:** Twenty cervical dystonia patients (15 females, 5 males) and 25 controls (17 females, 8 males) were included in this prospective case-control study. CSP measurements were made with superficial electrodes from both sternocleidomastoid (SCM) muscles of individuals in both groups. Latency and interval values of SP were determined by visual inspection in millisecond. In the patient group, SCM parameters obtained from dystonic SCM were compared with both the healthy side of the patients and the control group. In addition, the correlation analysis of the SP parameters of the individual mutual SCMs of the persons in both groups was performed.

**Results:** There was no significant difference between the SP parameters of dystonic SCM and the control group (latency p:0.762 / interval p:0.318). Similarly, no significant difference was found between the SP parameters of dystonic SCM and the normal side of the patients (latency p:0.289 / interval p:0.674). A strong correlation was found between SP latencies of mutual SCMs in both patient and control groups (patient r:0.869 p<0.0001, control r:0.926

p<0.0001). While the same strong correlation continued in the control group for the SP durations (r: 0.776, p <0.0001), the correlation between dystonic SCM and normal SCMs in the patient group disappeared (r: 0.341, p: 0.141).

**Conclusion:** The strong correlation between the SP latencies of mutual SCM in both patient and control groups indicates that there is no difference in the afferent and efferent pathways of the SP reflex in both groups. While the same strong correlation continued in the control group for the SP durations, its disappearance in the patient group indicates dysfunction in the brainstem and medulla spinalis interneuron circuits. While SP time averages of dystonic SCM were not different from the normal side and control groups, the loss of harmony between otherside SCM revealed by correlation analysis showed that abnormalities in the intermediate neuron circuits may be a loss of regulation.

**Keywords:** Cervical dystonia, Cutaneous silent period

## 1. GİRİŞ

Distoni anormal postür ve tekrarlayıcı hareketlere neden olan kas kontraksiyonlarının artışıyla karakterize bir hareket bozukluğudur. Distoni sınıflaması etiyolojiye, görülme yaşına ve etkilenen vücut kısmına göre yapılmaktadır. Servikal distoni boyun ve omuz kaslarını etkileyen, tekrarlayıcı özellikte, klonik ve tonik hareketlere yol açarak başın anormal postürüne neden olan ve yetişkin yaşta başlayan distoniler arasında en sık görülen distoni tipidir(Albanese ve ark., 2013). Günümüzde distoninin fizyolojik temelini açıklamaya yönelik çalışmalar inhibisyon kaybı, duyu-motor integrasyonda bozulma ve anormal plastisite olmak üzere üç temel mekanizma üzerinde durmaktadır(Neychev ve ark., 2011).

Distoni patofizyolojisi ile alakalı olarak korteks, beyin sapı ve medulla spinalis düzeylerinde çeşitli elektrofizyolojik çalışmalar mevcuttur. Transkranyal manyetik stimülasyon tekniğiyle kortikal düzeyde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Beyin sapı ve medulla spinalis düzeyinde ise KuSP ve bazı diğer refleks çalışmaları tercih edilmektedir. KuSP; kutanöz bir sinirin güçlü uyarımını takiben istemli kas aktivitesinde ortaya çıkan kısa süreli duraklama ile karakterize inhibitör bir reflektir(Uncini ve ark., 1991). SP klinik pratikte rutin elektrofizyolojik yöntemlerle değerlendirilemeyen küçük çaplı sinir liflerini değerlendirmek ve sinir yollarının bütünlüğü hakkında bilgi sahibi olmak için kullanılabilir(Ertekin, 2006). SP aynı zamanda beyin sapı ve medulla spinaliste düzenleyici rol oynayan ara nöron yapılarını da değerlendirebilen invaziv olmayan bir teknik olması nedeniyle günümüze kadar distoni ve çeşitli hareket hastalıklarında çalışılmıştır. Bununla birlikte servikal distonide özellikle servikal kaslardan SP'nin değerlendirildiği bildiğimiz kadarıyla iki çalışma bulunmaktadır(Nakashima, Thompson, ve ark., 1989)(Carella ve ark., 1994).

Bu çalışmada servikal distoni patofizyolojisinde rol alması muhtemel beyin sapı inhibitör ara nöronlardaki değişikliklerin elektrofizyolojik yöntemler ile incelenmesi hedeflenmiştir. Trigeminoservikal refleksi(TSR) çalışmalarında da beyin sapı ara nöron fonksiyonları değerlendirilebiliyor olsa da KuSP mekanizmasında inhibitör ara nöronların daha aktif rol oynaması nedeniyle bu çalışmada KuSP tekniği tercih edilmiştir. Bu amaçla servikal distoni hastalarında SCM kasından elde edilen sessiz periyodun ve sessiz periyot ile ilişkili özelliklerin değerlendirilmesi, distoni hastaları ile kontrol grubunun sessiz periyot parametrelerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Günümüze kadar distoni için birçok tanımlama yapılmıştır. Distoni tanımı 2013 yılında Uluslararası Hareket Bozuklukları Komitesi tarafından güncellenmiş ve objektif bir tanımlama yapılmıştır:

- Distoni; anormal, sıklıkla tekrarlayıcı özellikte, hareket veya postür anormalliklerine yol açan sürekli veya intermitan kas kontraksiyonları ile karakterize hareket bozukluğudur.
- Distonik hareketler tipik paternlere sahip, kıvrılcı veya titreşimsel hareketlerdir.
- Distoni, istemli hareketlerle başlayabilir veya kötüleşebilir ve fazla kas aktivasyonu ile ilişkilidir.

Bu uluslararası komite distoniye klinik veya etiyolojik özelliklerine göre ayıran bir sınıflama sistemi de geliştirmiştir(Albanese ve ark., 2013). Distoni için oluşturulan revize sınıflandırma sistemi Tablo 2.1’de özetlenmiştir. Distoninin sınıflandırılmasında distoninin başlangıç yaşı, klinik paterni ve distoni ile ilişkiler temel alınmaktadır. Erken başlangıçlı distoniler sıklıkla ekstremitelerde başlamaktadır, hastaların %50’sinde diğer vücut bölgelerine yayılarak jeneralize hale gelmektedir(P. Greene ve ark., 1995). Geç başlangıçlı distoniler ise daha çok boyunda, yüzde ve gövdede başlamaktadır ve fokal veya segmental kalma eğilimindedir. Spazmodik tortikollis diye de isimlendirilen servikal distoni en sık görülen fokal distoni tipidir. Boyun ve omuz kaslarını etkileyen servikal distoni başın horizontal, lateral tilt, fleksiyon ve ekstansiyon hareketlerinde belirginleşebilmektedir. Diğer fokal distoni tipleri içerisinde blefarospazm (perioküler kasların distonisi), oromandibular, lingual, fasiyal distoni, spazmodik distoni yer almaktadır(Defazio ve ark., 2004).

**Tablo 2.1.** Distoniyi klinik ve etiyolojik özelliklerine göre ayıran sınıflama sistemi

<b>Klinik özellikler</b>		<b>Etiyolojik özellikler</b>	
<b>Ortaya çıkış zamanı</b>	İnfant: 0-2 yaş	<b>Santral sinir sistemi patolojisi</b>	Dejenerasyon varlığı (nöronal kayıp gibi progresif yapısal anormallik)
	Çocukluk çağı:3-12 yaş		Yapısal lezyon varlığı
	Adölesan: 13-20 yaş		Dejenerasyon ve yapısal lezyon olmadan
	Erken yetişkin: 21-40 yaş		
	Geç yetişkin: >40 yaş	<b>Kalıtımsal veya kazanılmış</b>	Kalıtımsal: Genetik kökeni kanıtlananlar
<b>Vücuttaki dağılım</b>	Fokal: Tek bir vücut bölgesi		Otozomal dominant
	Segmental: 2 veya daha fazla ardışık vücut bölgesi		Otozomal resesif
	Multifokal: Ardışık olmayan 2 veya daha fazla bölge		X-e bağlı
	Jeneralize: Gövde ve en az iki başka bölge		Mitokondriyal
	Hemidistoni: Bir vücut bölgesine sınırlı daha fazla bölge tutulumu		Kazanılmış: Bilinen spesifik bir nedene bağlı olanlar
<b>Temporal patern</b>	Hastalık süreci: Statik, Progresif		Serebrovasküler
	Değişkenlik:		Perinatal beyin hasarı
	Persistan: Gün boyunca neredeyse aynı paternde devam eden distoni		Travmatik beyin hasarı
	Harekete bağlı: Belirli bir aktivite sırasında olan distoni		Enfeksiyon
	Diürnal: Gün sırasında değişen, şiddetinde belirgin bir sirkadyen değişim görülen distoni		İlaçlar
	Paroksizmal: Ani, kendini sınırlayan distoni atakları		Toksinler
<b>İlişkili özellikler</b>	İzole veya diğer hareket bozuklukları ile kombine:		Neoplastik
	İzole: Sadece motor özellikleri olan distoni (tremor bu kapsamda değildir)		Psikojenik
	Kombine: Diğer hareket bozuklukları ile kombine (miyoklonus, parkinsonizm gibi)	<b>İdiopatik</b>	Sporadik
	Diğer nörolojik ve sistemik belirtilerle görülen		Ailesel

## **2.1. SERVİKAL DİSTONİ**

### **2.1.1. Epidemiyoloji**

Servikal distoni en sık izlenen fokal distoni olmasına rağmen, bu bozukluğun insidans ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Minnesota'da yapılan bir çalışmada 1950-1982 yılları içerisinde servikal distoni prevalansı 8,9/100,000, insidansı ise yılda 1,1/100,000 olarak ifade edilmiştir. Aynı çalışmada fokal distoni sıklığı 29,5/100,000 bulunmuştur. Çalışmada fokal distoni sıklığı jeneralize distoniden 9 kat daha sık izlenmiştir(Fahn S., 1984). Daha yakın bir zamanda hareket bozukluğu uzmanları tarafından yapılan başka bir çalışmada ise Avrupa'da servikal distoni sıklığı 5,7/100,000 olarak bildirilmiştir(Claypool ve ark., 1995). Birleşik Krallık'ta yapılan çalışmada ise prevalansı 6,1/100,000 olarak ifade edilmiştir(Nutt ve ark , 1988). Diğer taraftan servikal distoni hastaları ilgili bölüme gitmeden önce başka alanlardaki hekimler tarafından görülmekte ve servikal radikülopati, temporomandibular eklem disfonksiyonu, artrit, parkinsonizm veya psikiyatrik hastalıklar gibi tanılar alabilmektedir. Bu nedenle hareket bozukluğu uzmanları servikal distoni sıklığının bildirilenden daha fazla olduğuna inanmaktadır(Velickovic ve ark. , 2001).

İdiopatik servikal distoni kadınlarda daha sık izlenmektedir, kadın/erkek oranı 1,4-1,9 arasında ifade edilmiştir(Jankovic ve ark., 1991). Servikal distoni hakkında yapılan kapsamlı bir çalışmada, servikal distoninin erkeklerde ortalama 39.2, kadınlarda ise 42,9 yaşta görüldüğü ifade edilmiştir(Chan ve ark., 1991). Bununla birlikte 5.dekatta daha fazla görüldüğüne ve erkek ile kadınlarda eşit sıklıkta görüldüğüne dair veriler de bulunmaktadır (Rondot ve ark., 1991).

### **2.1.2. Patogenez**

Distoni, neredeyse diğer tüm bozukluklar gibi, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminin bir ürünüdür. Olası bir hipotez, distonide inhibe edici internöronlarda genetik bir kayıp olduğu ve bu eksikliğin, diğer faktörlerin distoni üretmek için etki edebildiği bir substrat olmasıdır. Tekrarlayan faaliyetlerin çevresel faktörlerden biri olduğu açıktır ve yazıcı krampı ya da müzisyen krampı gibi göreve spesifik distoniler buna örnek verilebilir(Hallett, 2011).

Günümüzde distoninin fizyolojik temelini açıklamaya yönelik çalışmalar inhibisyon kaybı, duyu-motor integrasyonda bozulma ve anormal plastisite olmak üzere üç temel mekanizma üzerinde durmaktadır(Neychev ve ark., 2011).

### 2.1.2.1. İnhibisyon Kaybı

Distonideki aşırı hareket, motor kontroldeki inhibisyon kaybından kaynaklanıyor gibi görünmektedir(Hallett, 2004). Aşırı hareket, anormal derecede uzun elektromiyografi (EMG) aktivitesi boşalmalarını, antagonist kaslarda eş zamanlı kasılmaları(kontraksiyonları) ve aktivitenin normalde o görevde kullanılması gerekmeyen kaslara aktarılmasını içerir(Cohen, L. G. & Hallett, 1998). Sinir sistemi, birbirleriyle denge halindeki uyarıcı ve inhibe edici devrelerden oluşur ve inhibisyondaki bozukluk seçicilik kaybına ve taşmaya neden olmaktadır. Özellikle, bir hareket yapılırken, motor kontrol sinyalleri istenen hareketi kolaylaştırıcı bir etki gösterirken, istenmeyen hareketler için inhibe edici sinyaller oluşturmaktadır(Mink, 1996). Bu inhibisyon, surround(çevresel) inhibisyon veya lateral inhibisyon olarak adlandırılır. Bu organizasyon, duyuşsal algıları keskinleştirmeye yarayan, duyuşsal sistemin iyi bilinen merkez-çevre organizasyonunun bir analogudur. Bu sistem de benzer şekilde motor emirleri keskinleştirmektedir. Surround inhibisyon kaybı distonide gözlenen klinik özellikleri ortaya çıkarmaktadır(Hallett, 2011).

İnhibisyon kaybı ilk olarak spinal ve beyin sapı reflekslerinde gösterilmiştir. Örnek olarak, fokal el distonisi olan hastaların kolundaki resiprokal inhibisyon kaybı (Nakashima, Rothwell, ve ark., 1989) ve blefarospazmda göz kırpmaya refleksinin iyileşmesindeki anormallikler(Berardelli ve ark., 1985) verilebilir. Resiprokal inhibisyon kaybı(Tisch ve ark., 2006a) ve göz kırpmaya refleks toparlanma zamanında azalmış inhibisyon(Tisch ve ark., 2006b) jeneralize distoni hastalarında da bulunabilir. Resiprokal inhibisyon kaybı, distonide görülen agonist kasın kasılmasına antagonist kasın eşlik ettiği ko-kontraksiyon tablosundan sorumlu tutulur ve bu tür anormallikler muhtemelen anormal supraspinal kontrol sinyallerinin bir sonucudur(Hallett, 2011).

Motor korteks için inhibisyon kaybı transkraniyal manyetik uyurım (Transcranial Magnetic Stimulation; TMS) kullanılarak gösterilebilir. TMS serebral korteksin invazif olmayan yolla uyarılmasını sağlayan bir tekniktir. TMS motor sistemin farklı seviyelerine ulaşarak, intrakortikal nöronal yapıların fonksiyonel bütünlüğü, motor korteksin uyarılabilirliği (“eksitabilite”), kortikospinal ve kallosal lifler boyunca iletim ve periferik sinirlerden kaslara giden yollar hakkında bilgi verir(Chokroverty ve ark., 1993). TMS ile elde edilen kısa intrakortikal inhibisyon(“short intracortical inhibition”,SICI), uzun intrakortikal inhibisyon(“Long intracortical inhibition”,LICI) ve kortikal sessiz periyot(KoSP) parametrelerinden herbiri, çoğu korteksin kendisinde bulunan farklı bir inhibitör devreyi

değerlendirmeye yardımcı olur. SICI çift pulse stimulus ile elde edilir ve korteksteki aranöron etkilerini yansıtır. Bu inhibisyon büyük ölçüde GABA<sub>A</sub>erjik, özel olarak ta GABA-A aracılı bir inhibisyondur. LICI ise eşik üstü uyarılarla elde edilir ve GABA-B aracılıdır. KoSP ise sabit bir şekilde kasılmakta olan bir kasın, motor korteksin TMS ile uyarılmasıyla EMG aktivitesinin geçici olarak kısmi veya tam baskılandığı süreyi ifade eder. Motor korteksin uyarımı ile elde edilen KoSP yaklaşık 100-300 msn kadar devam eder. KoSP korteksin inhibitör fonksiyonunu yansıtır. KoSP'te ilk 50 msn'de periferik spinal komponentlerin etkisi söz konusudur. Spinal mekanizmaların başında Renshaw inhibisyon ve motor nöronların refrakter periyodu gelmektedir. 50 ms'den sonraki sessiz süre ise kortikal düzeyde oluşan inisi inhibitör etkileri yansıtır(Chokroverty ve ark., 1993). Yapılan çalışmalarda KoSP'un GABA-B ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(Siebner ve ark., 1998)

KoSP fokal distonilerde bir çok çalışmada kısa bulunmuştur(Chen ve ark., 1997; Espay ve ark., 2006; Kimberley ve ark., 2009). Ancak KoSP'ta değişiklik saptanmayan çalışmalar da vardır(Stinear & Byblow, 2005). Fokal el distonisi olan hastaların her iki hemisferinde inhibisyon kaybı bulunmuş ve bu anormalliğin distoni için bir substrat olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermektedir (çünkü normal elin karşısındaki hemisfer de inhibisyon kaybına sahiptir). Bununla birlikte Chen ve arkadaşları (35) yazıcı krampı olan hastalarda TMS ile LICI'yi incelemişler ve sadece semptomatik olan elde bozukluk olduğunu ve sadece zemin kasılması ile ilgili eksiklik olduğunu bulmuşlardır(Chen ve ark., 1997). Bu anormallik yalnızca semptomatik durumda görülür ve distoni gelişimiyle korele bir anormallik olabilir.(Jankovic & Fahn, 2007)

Surround(çevresel) inhibisyon TMS yöntemleriyle gösterilebilir. Temel fikir, belirli bir harekete dahil olmayan kasların hareket sırasında inhibisyonunu göstermektir. Shin ve ark. yapmış olduğu çalışmada tek uyarılı TMS sonrası işaret parmağın istemli fleksiyonu sırasında addüktör digiti minimi kasından kayıt edilen motor uyarılmış potansiyelde(motor evoked potential;MEP) amplitüdün süprese olduğu saptanmıştır. Böylelikle sağlıklı bireylerde çevresel inhibisyon gösterilmiştir. Aynı çalışmada kontrollerle kıyaslanan 8 fokal distoni hastasında işaret parmağının istemli fleksiyonu sırasında addüktör digiti minimi kasından kayıt edilen MEP yanıtında değişiklik saptanmamıştır. Bu da distonide çevresel inhibisyonun kaybolduğunu gösteren bir bulgudur(Shin ve ark., 2012). Fokal el distonisi olan hastaların harekete seçici olarak odaklanma yeteneklerinin kaybını gösteren başka çalışmalar da vardır. Normal deneklerde, işaret parmağının bir hareketi hakkında düşünmek, MEP'te yalnızca işaret

parmağında bir artışa neden olurken, distonik hastalarda uyarılabilirliğin çevredeki kaslara da yayıldığı gösterilmiştir(Quartarone ve ark., 2005).

İnhibisyon kaybını gösteren nöro-görüntüleme gelen kanıtlar da vardır. Fokal distonilerde putamende dopamin D2 reseptörlerinin eksikliği gösterilmiştir (Perlmutter ve ark., 1997). Ayrıca hem bazal ganglionlarda hem de motor kortekste GABA konsantrasyonunun azaldığına dair manyetik rezonans spektroskopisi kullanılarak gösterilmiş doğrudan kanıtlar bulunmaktadır. (Levy & Hallett, 2002).

Motor kortekste inhibisyon kaybının primatlarda distoni benzeri hareketlere neden olabileceğini gösteren çeşitli deneysel çalışmalar mevcuttur . Matsumura ve arkadaşları GABA antagonisti olan bikukulinin lokal olarak motor korteks üzerine verilmesi sonucunda düzensiz hareketlerin ortaya çıktığını ve antagonist kaslarda resiprokal inhibisyonun kaybolarak bu kaslarda ko-kontraksiyonun meydana geldiğini göstermişlerdir(Matsumura ve ark., 1991). İkinci bir çalışmada ise bikukulinin hücrelerin yönlerini kaybetmelerine, tek yönlü hücrelerin iki yönlü hücrelere dönüşmelerine, sessiz hücrelerin aktif hücreler haline gelmelerine ve çoğu hücrede ateşleme sayısının artmasına neden olduğu bulunmuştur (Matsumura ve ark., 1992).

### **2.1.2.2. Duyusal Anormallikler ve Sensori-Motor İntegrasyonda Bozulma**

Klinik düzeyde belirgin bir duyu kaybı bulunmama ile birlikte distonide özel testlerle ortaya konulmuş bazı duyu anormallikler tespit edilmiştir. Bu anormalliklerin başında mekansal diskriminasyon ve zamansal diskriminasyon anormallikleri gelir. İlginç bir şekilde, bu anormallikler tek taraflı fokal el distonisi olan hastaların her iki elinde ve hatta servikal distoni ve blefarospazmı olan hastaların ellerinde de mevcuttur. Benzer anormallikler distonili hastaların bazı akrabalarının ellerinde de mevcut olup, bu anormalliğin henüz tam olarak bilinmeyen bir genin eksik penetransının bir sonucu olabileceği düşünülmektedir.

Somatosensoryel kortekste anormal somatotopi, elektroensefalografi (Bara-Jimenez ve ark., 1998), magnetoensefalografi (Meunier ve ark., 2001), fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (Butterworth ve ark., 2003; Nelson ve ark., 2009) ve somatosensoryel uyarılmış potansiyel haritalama (Tinazzi ve ark., 2000) ile gösterilmiştir. Anormallikler fokal el distonisi olan hastaların her iki elinde de görülür (Meunier ve ark., 2001).

Saf motor veya saf duyu olarak tanımlanabilecek anormalliklere ek olarak sensörimotor entegrasyon olarak tanımlanan anormallikler de vardır. Duyusal hilenin klinik fenomeni

kesinlikle motor sistem üzerindeki duyusal etkinin bir göstergesidir, ancak fizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır. Bazı durumlarda, etkilenen kolun titreşimi, fokal el distonisi olan hastalarda şikayetlerini artırabilir(Kaji ve ark., 1995). Bu fenomen seyreltik lidokain ile bloke edilebilir. Yani titreşim hastalarda da anormal algılamaya yol açarak motor kontrol üzerinde etkili olur. Normal deneklerde, bir kasın titreşimi MEP'te bir artışa ve SICI'de bir azalmaya yol açar ve yazar krampı olan hastalarda bu değişikliklerde azalma saptanmıştır (Rosenkranz ve ark., 2005).

### **2.1.2.3. Anormal Plastisite**

Distoninin fizyolojisindeki üçüncü tema, nöronal süreçlerin altında yatan, beyin öğrenme sürecinin bir parçası olarak gösterdiği uyum kabiliyeti olarak bilinen nöroplastisite fenomenidir(Quartarone ve ark., 2006, 2008; Rothwell & Huang, 2003). Plastisite sinir sisteminin normal bir özelliği olmasına rağmen plastisite mekanizmalarındaki intrinsik bozukluklara ve 'aşırı çalıştırma' yüzünden mekanizmanın çökmesine bağlı olarak maladaptif plastisite meydana gelebilir(Neychev ve ark., 2011). Anormal plastisite, özellikle motor korteks TMS'yi içeren protokoller kullanılarak birkaç farklı distoni tipinde ispat edilmiştir(Neychev ve ark., 2011). Quartarone ve arkadaşları fokal el distonisi olan hastaların motor korteksinde anormal plastisiteyi göstermişlerdir(Quartarone ve ark., 2006).

Uzun süreli tekrarlayıcı aktivitenin distoni gelişimini tetiklemesi bilgisi dahilinde distonide artmış plastisite fikri bir hayvan modeli ile desteklenmiştir(Byl ve ark., 1996). Maymunlar uzun süre ellerinde titreşmekte olan bir cisim tutmak üzere eğitilmişlerdir. Bir süre sonra bunu yapamaz olmuşlar ve bu motor kontrol bozukluğu olası distoni olarak değerlendirilmiştir. Bu hayvanların duyusal korteksleri incelenmiş ve duyusal alıcı alanlarının geniş olduğu saptanmıştır. Bu bulgular eş zamanlı duyusal girdilerin alıcı alanda genişlemeye ve anormal duyusal fonksiyonun anormal motor fonksiyona neden olduğu şeklinde yorumlanmıştır(Byl ve ark., 1996). Sonuçlar insanda görülen fokal distonide de benzer bir işleyiş olabileceğini göstermektedir(Jankovic & Fahn, 2007).

### **2.1.2.4. Bazal Gangliyonların Rolü**

Şu ana kadar kortikal düzeyde tespit edilmiş değişikliklerden bahsedilmiş olsa da geleneksel olarak distoninin bazal gangliyanın işlev bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Sekonder distoninin görüntüleme ve klinikopatolojik korelasyon çalışmalarında bazal gangliyon anormallikleri olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. Bazal gangliyonların motor korteks üzerinde önemli bir etkisi vardır, ancak bazal gangliyon

anormalliğinin nasıl distoni üretebileceği tam olarak açıklanamamış değildir. Bazal gangliyonlar motor korteks üzerine etkisini iki anatomik yolak üzerinden gösterir. Birincisi motor korteks üzerine uyarıcı etkileri olan direkt yolak (striatum- globus pallidus internus-thalamus) ve ikincisi motor korteks üzerine inhibe edici etkileri olan indirekt yolaktır (striatum-globus pallidus externus-subthalamic nucleus-globus pallidus internus -thalamus). Bu modele göre direkt yolak istenen hareketleri kolaylaştırırken, indirekt yolakta istenmeyen hareketlerin engellenmesini sağlamaktadır(Mink, 1996). Bazı araştırmacılar, direkt ve indirekt yollarda bir dengesizlik olduğunu, dolayısıyla direkt yolun nispeten fazla aktif olduğunu (veya indirekt yolun nispeten yetersiz olduğunu) öne sürmektedirler(Hallett, 2004). Bu iki yolak arasındaki dengesizlik aşırı harekete ve özellikle de surround inhibisyon kaybına yol açmaktadır(Hallett, 2011).

Sonuç olarak yukarıda paylaşılan bilgiler ışığında bazı hipotezler ortaya konmuştur. Tüm bu anormalliklerin çoğunu açıklayabilecek olası bir mekanizma, belirli bir miktar ya da belirli bir sınıf inhibitör internöronun eksikliği olabilir ancak bunun için henüz bir kanıt yoktur. İnhibisyon kaybı birincil bir sonuç, değişen duyu ve motor temsil ile duyu ve motor fonksiyon bozukluğu ikincil sonuç olabilir. Ayrıca değişen plastisite de inhibisyon kaybından kaynaklanabilir. İnhibisyon kaybı yaygın olabilir, duyu ve motor korteksi doğrudan veya bazal gangliyonlar üzerinden dolaylı olarak etkileyebilir. Bu tür bir inhibisyon kaybı, distoni hastalarında anormal genetik arka planın bir sonucu olabilir ve fokal el distonisinde tekrarlayan aktivitede olduğu gibi başka faktörlerin, distoni gelişmesine katkıda bulunabilir(Hallett, 2011).

### **2.1.3. Klinik Özellikler**

Spazmodik tortikollis sadece rotasyonu ifade ettiği için servikal distoni teriminin kullanılması daha uygundur. Servikal distoni rotator tortikollis (rotasyon) haricinde, boyun fleksiyonu (anterokollis), boyun ekstansiyonu (retrokollis), boyun lateral fleksiyonu (laterokollis) veya lateral+sagittal deviasyon şeklinde de izlenebilir(Consky, 1994). Hastaların yarısından çoğunda bu hareketlerin kombinasyonu izlenmektedir. Hastaların spazmodik veya spastik olarak tanımlanması piramidal trakt disfonksiyonu ile ilişkili veri olmaması nedeniyle uygun değildir. Ek olarak hareketler her zaman spazmodik değildir. Hastalar tonik, fiks, aralıklı veya klonik ve tremor şeklinde postüral değişikliklerle prezente olabilir. Semptomlar zaman içerisinde değişim gösterebilir(Chan ve ark., 1991). Servikal distoni süreci hastadan hastaya değişim gösterebildiği gibi, aynı hastada da değişkenlik gösterebilir. Hareket bozukluğu merkezlerine sevk edilen hastaların %10-20'sinde remisyon izlendiği,

remisyonların neredeyse tamamının ilk yıl veya ilk birkaç ayda görüldüğü ifade edilmiştir(Friedman & Fahn, 1986; Jahanshahi ve ark., 1990). Fokal servikal distonisi olan hastaların çoğunda semptomlar ilk beş yılda ilerleme göstermekte, sonrasında stabil hale gelmektedir. Ancak hastalarda diğer vücut kısımlarında progresyon olma ihtimaline karşı, sıklıkla daha uzun süreler boyunca tedavi edilmektedir (Velickovic ve ark., 2001).

Distoni bulgusu olan hastaların çoğunda tanı anında diğer vücut kısımlarının da etkilendiği izlenmektedir. Servikal distoni hastalarının yaklaşık %20'sinde oromandibular distoni, blefarospazm, yazıcı krampı ve aksiyel distoni izlenmektedir(Chan ve ark., 1991). Bir başka çalışmada, yaklaşık 7 yıl takip edilen servikal distoni hastalarında, ekstraservikal etkilenim sıklığının yaklaşık %30 olduğu ifade edilmiştir(Jahanshahi ve ark., 1990).

Distonik hareketleri ve semptomları azaltabilen duysal manevralar vücudun farklı kısımlarında etkili olabilir. Bu sensoriyel manevralara antagonist jest anlamına gelen “geste antagonistique” denilmektedir. Servikal distoni hastalarında, çene, başın arkası veya üzerine nazikçe dokunmakla semptomların rahatladığı ifade edilmektedir. Bir çalışmada hastaların %88,9'u başı orta hatta tutmak için sensoriyel manevralara başvurduğu ifade edilmiştir (Jahanshahi, 2000). Sensoriyel manevraların mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Yirmi beş hastanın değerlendirildiği bir EMG çalışmasında sensoriyel bir manevra sırasında elektromiyografik aktivitenin 13 hastada %50 azaldığı bildirilmiştir(Wissel ve ark., 1999). Bazı hastalarda sensoriyel manevranın düşünülmesi ile bile semptomların azaldığı bildirilmiştir(P. E. Greene & Bressman, 1998).

Servikal distoni hastalarında semptomları arttıran veya azaltan başka faktörler de tanımlanmıştır. Hastaların %80'inde stres ve anksiyetenin agreve edici faktörler olduğu bildirilmiştir(Jahanshahi, 2000). Hastaların %70'inde yürüme, yorgunluk ve obje taşımının semptomları arttırdığı görülmüştür. Tam tersine, supin pozisyon, relaksasyon ve uykunun hastaların %40'ında servikal distonide rahatlama sağladığı gösterilmiştir(Velickovic ve ark., 2001).

Hastaların dörtte üçünde ağrı önemli bir engellilik nedenidir(Kutvonen ve ark., 1997; Lowenstein & Aminoff, 1988). Diğer fokal distonilere kıyasla servikal distonide ağrının şiddetli olması daha büyük kasların, daha fazla ağrı reseptörünün tutulmasına atfedilmektedir. Ağrı şiddeti distoni yoğunluğu ve kas spazmı ile ilişkili bulunmuştur(Jahanshahi, 2000). Servikal distonide izlenen ağrı yorucu, yayılan ve çekiştirici şekilde ifade

edilmektedir(Kutvonen ve ark., 1997). Hastaların üçte ikisine ağrısı nedeniyle analjezik kullanımı gerekmektedir(Duane, 1988).

### 2.1.3.1 Hastanın Değerlendirilmesi

Servikal distoni tanısında veya tanıdan şüphelenildiğinde, hasta hareket bozukluklarında tecrübeli bir nöroloğa konsülte edilmelidir. Bu konsültasyonun amacı tanının doğrulanması ve tedavinin planlanmasıdır. Servikal distoni semptomu ile gelen hastalarda kapsamlı bir öykü alınmalı ve kapsamlı bir nörolojik muayene yapılmalıdır. Aile öyküsü gözden geçirilmeli, sekonder distoni veya psodo-distoni nedenleri gözden geçirilmelidir (Tablo 2.2)(Weiner & Lang, 1989).

**Tablo 2.2.** Sekonder distoni ve/veya psodo-distoni nedenleri

<b>Ortopedik</b>	<b>Diğer nörolojik nedenler</b>
Atlanto-aksiyel dislokasyon	Vestibülo-oküler disfonksiyon
Servikal kırık	Posterior fossa tümörü
Dejeneratif disk	Arnold Chiari sendromu
Osteomyelit	Nistagmus
Klippel-Feil sendromu	Sandifer sendromu
<b>Muskülofibrotik</b>	Spinal kord tümörü
Konjenital tortikollis	Ekstraoküler kasların felci, strabismus
Post-radyasyon fibrozisi	Hemianopsi
Akut servikal yüklenme	Fokal nöbetler
Lokal enfeksiyöz	
Farenjit	
Ağrılı lenfadenopati, adenit	

Hasta değerlendirilirken, potansiyel genetik nedenler incelenmelidir. Genetik danışmanlık aile öyküsü olan bireylerde dikkate alınmalıdır. Boynu deviyeye olan çoğu hastada distoni tespit edilmektedir. Ancak yapısal anormalliklere sekonder gelişen psodo-distoni nedenleri gözden geçirilmelidir. Tüm hastalardan belirli biyokimyasal testler istenmelidir (serüloplazmin, tam kan sayımı, tiroid fonksiyonları). Wilson hastalığı sık bir servikal distoni nedeni olmamasına rağmen, tedavi edilebilir bir durumdur. Öyküsünde veya muayenesinde

nörolojik bulguları olan hastalardan kraniyal veya servikal manyetik rezonans gibi görüntüleme tetkikleri istenebilir(Velickovic ve ark., 2001).

## **2.1.4. Tedavi**

### **2.1.4.1. Genel Yaklaşım**

Nörolojik değerlendirmenin amacı altta yatan bir nedeninin veya tetikleyicinin tespit edilmesidir. Altta yatan bir biyokimyasal neden bulunduğu, spesifik tedavisi verilmelidir. Ancak hastaların çoğunda tedavi destekleyici ve semptomatiktir. Servikal distoni hastalarının tedavisinde çok sayıda ajan kullanılmaktadır. Genel tedavi planı hastanın yaşına, önceki tedavilere yanıtına, diğer medikal problemleri ve tedavilerine, hasta ve hekimin kararına göre şekillenmektedir. Potansiyel yan etkileri minimum olacak bir tedavi seçeneği hastanın sözlü ve yazılı onamı alınarak uygulanmalıdır. Servikal distoni tedavisi zor hastalıklar arasındadır (Velickovic ve ark., 2001).

### **2.1.4.2. Farmakoterapi**

Patogenezi tam olarak aydınlatılamayan distoninin tedavisinde antikolinerjikler, GABA agonistleri, dopamin öncüleri, dopamin agonistleri, MAO inhibitörleri gibi farmakolojik ajanlar tercih edilmiştir(Jankovic, 2013). Jeneralize ve segmental distonide etkili olduğu randomize kontrollü çalışmalarda gösterilen tek antikolinerjik triheksifenidildir(Burke ve ark., 1986). Az sayıda semptomatik distoni hastasında tanımlanan biyokimyasal defektlerin spesifik tedavisi mümkündür. Spesifik tedavisi olan distonilerin başında Wilson hastalığı gelmektedir. Ek olarak dopamin antagonistlerinin neden olduğu tardif servikal distoni hastalarında neden olan ilacın kesilmesi iyileşme sağlayabilir(Velickovic ve ark., 2001).

### **2.1.4.3. Botulinum Toksini Uygulamaları**

Günümüzde servikal distonilerde ilk tercih edilecek tedavi seçeneği botulinum toksini (BoNT) uygulamalarıdır. BoNT, aneorobik bir bakteri olan clostridium botulinum tarafından üretilen dünyanın en potent toksinidir(Pappas ve ark., 2018). Temel etkisini asetilkolinin sinaptik aralığa geçişini bloke ederek göstermektedir. Botulinum toksininin nöroparalitik etkiye sahip A, B, C, D, E, F ve G olmak üzere 7 ayrı serotipi vardır. 7 serotip içinde paralitik etkisi en uzun olan BoNT tip A en kısa olanı ise tip E'dir. Yaklaşık 20-30 seneden beri temel olarak istemsiz kas kontraksiyonları ile seyreden nörolojik hastalıkların ve bir çok hastalığın tedavisine girmiş olan botulinum toksini serotiplerinden şu anda BoNT-A (Botox, Dysport ve Xeomin), BoNT-B

(Myobloc ve Neurobloc) kullanılmakta olup aynı zamanda BoNT-A'ya karşı direnç gelişen hastalarda BoNT-F alternatif tedavi olarak uygulanmaktadır

Botulinum toksinin boyun kaslarına enjeksiyonu lokal kas güçsüzlüğü yaparak istemsiz baş hareketini ve ağrıyı azaltır. Yapılan çift kör çalışmalarda BoNT-A serotipinin yaklaşık olarak %60-80 oranında baş postüründe düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir(Costa ve ark., 2005). Baş postüründeki düzelmenin yanında ağrıda da dramatik iyileşme olmaktadır. Botulinum toksin tedavisinde hastanın seçimi, uygun doz ve uygun kaslara belirlenen aralıklarla uygulamanın yapılması hem hastanın yararlanımı ve hem de tedavinin uzun süre kullanılabilmesi için oldukça önemli kriterlerdir(Martino ve ark., 2010). Klinik yarar enjeksiyon yapıldıktan ilk hafta içerisinde başlar ve 3-4 ay boyunca sürer. Etkili dozlarda ve uygun aralıklarla ilacın kullanılması antikor gelişme riskini de azaltacaktır. İlacın yan etkileri ve ekonomik boyutu göz önüne alınırsa hasta seçiminin, doğru endikasyon konulmasının ve uygulama şeklinin önemi daha da artmaktadır(Comella ve ark., 2000).

#### **2.1.4.4. Cerrahi Uygulamalar**

Farmakoterapi ve botulinum toksin enjeksiyonlarından yarar görmeyen hastalara periferik ve stereotaksik santral cerrahi yaklaşımında bulunulabilir. Periferik cerrahi tedavi yöntemleri arasında miyotomi, mikrovasküler dekompresyon, spinal aksesuar sinir kesisi, spinal aksesuar sinir kesisi ile kombine ventral rizotomi, selektif dorsal ramizektomi ile kombine spinal aksesuar sinir kesisi sayılabilir(Krauss ve ark., 1997). Santral stereotaksik yaklaşımlar pallidotomi, talamotomi, pallidum ve talamusa derin beyin uyarımı uygulamalarıdır(Bronte-Stewart H., 2003). Stereotaksik girişimler dışındaki cerrahi tedaviler hakkında prospektif kontrollü çalışma ve bu girişimlerle ilgili belli bir konsensüs bulunmamaktadır(Comella ve ark., 2016).

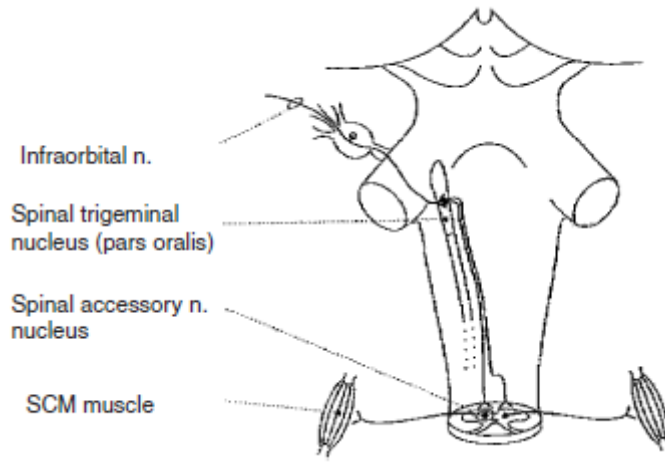
#### **2.1.5. Distoni ve Elektrofizyoloji**

Distoni ile ilgili elektrofizyolojik çalışmalar incelendiğinde beyin sapı refleks çalışmaları, kutanöz sessiz periyot, duyuusal uyarılmış potansiyeller(sensory evoked potential, SEP) ve kortikal sessiz periyot çalışmaları ön plana çıkmaktadır.

##### **2.1.5.1 Distonide Beyin Sapı Refleksleri**

Distonide elektrofizyolojik çalışmalar inhibisyonda azalma, sensoriyal bozukluk ve anormal plastisiteye işaret eder(Quartarone & Hallett, 2013). Kranioservikal distonide eksteroseptif reflekslere aracılık eden internöronlarda anormallikler olduğu ve bu

değişikliklerin kasları kontrol eden sistemlerin dışında olduğu belirtilmiştir(Carella ve ark., 1994).



**Şekil 2.1.** Trigeminoservikal refleks arkı (“Fig. 8, Di Lazzaro et al., 1996” dan alınmıştır)

Öztürk ve arkadaşları servikal distonili hastalarda blink refleksin prepulse inhibisyonunu değerlendirmişlerdir. Prepulse inhibisyonunun genelde sessiz periyot gibi beyin sapındaki inhibitör internöronların fonksiyonel durumunu yansıttığı ve sensöri-motor yolağın elektrofizyolojik karşılığı olduğu düşünülür. Araştırmacılar hasta grupta R2 cevabının prepulse uyarımla inhibisyonunu kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha az bulmuşlardır. Bu inhibisyondaki azalmanın duysal hile kullanmayan hastalarda daha belirgin olduğunu ifade ederek “motor sistemin duysal girdilerle modüle edilmesinin” servikal distonili hastalarda bozuk olduğunu düşünmüşlerdir (Öztürk ve ark., 2016). Benzer bir şekilde Gomez-Wong ve arkadaşları 17 blefarospazmlı hastada blink refleks çalışmışlar ve tüm hastalarda R2 yanıtının azaldığını ve duysal hile yokluğu ile refleks anormalliği arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır (Gómez-Wong ve ark., 1998).

Gündüz ve arkadaşları servikal distonili hastalarda uzun latanslı TSR çalışmışlardır. Kontrol grubu ve hasta grup arasında TSR latans ve süresinde değişiklik olmadığını ancak hasta grupta amplitüdün daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Benzer şekilde hasta grupta distonik taraf ve karşı taraf arasında TSR latans,süre ve amplitüd değerleri açısından anlamlı bir fark bulmamışlardır. Bu durumda TSR yolağında yapısal bir bozukluğun olmadığını ancak refleksin sadece beyin sapı internöronal aktivitesini göstermediğini, bazal ganglia ve dopaminerjik kontrol altında da olabileceğini düşünmüşlerdir. Sonuç olarak amplitüd artışı ve sürenin uzaması beyin sapındaki uyarılabilirliğin artmış olduğunu düşündürmüştür(Gündüz ve ark., 2014). Uzun latanslı TSR değişiklikleri servikal ve spinal polisaptik internöronal

aktiviteyi yansıtmakta ve beyin sapı patolojilerinde değişikliğe uğramaktadır(Di Lazzaro ve ark., 2006).

Carella ve arkadaşları blefarospazm ve tortikollisli hastalarda göz kırpma refleksinin R2 bileşenin toparlanma döngüsünü normal denekler ile karşılaştırmışlardır. Reflekslerin latanslarını normal bulmuşlar ve bunu da onlara aracılık eden sinir yapılarının sağlam olmasına bağlamışlardır. Bununla birlikte, göz kırpma refleksinin R2 bileşenin toparlanma döngüsü hem blefarospazm hem tortikollisli hastalarda artmıştır. Sonuçların distonide yer alan kası kontrol eden sistemlerle sınırlı olmayan, kraniyoservikal distonili hastalarda eksteroseptif reflekslere aracılık eden internöron anormalliklerini gösterdiğini ifade etmişlerdir(Carella ve ark., 1994).

Quartarone ve arkadaşları 16 spazmodik tortikollis ve 10 blefarospazm hastasında trigemino-sternocleidomastoid cevabın kısa latansını değerlendirmişlerdir. Blefarospazmlı hastaların yanıtları normalken spazmodik tortikollisli hastaların hepsinin refleks cevaplarında anormallik tespit edilmiştir. Bu anormallikler iki taraflı olup başın döndüğü yönden ya da daha önce botulinum toksin enjeksiyonu uygulanmasından bağımsız sonuçlar elde edilmiştir(Quartarone ve ark., 2000). Bu sonuçla uyumlu bir şekilde Valls-Sole ve arkadaşları servikal distonili 10 hastada botulinum toksin uygulamasından önce ve sonra blink refleks toparlanma eğrilerini incelemişler ve anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir. Sonuç olarak botulinum toksin uygulamasının beyin sapı internöronal uyarılabilirliğine katkısının olmadığını ve semptomatik bir etkisi olduğunu vurgulamışlardır(Valls-Sole ve ark., 1994).

#### **2.1.5.2 Distonide Kutanöz Sessiz Periyot Çalışmaları**

Bu çalışmalardan kutanöz sessiz periyot hakkında bilgi verildikten sonra 2.2.3.4.3 te ayrıntılı olarak bahsedilecektir.

#### **2.1.5.3 Distonide SEP Çalışmaları**

SEP periferel sinirlerdeki Ia liflerinden dorsal kök, medulla spinalis arka kordon, beyin sapının medial lemniskusundan primer somatosensöryal kortekse doğru olan iletimi değerlendirmektedir ve bu yolaklar üzerindeki birçok patolojiden etkilenebilmektedirler (Poornima ve ark., 2013) Buradan hareketle distoni hastalarında çeşitli tetkiklerle SEP çalışmaları yapılmıştır. Duyusal olarak tetiklenen bir hareketin tepki süresi sırasında SEP'te bazı anormallikler tespit edilmiştir. Normal deneklerde N30 ve P22 bileşenlerinin genliği

azalmış bulunurken, yazar krampı olan hastalarda değişmemiştir(Reilly ve ark., 1992). Bu sonuçlar da distonide var olan duyuusal anormalliklerin bir sonucu olarak yorumlanmıştır.

#### **2.1.5.4 Distonide Kortikal Sessiz Periyot Çalışmaları**

Kortikal sessiz periyot TMS teknikleriyle elde edilmektedir. TMS'den ve KoSP'tan distoni patofizyolojisi açıklanırken "2.1.2.1. İnhibisyon Kaybı" bölümünde ayrıntılı olarak bahsedilmiştir. KoSP fokal distonilerde bir çok çalışmada kısa bulunmuştur(Chen ve ark., 1997; Espay ve ark., 2006; Kimberley ve ark., 2009). Ancak KoSP'ta değişiklik saptanmayan çalışmalar da vardır(Stinear & Byblow, 2005).

#### **2.2 Sessiz Periyot**

Kütanöz uyarılar sinir sisteminin farklı seviyelerinde motor aktiviteye etki etmektedir. Hareket sırasında kütanöz sinirlerin uyarılması, stimülasyonun yoğunluğuna ve yerine bağlı olarak hem eksitator hem de inhibitör etkiler oluşturabilmektedir(Shahani & Young, 2015). Normal bir çizgili kas belirli bir izometrik kontraksiyonda tutulursa eş zamanlı olarak stabil bir EMG aktivitesi ortaya çıkar. Eğer bu kasın sinirine, tendonuna veya civarındaki bir deri sinirine uyarı yapılırsa birden belirli bir süre EMG aktivitesi kesilir ve bir biyoelektrik sessizlik meydana gelir. Buna sessiz evre, sessiz periyot veya "silent period" denir(Ertekin, 2006). Kasın kasılmasını ve gevşemesini sağlayan ve kontrol eden fizyolojik mekanizmalar aynı zamanda KuSP ve onu oluşturan etmenlere yönelik çalışmaların da esasını oluşturmaktadır. Bu nedenle bu bölümde öncelikli olarak kasların kasılma ve gevşeme prensiplerinden bahsedilecektir.

Motor sistemin son ortak noktası olan kaslar, merkezi sinir sisteminden aldıkları komutları yerine getirip getirmediğini merkezi sinir sistemine geri bildirirler. Bir kas merkezden aldığı komutla iki değişikliğe uğrar: boyu kısalmır ve kuvvet üretir. Dolayısıyla merkeze de bu iki değişkene ait bilgiler geri gönderilir(Demirci, 2010). Kas aferentlerinin duyu nöronları spinal arka kök gangliyonunda yer alırlar. Bu nöronların aksonları ikiye ayrılarak bir ucu periferde kasta, diğer ucu ise medulla spinalis gri cevherinde sonlanır. Bu alanların aktivasyonu ile lokal segmenter yanıtlar oluşturulur iken bir yandan da bilgi üst merkezlere çıkan yollar ile iletilir. Medulla spinalis gri cevherinde nöronlar duyuusal ara durak nöronları dışında iki tipe ayrılır; alfa ve gamma motor nöronlar(Guyton & Hall, 2006).

Alfa motor nöronlardan çıkan kalın alfa tipi aksonlar çizgili iskelet kaslarını inerve ederler. Tek bir alfa motor nöron ile beraber bunun periferik aksonal uzantısı ve inerve ettiği kas liflerinin tümü motor üniti oluşturur. Motor ünit hareketi sağlayan, hazırlayan anatomik

ve fizyolojik birimdir. Tek bir alfa motor nöronla inerve olan lif sayısı, insan vücudunda her kas için değişiklik arz etmektedir. Ekstraoküler kaslarda en az iken postür kontrolünde, yürüme işlevinde görev alan kaslarda bu sayı daha yüksektir. Gama motor nöronlar medulla spinalis ön boynuzunda yer alırlar ve sayıları alfa motor nöronlarının sayısının yarısı kadardır. Çapları çok küçük nöronlardır ve aksonları ile intrafüzal kas liflerine impuls taşırlar(Guyton & Hall, 2006).

Ara nöronlar medulla spinalisin gri cevherinde bulunurlar ve ön boynuz motor nöronlarından sayıca 30 kat fazladırlar. Küçük çaplıdırlar ve uyarılabilirlikleri fazla olan nöronlardır. Birbirileri ile pek çok bağlantı yaparlar. Ayrıca doğrudan ön boynuz motor nöronları ile de bağlantıları mevcuttur. Medulla spinalisin bütünleştirici işlevlerinde asıl sorumluluğu taşıyan nöronlardır (Inghilleri ve ark., 1997).

Renshaw hücreleri de medulla spinalisin ön boynuzunda yer alırlar. Motor nöronlarla bağlantı yapan, çok sayıdaki küçük çaplı ara nöronlardır. Bir alfa motor nörondan kaynaklanan akson, hücre gövdesinden ayrıldıktan sonra Renshaw hücreleri ile kollateraller yoluyla bağlantı kurar. Renshaw hücrelerinin temel görevi inhibitör işlev görmeleridir. Böylece bir motor nöronun uyarılması ile komşu motor nöronun inhibisyonu ortaya çıkar. Fizyolojik yönden önemi ise birinci motor nöron uyarımı ile oluşturulan sinyalin komşu hücrelere yayılımının önlenerek hedefe dağılmadan varmasıdır (Logigian ve ark., 1999).

Kasın boyunu saptayan duyu organı kas içcikleridir. Kas içciği, iki ucunda intrafüzal kas lifleri, ortasında ise içi sıvı dolu bir kapsül bulunduran elastik bir zarla kaplı iğ şeklinde yapılardır. Kas içciğinin aferent sinirleri kalın çaplı Grup Ia ve daha ince çaplı Grup II liflerinden oluşur. Bu liflerin uçları intrafüzal kas liflerinin kapsül içindeki kısımlarının etrafını sararlar. İtrafüzal kas liflerinin kendileri ise gama motor nöronlar tarafından inerve olurlar. Kas içciği aferentleri ilgili motor ünitenin alfa motor nöronu üzerinde monosinaptik eksitator bir sonlanma yapar(Demirci, 2010).

Kasın boyu herhangi bir nedenle uzadığında kas içciği aferentlerinin ateşleme sıklığı artar, kısaldığında ise azalır. Gama motor nöronlar içcik içindeki kapsülü iki ucundan gerdirerek organın uzamaya vereceği cevabın düzeyini ayarlayan bir "kazanç kontrol sistemi" oluştururlar. Bu sistem esasında kasın tonusunu ayarlayan bir sistemdir. Normal koşullarda alfa ve gama motor nöronlar birlikte aktive olurlar ve "normal" kas tonusunu oluşturular. Spastisitede olduğu gibi, gama motor nöronlar alfalardan daha fazla aktive olmuş

ise iğciğin kazancı, yani belli bir uzamaya vereceği cevap miktarı ve dolayısıyla da kas tonusu artar(Nielsen ve ark., 2007).

Kasın ürettiği kuvveti algılayan periferik duyu organı Golgi tendon organıdır. Golgi tendon organları kas lifleri ile tendon arasında ki geçiş bölgesinde yer alırlar. Bu bölgedeki kas lifi terminalleri ve tendon başlangıç demetleri arasındaki boşluklara sıkışmış serbest sinir uçlarından oluşurlar. Aferentleri Grup Ib tipi geniş çaplı liflerdir. Golgi tendon organları tendon üzerindeki gerilimi (kuvveti) algırlar; tendon üzerindeki gerilim arttıkça bu organların ateşleme sıklığı da artar. Tendon organı aferentleri bir ara nöron aracılığı ile alfa motor nöron üzerinde inhibitör bir sonlanma yaparlar.

Kas iğcikleri kasa paralel, tendon organları ise kasa seri bağlıdırlar ve birlikte entegre bir kontrol sistemi olarak çalışırlar. Bu ikilinin geri gönderdiği bilgi sayesinde kas aferent refleksleri meydana gelir ve eylemin beyin tarafından planlandığı şekilde gerçekleştirilebilmesi mümkün olur. İlk olarak kas aferent reflekslerinden bahsedecek olursak kas iğciği-golgi tendon organı ikilisi spinal segmental düzeyde yerel bir kontrol sistemidir ve kas ile ilgili eklem statükosunu korumaya çalışırlar. Herhangi bir dış etken kasın uzunluğunu beklenenden daha fazla arttırırsa kas iğciği sistemi aracılığı ile aktivitesi artan alfa motor nöronlar kası kısaltarak eklem pozisyonunu başlangıçtaki haline geri getirmeye çalışırlar. Yine, herhangi bir dış nedenle tendon üzerinde beklenenden daha farklı şiddette bir kuvvet üretilmişse tendon organı sistemi alfa motor nöron üzerindeki inhibisyon derecesini otomatik olarak artırarak veya azaltarak kuvveti başlangıçta planlanmış olan düzeye geri döndürmeye çalışır. Kas aferent reflekslerinin fonksiyonu kabaca bu şekilde özetlenebilir(Demirci, 2010).

Beyinden gelen motor bilginin önemli bir kısmı spinal ara nöron havuzu üzerinde sonlanır. Eylemin beyin tarafından planlandığı şekilde gerçekleşmesi de bu ara nöronlar sayesinde mümkün olmaktadır. Bu ara nöron havuzunda eylem sırasında istenen kuvvet miktarı ve kas uzunluğu bilgisi bulunmaktadır. Kas tendon organı aracılığı ile geri dönen kuvvet bilgisi bu ara nöron havuzundaki istenen kuvvet bilgisi ile karşılaştırılır. Eğer üretilen kuvvet istenen kuvvetten azsa alfa motor nöron üzerindeki Ib inhibisyonu azaltılır, fazlaysa bu inhibisyon artar. Böylece tam olarak istenen kuvvete ulaşacak şekilde sürekli bir ayar yapılmış olur. Kasın geri dönen uzunluk bilgisi de bu ara nöron havuzundaki bilgiyle karşılaştırılır. İstenen eklem açısına ulaşılmamış ise, yani kas henüz istenen miktardan daha uzun ise kas iğciğinin monosinaptik eksitasyonu devam eder. Kas fazla kısalmış ve istenen eklem açısı aşılmış ise monosinaptik eksitasyon sonlanır.(Zhou ve ark., 2000). Bu işlemler

sırasında, yapılacak motor eylemin doğasına bağlı olarak, gama motor nöronların aktivasyon derecesi de artırılıp azaltılarak kas içiği sisteminin ne derecede hassas olması gerektiği belirlenir. Örneğin ince ayar gerektiren işlerde gama sistemin aktivasyonu artırılarak kas uzunluğunun daha hassas belirlenmesi sağlanır. Balistik hareketler gibi kaba eylemlerde ise gama sistemi daha az aktif, kas içiği sisteminin duyarlılığı da daha düşüktür(Demirci, 2010).

Kaslar her ne kadar yukarıda bahsedilen şekillerde bir kontrol mekanizması içinde faaliyet gösteriyorlarsa da daha önce de söylendiği gibi kütanöz uyarılar sinir sisteminin farklı seviyelerinde motor aktiviteye etki etmektedir. Kütanöz refleksler spinal ve supraspinal seviyelerde sensörimotor bütünlüğün incelenmesinde kullanışlıdır. Sessiz periyot da en güçlü kütanöz reflekslerden birisidir. İlk kez Hoffmann tarafından ortaya konan bu inhibitör fenomen 20. yüzyılın başından beri değişik şekillerde kullanılmaktadır.

### **2.2.1. Miks Sinir Sessiz Periyot**

Miks sinir ile inerve olan herhangi bir kasta sessiz periyot uygulaması yapılır ise buna miks sinir sessiz periyot denir. SP' nin bitişi ile birlikte ortaya çıkan, kısa süre devam eden EMG aktivitesindeki artışa "rebound" fenomeni veya "reloading" de denir. Miks sinir uyarımı ile elde edilen SP' nin mekanizması tartışmalı olmakla birlikte, SP'nin çeşitli bölümlerinin oluşmasında değişik mekanizmalar söz konusudur;

a) M- yanıtından sonra ortaya çıkan sessiz periyotun ilk kısmı; istemli olarak motor aksonlardan gelen impulsların, elektrik şokun yarattığı antidromik motor impulslarla karşılaşması ve ilgili motor aksonlarda inmekte olan motor impulsların ortadan kalkması ile oluşur. Buna "collision" adı verilir. Sonrasında bu olaya Renshaw inhibisyonu eklenir. Renshaw inhibisyonu; alfa motor nöronların antidromik yoldan rekürren kollateralleri yolu ile ortaya çıkar.

b) Kasın sessiz periyot ortaya çıkarılması için verilen elektrik impulsu ile fazladan kasılması kasta kısalmaya neden olur. Bunun sonucu olarak primer sonlanım alanlarında impuls akışı kesilir ve medulla spinalise giren grup Ia impulsları geçici olarak ortadan kalkar ve durum alfa motor nöronlar üzerinde bir süre aktivite kesilmesine yol açar.

c) Golgi tendon organının yapmış olduğu otojenik inhibisyon da SP oluşumunda etkilidir. Golgi tendon organı bunu grup Ib sinir lifleri yolu ile yapar. Kasın kısılması ile Golgi tendon organından grup Ib ye giden impulslar ortaya çıkar ve bu impulslar orijin aldığı kasın alfa motor nöronlarında inhibisyona neden olur.

d) Presinaptik inhibisyon: Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte deriden kalkan yüksek eşikli afferentlerin çok güçlü bir uyarım ile inhibisyon yaptığı düşünülmektedir(Ertekin, 2006).

### **2.2.2 Yük Bırakma Refleksi**

İsometrik kasılma yapmakta olan bir çizgili iskelet kasının bu durumu birden değiştirilirse, o kas EMG'sinde bir SP belirir, bunu bir aktivite artışı patlaması izler. Örneğin biceps brachi kası, sabit bir ağırlığı belirli bir eklem açısında kaldırmaya devam ederken, bu ağırlık birdenbire değişir veya ortadan kaldırılırsa SP ve rebound fenomenleri birbirini izler. Bu fenomeni ilk kez Hansen ve Hoffmann, 1922'de tanımlamışlardır. Unloading refleksi veya "Eutlasting" refleksi adı ile de bilinir. Buradaki sessiz periyodun oluşması, çok hızlı bir pasif gerilme ile ortaya çıkartılabilir. Veya bu durum yukarıda olduğu gibi verilen bir ağırlığı, belirli isometrik kasılma ile taşımakta olan kas veya ekstremitede, aniden o kasın kasılmasını sağlayan ağırlığın ortadan kaldırılması ile elde edilir. Bu durumda kas yeni ve daha ileri bir kasılma içine girmiş olur. Kasın ani ve kısa sürede kasılması ile periferik reseptörlerden kalkan afferent impulslar bir süre için kesilmiş olur. Genellikle buradaki SP'nin kas içiği afferentlerinden gelen uyarıcı sentral akışların birden kesilmesi ile meydana geldiği düşünülür. İstemli kasılma sırasında alfa motor nöronlar devamlı aktive olurlarken, birçok değişik yerden afferent impulslar alırlar. Ancak bunların en önemli olanlarının başında, kas içiği Ia afferentleri gelir ve motor nöronların ateşlenmelerinin devam etmesi için kas içiğinden devamlı afferent aktivasyon gereklidir. Bu periferik akış kesilince motor nöronlarda bir süre eksitasyon kesilir ve SP meydana gelir. Eksternal yük durumunun düzelmesi ile birlikte tekrar kas içikleri grup Ia afferent deşarjları yollamaya başlar ve alfa motor nöronlar tekrar eksite edilir. Bu da çoğu kez birden olduğu için "Rebound aktivite" veya "Rebound Refleksi" ortaya çıkar. Unloading refleksi oluşmasında Renshaw inhibisyonunun rolü yoktur. Unloading refleksi, pratik uygulamada pek sık kullanılmaz. Bu açıdan mikst sinir ve kütanöz SP'ler daha pratiktir ve kolayca klinik nörolojide kullanılabilirler(Ertekin, 2006).

### **2.2.3. Kutanöz Sessiz Periyot**

Kutanöz SP, kutanöz bir sinire ağırlı uyarı verildiğinde, istemli kas kasılmasında ani duraklama ile karakterize spinal koruyucu bir reflektir(Uncini ve ark., 1991). Normalde, taktil ve propriyoseptif afferentler derideki basıncı ve kaslardaki gerilmeyi kodlayan duyuşal sinyaller üretirler. İstemli hareketler sırasında hareketlerin çevre ile uyumu bu "duyuşal geri

bildirim' yoluyla sağlanır. Parmaklardaki düşük eşikli mekanoreseptörlerden çıkan taktıl afferentler, el kaslarındaki motor nöronlar üzerinde güçlü etki göstererek ince motor kontrole katkıda bulunurlar. Düşük eşikli kutanömsküler reflekslerin eksitatör ve inhibitör bileşenleri ayrı taktıl afferentlerin etkilerini yansıtmaktadır.

Kutanöz sessiz periyodu ortaya çıkarmak için kullanılan yüksek eşikli uyarı ise, aniden ortaya çıkan zararlı, tehlikeli bir olayın oluşturduğu duyusal sinyale benzetilebilir. Eğer, ekstremitenin hareketi sırasında böyle şiddetli bir uyarı ile karşılaşmış olsaydı, kutanöz sinyal o hareketi durduracak güçlü bir inhibisyona yol açardı. Üst ekstremitede, parmak stimülasyonu el kaslarında inhibisyona yol açarken aynı zamanda kol fleksör kaslarında da eksitasyonunu sağlamakta ve KuSP ile koldaki 'geri çekilme refleksi' beraber çalışarak elin açılıp geriye kaçırılmasına neden olmaktadır. Çoğu refleksin tersine, ekstremitelerdeki KuSP habitüasyona belirgin şekilde dirençlidir. KuSP 5 Hz'e kadar olan frekanslarda tekrar tekrar ortaya çıkarılabilir ve kuvvetli kontraksiyonlar esnasında bile devam eder. Tüm bunlar

KuSP'un protektif bir refleks olduğu görüşünü destekleyen özelliklerindedir. Aynı şekilde, dişlere veya yüze ağırlı uyarı takiben çiğnemeyi durduran masseter inhibitör refleksin (MİR) de 'çene açma refleksi'nin bir bileşeni olarak koruyucu bir rolü olduğu düşünülmektedir(Floeter, 2003). Kutanöz sessiz periyodun klinik önemi, motor kontrolün altında yatan nöral devreler hakkında bilgi vererek santral sinir sistemi hastalıklarının daha iyi anlaşılmasını sağlamasıdır.

#### **2.2.3.1. Kutanöz Sessiz Periyot Elde Etme Yöntemi**

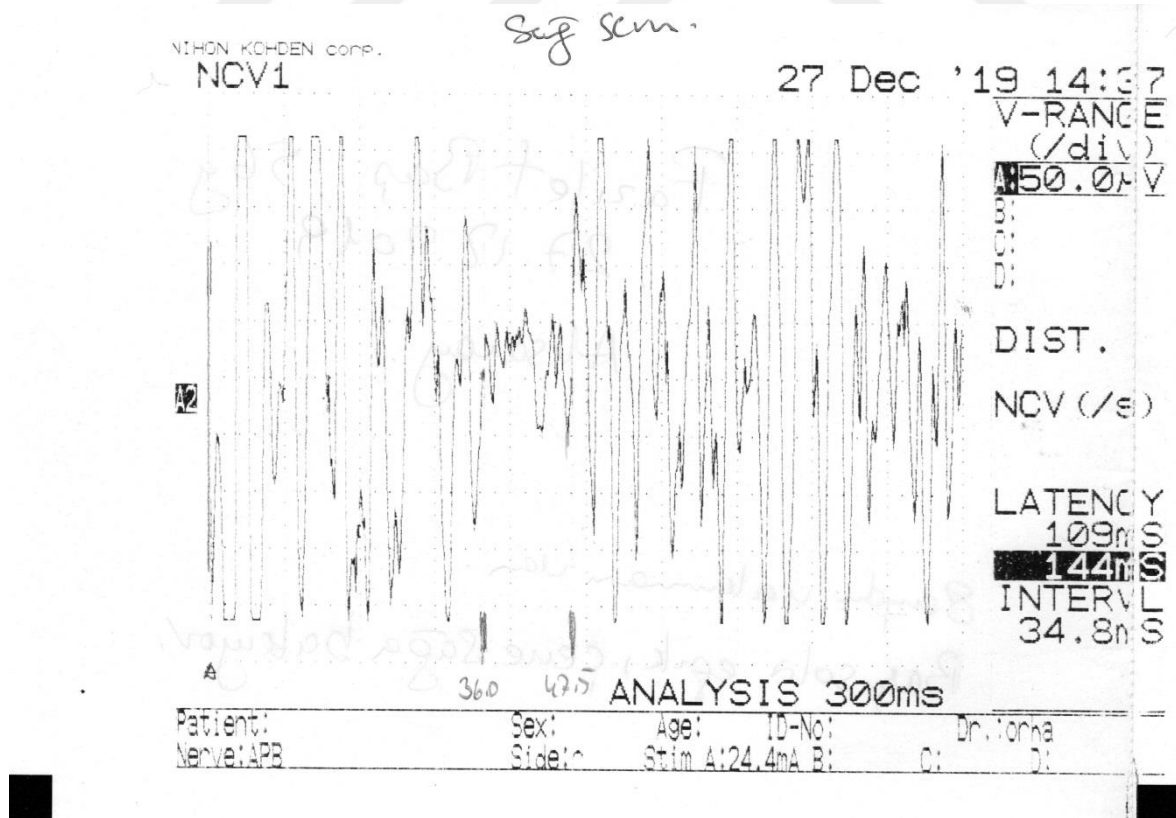
Kutanöz sessiz periyot, standart EMG cihazı kullanılarak kolaylıkla elde edilebilir. Sinir iletim incelemeleri için rutin olarak kullanılan yüzeyel elektrotlar, kastan kayıt almak ya da veya deri sinirlerini uyarmak için kullanılabilir. Kişi orta düzeyde kuvvetli, sabit bir kontraksiyonu sürdürmekte iken elektriksel uyarı verilir. Kontraksiyonun sürekliliğini sağlamak için, dirence karşı kasılma esnasında EMG ses sinyali dikkate alınabilir. KuSP, ekranda tek tek traseler halinde ya da süperempoze edilmiş olarak gözlenebilir(Floeter, 2003).

Duyu eşiği, kişinin algılayabileceği en düşük şiddetteki uyarı olarak tanımlanır ve elektriksel uyarının şiddeti bu duyu eşiğinin katları olarak ayarlanır. KuSP süresi, uyarının şiddeti ile ilişkilidir. Maksimum KuSP süresi, duyu eşiğinin 8-15 katı şiddette uyarı vererek ortaya çıkarılabilir ki, bu uyarı şiddeti duyusal sinir aksiyon potansiyeli (DSAP) için supramaksimaldir ve ağrı eşiğinin üzerindedir(Shefner & Logigian, 1993). Uyarı süresi ise

genellikle 0,2-0,5 ms olarak uygulanmaktadır. KuSP çok geniş bir kontraksiyon kuvveti aralığında, hatta maksimum kontraksiyonda dahi gözlenebilir. Bununla beraber, EMG sessizliğinin tam olması kontraksiyon kuvveti ile ters orantılıdır ve maksimum kontraksiyon sırasında en kısa ve en değişken özelliktedir. KuSP'a yönelik çoğu kantitatif çalışmada, maksimum kontraksiyonun %20 ile %80'i arasında sabit düzeyde izometrik kontraksiyon kullanılır(Floeter, 2003).

Klinikte traselerin sadece görüntüsüne bakmak KuSP'un varlığını anlamak için genellikle yeterlidir. Ancak subklinik anormalliklerin saptanabilmesi için EMG sessizliğinin latans, süre ve bütünlüğünün kantitatif ölçümü gerekir. KuSP latansı boy ile birlikte artar. KuSP latans ve süresi traseden traseye değişirken, bittiği yer genellikle traseler arasında birbiri ile uyumludur. KuSP'un başlangıç ve bitişi, EMG'nin uyarı öncesi temel aktivitesinin %50 ya da %80'inin altına düştüğü zaman birimi gibi kantitatif kriterlerle tanımlanabilir(Uncini ve ark., 1991).

Ekstremitelerde KuSP, ilgili motor nöronların senkron ateşlemesi sonucu önceki temel aktivitenin üzerinde bir EMG aktivitesi ile sonlanır; buna "rebound fenomen" ya da "postinhibitör fasilitasyon" denilir(Floeter, 2003).



Şekil 2.2. Servikal distoni hastasında distonik SCM kasından elde edilmiş SP örneği

### 2.2.3.2. Kutanöz Sessiz Periyodun Topografik Dağılımı

Kutanöz bir sinirin kuvvetli uyarımı, çeşitli kaslarda eş zamanlı KuSP'lar ortaya çıkarır. Kol, bacak ve kraniyal kaslar arasındaki karakteristik dağılım, uyarının yerine bağlıdır. En sık kullanılan kaslar üst ekstremitede intrinsik el kasları, alt ekstremitede soleus ve tibialis anterior ve kraniyal kaslardan da masseter ve temporalis kaslarıdır.

Üst ekstremitelerde, parmakların uyarılmasıyla elde edilen sessiz periyot özellikle intrinsik el kaslarında belirgindir. Shahani ve Young parmakların veya süperfisial radial sinirin stimülasyonu ile abduktor pollicis brevis kasında 50-100 ms süren sessiz periyot oluştuğunu ifade etmiştir(Shahani & Young, 2015). Uncini ve arkadaşları ikinci parmağın stimülasyonu ile oluşan sessiz periyodun dağıldığı kasları haritalandırmış ve tenar-hipotenar kaslarda inhibisyonun en güçlü olduğunu göstermiştir(Uncini ve ark., 1991). Parmakların stimülasyonu ön kol ve masseter kaslarında daha kısa inhibisyon periyodlarına neden olmaktadır. Distal kaslarda sessiz periyot latansı kademeli olarak artış göstermektedir(Floeter, 2003).

Alt ekstremitede; bacaklarda, sural veya plantar sinirlerle ayağı inerve eden kütanöz sinirlerin stimülasyonu ile soleus veya tibialis anterior kaslarında KuSP elde edilebilir (Pullman ve ark., 1996). Bu iki antagonist kastaki KuSP senkron bir zamanlamaya sahiptir(Shahani & Young, 2015). Sural sinir stimülasyonu sonrasında bu kaslardaki KuSP latansı 80-100 ms, süresi ise 40-80 ms civarındadır(Floeter, 2003).

Kranial kaslar incelendiğinde trigeminal stimülasyon ile kaslarda sessiz periyot ortaya çıktığı gözlenmiştir(Aramideh & Ongerboer De Visser, 2002). Yüz, diş etleri veya dişlerin stimülasyonu sonrasında aktif masseter kasında bilateral izlenen sessiz periyoda "masseter inhibitör refleksi" denilmektedir(De Visser & Goor, 1976). MİR ekstremitelerde izlenen KuSP'a çok benzerlik göstermektedir. Hasta maksimal ısırma hareketi yaparken, mental sinirin uyarılmasıyla masseter inhibitör refleks elde edilmektedir. MİR iki ayrı sessiz periyodunun olması nedeniyle ekstremitedeki sessiz periyodlardan ayrılmaktadır. Bu sessiz periyodlarda SP1 ve SP2 şeklinde isimlendirilmektedir(Floeter, 2003). Mental sinir uyarımı sonrasında aktif temporal kasında da masseter kasına benzer şekilde iki sessiz periyot izlenmektedir. Temporal kaslarda izlenen bu sessiz periyodlar ES1 ve ES2 şeklinde isimlendirilmektedir(Schoenen ve ark., 1987).

### 2.2.3.3. Kutanöz Sessiz Periyodu Ortaya Çıkaran Mekanizmalar

Spinal inhibitör bir refleks olduğu kabul edilen KuSP'un afferent kolu ve spinal yolakları özellikle son yıldır birçok çalışmada araştırılmış ve çeşitli kanıtlara ulaşılmıştır.

#### Afferentler

İnce miyelinli afferentlerin, yani A $\delta$  liflerinin, ekstremitelerdeki kaslarındaki KuSP'un afferent kolunun başlıca bileşeni olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur. Çapları 1 ila 6  $\mu$ m arasında değişen bu lifler, kalın liflere göre daha yüksek uyarılma eşiğine sahiptirler ve nosiseptif uyarıları yaklaşık 5-30 m/s hızında iletirler. Shefner ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, KuSP için gereken yüksek şiddette uyarımların sural yakın sinir kayıtlamalarında iletim hızları 15-20 m/s olan geç potansiyellere yol açtığı gözlenmiştir (Shefner & Logigian, 1993). KuSP'u oluşturan afferentlerin iletim hızı hakkında, kutanöz bir sinir boyunca iki noktadan uyararak yapılan hesaplamalar yine A $\delta$  liflerinin hızı ile uyumlu sonuçlar vermiştir (Inghilleri ve ark., 1997). KuSP'u oluşturan elektriksel uyarı, ince liflerle beraber kalın çaplı lifleri de aktive etmektedir. Ancak KuSP'un uzun latansı, başlıca yavaş ileten afferentlerin oluşturduğu spinal bir reflekse işaret etmektedir. Ayrıca DSAP veya SEP elde edilemeyen duyuşal nöropatisi olan hastalarda normal KuSP'lar ortaya çıkarılmıştır (A. Arturo Leis ve ark., 1992; Uncini ve ark., 1991). DSAP ve SEP başlıca kalın miyelinli liflerin iletimini yansıttığı için, bu bulgu KuSP oluşumuna kalın çaplı liflerin önemli katkısı olmadığını göstermektedir. Bununla birlikte, kalın liflerin de bu inhibisyonadaki rolüne işaret eden bulgular da mevcuttur (Inghilleri ve ark., 1997; Serrao ve ark., 2001; Uncini ve ark., 1991) ancak asıl afferent liflerin A $\delta$  grubuna dahil olduğu görüşü daha çok kabul görmektedir. Ayrıca masseter kasından elde edilen SP'un SP1 komponenten geniş miyelinli liflerin SP2 den ise daha küçük miyelinli lifler ile nosiseptif afferentlerin sorumlu tutulduğunu hatırlatmakta fayda vardır (Ertekin, 2006).

#### Spinal yolaklar

İnhibisyonun spinal seviyede nasıl meydana geldiğinin fizyolojik mekanizması henüz netlik kazanmamıştır. KuSP'u meydana getiren mekanizmaların araştırılması kapsamında KuSP sırasında spinal motor nöron uyarılabilirliğini değerlendirmek için F yanıtları, H refleksi, motor uyandırılmış potansiyeller incelenmiştir (A. A. Leis ve ark., 1995; Logigian ve ark., 1999; Manconi ve ark., 1998). Kortikospinal traktusun doğrudan presinaptik inhibisyonu, kortikospinal sinyalleri spinal motor nöronlara ileten spinal ara nöronların pre- veya postsinaptik inhibisyonu ve spinal motor nöronların postsinaptik

inhibisyonu tartışılan hipotezler arasındadır(Gilio ve ark., 2008; A. A. Leis, 1998; A. A. Leis ve ark., 1995; Manconi ve ark., 1998; Uncini ve ark., 1991). Muhtemelen omurilikte bulunan bazı inhibitör ara nöronlar deriden kalkan küçük afferent sinir lifleri yolu ile aktive edilirler. Bu inhibitör ara nöronlar omurilik motor nöronlarında bir postsinaptik inhibisyona neden olurlar. Bu da giderek o kasta SP'ye yol açar(Ertekin, 2006). Sonuç olarak, mekanizma ne olursa olsun, KuSP supraspinal inen yolların kontrolü altında spinal inhibitör bir reflekstir.

#### **2.2.3.4. Sessiz Periyotun Klinik Kullanımı**

##### **2.2.3.4.1 Proksimal Sensoriyel İletim**

Sensoriyel sinyallerin KuSP oluşturmak için kökleri geçip spinal korda ulaşması gerekmektedir. Bu nedenle sessiz periyodun önerilen klinik kullanımlarından birisi, travmatik brakial pleksus lezyonlarından sonra sensoriyel köklerinin devamlılığını değerlendirmektir (A. A. Leis, 2000). Kayıt için seçilen kas değerlendirilen sensoriyel seviyenin köklerinden farklı olmalıdır. Bu şekilde, sessiz periyodun kaybı stimüle edilen parmağın karşılık geldiği seviyede kökün avülsiyonu veya hasarına işaret eder. Birinci ve ikinci parmak stimülasyonu ile tenar veya hipotenar kaslarda ortaya çıkan sessiz periyodlar üst trunkusu ve C6'nın bütünlüğünü test eder, orta parmağın stimülasyonu ile ortaya çıkan sessiz periyod ise orta trunkusu ve C7 köklerini değerlendirmektedir. Beşinci parmağın stimülasyonu ile ortaya çıkan sessiz periyod ise alt trunkusu, C8-T1 köklerini değerlendirir. İntrinsik el kaslarının plejisi nedeniyle sessiz periyodun net olarak değerlendirilmesi mümkün olmayabilir. Teorik olarak bu durumda, güç kaybı olmayan daha proksimal bir kastan (triseps gibi) kayıt alınması gereklidir. Travmatik olmayan radikülopatilerde bazen sessiz periyod anormallikleri izlenebilmektedir, ancak bu anormallikler radikülopatilerin tanısında sessiz periyodların kullanılması için yeterli bir kanıt değildir(Floeter, 2003).

##### **2.2.3.4.2 Periferel Nöropati**

Periferel nöropati hastalarında sessiz periyodu değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak, sessiz periyodun jeneralize nöropati tanısında kullanılması sıklıkla yanlış sonuçlar vermektedir. Friedreich ataksisi, idiopatik sensoriyel nöropati, abetalipoproteinemi gibi geniş lif nöropatilerinde sessiz periyodlar sıklıkla korunmuştur(A. Arturo Leis ve ark., 1992)(Sandbrink ve ark., 1999). Ancak az sayıda çalışmada nöropati hastalarında sessiz periyod anormallikleri de bildirilmiştir. Karsinomatöz nöropati hastalarında sessiz

periyodların kaybolması, geniş çaplı lifleri tutan nöropati hastalarında sessiz periyod latansının gecikmesi bu veriler arasındadır(Inghilleri ve ark., 1995).

Küçük çaplı sinir lifleri normal sinir iletim çalışmaları ile değerlendirilemediği için, bu sinir liflerinin değerlendirilmesinde sessiz periyodun kullanımı hakkında daha büyük ilgi bulunmaktadır. Corsi ve arkadaşları tek bir parmak uyarıldığında, herediter sensoriyel ve otonom nöropatisi olan bir hastanın el kaslarında sessiz periyodun kaybolduğunu ifade etmiştir, ancak iki parmağın uyarılmasıyla gecikmiş veya kısa süreli SP çıktığını belirtmişlerdir(Corsi ve ark., 2002). Syed ve arkadaşları küçük lif nöropatisine neden olan Fabry hastalığında sessiz periyodu incelemiştir. Bu hastaların bacak kaslarında sessiz periyodun azaldığı veya kaybolduğunu ifade etmiştir(Syed ve ark., 2000).

Karpal tünel sendromunda (KTS) küçük lifleri de işaret eden dizestezi ve ağrı gibi semptomların olması nedeniyle sessiz periyot değerlendirilmiştir. Aurora ve ark'ı ikinci ve beşinci parmağın stimülasyonu ile tenar kaslarda ortaya çıkan sessiz periyodları karşılaştırmıştır (Aurora ve ark., 1998). Ağır KTS'si olan iki hastada ikinci parmağın uyarılmasıyla sessiz periyodun ortaya çıkmadığı, ancak beşinci parmağın uyarılmasıyla görüldüğü bildirilmiştir. Hafif ve orta KTS'si olan 17 hastada, ikinci parmağın uyarılmasıyla ortaya çıkan sessiz periyodun ortalama süresinin kontrollerden daha uzun olduğu görülmüştür. Ancak, bu çalışmada sessiz periyodun KTS tanısı için gerekli sensitivite ve spesifiteyi göstermediği bildirilmiştir. Yürüten ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 14 hafif ve 13 orta-ağır KTS hastasının KuSP parametreleri kontrol grubuyla kıyaslanmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak KTS hastalarında ağır hasta grubunda dahi ince liflerin korunduğu yorumu yapılmıştır(Kunduz & Yürüten, 2012).

Kronik inflamatuvar demiyelizan polinöropati ve diyabetik polinöropati hastalarında subklinik trigeminal sinir tutulumunu değerlendirmek için masseter inhibitör refleksi değerlendirilmiştir. Tüm hastaların ekstremitelerindeki iletim hızlarının anormal olduğu bu çalışmada, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropatisi olan hastaların 8/15'inde, diyabetik polinöropatisi olanların 13/23'ünde kontrollere kıyasla SP1 komponentin geciktiği görülmüştür (ortalama farklılık 3 ms). SP2 latansında ise anlamlı farklılık izlenmemiş olup SP1'deki gecikme subklinik trigeminal sinir tutulumu lehine yorumlanmıştır(Cruccu ve ark., 1998).

### **2.2.3.4.3 Santral Sinir Sistemi Bozuklukları**

#### **Baş Ağrısı ve Fibromiyalji**

Baş ağrısı ve fibromiyaljide çeşitli KuSP ve TSR çalışmaları yapılmıştır. Yapılan KuSP çalışmalarında gerilim tipi baş ağrısı hastalarında temporal kasta ES2’de anormallikler bildirilirken, migren hastalarında ve fibromiyaljide bildirilmemiştir. Ancak, ES2 süresi diğer ağrı sendromları ve normal bireylerle benzer bulunmuştur, bu nedenle gerilim tipi baş ağrısı tanısında kullanılmayacağı düşünülmüştür(Wang ve ark., 1995). Benzer şekilde aurasız migrenli hastalarda TSR cevapları da kontrol grubundan farklı bulunmamıştır(Yürüten & Genç, 2003). Yürüten ve arkadaşları fibromiyaljili hastalarda TSR özelliklerini incelemişler ve kontrol grubuyla aralarında bir fark bulamamışlardır. Boyun ağrısı olan fibromiyaljili hastalarda trigeminoservikal bağlantıların etkilenmediğini ve bu hastalarda ağrıdan başka mekanizmaların sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir(Yürüten & Özerbil, 2003).

#### **Medulla Spinalis Patolojileri**

Arka kordon yada spinal ganglionların sistemik disfonksiyonu ile giden hastalıklarda (Friedreich ataksisi, tabes dorsalis, subakut kombine dejenerasyon) SP’ nin kısaldığı veya ortaya çıkmadığı gösterilmiştir ancak bazı çekinceler nedeni ile pratik uygulamaya girmemiştir. Siringomyelide eğer servikal sirenks kavitesi çok genişler ve omurilik arka kordonuna yayılırsa, ellerdeki klinik bulgularla birlikte KuSP ortadan kalkar. Burada F dalgası, M yanıtı ve motor iletimler normal iken SP’ nin ortadan kalkmış olması tanıya yardımcıdır. Yani SP’ yi yapan afferent yolak ve ilişkili prosesler bozulmuş, fakat SP’ nin motor elemanları normal kalmıştır(Stetkarova ve ark., 2001).

#### **Aşırı Derecede Kas Kontraksiyonları ile Giden Hastalıklar**

Tetanus ve stiff-man sendromunda patoloji Renshaw hücresi ile alfa motor nöron arasındaki glisinerjik sinapslarda bulunur. Bu şekilde Renshaw inhibisyonun ortadan kalkması ile aşırı kasılmalar olurken, buna paralel olarak mikst sinir SP’de kısalma olur veya SP’ler oluşmaz(Ertekin, 2006). Tetanozda MİR’in süresinin kısalması ya da hiç elde edilememesi hastalığın elektrofizyolojik özelliği olarak kabul edilmektedir(Oh SJ., 2002).

#### **Distoni ve Diğer Hareket Hastalıkları**

SP çeşitli kaslardan o kasın innerve olduğu segmente bağlı olarak farklı yolaklar üzerinden elde edilebilmektedir. Bizim çalışmamızda trigeminal sinir duyu alanından stimulus

verilmiş ve bir servikal kas olan SCM'den kayıt yapılmıştır. Distoni hastalarında yapılan SP çalışmalarından bahsetmeden önce bizim de çalıştığımız SP refleksine benzer bir yolağa ve bağlantılara sahip olan TSR'den söz edilecektir. TSR yüz uyaranlarına yanıt olarak başın defansif bir geri çekilme reaksiyonudur. TSR'nin yanıtlarından sorumlu iki farklı yolak bulunmaktadır. Birincisi; düşük eşik değerli, kısa latenstan sorumlu, nosiseptif olmayan oligosinaptik yolak, ikincisi ise; yüksek eşik değerli uzun latenstan sorumlu, nosiseptif polisaptik yolaktır. Bu reflekslerin afferent yolunu trigeminal sinirin supraorbital veya infraorbital dallarının stimülasyonu ile ağrı duyusunun trigeminal gangliona ve buradan trigeminokaudal nükleusa iletilmesi oluşturmaktadır. Trigeminkaudal nükleustan ipsilateral n. ambiguosa olan bağlantı ile n. accessorius uyarılmakta ve aynı taraf SCM kası kontraksiyonu sağlanmakta ve bu yol TSR'nin oligosinaptik (erken R1 yanıtı) efferent yolunu oluşturmaktadır. Trigeminkaudal nükleustan sonra , beyin sapı hücre grupları içinde bulunan ikinci sıra nöronlar ve omuriliğin servikal bölümüne uzanan retikülospinal projeksiyonlar hem ipsilateral hem kontralateral internöronlar ile çok sayıda sinaps yaparak geç R2 ve kontralateral R2 yanıtlarını oluşturmaktadır(Ertekin ve ark., 1996). Burada paramedian pontin retiküler formasyondaki yapıların refleksin bütünleştirici merkezi olduğu ve TSR oluşumunda esas role sahip olduğu varsayılmaktadır(Gündüz ve ark., 2014). Sonuç olarak TSR karmaşık beyin sapı nöral entegrasyonu ile oluşmaktadır ve beyin sapının çeşitli hareket bozukluklarında oynadığı rolün araştırılmasında yararlı olabileceği düşünülmektedir(Perrotta ve ark., 2005).

Distoni ve diğer hareket hastalıkları aynı çalışma ya da farklı çalışmalar kapsamında KuSP açısından değerlendirilmişlerdir. Bazı çalışmalarda SP'nin latans ve süresinde distoni hastaları ile kontrol grubu arasında fark gözlenmemiştir. Nakashima ve arkadaşlarının 10 normal denek ve 9 spazmodik tortikollis hastasında supraorbital sinirin elektriksel stimülasyonu ile SCM'den elde ettikleri SP özelliklerini incelemişler ve sessiz periyot latans ve sürelerinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulmamışlardır. Bununla birlikte tortikollisli hastalarda inhibisyon kaybının bir sonucu olarak sessiz periyot amplitüdün kontrol grubundaki kadar baskılanmadığından bahsetmişler(Nakashima, Thompson, ve ark., 1989).

Bazı çalışmalarda ise distoni hastalarında sessiz periyodun azaldığı veya elde edilemediği görülmektedir. Carella ve arkadaşları tortikollis ve belfarospazmlı hastalarda SCM kasından yaptıkları SP çalışmasında her iki hasta grubunda da eksteroseptif baskılamanın boyutunu azalmış bulmuşlardır(Carella ve ark., 1994). Pavesi ve arkadaşları 15

idiopatik hemifasyal spazmlı hastada trigeminofasyal inhibitör refleks yanıtlarını değerlendirmişlerdir. Yedi hastada geç sessiz periyot (SP2) yanıtı elde edilememiştir. SP'nin elde edilememe sebebini inhibitör trigeminofasyal reflektaki kayıplar olarak belirtmişlerdir. Bu çıkarımı destekler bir bulgu olarak trigeminofasyal refleks kayıp derecesi ile istemsiz hareketlerin alt yüz yarısı kaslarına yayılması arasında paralellik bulunduğunu belirtmişlerdir(Pavesi ve ark., 2003).

Cruccu ve arkadaşları distoni ve çeşitli hareket hastalıkları tanılı bireylerde MİR yanıtı çalışmışlardır. Distoni ve Parkinson hastalarında refleks verileri normal olmakla birlikte SP2 nin kontrol grubuna göre daha hızlı toparlanma gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bu değişiklik SP2 ye aracılık eden eden ponto-medüller internöronların polisinyaptik zincirinin inhibe edici kontrolünün hipoaktivitesine bağlanmıştır. Unilateral hemimastikatör spazmı olan hastalarda ise hem SP1 hem SP2 elde edilememiştir. Huntington koreli hastalarda ise refleks verilerinde bir anormallik saptanmamıştır(Cruccu ve ark., 1991).

Öztürk ve arkadaşları 22 idiopatik servikal distonili hastada göz kırpma refleksinin prepulse inhibisyonunu analiz etmişlerdir. Hasta grupta R2 cevabının prepulse uyarımla inhibisyonunu kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha az bulmuşlardır. Bu inhibisyondaki azalmanın duyuusal hile kullanmayan hastalarda daha belirgin olduğunu ifade etmişlerdir(Öztürk ve ark., 2016).

Literatürde distoni hastalarında kutanöz sessiz periyodun uzadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Pullman ve arkadaşları 11 brakial distoni ve 7 Parkinson hastasında opponens pollicis kasından elde edilen sessiz periyot verilerini 16 sağlıklı bireyle karşılaştırmışlardır. Sessiz dönem başlangıç latansı, sessiz dönemde EMG baskılanma derecesi ve sessiz dönemin sonunda EMG reboundu açısından distoni hastaları ile Parkinson hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık görmemişlerdir. Sessiz periyot traselerinde bitiş noktasının daha net tespit edilebilmesi nedeniyle sessiz periyot süre değerlendirilmesinde stimulus artefaktıyla sessiz periyot bitiş noktası arasındaki süreyi(S-X) kullanmışlardır. Sonuç olarak hem etkilenen hem de etkilenmeyen kollarda sessiz dönem süresinin hem distonik hastalarda hem de Parkinson hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde uzamış bulmuşlardır. Bu bulguları kutanöz olarak indüklenen sessiz periyodun başlamasından ve ardından EMG aktivitesinin baskılama derinliğinden sorumlu mekanizmaların brakial distonide etkilenmediğini, ancak uzamış S-X aralıkların, distoni ve

Parkinsonda spinal devre üzerindeki disfonksiyonel bazal gangliyon zamanlama etkilerini yansıtabileceğini vurgulamışlardır(Pullman ve ark., 1996).

Son olarak Espay ve arkadaşlarının 10 psikojenik ve 8 organik distoni hastasında yapmış oldukları çalışmada kortikal inhibisyonun parametreleri olan SICI, LICI ve KoSP'ta kısalma bulmuş olmakla birlikte abductor pollicis brevis kasından elde ettikleri kutanöz SP sürelerinin hem organik hem de psikojenik distoni grubunda arttığını göstermişlerdir(Espay ve ark., 2006).

Bazı çalışmalarda da çeşitli hareket hastalıklarında tedavi öncesi ve sonrası SP parametreleri kıyaslanmıştır. Örnek olarak; Serrao ve arkadaşları 14 idiopatik Parkinson ve 13 diğer parkinsonizm tablolarına sahip iki grup hastada el kaslarında elde edilen KuSP sürelerinin anlamlı ölçüde uzadığını tespit etmişlerdir. Aynı hasta grubuna L-Dopa tedavisi başlandıktan 3 ay sonra tekrarlanan SP ölçümlerinde diğer parkinsonizm grubunda SP uzamasında değişiklik saptanmazken idiopatik Parkinson grubunda uzamış olan SP süreleri anlamlı düzeyde kısalmıştır(Serrao ve ark., 2002). Jin-Kyu Han ve arkadaşlarının 157 huzursuz bacaklar sendromlu hasta ve 60 sağlıklı kontrolde extensor digitorum brevis kasından elde edilen SP süreleri huzursuz bacaklar sendromlu hastalarında anlamlı derecede uzun bulunmuştur. Hastalara başlanan dopamin agonisti tedavisinden bir ay sonra hasta grupta tekrarlanan çekimlerde ise SP sürelerinin kontrol grubuyla aynı seviyeye geldiği gözlenmiştir(Han ve ark., 2007).

KoSP ve KuSP'un beraber çalışıldığı çalışmalar da bulunmaktadır. Bocek ve arkadaşları kortikal düzeyde inhibe edici bağlantıları test etmek için KoSP ve spinal seviyedeki inhibitör bağlantıları test etmek için KuSP ve H refleksini analiz etmişlerdir. 9 jeneralize ve 7 servikal distoni hastasında bilateral pallidal stimülasyon öncesi ve sonrası üst ekstremitte kaslarında KoSP, KuSP ve H-reflekslerini incelemişlerdir. Uygulanan derin beyin stimülasyonu sonrası KuSP ve H-reflekslerinde bir değişiklik olmazken, kontrollere göre anlamlı derecede kısalmış olan KoSP süresi stimülasyon sonrası kontrol grubuyla benzer seviyeye gelmiştir. Bu değişikliğin jeneralize distoni grubunda daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada derin beyin stimülasyonunun KuSP üzerine etkisizken KoSP üzerinde terapötik bir etkisinin olabileceği vurgulanmıştır(Bocek ve ark., 2016).

Sonuç olarak distoni patofizyolojisinde inhibisyon kaybının sorumlu tutulduğu bir hareket bozukluğudur. Çalışmamızda, servikal distoni patofizyolojisinde rol alması muhtemel beyin sapı inhibitör ara devrelerdeki değişikliklerin elektrofizyolojik yöntemler ile

incelenmesi hedeflenmiştir. Literatürde beyin sapı ara nöron faaliyetlerinin değerlendirilmesi için daha çok TSR ile KuSP'un kullanıldığı görülmektedir. Trigeminoservikal refleks(TSR) çalışmalarında da beyinsapı aranöron fonksiyonları değerlendirilebiliyor olsa da KuSP mekanizmasında inhibitör ara nöronların daha aktif rol oynaması nedeniyle bu çalışmada KuSP tekniği tercih edilmiştir. Bu amaçla servikal distonili hastalarda distonik ve sağlam taraf SCM'lerden ve sağlıklı kontrol bireylerin SCM'lerinden SP ölçümleri yapılmış ve bu veriler hem grup içi hem de gruplar arası karşılaştırılarak analiz edilmiştir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Bu çalışmaya Ocak 2019 ile Haziran 2020 tarihleri arasında Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Hastalıkları Polikliniğine başvurup yakınma ve muayene bulguları servikal distoniye düşündüren ya da halihazırda servikal distoni tanısıyla botulinum toksin enjeksiyonu tedavisi uygulanan 15 kadın, 5 erkek toplam 20 hasta alınmıştır. Botulinum toksin enjeksiyon tedavisi altında olan hastaların EMG çekimleri bir önceki enjeksiyondan en az 4 ay sonra yapılmıştır. İlk başvuru hastalarına tanı için rutin yapılmakta olan EMG değerlendirmesi sırasında sessiz periyot değerlendirilmesi de yapılmıştır. Kontrol grubu olarak da nöroloji polikliniğine başvurmuş, radikülopati ya da tuzak nöropati ön tanısıyla EMG istenmiş bireylerden, nörolojik muayenesi ve elektrofizyolojik bulguları normal olan 17 kadın, 8 erkek gönüllü alınmış ve prospektif olarak değerlendirilmiştir.

Servikal distoni klinik tanısı için boyunda istemsiz kasılma olması, başın bir yöne dönmesi ve bu şikayetlerin stres ve hareket esnasında artış göstermesi gibi bulgular aranmıştır. Muayenede yürürken şikayetlerin artması ve “geste antagonistique” denilen sensoriyel manevralarla şikayetlerin azalması gibi bulgularla servikal distoni tanısı desteklenmiştir ancak bu bulgular tanı için zorunlu kabul edilmemiştir.

Elektrofizyolojik değerlendirmede SCM’de spontan deşarjların tek taraflı olmasına ya da bir tarafta daha baskın olmasına dikkat edilmiştir. Her iki SCM kası birbirine yakın derecede distoni gözlenen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri şunlardır:

- 1) Santral sinir sisteminin vasküler, dejeneratif, demiyelinizan, inflamatuvar veya travmatik herhangi bir nörolojik hastalığının olması.
- 2) Periferik ve/veya otonomik nöropatiye neden olabilecek herhangi bir kronik hastalığın olması.
- 3) Botulinum toksin enjeksiyon tedavisi altında olan hastaların 4 aydan önce başvuru yapmış olması
- 4) Her iki SCM kasında da belirgin distonisi olması ve başın sabit bir yöne dönmüyor olması
- 5) Kayıtlama yapılan alanlarda kayıtlamayı etkileyebilecek deri lezyonlarının bulunması.
- 6) Radikülopati veya pleksopati olması.
- 7) Kognitif fonksiyon bozukluğunun olması.

8) 18 yaşından küçük 80 yaşından büyük olması

9) Hastaların çekimden önceki 2 hafta içinde distoni tedavisinde kullanılan baklofen, benzodiazepin, antikolinergik vb ilaç kullanmamış olması

Tüm hastalarda hastalık süresi, aile öyküsü, kullandığı ilaçlar sorgulandı. Hastaların kranial ve servikal manyetik rezonans görüntüleri incelendi ve herhangi yapısal bir patoloji saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Eski tanı servikal distoni hastalarında ne kadar süredir botulinum toksin enjeksiyon tedavisi uygulandığı, toplamda kaç kez enjeksiyon yapıldığı ve tedaviden fayda görüp görmediği sorgulandı.

Tüm bireylerden aydınlatılmış yazılı onam alınmış ve çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 04/01/2019 tarih, 2019/1655 sayılı kararı ile onaylanmıştır. Ek-1'de bilgilendirilmiş onam formu verilmiştir.

### **3.1. Sinir İletimi ve Kas Değerlendirilmesi**

Çalışmaya alınan hastaların elektrofizyolojik değerlendirmeleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi EMG Laboratuvarında bulunan Nihon Kohden (Model: MEB 7102K, SN: 1997-00457, Tokyo, Japan) markalı cihaz ile kayıtları. Ölçüm sırasında oda sıcaklığı 25 C olacak şekilde ayarlandı. Anamnez ve muayene bulguları doğrultusunda hastaların her iki taraflı sternocleidomastoid, scalenus anterior, trapezius, splenius capitis ve servikal paravertebral kaslardan uygun görülenler konsantrik iğne elektrod ile değerlendirildi. İncelenen kaslarda gözlenen spontan motor ünit potansiyel (MÜP) geçişleri +,+,+,+++ şeklinde derecelendirildi.

### **3.2. Kutanöz Sessiz Periyot Çalışması**

EMG cihazı KuSP elde etmek amacıyla motor ünite değerlendirme moduna alınarak filtreleri 2 Hz-10 kHz, duyarlılığı 500 µV ve süpürme hızı 300 ms olarak elle ayarlandı. Kayıt için disk elektrod önce distoninin olduğu ya da baskın olduğu taraftaki SCM kasına göbektendon prensibine uygun bir şekilde yerleştirildi. Hastaya kayıt yapılan SCM kasını kasma için başını elektrodun yerleştirildiği tarafın karşı tarafına çevirmesi gerektiği anlatıldı. Hastanın kas kontraksiyonunu belirli sabit bir düzeyde tutabilmesi amacıyla hasta ekranı göreceğ şekilde yerleştirildi ve kontraksiyon sesini duyabilmesi için EMG cihazının sesi açıldı. Uyarıcı elektrot ise kayıt alınan SCM kası ile aynı taraftaki trigeminal sinirin supraorbital dalının innerve ettiği alana yerleştirilerek SCM'nin maksimal kasının %60 ila

%80 i kadar kontraksiyonu esnasında duyuşal eűik potansiyelinin 10 katı Őiddetinde (genelde 30, 40 ya da 50 mA) Őiddetinde, 0,5 ms sũresince elektrik uyararı verilmek suretiyle sessiz periyot elde edildi. Bu yũntemle en az 3 yanıt kaydedilmeye alıűıldı. Bu Ȗlũmlerden en iyi ekilmiű olanlarının ortanca deęerleri elde edilerek istatistik iin kullanıldı. Sessiz periyodun baűlangı ve bitiű latansları ile interval deęerleri gȖrsel inceleme ile msn cinsinden tespit edildi. Sessiz periyot latansı SP'nin baűlangıcını, inetrval ise SP'nin sũresini ifade etmekteydi. Tũm bu iűlemler standart elektrodyagnostik donanım kullanılarak yapıldı.

Hasta grupta hastaların Őikayetlerinde ifade ettikleri ve inspeksiyonda enenin baktıęı gȖzlemlenen yȖnũn karűı tarafındaki SCM'ler distonik taraf olarak belirlendi. Yapılan ięne EMG ile de spontan MũP geiűleri gȖzlenmek suretiyle taraf seimleri teyit edildi. Spontan MũP geiűi olmayan ya da minimal olan, enenin baktıęı yȖndeki SCM kası ise normal taraf olarak belirlendi. Kontrol grubu da saę ve sol SCM Őeklinde gruplandırıldı.

Kontrol grubu ile hasta grubun gruplar arası karűılaűtırılmasında kontrollerin saę SCM Ȗlũmleriyle hastaların distonik SCM Ȗlũmleri ve hastaların normal SCM Ȗlũmleri ile kontrol grubunun sol SCM Ȗlũmleri kıyaslandı. Grup ii karűılaűtırmada ise kontrollerin saę ve sol SCM SP Ȗlũmleri kendi arasında ve hastaların distonik SCM ve karűı taraf SCM SP Ȗlũmleri kendi arasında kıyaslandı.

### **3.3. İstatiksel Analiz**

alıűmamız iin SPSS 15.0 (version 15.0; SPSS Inc, Chicago, IL) istatistik paket programı kullanıldı. alıűmada daęılım normalitesini incelemek iin Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Parametrik gruplar arası karűılaűtırılma iin student t testi uygulandı. Grup ii eűli karűılaűtırmalar iin parametrik test olan Paired sample t testi yapıldı. Parametreler arası lineer iliűkiyi araűtırmak amacıyla Pearson korelasyon testi kullanıldı. Kuvvetli korelasyon bulunan parametreler arasındaki baęıntıyı araűtırmak iin Lineer Regression analizi uygulandı.  $P < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması  $49,3 \pm 14,7$  olan 20 katılımcıdan oluşan (15 kadın, 5 erkek) distonik hasta grubu ve yaş ortalaması  $48,0 \pm 13,7$  olan 25 katılımcıdan oluşan (17 kadın 8 erkek) kontrol grubu dahil edildi. Hasta grup ile kontrol grup karşılaştırıldığında yaş ve cinsiyet açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

20 hasta ortalama  $7,3 \pm 6,8$  yıllık servikal distoni semptomlarına sahipti ve  $3,1 \pm 4,5$  yıldır botulinum toksini enjeksiyon tedavisi altındaydılar. Bu hastalardan 6 sı (%30) daha önce hiç botulinum toksini enjeksiyon uygulaması yapılmayan hastalardı. Hastalara uygulanan ortalama botulinum toksin enjeksiyon sayısı ise ortalama  $7,8 \pm 10,2$  idi. Hastaların klinik, demografik özellikleri ve EMG bulguları tablo 4.1, 4.2 ve 4.3 te verildi.

**Tablo 4.1.** Hastaların klinik özellikleri

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Distonik SCM	Hastalık Yılı	BoNT Uygulama Yılı	BoNT Uygulama Sayısı
1	E	55	SOL	1	0	1
2	K	64	SAĞ	8	1,5	2
3	E	49	SAĞ	8	7,5	30
4	E	50	SOL	1	0	1
5	K	58	SAĞ	23	2	4
6	K	43	SOL	2	1	3
7	K	29	SAĞ	21	11	24
8	E	23	SAĞ	1,5	0,5	2
9	K	48	SAĞ	6	0	1
10	K	42	SAĞ	5	3	10
11	K	34	SAĞ	2	1	2
12	K	54	SOL	6	0	1
13	K	43	SAĞ	9	6	15
14	K	69	SOL	4	0	1
15	K	44	SAĞ	3	2,5	6
16	E	80	SOL	19	18	35
17	K	67	SAĞ	8	4	6
18	K	30	SAĞ	15	2	3
19	K	64	SAĞ	3,5	3	9
20	K	41	SAĞ	1	0	1

**Tablo 4.2.** Hasta grubun sessiz periyot latans ve interval değerleri

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Distonik SCM		Normal SCM	
			Latans (msn)	İnterval (msn)	Latans (msn)	İnterval (msn)
1	E	55	36	29	30,5	29
2	K	64	30	54	42	39
3	E	49	45,5	28	27,5	18,5
4	E	50	30	15	21	52,5
5	K	58	25,5	40,5	20	13
6	K	23	25	68	23,5	58,5
7	K	48	22	34	19,5	39
8	E	42	27	31,5	30	38,5
9	K	54	102	38	105	36
10	K	43	33	77	39	53
11	K	69	28,5	33,5	27	40
12	K	44	45	38	61	32
13	K	80	68	46	52	36
14	K	67	30	29	41	24
15	K	30	60	46,5	42,5	37,5
16	E	64	30	36	30	51
17	K	41	39	42	49,5	28,5
18	K	43	25	32	12	39
19	K	29	33	42	18	45
20	K	34	27	21	20	42

**Tablo 4.3.** Kontrol grubun sessiz periyot latans ve interval değerleri

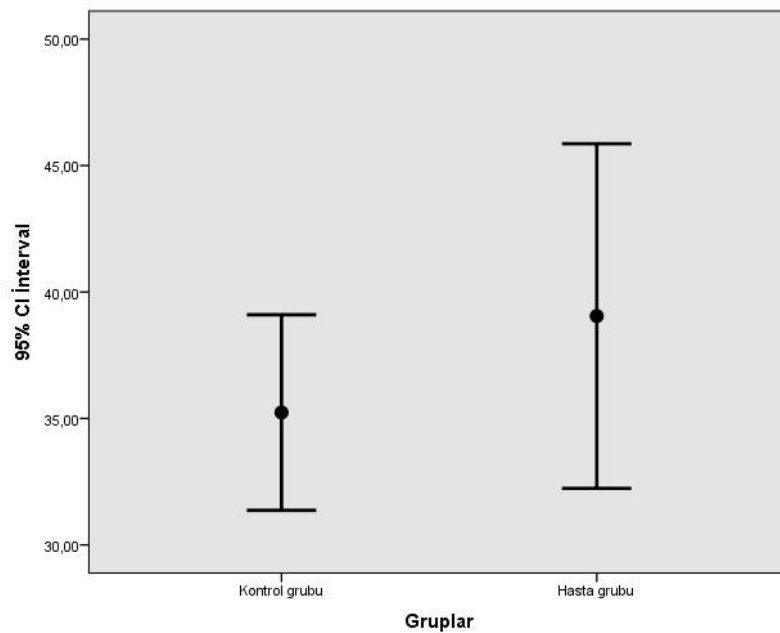
Kontrol Birey No	Cinsiyet	Yaş	Sağ SCM		Sol SCM	
			Latans (msn)	İnterval (msn)	Latans (msn)	İnterval (msn)
1	E	24	47	27	52	24
2	K	35	32	45	32	49
3	K	21	27	30	32	25
4	E	21	41	41	35,5	43,5
5	K	39	17	25	18	24
6	E	41	29	43	25	37
7	E	68	40	42	36	48
8	E	41	36	36,5	33	48
9	E	46	34	32	28,5	33
10	K	46	95,7	30,9	72,6	33,6
11	K	59	33,5	33,5	40	30
12	E	33	34	30	33	39
13	E	57	33	43	30	35
14	K	52	37,2	26,4	37,2	23,4
15	K	67	23	27,5	22,5	34,5
16	K	55	35,1	25,8	34,2	31,5
17	K	55	42,3	23,7	41,7	30,9
18	K	69	29,4	32,4	31,8	27,6
19	K	51	37,2	30,6	41,4	28,8
20	K	58	37,5	29,4	38,4	31,8
21	K	52	32,55	34,425	35,4	34,8
22	K	43	36,45	36,75	37,2	28,8
23	K	62	27	39	26	46
24	K	52	35	64	41	53
25	K	54	41	52	41,2	44,55

Hasta grubun distonik SCM SP latans ve intervali ile kontrol grubun sağ SCM SP latans ve intervali karşılaştırdı. Her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı (latans, p: 0. 762 ve interval; p:0. 318). Aynı şekilde hasta grupta normal SCM ile kontrol grup sol SCM arasında SP latans ve interval açısından anlamlı farklılık yoktu(latans; p:0, 958 ve interval; p:0, 482). (Tablo 4.4)(Şekil 4.1)

**Tablo 4.4.** Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri, EMG ölçümleri ve gruplar arası karşılaştırılması

	<b>Hasta (n=20)</b>	<b>Kontrol (n=25)</b>	<b>p değeri</b>	<b>t değeri</b>
<b>Yaş</b> (ortalama± standart sapma)	49,3± 14,7	48,0 ± 13,7	,762	-,307
<b>Cinsiyet</b> (K/E)	15/5	17/8		
<b>SP Latans</b> Hastanın distonik SCM'si Kontrolün sağ SCM'si	38,08±19,16	36,52±13,89	,762	-,316
<b>SP İnterval</b> Hastanın distonik SCM'si Kontrolün sağ SCM'si	39,05±14,56	35,24±9,37	,318	-1,065
<b>SP Latans</b> Hastanın normal SCM'si Kontrolün sol SCM'si	35,55±20,84	35,82±10,46	,958	,057
<b>SP İnterval</b> Hastanın normal SCM'si Kontrolün sol SCM'si	37,60±11,49	35,39±8,75	,482	-,733

**Şekil 4.1.**Sessiz periyot süresinin hasta ve kontrol gruplarındaki ortalama ve %95 güven aralığını (CI) gösteren Error bar grafiği



SP latans ve interval değerleri arasında gruplar arası fark tespit edilemeyen hasta ve kontrol grubunun, her iki SCM SP ölçümlerinin birey içi karşılaştırmaları yapıldı. Hasta grupta distonik SCM ile karşı taraf arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (latans için p:0,289 interval için p: 0,674). Kontrol grubunda da her iki SCM ölçümlerinde arasında anlamlı fark tespit edilmedi (latans için p:0,554 interval için p: 0,900). (Tablo 4.5 – Tablo 4.6)

**Tablo 4.5.** Hasta grupta grup içi karşılaştırmalar (Paired t-test)

	Eşleştirilmiş Farklar		p
	Ortalamalar arası fark	Standart Sapma	
<b>Eş 1 Distonik SCM-Normal SCM (latans)</b>	2,52500	10,35994	,289
<b>Eş 2 Distonik SCM-Normal SCM (interval)</b>	1,45000	15,16653	,674

**Tablo 4.6.** Kontrol grupta grup içi karşılaştırmalar (Paired t-test)

	Eşleştirilmiş Farklar		p
	Ortalamalar arası fark	Standart Sapma	
<b>Eş 1 Sağ SCM-Sol SCM (latans)</b>	0,69200	5,76535	,554
<b>Eş 2 Sağ SCM-Sol SCM (interval)</b>	-,15500	6,08843	,900

Hem hasta hem de kontrol grubunda ayrı ayrı grup içi karşılıklı SCM leri arasında bir korelasyon olup olmadığını araştırmak için yapılan korelasyon analizinde her iki grupta da grup içi karşılıklı SCM SP latanslarının birbirleri ile kuvvetli bir pozitif korelasyona sahip olduğu görüldü (hasta grup r:0.869 p<0.0001, kontrol grup r:0.926 p<0.0001). İnterval açısından korelasyon incelendiği zaman ise kontrol grubunda her iki SCM SP intervali arasında kuvvetli pozitif korelasyon devam ederken (r:0.776, p<0.0001), hasta grubunda her iki SCM'sinin SP intervalleri arasındaki korelasyonun kaybolduğu görüldü (r:0.341, p:0.141). (Tablo 4.7-Tablo 4.8)

**Tablo 4.7.** Kontrol grup içinde değişkenler arasındaki korelasyonlar (Pearson korelasyon testi)

Korelasyonlar					
		Sağ SCM		Sol SCM	
		latans	interval	latans	interval
Sağ SCM latans	r	1	-,030	<b>,926**</b>	,020
	p		,888	<b>,000</b>	,925
	N	25	25	<b>25</b>	25
Sağ SCM interval	r		1	-,007	<b>,776**</b>
	p			,974	<b>,000</b>
	N		25	25	<b>25</b>
Sol SCM latans	r			1	-,063
	p				,766
	N			25	25
Sol SCM interval	r				1
	p				
	N				25

\*\* . Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır.

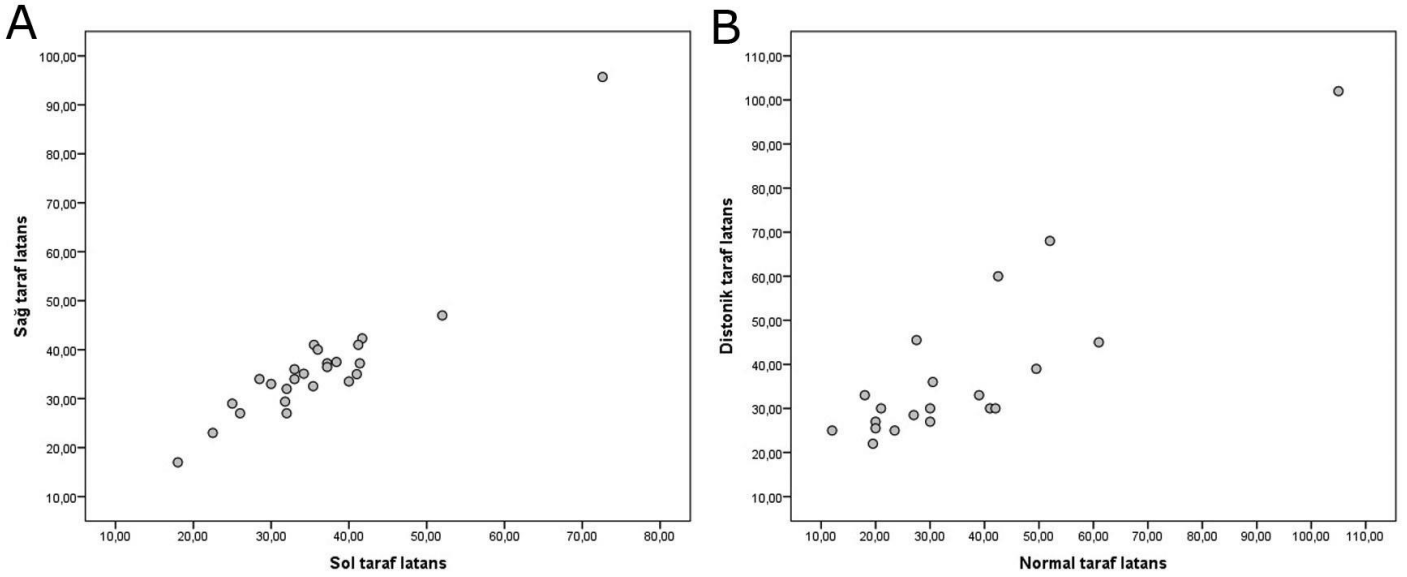
**Tablo 4.8.** Hasta grup içinde değişkenler arasındaki korelasyonlar (Pearson korelasyon testi)

Korelasyonlar					
		Distonik SCM		Normal SCM	
		latans	interval	latans	interval
Distonik SCM latans	r	1	,061	<b>,869**</b>	-,157
	p		,798	<b>,000</b>	,510
	N	20	20	<b>20</b>	20
Distonik SCM interval	r		1	,170	<b>,341</b>
	p			,473	<b>,141</b>
	N		20	20	<b>20</b>
Normal SCM latans	r			1	-,145
	p				,541
	N			20	20
Normal SCM interval	r				1
	p				
	N				20

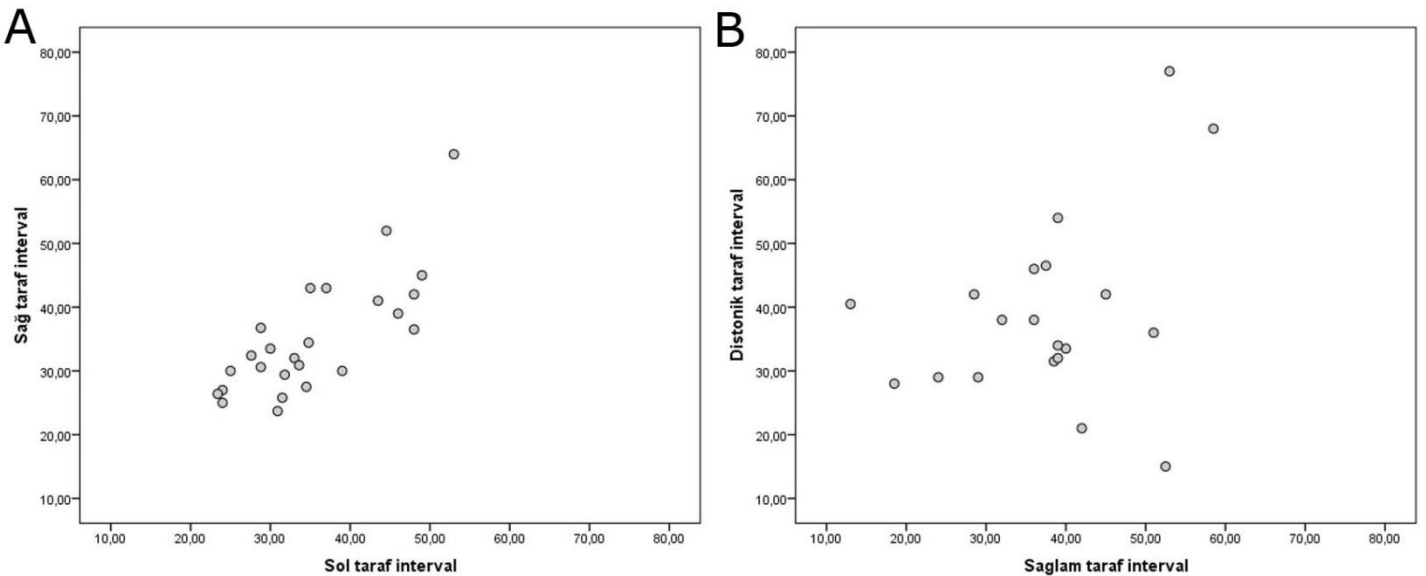
\*\* . Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır.

Hem hasta hem kontrol gruplarında birey içi karşılıklı SCM kaslarından elde edilen SP latansları arasındaki uyumu gösteren serpilme diyagramı Şekil 4.2 de, kontrol grubunda varolup hasta grubunda kaybolduğu saptanan birey içi karşılıklı SCM kaslarından elde edilen SP süreleri arasındaki korelasyonu gösteren serpilme diyagramı Şekil 4.3 te gösterilmiştir

**Şekil 4.2.** Kontrol grubu karşılıklı SCM'lerin SP latansları arasındaki korelasyonu gösteren serpilme diyagramı(A) ile hasta grup karşılıklı SCM'lerin SP latansları arasındaki korelasyonu gösteren serpilme diyagramı(B)



**Şekil 4.3.** Kontrol grubu karşılıklı SCM'lerin SP süreleri arasındaki korelasyonu gösteren serpilme diyagramı(A) ile hasta grup karşılıklı SCM'lerin SP süreleri arasındaki korelasyonu gösteren serpilme diyagramı(B)



Her iki grupta da grup ii kuvvetli korelasyon tespit edilen parametreler zerinden bağintıyı incelemek iin lineer regresyon analizi yapıldı. SP latansları bakımından incelendiğinde kontrol grubunda her iki taraf SCM lmleri arasında anlamlı lineer bir bağintı bulundu (  $p < 0.0001$ ,  $t: 11,764$ ,  $B: 0.697$  R square: 0,857). Aynı bağintı hasta grubunun distonik ve sağlam SCM SP latans lmleri arasında da grlmektedir ( $p < 0.0001$ ,  $t: 7,457$ ,  $B: 0.799$  R square: 0,755). SP intervaller bakımından incelendiğinde kontrol grubunun her iki taraf SCM lmleri arasında yine anlamlı lineer bir bağintı tespit edilirken ( $p < 0.0001$ ,  $t: 5,903$ ,  $B: 0.725$  R square: 0,602), hasta grubunda distonik taraf interval ile sağlam taraf interval arasında bir bağintı tespit edilmedi ( $p: 0.141$ ,  $t: 1,538$ ,  $B: 0,269$  R square: 0,116).



## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada servikal distoni patofizyolojisinde rol alması muhtemel beyin sapı inhibitör ara devrelerdeki değişikliklerin elektrofizyolojik yöntemler ile incelenmesi amacıyla servikal distoni hastalarında distonik SCM'nin SP özellikleri sağlam tarafları ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. 20 servikal distoni hastası ile 25 sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grupta kadın sayısının literatürle uyumlu olarak erkeklerden fazla olduğu gözlenmiştir (K/E:3)(16). Yukarıda anlatılan yöntemlerle her iki gruptaki bireylerin her iki SCM'sinden sessiz periyot cevapları elde edilerek SP latans ve süreleri distonik grup ile kontrol grubu arasında karşılaştırılmış ancak iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ardından hasta grupta distonik SCM ile normal SCM SP ölçümleri kıyaslanmış ve yine anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Literatürde distoni hastalarında SP çalışmaları KoSP ve KuSP olmak üzere başlıca iki şekilde gerçekleştirilmiştir. TMS ile elde edilen KoSP çalışmaları incelendiğinde bir çok çalışmada KoSP süresinin kısaldığı gözlenmiştir. Curra ve arkadaşları 23 kranial distonili hastada KoSP'u incelemişler ve yüz kası SP sürelerini hastalarda kontrol grubuna göre önemli ölçüde kısa bulmuşlardır. Ayrıca blefarospazm ve oromandibuler distoni birlikteliği olan hastalarda SP süreleri, tek başına blefarospazmı olan hastalara göre daha da kısa bulunmuştur. Hastaların istemli ve uyarılmış EMG aktivitelerindeki azalma, SP'nin süresi ile ilişkili bulunmamıştır. Bu bulgular SP kısalmasının elektromiyografik aktivite düzeyine ya da segmenter mekanizmalara bağlı olmadığı ve kortikal inhibitör nöronların hipouyarılabilirliğini yansıttığı şeklinde yorumlanmıştır(Curra ve ark., 2000). Espay ve arkadaşlarınının 10 psikojenik ve 8 organik distoni hastasında yapmış oldukları çalışmada her iki hasta grubunda da KoSP sürelerinin kontrol grubuna göre kısalmış olduğu gözlenmiştir (Espay ve ark., 2006).

Rona ve arkadaşları sağ kolunda distoni olan 10 hastada (altısı yazıcı krampı, üçü segmental distoni ve biri jeneralize distoni) KoSP süresini kontrol bireylere göre kısalmış bulmuşlardır. Ve bu çalışmada distonik hastaların etkilenen taraf ile etkilenemeyen tarafı arasında fark gözlenmemiştir(Rona ve ark., 1998). Chen ve arkadaşları ise 8 yazıcı krampli hastayı incelemiş ve KoSP süresini semptomatik tarafta kontrollere göre daha kısa bulmuşlardır ancak asemptomatik taraf ile kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır. Yani patoloji etkilenmiş tarafla sınırlı kalmıştır(Chen ve ark., 1997). Bununla birlikte az sayıda da olsa distoni hastalarında KoSP süresinin değişmediği çalışmalar da vardır. Stinear ve

arkadaşları 8 fokal el distonili ve 8 kontrolde yaptıkları TMS çalışmasında KoSP parametreleri açısından iki grup arasında fark saptamamışlardır(Stinear & Byblow, 2005).

Sonuç olarak distoni hastalarında KoSP süresi birkaç çalışmada istisnai olarak değişmemiş bulunmakla beraber çoğunlukla kortikal inhibisyon kaybına işaret edecek şekilde kısalmış bulunmuştur. Ancak KuSP çalışmalarının sonuçları için benzer bir tutarlılıktan bahsetmek mümkün değildir. Bazı çalışmalar bizim çalışmamızda olduğu gibi distoni hastalarındaki KuSP parametrelerinde kontrol grubu ile arasında bir fark saptamamışlardır. Nakashima ve arkadaşlarının 10 normal denek ve 9 spazmodik tortikollis hastasında SCM'den elde ettikleri SP özelliklerinin incelendiği çalışmada bizim çalışmamızda da olduğu gibi SP latans ve sürelerinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte tortikollisli hastalarda inhibisyon kaybının bir sonucu olarak SP amplitüdün kontrol grubundaki kadar baskılanmadığından behsedilmiştir(Nakashima, Thompson, ve ark., 1989).

Literatürde distoni hastalarında SP süresinin azaldığı veya SP'nin elde edilemediği bazı çalışmalara bakacak olursak Pavesi ve arkadaşları 15 idiopatik hemifasiyal spazmlı hastada trigeminofasyal inhibitör refleks yanıtlarını değerlendirmişlerdir. 7 hastada geç sessiz periyot (SP2) yanıtı elde edilememiştir. Sonuç olarak perioral kaslarda eksitatör trigeminofasyal yanıtların ortaya çıkmasında inhibitör trigeminofasyal reflektteki kayıplar sorumlu tutulmuştur. Bu çıkarımı destekler bir bulgu olarak trigeminofasyal refleks kayıp derecesi ile istemsiz hareketlerin alt yüz yarısı kaslarına yayılması arasında paralellik bulunduğunu belirtmişlerdir(Pavesi ve ark., 2003). Carella ve arkadaşları supraorbital sinirin elektriksel stimülasyonu ile kasılan SCM kasında EMG aktivitesinin eksteroseptif baskılanmasını normal denekler ile blefarospazm ve tortikollis hastalarında çalışmışlar, her iki hasta grubunda da SCM kasının eksteroseptif baskılanmasının boyutunu azalmış bulmuşlardır(Carella ve ark., 1994).

Literatürde distoni hastalarında KuSP süresinin uzadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Pullman ve arkadaşları 11 brakial distoni ve 7 Parkinson hastasında opponens pollicis kasından elde edilen SP verilerini 16 sağlıklı bireyle karşılaştırmışlardır. SP traselerinde bitiş noktasının daha net tespit edilebilmesi nedeniyle SP süre değerlendirilmesinde stimulus artefaktıyla SP bitiş noktası arasındaki süreyi(S-X aralığı) kullanmışlardır ve SP süresini her iki hasta grubunda hem etkilenen hem de etkilenmeyen kollarda kontrollere kıyasla anlamlı ölçüde uzamış bulmuşlardır. Uzamış S-X aralıklarının,

distoni ve Parkinsonda spinal devre üzerindeki disfonksiyonel bazal gangliyon zamanlama etkilerini yansıtabileceğini vurgulamışlardır. Espay ve arkadaşları 10 psikojenik ve 8 organik distoni hastasında yapmış oldukları çalışmada abductor pollicis brevis kasından elde ettikleri KuSP sürelerinin hem organik hem de psikojenik distoni grubunda uzadığını göstermişlerdir(Pullman ve ark., 1996).

Yukarıda paylaşılan bilgilerde de görüldüğü üzere KuSP çalışmalarının sonuçlarında KoSP çalışmalarının sonuçlarındaki tutarlılık yoktur. KuSP süresi bazı çalışmalarda uzamış, bazılarında kısalmış ve bazılarında da bizim çalışmamızda olduğu gibi değişmemiştir. Bizim çalışmamızda da bu durumu açıklayabileceğini düşündüğümüz bir bulgu saptanmıştır. Daha önce elde ettiğimiz SP parametrelerinin hem gruplar arası hem de grup içi karşılaştırmalarında anlamlı bir fark saptanmadığı belirtilmişti. Bunun ardından istatistik çalışmasına her iki grupta da birey içi karşılıklı SP parametrelerinin korelasyon analizi ile devam edilmiştir. Hem hasta hem kontrol gruplarında karşılıklı SCM'lerin SP latansları arasında kuvvetli korelasyon saptanmıştır(hasta  $r:0.869$   $p<0.0001$ , kontrol  $r:0.926$   $p<0.0001$ ). Kontrol grubunda aynı kuvvetli korelasyon SP süreleri için de devam ederken( $r:0.776$ ,  $p<0.0001$ ) hasta grubunda distonik SCM ile normal SCM'lerin SP süreleri arasındaki korelasyonun kaybolduğu gözlenmiştir( $r:0.341$ ,  $p:0.141$ ). Bahsi geçen her iki grup SP latansları arasındaki uyum Şekil 4.2 de gösterilirken, SP süreleri arasındaki ilişki Şekil 4.3. teki serpilme diyagramlarında gösterilmiştir. Bu bulgunun klinik anlamı şu şekilde yorumlanabilir; normal bir bireyde sağ SCM SP latansı uzunsa solda da uzun, sağda kısa ise solda da kısa olacaktır. Aynı uyum kontrol grubunda SP süresi için de geçerlidir. Yani bir taraf SCM SP süresi karşı taraf için bir öngördürücü olabilmektedir. Ancak distonik kaslarda SP süresi için aynı durum söz konusu değildir. Normal taraf SCM SP süresine bakılarak distonik taraf SCM SP süresi hakkında bir öngöründe bulunulamamaktır.

Peki hasta grubunda iki taraf arasındaki uyumsuzluk karşımıza nasıl çıkmaktadır? Distonik SCM SP süreleri bazı hastalarda normal taraftan oldukça kısa iken bazılarında normal taraftan daha uzun değerler elde edilmiştir. Bu normalden sapmaların tek bir yönde olmaması, bazılarında aşağı bazılarında yukarı yönde olması nedeniyle hasta taraf ortalamaları ile normal taraf ve kontrol grubu ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık ortaya çıkmamıştır. Ancak yapılan birey içi karşılıklı SCM SP parametrelerin korelasyon analizleri distonik SCM'nin eksteroseptif uyaranlara karşı verdiği cevabın düzensizliğini ortaya koymuştur. Distonik kasta SP latanslarında devam eden düzen muhtemelen bu refleksin afferent ve efferent yollarının salim olmasından kaynaklanmaktadır. Distonik kasta ortaya

çıkan bu SP süre düzensizliği ise muhtemelen eksteroseptif baskılamaya aracılık eden 5. kraniyal sinir ile spinal aksesuar sinirin motor nöronları ve üst servikal sinirler arasındaki bağlantıyı düzenleyen inhibitör ara nöron ağlarının anormal işlevinden kaynaklanmaktadır.

Literatüre baktığımız zaman distoni hastalarında yapılan SP ya da diğer TSR çalışmalarında genel olarak latansların kontrol grupları ile farklı olmadığını ancak alınan refleks cevapların sürelerinde, amplitüplerinde ya da bir başka özelliklerinde kontrol grubundan farklılıklar gösterebildiği gözlenmektedir. Bu çalışmalara örnek olarak; Pullman ve arkadaşları brakial distoni ve Parkinson hastalarında KuSP süresini uzun bulmalarına rağmen KuSP latansı kontrol grubuyla benzerdir(Pullman ve ark., 1996). Carella ve arkadaşları göz kırpmaya refleksinin R2 bileşeninin toparlanma döngüsünü hem blefarospazm hem tortikollisli hastalarda artmış bulmalarına rağmen latanslar arasında kontrol grubuyla bir fark saptamamışlardır(Carella ve ark., 1994). Cruccu ve arkadaşları distoni ve Parkinson hastalarında MİR'in SP2 komponentinin kontrol grubuna göre daha hızlı toparlanma gösterdiğini bununla birlikte refleks verilerinin normal olduğunu tespit etmişlerdir(Cruccu ve ark., 1991). Bizim çalışmamız ve bahsi geçen bu çalışmalar beyin sapı refleks anormalliklerinin sebebi olarak refleks yolaklarına değil, bu yolaklar arasında bağlantı kuran ve verilen cevabı düzenleyen aranöron devrelerine işaret etmişlerdir.

Bu aşamada şu soru akla gelebilir; beyin sapı ve medulla spinalisteki ara nöron aktivitesindeki anormallikler o seviyedeki bir patolojiden mi yoksa santral sinir sisteminin daha yukarı seviyelerindeki bir patolojiden mi kaynaklanmaktadır? Bu soruya net bir cevap vermek pek mümkün olmasa da tedavi öncesi ve sonrası yapılmış olan KuSP çalışmaları bu sorunun cevabı hakkında bir fikir verebilir. Serrao ve arkadaşları 14 idiopatik Parkinson ve 13 diğer parkinsonizm tablolarına sahip iki grup hastada el kaslarında elde edilen KuSP sürelerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde uzadığını tespit etmişlerdir. Aynı hasta grubuna L-Dopa tedavisi başladıktan 3 ay sonra tekrarlanan SP ölçümlerinde idiopatik Parkinson grubunda uzamış olan SP süreleri anlamlı düzeyde kısalmıştır(Serrao ve ark., 2002). Jin-Kyu Han ve arkadaşlarının 157 huzursuz bacaklar sendromlu hasta ve 60 sağlıklı kontrolün extensor digitorum brevis kaslarından elde ettikleri SP süreleri huzursuz bacaklar sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun bulunmuştur. Hastalara başlanan dopamin agonisti tedavisinden bir ay sonra hasta grupta tekrarlanan çekimlerde ise SP sürelerinin kontrol grubuyla aynı seviyeye geldiği gözlenmiştir(Han ve ark., 2007). Bu çalışmalarda distoni hastası bulunmamakla beraber SP'un oluşumunda benzer merkezler rol oynamaktadır. Kullanılan santral etkili farmakolojik ajanlar muhtemelen bu hastalarda esas

olarak bazal ganliyollar ve korteks üzerine etki ederek medulla spinalis düzeyindeki anormal SP özelliklerini normal sınırlara getirmişlerdir.

KoSP ve KuSP'un beraber çalışıldığı çalışmalar da bulunmaktadır. Bocek ve arkadaşları jeneralize ve servikal distonili hastalarda bilateral pallidal stimülasyon öncesi ve sonrası üst ekstremite kaslarında KoSP, KuSP ve H-reflekslerini incelemişlerdir. Uygulanan derin beyin stimülasyonu sonrası KuSP ve H-reflekslerinde bir değişiklik olmazken, kısalmış KoSP süreleri stimülasyon sonrası kontrol grubuyla benzer seviyeye gelmiştir. Bu değişikliğin jeneralize distoni grubunda daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada derin beyin stimülasyonunun KuSP üzerine etkisizken KoSP üzerinde terapötik bir etkisinin olabileceği vurgulanmıştır(Bocek ve ark., 2016). Bizim çalışmamızın kısıtlılıklarından birisi de kortikal düzeydeki değişiklikleri analiz edememiş olmamızdır.

Sonuç olarak KuSP ve diğer refleks cevaplar elde edildikleri kasların innervasyon seviyesine bağlı olarak beyin sapı ya da medulla spinaliste temel olarak ara nöron havuzunun kontrolündedirler. Bu ara nöron havuzu da pek tabii daha yukarı seviyelerdeki santral sinir sistemi yapılarının kontrolü altındadır. Tüm bu veriler ışığında distonik kasların kontrolündeki patolojinin altında yatan muhtemel mekanizma korteks ve bazal ganglionlarda meydana gelen fonksiyon bozukluğunun inen yollar aracılığıyla beyin sapı ve medulla spinalis düzeyinde ara nöron bağlantılarının fonksiyonlarında anormalliklere yol açması olabilir. Bu anormallik sonucunda beyin sapı ve medulla spinalis düzeyinde ara nöron bağlantılarında düzen bozulmakta ve bu seviyelerde eksteroseptif uyarılara karşı verilen cevaplar öngörülemez bir hal almaktadır.

Bu “düzensizlik” distoni hastalarında yapılmış KuSP çalışmalarında çok çeşitli sonuçlar alınmasını açıklayabilir. Çalışmamız; literatürde bahsedilen ara nöron faaliyetlerindeki anormalliğin temel özelliği olarak bazı çalışmalarda olduğu gibi SP sürelerinde artma ya da azalma şeklinde bir yön tayininden ziyade muhtemelen üst merkezlerdeki patolojilerin bir sonucu olarak bir “düzen kaybı” meydana geldiğine ve kontrol görevi görmesi gereken bu nöron ağında bir kaosun hâkim olduğuna vurgu yapmaktadır. Özetle verilerimizin distoni hastalarında beyin sapı ve medulla spinalis ara nöron bağlantılarında meydana gelen anormalliği karakterize ettiği kanaatindeyiz.

## 6. SONUÇ

- Çalışmamızda servikal distoni hastalarının SCM kasından elde edilen KuSP latans ve süre ortalamaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde her iki grupta da karşılıklı SCM lerin SP parametreleri arasında farklılık gözlenmemiştir.
- Hem hasta hem de kontrol grubunda birey içi karşılıklı SCM'lerin SP parametreleri arasında korelasyon analizi yapılmıştır. Hem hasta hem kontrol gruplarında karşılıklı SP latansları arasında kuvvetli korelasyon saptanmıştır(hasta  $r:0.869$   $p<0.0001$ , kontrol  $r:0.926$   $p<0.0001$ ). Bu bulgu her iki grupta da SP refleksinin afferent ve efferent yollarında bir farklılık olmadığına işaret etmektedir.
- Kontrol grubu bireylerinde karşılıklı SCM'lerin SP süreleri arasındaki kuvvetli korelasyon normal bir bireyde beklendiği üzere devam etmiştir( $r:0.776$ ,  $p<0.0001$ ). Ancak hasta grupta distonik SCM ile normal SCM SP süreleri arasında kontrol grubunda gözlenen korelasyonun kaybolduğu gözlenmiştir( $r:0.341$ ,  $p:0.141$ ). Yani distonik SCM'den süresi bazı hastalarda normal taraftan kısa bazılarında normal taraftan daha uzun olmak suretiyle “düzensiz” bir SP cevabı elde edilmiştir. Bu düzen kaybı beyin sapı ve medulla spinalis ara nöron devrelerindeki fonksiyon bozukluğuna işaret etmektedir.
- Santral etkili farmakolojik ajanların çeşitli hareket hastalıklarında gözlemlenen KuSP anormalliklerini normale döndürmüş olması beyin sapı ve medulla spinalis ara nöronlarındaki fonksiyon bozukluğunun korteks ve bazal gangliyonlardaki patolojiye ikincil olduğuna işaret edebilir.
- Bu çalışma verilerinin vurgulamış olduğu “düzen kaybı” distoni hastalarının beyin sapı ve medulla spinalis düzeyindeki ara nöron devrelerindeki anormalliği karakterize edebilir ve daha önce yapılmış KuSP çalışmalarında elde edilen sonuçların birbirinden çok farklı olmasını açıklayabilir kanaatindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

- Albanese, A., Bhatia, K., Bressman, S. B., Delong, M. R., Fahn, S., Fung, V. S. C., Hallett, M., Jankovic, J., Jinnah, H. A., Klein, C., Lang, A. E., Mink, J. W., & Teller, J. K. (2013). Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. *Movement Disorders, 28*(7), 863–873. <https://doi.org/10.1002/mds.25475>
- Aramideh, M., & Ongerboer De Visser, B. W. (2002). Brainstem reflexes: Electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications. *Muscle and Nerve, 26*(1), 14–30. <https://doi.org/10.1002/mus.10120>
- Aurora, S. K., Ahmad, B. K., & Aurora, T. K. (1998). Silent period abnormalities in carpal tunnel syndrome. *Muscle & Nerve, 21*(9), 1213–1215. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4598\(199809\)21:9<1213::aid-mus16>3.3.co;2-o](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4598(199809)21:9<1213::aid-mus16>3.3.co;2-o)
- Bara-Jimenez, W., Catalan, M. J., Hallett, M., & Gerloff, C. (1998). Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Annals of Neurology, 44*(5), 828–831.
- Berardelli, A., Rothwell, J. C., Day, B. L., & Marsden, C. D. (1985). Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain, 108*(3), 593–608.
- Boček, V., Štětkářová, I., Fečíková, A., Čejka, V., Urgošík, D., & Jech, R. (2016). Pallidal stimulation in dystonia affects cortical but not spinal inhibitory mechanisms. *Journal of the Neurological Sciences, 369*, 19–26.
- Bronte-Stewart H. (2003). Surgical therapy for dystonia. *Curr Neurol Neurosci Rep, 3*(4), 296–305.
- Burke, R. E., Fahn, S., & Marsden, C. D. (1986). Torsion dystonia: a double-blind, prospective trial of high-dosage trihexyphenidyl. *Neurology, 36*(2), 160–160.
- Butterworth, S., Francis, S., Kelly, E., McGlone, F., Bowtell, R., & Sawle, G. V. (2003). Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study. *Movement Disorders, 18*(6), 673–682.
- Byl, N. N., Merzenich, M. M., & Jenkins, W. M. (1996). A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology, 47*(2), 508–520.
- Carella, F., Ciano, C., Musicco, M., & Scaiola, V. (1994). Exteroceptive reflexes in dystonia: a study of the recovery cycle of the R2 component of the blink reflex and of the exteroceptive suppression of the contracting sternocleidomastoid muscle in blepharospasm and torticollis. *Movement Disorders, 9*(2), 183–187.
- Chan, J., Brin, M. F., & Fahn, S. (1991). Idiopathic cervical dystonia: Clinical characteristics. *Movement Disorders, 6*(2), 119–126. <https://doi.org/10.1002/mds.870060206>
- Chen, R., Wassermann, E. M., Canos, M., & Hallett, M. (1997). Impaired inhibition in writer's cramp during voluntary muscle activation. *Neurology, 49*(4), 1054–1059. <https://doi.org/10.1212/WNL.49.4.1054>
- Chokroverty, S., Flynn, D., Picone, M. A., Chokroverty, M., & Belsh, J. (1993). Magnetic coil stimulation of the human lumbosacral vertebral column: site of stimulation and clinical application. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section, 89*(1), 54–60.
- Claypool, D. W., Duane, D. D., Ilstrup, D. M., & Melton, L. J. (1995). Epidemiology and outcome of cervical dystonia (spasmodic torticollis) in Rochester, Minnesota. *Movement Disorders, 10*(5), 608–614. <https://doi.org/10.1002/mds.870100513>

- Cohen, L. G., & Hallett, M. (1998). Hand cramps: clinical features and electromyographic patterns in a focal dystonia. *Neurology*, *38*(7), 1005–1012.
- Comella, C. L., Jankovic, J., & Brin, M. F. (2000). Use of botulinum toxin type A in the treatment of cervical dystonia. *Neurology*, *55*(12 Suppl 5), S15-21.
- Comella, C. L., Perlmutter, J. S., Jinnah, H. A., Waliczek, T. A., Rosen, A. R., Galpern, W. R., & Jankovic, J. (2016). Clinimetric testing of the comprehensive cervical dystonia rating scale. *Movement Disorders*, *31*(4), 563–569.
- Consky, E. S. (1994). Clinical assessment of patients with cervical dystonia. *Therapy with Botulinum Toxin*, 211–237.
- Corsi, F. M., Fausti, S., Serrao, M., Casali, C., Parisi, L., & Piazza, G. (2002). Electromyographic mixed nerve and cutaneous silent period in evaluating the A-delta fibres in a patient with hereditary sensory-autonomic neuropathy. *Functional Neurology*, *17*(1), 31–34.
- Costa, J., Espírito-Santo, C. C., Borges, A. A., Ferreira, J., Coelho, M. M., Moore, P., & Sampaio, C. (2005). Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *1*.
- Cruccu, G., Agostino, R., Inghilleri, M., Innocenti, P., Romaniello, A., & Manfredi, M. (1998). Mandibular nerve involvement in diabetic polyneuropathy and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle and Nerve*, *21*(12), 1673–1679. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4598\(199812\)21:12<1673::AID-MUS8>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4598(199812)21:12<1673::AID-MUS8>3.0.CO;2-A)
- Cruccu, G., Pauletti, G., Agostino, R., Berardelli, A., & Manfredi, M. (1991). Masseter inhibitory reflex in movement disorders. Huntington's chorea, Parkinson's disease, dystonia, and unilateral masticatory spasm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials*, *81*(1), 24–30. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(91\)90100-C](https://doi.org/10.1016/0168-5597(91)90100-C)
- Curra, A., Romaniello, A., Berardelli, A., Cruccu, G., & Manfredi, M. (2000). Shortened cortical silent period in facial muscles of patients with cranial dystonia. *Neurology*, *54*(1), 130–130.
- De Visser, B. O., & Goor, C. (1976). Cutaneous silent period in masseter muscles: a clinical and electrodiagnostic evaluation. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *39*(7), 674–679.
- Defazio, G., Abbruzzese, G., Livrea, P., & Berardelli, A. (2004). Epidemiology of primary dystonia. *Lancet Neurology*, *3*(11), 673–678. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00907-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00907-X)
- Demirci, M. (2010). Motor Fonksiyonların Organizasyonu. In M. Emre (Ed.), *Parkinson Hastalığı* (pp. 1–13). Güneş Tıp Kitabevi.
- Di Lazzaro, V., Guney, F., Akpınar, Z., Yürüten, B., Oliviero, A., Pilato, F., & Rothwell, J. C. (2006). Trigemino-cervical reflexes: clinical applications and neuroradiological correlations. *In Supplements to Clinical Neurophysiology*, *58*, 110–119.
- Duane, D. D. (1988). Spasmodic torticollis. *Advances in Neurology*, *49*, 135.
- Ertekin, C. (2006). *Santral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik*. Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri.
- Ertekin, C., Çelebisoy, N., & Uludağ, B. (1996). Trigemino-cervical reflexes in normal subjects. *Journal of the Neurological Sciences*, *143*(1–2), 84–90.
- Espay, A. J., Morgante, F., Purzner, J., Gunraj, C. A., Lang, A. E., & Chen, R. (2006). Cortical and spinal abnormalities in psychogenic dystonia. *Annals of Neurology*, *59*(5), 825–834. <https://doi.org/10.1002/ana.20837>

- Fahn S. (1984). The varied clinical expressions of dystonia. *Neurologic Clinics*, 2(3), 541–554.
- Floeter, M. K. (2003). Cutaneous silent periods. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 28(4), 391–401. <https://doi.org/10.1177/153857449803200307>
- Friedman, A., & Fahn, S. (1986). Spontaneous remissions in spasmodic torticollis. *Neurology*, 36(3), 398–398.
- Gilio, F., Bettolo, C. M., Conte, A., Iacovelli, E., Frasca, V., Serrao, M., & Inghilleri, M. (2008). Influence of the corticospinal tract on the cutaneous silent period: a study in patients with pyramidal syndrome. *Neuroscience Letters*, 433(2), 109–113.
- Gómez-Wong, E., Martí, M. J., Tolosa, E., & Valls-Solé, J. (1998). Sensory modulation of the blink reflex in patients with blepharospasm. *Archives of Neurology*, 55(9), 1233–1237.
- Greene, P. E., & Bressman, S. (1998). Exteroceptive and interoceptive stimuli in dystonia. *Movement Disorders*, 13(3), 549–551. <https://doi.org/10.1002/mds.870130329>
- Greene, P., Kang, U. J., & Fahn, S. (1995). Spread of symptoms in idiopathic torsion dystonia. *Movement Disorders*, 10(2), 143–152. <https://doi.org/10.1002/mds.870100204>
- Gündüz, A., Ergin, H., & Kızıltan, M. E. (2014). Long latency trigemino-cervical reflex in patients with cervical dystonia. *Neurological Sciences*, 36(1), 103–108. <https://doi.org/10.1007/s10072-014-1893-3>
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2006). *Textbook of medical physiology* (11th Editi). Elsevier Saunders.
- Hallett, M. (2004). Dystonia: abnormal movements result from loss of inhibition. *Advances in Neurology*, 94(1).
- Hallett, M. (2011). Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiology of Disease*, 42(2), 177–184. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.08.025>
- Han, J. K., Oh, K., Kim, B. J., Koh, S. B., Kim, J. Y., Park, K. W., & Lee, D. H. (2007). Cutaneous silent period in patients with restless leg syndrome. *Clinical Neurophysiology*, 118(8), 1705–1710. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.024>
- Inghilleri, M., Berardelli, A., Cruccu, G., Manfredi, M., Priori, A., & Rothwell, J. C. (1995). Inhibition of hand muscle motoneurons by peripheral nerve stimulation in the relaxed human subject. Antidromic versus orthodromic input. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Electromyography*, 97(1), 63–68. [https://doi.org/10.1016/0924-980X\(94\)00225-V](https://doi.org/10.1016/0924-980X(94)00225-V)
- Inghilleri, M., Cruccu, G., Argenta, M., Polidori, L., & Manfredi, M. (1997). Silent period in upper limb muscles after noxious cutaneous stimulation in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology - Electromyography and Motor Control*, 105(2), 109–115. [https://doi.org/10.1016/S0924-980X\(97\)96579-6](https://doi.org/10.1016/S0924-980X(97)96579-6)
- Jahanshahi, M. (2000). Factors that ameliorate or aggravate spasmodic torticollis. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 68(2), 227–229. <https://doi.org/10.1136/jnnp.68.2.227>
- Jahanshahi, M., Marion, M. H., & Marsden, C. D. (1990). Natural History of Adult-Onset Idiopathic Torticollis. *Archives of Neurology*, 47(5), 548–552. <https://doi.org/10.1001/archneur.1990.00530050070014>
- Jankovic, J. (2013). Medical treatment of dystonia. *Movement Disorders*, 28(7), 1001–1012. <https://doi.org/10.1002/mds.25552>
- Jankovic, J., & Fahn, S. (2007). *Principles and Practice of Movement Disorders* (1st ed.). Elsevier.

- Jankovic, J., Leder, S., Warner, D., & Schwartz, K. (1991). Cervical dystonia: Clinical findings and associated movement disorders. *Neurology*, *41*(7), 1088–1091. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.7.1088>
- Kaji, R., Rothwell, J. C., Katayama, M., Ikeda, T., Kubori, T., Kohara, N., & Kimura, J. (1995). Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp. *Annals of Neurology*, *38*(2), 155–162.
- Kimberley, T. J., Borich, M. R., Prochaska, K. D., Mundfrom, S. L., Perkins, A. E., & Poepping, J. M. (2009). Establishing the definition and inter-rater reliability of cortical silent period calculation in subjects with focal hand dystonia and healthy controls. *Neuroscience Letters*, *464*(2), 84–87. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.08.029>
- Krauss, J. K., Toups, E. G., Jankovic, J., & Grossman, R. G. (1997). Symptomatic and functional outcome of surgical treatment of cervical dystonia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *63*(5), 642–648.
- Kunduz, M., & Yürüten, B. (2012). *Karpal Tünel Sendromunda Kutanöz Sessiz Periyot Değerlendirmesi*. Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi.
- Kutvonen, O., Dastidar, P., & Nurmikko, T. (1997). Pain in spasmodic torticollis. *Pain*, *69*(3), 279–286. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(96\)03296-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(96)03296-4)
- Leis, A. A. (1998). Cutaneous silent period. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, *21*(10), 1243–1245.
- Leis, A. A. (2000). Silent period studies and long latency reflexes. In *Comprehensive clinical neurophysiology* (pp. 295–306). WB Saunders.
- Leis, A. A., Štětkařová, I., Berić, A., & Stokić, D. S. (1995). Spinal motor neuron excitability during the cutaneous silent period. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, *18*(12), 1464–1470.
- Leis, A., Arturo, Kofler, M., & Ross, M. A. (1992). The silent period in pure sensory neuronopathy. *Muscle & Nerve*, *15*(12), 1345–1348. <https://doi.org/10.1002/mus.880151209>
- Levy, L. M., & Hallett, M. (2002). Impaired brain GABA in focal dystonia. *Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, *51*(1), 93–101.
- Logigian, E. L., Plotkin, G. M., & Shefner, J. M. (1999). The cutaneous silent period is mediated by spinal inhibitory reflex. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, *22*(4), 467–472.
- Lowenstein, D. H., & Aminoff, M. J. (1988). The clinical course of spasmodic torticollis. *Neurology*, *38*(4), 530–530.
- Manconi, F. M., Syed, N. A., & Floeter, M. K. (1998). Mechanisms underlying spinal motor neuron excitability during the cutaneous silent period in humans. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, *21*(10), 1256–1264.
- Martino, D., Liuzzi, D., Macerollo, A., Aniello, M. S., Livrea, P., & Defazio, G. (2010). The phenomenology of the geste antagoniste in primary blepharospasm and cervical dystonia. *Movement Disorders*, *25*(4), 407–412.
- Matsumura, M., Sawaguchi, T., & Kubota, K. (1992). GABAergic inhibition of neuronal activity in the primate motor and premotor cortex during voluntary movement. *Journal of Neurophysiology*, *68*(3), 692–702.

- Matsumura, M., Sawaguchi, T., Oishi, T., Ueki, K., & Kubota, K. (1991). Behavioral deficits induced by local injection of bicuculline and muscimol into the primate motor and premotor cortex. *Journal of Neurophysiology*, *65*(6), 1542–1553.
- Meunier, S., Garnero, L., Ducorps, A., Mazieres, L., Lehericy, S., Tézenas Du Montcel, S., & Vidailhet, M. (2001). Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, *50*(4), 521–527.
- Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in Neurobiology*, *50*(4), 381–425.
- Nakashima, K., Rothwell, J. C., Day, B. L., Thompson, P. D., Shannon, K., & Marsden, C. D. (1989). Reciprocal inhibition between forearm muscles in patients with writer's cramp and other occupational cramps, symptomatic hemidystonia and hemiparesis due to stroke. *Brain*, *112*(3), 681–697.
- Nakashima, K., Thompson, P. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Stell, R., & Marsden, C. D. (1989). An exteroceptive reflex in the sternocleidomastoid muscle produced by electrical stimulation of the supraorbital nerve in normal subjects and patients with spasmodic torticollis. *Neurology*, *39*(10), 1354–1358. <https://doi.org/10.1212/wnl.39.10.1354>
- Nelson, A. J., Blake, D. T., & Chen, R. (2009). Digit-specific aberrations in the primary somatosensory cortex in writer's cramp. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, *66*(2), 146–154.
- Neychev, V. K., Gross, R. E., Lehericy, S., Hess, E. J., & Jinnah, H. A. (2011). The functional neuroanatomy of dystonia. *Neurobiology of Disease*, *42*(2), 185–201.
- Nielsen, J. B., Crone, C., & Hultborn, H. (2007). The spinal pathophysiology of spasticity—from a basic science point of view. *Acta Physiologica*, *189*(2), 171–180.
- Nutt, J. G., Muentner, M. D., Aronson, A., Kurland, L. T., & Melton, L. J. (1988). Epidemiology of focal and generalized dystonia in Rochester, Minnesota. *Movement Disorders*, *3*(3), 188–194. <https://doi.org/10.1002/mds.870030302>
- Oh SJ. (2002). *Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies* (3th Editio). Lippincott Williams & Wilkins.
- Öztürk, O., Gündüz, A., & Kızıltan, M. E. (2016). Deficient median nerve prepulse inhibition of the blink reflex in cervical dystonia. *Clinical Neurophysiology*, *127*(12), 3524–3528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.09.013>
- Pappas, S. S., Liang, C. C., Kim, S., Rivera, C. O., & Dauer, W. T. (2018). TorsinA dysfunction causes persistent neuronal nuclear pore defects. *Human Molecular Genetics*, *27*(3), 407–420.
- Pavesi, G., Cattaneo, L., Chierici, E., & Mancina, D. (2003). Trigemino-facial inhibitory reflexes in idiopathic hemifacial spasm. *Movement Disorders*, *18*(5), 587–592.
- Perlmutter, J. S., Stambuk, M. K., Markham, J., Black, K. J., McGee-Minnich, L., Jankovic, J., & Moerlein, S. M. (1997). Decreased [18F]spiperone binding in putamen in idiopathic focal dystonia. *Journal of Neuroscience*, *17*(2), 843–850. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.17-02-00843.1997>
- Perrotta, A., Serrao, M., Bartolo, M., Valletta, L., Locuratolo, N., Pujia, F., & Parisi, L. (2005). Abnormal head nociceptive withdrawal reaction to facial nociceptive stimuli in Parkinson's disease. *Clinical Neurophysiology*, *116*(9), 2091–2098.

- Poornima, S., A., S. S., Balaji, P. A., Shankar, V., & Kutty, K. (2013). Median nerve somatosensory evoked potentials in medical students: Normative data. *Advanced Biomedical Research*, 2(1), 56. <https://doi.org/10.4103/2277-9175.115797>
- Pullman, S. L., Ford, B., Elibol, B., Uncini, A., Su, P. C., & Fahn, S. (1996). Cutaneous electromyographic silent period findings in brachial dystonia. *Neurology*, 46(2), 503–508. <https://doi.org/10.1212/wnl.46.2.503>
- Quartarone, A., Bagnato, S., Rizzo, V., Morgante, F., Sant'Angelo, A., Crupi, D., & Girlanda, P. (2005). Corticospinal excitability during motor imagery of a simple tonic finger movement in patients with writer's cramp. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 20(11), 1488–1495.
- Quartarone, A., Girlanda, P., Di Lazzaro, V., Majorana, G., Battaglia, F., & Messina, C. (2000). Short latency trigemino-sternocleidomastoid response in muscles in patients with spasmodic torticollis and blepharospasm. *Clinical Neurophysiology*, 111(9), 1672–1677.
- Quartarone, A., & Hallett, M. (2013). Emerging concepts in the physiological basis of dystonia. *Movement Disorders*, 28(7), 958–967.
- Quartarone, A., Rizzo, V., & Morgante, F. (2008). Clinical features of dystonia: a pathophysiological revisitation. *Current Opinion in Neurology*, 21(4), 484–490.
- Quartarone, A., Siebner, H. R., & Rothwell, J. C. (2006). Task-specific hand dystonia: can too much plasticity be bad for you? *Trends in Neurosciences*, 29(4), 192–199.
- Reilly, J. A., Hallett, M., Cohen, L. G., Tarkka, I. M., & Dang, N. (1992). The N30 component of somatosensory evoked potentials in patients with dystonia. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 84(3), 243–247.
- Rona, S., Berardelli, A., Vacca, L., Inghilleri, M., & Manfredi, M. (1998). Alterations of motor cortical inhibition in patients with dystonia. *Movement Disorders*, 13(1), 118–124. <https://doi.org/10.1002/mds.870130123>
- Rondot, P., Marchand, M. P., & Dellatolas, G. (1991). Spasmodic Torticollis — Review of 220 Patients. *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 18(2), 143–151. <https://doi.org/10.1017/S0317167100031619>
- Rosenkranz, K., Williamon, A., Butler, K., Cordivari, C., Lees, A. J., & Rothwell, J. C. (2005). Pathophysiological differences between musician's dystonia and writer's cramp. *Brain*, 128(4), 918–931.
- Rothwell, J. C., & Huang, Y. Z. (2003). Systems-level studies of movement disorders in dystonia and Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurobiology*, 13(6), 691–695.
- Sandbrink, F., Shamburek, R. D., Syed, N. A., Molloy, F. M., Culcea, E., & Floeter, M. K. (1999). Cutaneous silent periods in abetalipoproteinemia. *Muscle Nerve*, 22, 1324.
- Schoenen, J., Jamart, B., Gerard, P., Lenarduzzi, P., & Delwaide, P. J. (1987). Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in chronic headache. *Neurology*, 37(12), 1834–1834.
- Serrao, M., Parisi, L., Pierelli, F., & Rossi, P. (2001). Cutaneous afferents mediating the cutaneous silent period in the upper limbs: evidences for a role of low-threshold sensory fibres. *Clinical Neurophysiology*, 112(11), 2007–2014.
- Serrao, M., Parisi, L., Valente, G., Martini, A., Fattapposta, F., Pierelli, F., & Rossi, P. (2002). L-Dopa decreases cutaneous nociceptive inhibition of motor activity in Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 105(3), 196–201. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.10085.x>

- Shahani, B. T., & Young, R. R. (2015). Studies of the Normal Human Silent Period. *Human Reflexes, Pathophysiology of Motor Systems, Methodology of Human Reflexes*, 3, 589–602. <https://doi.org/10.1159/000394170>
- Shefner, J. M., & Logigian, E. L. (1993). Relationship between stimulus strength and the cutaneous silent period. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 16(3), 278–282.
- Shin, H. W., Kang, S. Y., Hallett, M., & Sohn, Y. H. (2012). Reduced surround inhibition in musicians. *Experimental Brain Research*, 219(3), 403–408.
- Siebner, H. R., Dressnandt, J., Auer, C., & Conrad, B. (1998). Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 21(9), 1209–1212.
- Stetkarova, I., Kofler, M., & Leis, A. A. (2001). Cutaneous and mixed nerve silent periods in syringomyelia. *Clinical Neurophysiology*, 112(1), 78–85. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00486-7](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00486-7)
- Stinear, C. M., & Byblow, W. D. (2005). Task-dependent modulation of silent period duration in focal hand dystonia. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 20(9), 1143–1151.
- Syed, N. A., Sandbrink, F., Luciano, C. A., Altarescu, G., Weibel, T., Schiffmann, R., & Floeter, M. K. (2000). Cutaneous silent periods in patients with Fabry disease. *Muscle and Nerve*, 23(8), 1179–1186. [https://doi.org/10.1002/1097-4598\(200008\)23:8<1179::AID-MUS4>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/1097-4598(200008)23:8<1179::AID-MUS4>3.0.CO;2-7)
- Tinazzi, M., Priori, A., Bertolasi, L., Frasson, E., Mauguiere, F., & Fiaschi, A. (2000). Abnormal central integration of a dual somatosensory input in dystonia: evidence for sensory overflow. *Brain*, 123(1), 42–50.
- Tisch, S., et al., 2006a. Changes in blink reflex excitability after globus pallidus internus stimulation for dystonia. *Mov. Disord.* 21, 1650–1655.
- Tisch, S., et al., 2006b. Changes in forearm reciprocal inhibition following pallidal stimulation for dystonia. *Neurology* 66, 1091–1093.
- Uncini, A., Kujirai, T., Gluck, B., & Pullman, S. (1991). Silent period induced by cutaneous stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/ Evoked Potentials*, 81(5), 344–352. [https://doi.org/10.1016/0168-5597\(91\)90023-Q](https://doi.org/10.1016/0168-5597(91)90023-Q)
- Valls-Sole, J., Tolosa, E. S., Marti, M. J., & Allam, N. (1994). Treatment with botulinum toxin injections does not change brainstem interneuronal excitability in patients with cervical dystonia. *Clinical Neuropharmacology*, 17(3), 229–235.
- Velickovic, M., Benabou, R., & Brin, M. F. (2001). Cervical Dystonia: Pathophysiology and Treatment Options. *Drugs*, 61(13), 1921–1943. <https://doi.org/10.2165/00003495-200161130-00004>
- Wang, W., De Pasqua, V., Gerard, P., & Schoenen, J. (1995). Specificity and Sensitivity of Temporalis ES2 Measurements in the Diagnosis of Chronic Primary Headaches. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 35(2), 85–88. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1995.hed3502085.x>
- Weiner, W. J., & Lang, A. E. (1989). Movement disorders: a comprehensive survey. In *Futura Publishing Company*. [https://doi.org/10.1016/S0266-6138\(05\)80189-5](https://doi.org/10.1016/S0266-6138(05)80189-5)
- Wissel, J., Müller, J., Ebersbach, G., & Poewe, W. (1999). Trick maneuvers in cervical dystonia: Investigation of movement- and touch-related changes in polymyographic activity. *Movement*

*Disorders*, 14(6), 994–999. [https://doi.org/10.1002/1531-8257\(199911\)14:6<994::AID-MDS1013>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/1531-8257(199911)14:6<994::AID-MDS1013>3.0.CO;2-K)

Yürüten, B., & Genç, E. (2003). Migren hastalarında trigemino-servikal refleks: Ön çalışma. *Selçuk Tıp Dergisi*, 19, 89–91.

Yürüten, B., & Özerbil, Ö. M. (2003). Trigemino-cervical reflex in fibromyalgia patients. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 84(7), 1087–1089.

Zhou, B. H., Baratta, R. V., Solomonow, M., Zhu, M., & Lu, Y. (2000). Closed-loop control of muscle length through motor unit recruitment in load-moving conditions. *Journal of Biomechanics*, 33(7), 827–835.



## 8. EKLER

Ek 1:

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Bu çalışma ‘.....’nü belirlemek için yapılmaktadır. Siz de çalışmamız için uygun bir hastasınız ve izniniz dahilinde çalışmamıza katılmanızı rica ediyoruz.

Çalışmamızda sizden laboratuvar ölçümlerini için 3 cc kan alımı yapacağız. Kendi hekiminiz tarafından çalışma protokolüne uygun olarak kapsamlı bir muayeneden geçirileceksiniz. Bunun haricinde herhangi bir müdahalede bulunulmayacaktır.

Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz.

\* Yapılacak çalışmanın size getireceği ek risk yoktur.

\* Yapılacak muayene ve alınacak kan için sizden herhangi bir masraf istenmeyecek, size bir ödeme yapılmayacaktır.

\* Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahiptir. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Ben, ....., [*gönüllünün adı,soyadı **Kendi el yazısı ile***] yukarıdaki metni okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.

Bu koşullarda söz konusu Klinik Araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

#### GÖNÜLLÜ

#### Araştırmacı

Ad-Soyad:

Ad-Soyad:

Tarih:../../.....

Tarih:../../.....

İmza:

İmza:

