

91629

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

MİYOTONİK MUSKÜLER DİSTROFİLİ
HASTALARDA OTONOMİK İŞLEVLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ESEN YÜKSEKKAYA

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. A. CEMAL ÖZCAN

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

MALATYA-2000

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın seçilmesi, düzenlenmesi ve yazılmasında yardım ve katkılarını esirgemeyen tez danıőmanım Doç. Dr. A. Cemal ÖZCAN'a, istatistiksel analizlerdeki yardımlarından dolayı İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı ğretim yelerinden Doç. Dr.Saim YOLOĞLU'na, teknik yardımlarından dolayı İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Elektrofizyoloji Laboratuarı teknisyenlerinden mer MULUK'a, başta İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilimdalı'nın değerli ğretim yeleri olmak üzere bu güne dek eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma, asistanlığın iyi ve kötü tüm yönlerine birlikte katlandığımız arkadaőım Dr. Sinem KALI'ya ve tüm asistan arkadaőlarıma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nın tüm çalıőanlarına, bu günlere gelmemi sağlayan anneme ve babama, uzmanlık eğitimimin her aőamasındaki sonsuz sabır ve katkılarından dolayı eőim Tahir YÜKSEKKAYA'ya, minicik yüreğiyle beni anlamaya çalıőan kızım Hazal YÜKSEKKAYA'ya en içten teőekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

KONU	SAYFA
1. Teşekkür	I
2. İçindekiler	II
3. Tablo ve Şekil Listesi	III
4. Giriş ve Amaç	1
5. Genel Bilgiler	3
• Miyotonik musküler distrofi	3
*Fizyopatoloji	3
*Klinik semptom ve bulgular	4
-Miyotoni	5
-Miyopati	5
-Göz bulguları	6
-Endokrin bozukluklar	6
-Kardiyak bozukluklar	7
-Düz kas tutulumu	7
-Santral sinir sistemi tutulumu	8
-Periferik sinir sistemi tutulumu	9
*Tanı	9
*Prognoz	11
• Otonom Sinir Sistemi	11
*Sempatik sinir sisteminin fizyolojik anatomisi	12
*Parasempatik sinir sisteminin fizyolojik anatomisi	14
*Kalp hızı ve kan basıncının otonomik düzenlenmesi ve kardiyovasküler refleksler	17
-Arteriyel barorefleksler	17
-Kardiyopulmoner refleksler	18
-Venoarteriyoler refleksler	18
*Terlemenin otonomik kontrolü	19
• Otonomik Testler	19
*Kalp hızı değişkenliği ile ilgili testler	22
-Derin nefes almayla kalp hızı değişimi	22
-Postür değişikliğine kalp hızı cevabı	24
-EKG'de R-R İnterval varyasyonu	24
-Valsalva manevrası	25
*Postür değişikliğine kan basıncı cevabı	27
*Sempatik Deri Cevabı	28
6. Gereç ve Yöntem	31
7. Bulgular	34
8. Tartışma	40
9. Sonuç	45
10. Özet	46
11. Kaynaklar	47
12. Ek	

TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ

TABLULAR	Sayfa
Tablo 1. Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin genel özellikleri	11
Tablo 2. Sempatik ve parasempatik liflerin organlara göre dağılımı ve işlevleri	16
Tablo 3. Otonomik test uygulamanın endikasyonları	20
Tablo 4. Otonomik fonksiyonu değerlendiren testler	21
Tablo 5. Otonomik testlerin değerlendirdiği alt bölümler	30
Tablo 6. Otonomik test anormallikleri görülen hastalıklar	30
Tablo 7. Olguların demografik özellikleri ve SDC sonuçları	36
Tablo 8. Olguların demografik özellikleri, ayağa kalkmaya kan basıncı cevabı ve kalp hızı değişkenliği ile ilgili testlerin sonuçları	37
Tablo 9. Olguların ve kontrollerin ayağa kalkmaya kan basıncı cevabı ve kalp hızı değişkenliği ile ilgili testlerin sonuçları	38
Tablo 10. Olguların ve kontrollerin SDC sonuçları	38
ŐEKİLLER	
Şekil 1. Sempatik sinir sisteminin fizyolojik anatomisi	12
Şekil 2. Sempatik liflerin medulla spinalisten sonraki seyri	13
Şekil 3. Parasempatik sinir sisteminin fizyolojik anatomisi	15
Şekil 4. RRIV hesaplanması	25
Şekil 5. MyD'li bir olgunun derin soluma sırasındaki kalp hızı değişimi kaydı	39
Şekil 6. MyD'li bir olgunun SDC örneği	39

GİRİŞ VE AMAÇ

Miyotonik musküler distrofi (MyD) erişkinde en sık görülen kas distrofisidir (1,2). Otozomal dominant kalıtımla geçer. Hastalığa neden olan gende CTG trinükleotid tekrar sayısında artış olduğu ve bu artışla semptomların başlama yaşının ters, klinik progresyonun ise doğru orantılı olduğu bilinmektedir (3,4,5). Klinik bulgular iskelet kasında özel dağılım gösteren distrofi, güçsüzlük ve miyotoni üzerinde yoğunlaşsa da kardiyomiyopati, endokrinopati, göz bulguları, mental işlev bozuklukları, iskelet sistemi anormallikleri gibi bir çok sistemi ilgilendiren semptom ve bulgular da görülür. Tutulan sistemler ve semptomların ağırlığı hastadan hastaya farklılıklar gösterir (3). Hastalığın otozomal dominant kalıtılması, progresif seyretmesi, multisistem tutulum göstermesi ve prenatal tanının mümkün olması nedeniyle hastaları ve asemptomatik taşıyıcıları titizlikle değerlendirmek gerekir.

MyD'li hastalarda otonom sinir sistemi (OSS) tutulumunu düşündüren semptom ve bulgular sıklıkla bildirilmektedir. Bazıları fatal olabilen hipotansiyon, Raynaud fenomeni, kardiyak aritmiler, hiperhidrozis, mesane rahatsızlıkları, gastrointestinal ve seksüel disfonksiyon, solunumsal rahatsızlıklar, kilo kaybı (6), pupil cevabında uzama (7) gibi semptom ve bulguların periferik ya da santral otonomik yolaklardaki bir lezyon sonucu ortaya çıkabileceğini savunan görüşler olduğu gibi, bu semptomların düz kasları da etkileyen bir sürecin sonucu olduğunu savunan görüşler de mevcuttur (8). Bu konu üzerinde yapılan çalışmalar çok sınırlı sayıda olup sonuçları henüz nedene açıklık kazandıramamıştır.

İstemli motor aktivite dışındaki tüm vücut işlevlerini düzenleyen OSS (9), başlıca omurilik, beyin sapı, limbik sistemin bazı bölümleri ve hipotalamusta bulunan santral merkezler ve periferik efferentlerden oluşur. Tüm vücut sistemleri ile yakın ilişkide olduğu için bir çok hastalıkta otonomik disfonksiyon belirtileri ortaya çıkar. Ortostatik hipotansiyon, çarpıntı, diziness, terleme bozukluğu, gastrointestinal semptomlar ve ürogenital semptomlarla kendini belli eden otonomik disfonksiyon bu semptomların bir çok

başka hastalıkta da bulunması nedeniyle özellikle araştırılmadığı zaman gözden kaçabilir. Klinik muayene ile bu sistemi yeterince değerlendirmek mümkün olmamakta klinik bulguların laboratuvar incelemeleriyle desteklenmesi gerekmektedir.

OSS'ni değerlendirmede kullanılan bir çok yöntem vardır. Bu yöntemlerin bir çoğu özel donanımlı laboratuvarlar, uzmanlık ve zaman gerektirir. Bu nedenle ancak özel merkezlerde ve çoğunlukla araştırma amacıyla kullanılmaktadır. Son yıllarda elektrofizyoloji ile ilgilenen bilim adamları otonomik fonksiyonların kolay, hızlı ve noninvazif bir şekilde hatta yatak başında değerlendirilmesini sağlayacak testler geliştirmeye ve bunların güvenilirliklerini arttıran çalışmalar yapmaya yönelmişlerdir.

Yapılan çalışmalar sempatik efferent bölümü değerlendirmede sempatik deri cevabı (SDC) ve ayağa kalkmaya kan basıncı cevabının, parasempatik efferent bölümü değerlendirmede ise ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı, derin solunumla kalp hızı değişkenliği ve Valsalva oranının yeterli ve güvenilirliği yüksek testler olduğunu göstermiştir (10,11). Rutin uygulamada bu testlerin kullanılması yaygınlaşmıştır.

Bu çalışmada daha önce bildirilen geniş bir soydan gelen MyD'li hastalarda otonomik semptomların sıklığı, hastalık süresi ile ilişkisi ve rutin otonomik fonksiyon testleri ile korelasyonu araştırılarak otonomik semptomların OSS disfonksiyonuna mı yoksa düz kas tutulumuna mı bağlı olduğu yönünde veriler elde etmek amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

MİYOTONİK MUSKÜLER DİSTROFİ

Miyotonik musküler distrofi (MyD) otozomal dominant kalıtımla geçen, progresif, bir çok sistemi tutan bir hastalıktır (3,5). İlk kez 1888'de MyD'li bir hastanın bulguları Dana tarafından bildirilmiş ancak hastalık ayrıntılı olarak 1904 yılında Steinert tarafından tanımlanmıştır (5). Klinik özellikler değişken olmakla birlikte sıklıkla iskelet kaslarında özel dağılım gösteren distrofi, kas güçsüzlüğü, miyotoni, kardiyopati, iskelet anormallikleri, göz anormallikleri, entelektüel ve mental gerilik, hipersomni ve endokrinopati ile gider (12,13). Son zamanlarda otonomik sinir sisteminin de tutulan sistemler arasında sayılmaya başlanması tartışılmaktadır (6,12,14).

MyD yaşam süresi uzun olan bir hastalıktır (5). Coğrafi ve etnik varyasyon göstermez. Prevalansı yüz binde 2,1 ile 5 arasında değişmektedir (5,15). Erişkin dönemde en sık görülen musküler distrofidir. İnsidansı ise yüz bin canlı doğumda 13,5 olarak bildirilmektedir (3). Diğer otozomal dominant hastalıklarda olduğu gibi başlangıç yaşı ve semptomların şiddeti çok değişkendir (2,3,11). Cinsiyet farkı yoktur, kadın ve erkekte eşit oranda görülür. Etkilenen bazı bireyler asemptomatiktir ancak muayenede hastalık bulguları saptanabilir (2,3). MyD'nin yetişkin formu pitoz, gevşek, çadır görünümlü bir ağız, temporal ve masseter atrofisine bağlı ince, uzun, kederli karakteristik yüz görünümü ile ilk dekatta kendini belli etse de genellikle adelösan dönemde ellerde güçsüzlük ve düşük ayak ile semptom verir (2,3,11). MyD'nin anneden geçtiği çocuklarda yenidoğan döneminde, mental retardasyon, yüz ve çenede trofik anormallikler, hipotoni, ekstremitelerde ileri derecede güçsüzlük, fasiyal paralizi, beslenme güçlüğü, clubfoot deformitesi ve gelişme geriliği ile karakterize konjenital form görülebilmektedir (3).

FİZYOPATOLOJİ

MyD otozomal dominant kalıtımla geçen, penetransı hemen hemen %100 olan ancak

genin etkinlik derecesinin değişkenlik gösterdiği bir hastalıktır. Çalışmalar MyD'nin iki farklı gen bölgesindeki bozuklukla ortaya çıktığını göstermektedir. MyD Tip 1 (Steinert Hastalığı) daha sık görülmektedir (1,5). Bu hastalıkta genetik bozukluğun 19. kromozomda (16), Tip 2 de (Thornton-Griggs-Moxley Hastalığı) ise 3. kromozomda olduğu belirlenmiştir (17). 1991'de 19. kromozomdaki bozukluğun q13.3' loküsünde olduğu (18), 1992'de bu loküste ekspansiyon olduğu ve bu ekspansiyonun sitozin-timidin-guanin (CTG) trinükleotid tekrar sayısında artışa bağlı olduğu gösterilmiştir (19,20). Genin 13.3' bölgesinde (CTG) üçlü kodonunun tekrarlama sayısında artışa bağlı bir uzunluk mutasyonu vardır (21). Normal tekrar sayısı 5-30 olan CTG trinükleotid dizini sayısı hastalarda yüzlere hatta binlere çıkabilir (2,3). Gen tekrarı sayısı semptomların ağırlığı ile doğru, semptomların başlama yaşı ile ters orantılıdır (3-5). CTG tekrar sayısı 36-50 olanlar intermediate range kabul edilir, 50-80 olan bireylerde ılımlı semptomlar izlenirken (22) tekrar sayısı 80'i geçtiği zaman klinik ağır seyretmekte, hatta konjenital olgularda bu sayı 4000'lere ulaşmaktadır (23).

Hastalık nesiller boyu kalıtıldıkça (özellikle hasta geni anneden alanlarda) CTG tekrar sayısı artmakta, hastalık daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta (antisipasyon) ve daha ağır seyretmektedir (potansiyasyon) (5). Geçişin babadan olduğu olgularda nadiren bu durumun tersi söz konusu olabilmekte, gen tekrar sayısı azalıp klinik daha hafif ve geç yaşıta ortaya çıkabilmektedir. Gen tekrar sayısının fenotiple ilişikisi vücuttaki değişik dokularda gen ekspansiyonunun değişkenlik göstermesi nedeniyle çelişkilidir (3).

Hastalığa neden olan gen ürünü miyotonik distrofi protein kinaz olarak adlandırılır. Bu protein semptomların ağır olduğu kaslarda azalmıştır. Protein kinazlar sıklıkla hücrenin sinyalleme işlevinde rol alırlar. Bu patolojinin bir çok değişik organda değişik düzeylerde bozukluklara nasıl neden olduğu ve kas membranını nasıl etkilediği kesin bilinmemektedir (3).

KLİNİK SEMPTOM VE BULGULAR

MyD tipik yüz görünümü ve miyotoni gibi özellikleri ile diğer hastalıklarla pek

karışmasa da başlangıç semptomlarının kas dışı sistemlerde olduğu olgularda aile öyküsü de net olarak bilinmiyorsa tanı sorunu yaşanmaktadır. Genetik çalışmalarla hastaları, asemptomatik ve prelinik olguları ayırt etmek mümkünse de bu çalışmalar çok pahalı ve ülkemizde yeterince yaygın değildir. Bu nedenle klinik muayene hala hastalığı tanımamızda en geçerli yaklaşım gibi görünmektedir.

Miyotoni

Hastalığın en önemli ve ayırıcı bulgusudur. Klinik olarak gevşemede bozukluk anlamına gelir, kasa refleks çekici ile keskin bir vuruş ile veya tekrarlayan şiddetli istemli kontraksiyonlarla gösterilir (5). Her iki manevrada da uzamış, istemsiz, saniyeler içerisinde düzelen kontraksiyon izlenir (3). MyD'de miyotoni en çok ellerde belirgindir, tenar kas grubu, ön kol ve parmak ekstansörleri ve dilde perküsyon sonrası gevşemenin yavaş olması şeklinde bulgu verir. Soğuk ve emosyonel stres ile artar, hareketin tekrarlanmasıyla azalır (2). Miyotoni kas lifleri sarkolemmal membranının muhtemelen klorür iyonlarına geçirgenliğinin artmasına bağlı olarak ortaya çıkar (24). Dil kaslarındaki miyotoni dizartriye neden olur. Miyotoninin şiddeti klinik ve elektromiyografik olarak hastalığın ilerlemesi ile azalır ve bazen kaybolur (2). Bazı ailelerde MyD'nin diğer karakteristik özellikleri varken miyotoni olmayabilir (1).

Miyopati

Distrofinin diğer majör formlarından farklı olarak yüz, boyun ve distal ekstremitelerdeki kasları daha şiddetli etkilenir (5). Adölesan dönemde elemli, ince-uzun tipik yüz görünümü, pitoz, ellerde kuvvetsizlik ve düşük ayak ile semptom verir. Miyotoni ve miyopatiye bağlı dizartri ve disfaji olabilir (2). Çene dislokasyonu sık görülür. Sternomastoid kaslar palpasyonda karakteristik olarak atrofiktir ve boyun fleksiyonunda güçsüzlük erken dönemde izlenen bir bulgudur. Miyopati el ve ayağı eşit etkiler, distal yerleşimlidir, bu yönüyle diğer distrofilardan farklıdır (3). El kasları ve ön kol ekstansörleri ilk atrofiye giden

kaslardır (1). MyD güçsüzlüğün parmak fleksörlerinde hakim olduğu nadir nöromusküler hastalıklardandır. Hastaların birçoğu zayıftır fakat fokal kas atrofileri yoktur. Refleksler güçsüzlüğün dağılımına göre alınamaz (5).

Göz Bulguları

MyD'li olgularda göz tutulumu çok sık görülür. En önemli bulgu kataraktır. İris ve lens posteriorunda opasiteler şeklinde başlar ve miyotonik distrofinin tek bulgusu olarak karşımıza çıkabilir (5,7,25). DNA analizinin mümkün olmadığı zamanlarda katarakt varlığının ailenin etkilenmiş bireylerini asemptomatik dönemde saptamada en duyarlı yöntem olduğu belirtilmiştir (5). Pitoz hastalığın en erken bulgularındandır. Yüz kaslarındaki güçsüzlüğe bağlı ortaya çıkar, bazı olgularda ekstraoküler kas güçsüzlüğü pitoza eşlik eder.

MyD' de pupillerin ışığa ve yakına bakmaya reaksiyonu yavaştır, hastalık ilerledikçe miyozis gecikir. Bu otonomik fonksiyon bozukluğuna veya pupil düz kaslarının tutulumuna bağlı olabilir. Blefarokonjunktivit, intraoküler hipotansiyon, elektroretinografi anormallikleri görülebilir (7).

Endokrin Bozukluklar

MyD'de tiroid, pankreas, hipotalamus ve gonadlarla ilgili bozukluklar ortaya çıkar. Erkeklerde testiküler atrofi, seminifer tubüllerde azalma, hyalinizasyon ve Leydig hücre hiperplazisi görülür (1). İnterstisyel hücreler daha az etkilenmiştir ve sekonder seksüel fonksiyonlar genellikle normaldir. Tutulumun derecesine göre hastaların bazıları infertildir ancak çoğunluğunda fertilité çok etkilenmemiştir, bu nedenle hastalık kuşaklar boyunca kalıtılır (5). Hipogonadotropik hipogonadizm (Kleinfelter sendromu) tüm klinik özellikleri ile bulunabilir. Androjenik yetmezliğe bağlı libido azalması ve impotans gelişebilir. Kadınlarda habitüel abortus, menstrüasyon bozuklukları görülebilir. Over yetmezliği sık değildir ve kadınlarda fertilité çok az etkilenmiştir (1,5). Bazı kaynaklar MyD popülasyonunda diabetes mellitus (DM) görülme sıklığının attığını (5), bazıları ise aşikar

DM sık olmamakla birlikte glikoz tolerans testlerinde bozukluk olduğunu bildirmektedir. Bu hastalarda aşırı insülin salgısına rağmen insülin reseptörlerinde anormal rezistans izlenir (3). Frontal kellik hastaların hemen hepsinde görülür. Semptomatik ve asemptomatik bireylerde aynı tip morfolojik ve biyokimyasal saç değişiklikleri izlenir (26). Diğer spesifik olmayan endokrin anormallikler izlenebilir.

Kardiyak Bozukluklar

Kardiyak tutulum ilerlemiş MyD'de bir kuraldır (3). Yapılan çalışmalar CTG tekrar sayısı ile kardiyak tutulum arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Kardiyak bozukluklar genellikle iletim anormallikleri ve miyokard işlevlerinde bozulma şeklinde ortaya çıkar. 1. derece blok veya dal blokları, taşiaritmi, mitral kapak prolapsusu siktir (27). Ancak nadiren semptomatiktir ve nadiren pacemaker gerekir. Konjestif kalp yetmezliği, senkop veya ani ölüm daha sık bildirilmekle birlikte bu konuda kontrollü çalışma yoktur (5). Hafif egzersizi takiben ventrikül duvarı dışarı doğru balonlaşabilir, ventriküler ejeksiyon fraksiyonu azalır. Bu tip kardiyomiyopati semptomatik ve göreceli olarak asemptomatik hastalarda ani ölümden sorumlu tutulmaktadır (2,3). Bu nedenle semptomatik veya prelinik MyD'li olguların elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi ve gerekirse holter monitörizasyon ile yakın takibi gereklidir.

Düz Kas Tutulumu

Düz kas tutulumu başta gastrointestinal ve ürogenital sistem olmak üzere bir çok sistemde sorunlara neden olur. Kolesistit ve safra kesesi fonksiyon bozukluğuna ait semptomlar siktir, çiğneme güçlüğü yanı sıra hipofarinks ve proksimal özofagus peristaltizmi azalmıştır, konstipasyon, pseudoobstrüksiyon ve megakolon görülebilir (3). Gastrointestinal sistemde en sık rastlanan semptomlar sırasıyla karın ağrısı, yutma güçlüğü, bulantı, kronik ya da epizodik ishal, anal inkontinanstır. Bu semptomlar sıklıkla dizabilitayı artırır (28). Üriner sistemde düz kas tutulumu dizüri, pollakiüri, noktüri ve böbrek taşı

oluşumuna neden olur. MyD'li kadınlarda doğum sırasında inkoordine uterin kontraksiyonlar görülmektedir.

Santral Sinir Sistemi Tutulumu

MyD'li hastalarda karakteristik yüz görünümü ile daha da belirginleşen apati, hipersomni ve entelektüel bozulmanın önceleri hastalığın neden olduğu dizabiliteye bağlı olduğu düşünülmüş (29,30,31), ancak benzer dizabiliteye neden olan diğer hastalıklara göre mental fonksiyonlardaki etkilenmenin daha sık görülmesi santral sinir sistemi tutulumunu düşündürmüştür (31).

MyD'li olgularda yapılan görüntüleme incelemeleri ile kortikal atrofi ve ventriküler dilatasyonun sık olduğu (23), frontal kemiklerde hiperostoz, bazal gangliyonlarda kalsifikasyon (1) gibi nonspesifik anormalliklerin görülebildiği belirtilmiştir.

Yapılan serebral mikroskopik incelemelerde talamus (32), kaudat nükleus, putamen ve serebral kortekste çubuk benzeri intrasitoplazmik inklüzyon cisimciklerinin sayısında artma (33), hipokampus ve temporal lobda nörofibriler yumaklar (34), dorsal rafe nükleusu, süperior santral nükleus ve meduller retiküler formasyonda nöronal kayıplar (35), serebral korteks, beyin sapı ve hipotalamusta gliozis (36) olduğu gösterilmiştir.

MyD'li olguların çoğunda ılımlı mental geriliğe rastlanmaktadır. Özellikle hastalık semptomlarının erken yaşlarda başladığı olgularda entelektüel ve bilişsel işlevlerde bozulma olmakta (37,38), bunun CTG tekrarıyla orantılı olduğunu savunan görüşlerin yanı sıra ilişkisiz olduğunu savunan görüşler de bulunmaktadır (39,40).

MyD'li erişkinlerde somnolans sık bir problemdir. Seyrek görülmekle birlikte kaçınan kişilik yapısı (41), anhedoni (42) gibi psikososyal özellikler bildirilmekte, mental bozukluk ve psikiyatrik hastalığın MyD'de santral sinir sistemi tutulumunun klinik yansıması olabileceği düşünülmektedir.

Periferik Sinir Sistemi Tutulumu

Nöropati MyD'de beklenen bir bulgu değildir. Ancak MyD'li olgularda periferik sinir tutulumu bildiren yayınlar mevcuttur. Bazı yayınlar polinöropatinin MyD'nin bir manifestasyonu olduğunu (43) savunmakta, bazıları ise aksonal terminal arborizasyonda kas içi değişiklikler sonucu ortaya çıkan bozukluğun sinir iletilisindeki yavaşlamadan sorumlu olduğunu savunmaktadır (44). Bazı ailelerde kas hastalığı ile birlikte herediter sensorimotor polinöropati de görülmektedir (45). MyD'de hipotansiyon, Raynaud fenomeni, kardiyak aritmiler, hiperhidrozis, mesane rahatsızlıkları, gastrointestinal ve seksüel disfonksiyon, solunum rahatsızlıkları, kilo kaybı (9), pupil cevabında uzama (7) gibi otonomik semptom ve bulgular sık bildirilmekte, bunların periferik ya da santral otonomik yolaklardaki bir lezyon sonucu ortaya çıkabileceği belirtilmektedir.

TANI

Aile öyküsü olan ve kas tutulumunun ön planda olduğu olgularda tanı kolayca konabilmektedir. Ancak kas dışı sistemlerle ilgili semptomlarla başvuran olgularda, ailede hastalık olduğu bilinen asemptomatik olgularda, hasta olduğu bilinenlerde değişik sistemlerdeki tutulumu araştırmak için laboratuvar incelemelerine gereksinim vardır.

MyD tanısında en yardımcı ve basit laboratuvar testi EMG'dir. EMG'de miyopatik özellikler, yanı sıra karakteristik miyotonik deşarjlar izlenir (46,47). Miyotonik deşarjlar iğne girişi ile ortaya çıkan kısa süreli bir kreşendo ve onu izleyen daha uzun süreli bir dekresendo tipinde frekans ve amplitüd değişimi gösteren potansiyellerdir (48). Bu potansiyeller EMG cihazının ses vericisinde dalış yapan bir uçağinkine benzer sesler çıkarır ve 'dive bomber' veya 'motosiklet' potansiyelleri olarak adlandırılır (46,48). Miyotonik deşarjlar miyotoni ile giden diğer hastalıklarda da bulunur. Motor ünit potansiyelleri kısa süreli ve düşük amplitüdüdür. Aktif dönemde kas fibril nekrozu varsa fibrilasyon ve pozitif keskin dalgalar saptanır. Sinir ileti çalışmaları normal ya da normale yakındır. Bazı olgularda aksonal

dejenerasyonla giden polinöropatiye rastlanmıştır (44).

Kas biyopsisinde hastalık tamamen geliştikten sonra hafif ve nonspesifik değişiklikler izlenir. Kas lifi büyüklüklerinde rasgele değişkenlik, tip 1 liflerde artış ve fibrozis ve ek olarak multiple santral nukleuslar, halka lifler ve sarkoplazma hacminde artış izlenir (3).

Serum kreatinin kinaz seviyeleri normal veya hafif yüksektir ancak hiçbir zaman Duchenne tipi musküler distrofi ve polimiyozitte olduğu kadar yükselmez (5).

Beyin görüntüleme patognomonik anlamlı bulgu yoktur. Kranial çatıda kalınlaşma (3), değişik derecelerde ventriküler dilatasyon (23), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) T2 ağırlıklı kesitlerde beyaz cevherde hiperintens alanlar (49,50,51) gibi nonspesifik bulgular olabilir. MRG bulgularının fonksiyonel kusur (52) ve entelektüel yetilerle (51) yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Somatosensoriyel uyarılmış potansiyelde absolu pik latansta uzama, beyin sapı uyarılmış potansiyellerinde geç komponentlerde anormal artış saptanmıştır, bu bulguların kaslardaki bozulmayla korelasyon gösterdiği düşünülmektedir (49).

EKG'de ileti ve ritm bozuklukları görülebilir (27).

MyD'de endokrin anormallikler ve buna bağlı infertilite, DM gibi problemler olabileceği, düz kas tutulumuna bağlı semptomlar (pseudoobstrüksiyon, safra-üriner taş) ortaya çıkabileceği akılda tutulmalı ve böyle durumlarda gerekli incelemeler yapılmalıdır.

Kesin ve olası MyD'li tüm bireylerde oftalmolojik değerlendirme yapılması gereklidir. Posterior lenste başlayan katarakt bu bireylerde tek bulgu olabilir (53).

MyD'de kesin tanı DNA analizi ile mümkündür. Bir hastada MyD olduğu bilirse ailenin tüm diğer üyelerini muayene etmek ve klinik bulgusu olan ve risk altındakilere DNA çalışması yapmak gerekir. Aileler hastalığın seyri, kalıtım şekli, erişkin ve fetüse uygulanabilecek DNA analizi yöntemleri yönünden aydınlatılmalıdır. Prenatal tanı koriyonik villus biyopsisi ve amnios sıvısı kültürlerinde mümkündür.

PROGNOZ

Hastalığın progresyonu yavaştır ve kişiden kişiye farklılık gösterir. Birçok hasta 15-20 yıl içinde tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir. Ölüm beklenenden daha erken bir yaşta akciğer enfeksiyonu, kalp yetmezliği veya bloğu nedeniyle gerçekleşebilir (5).

OTONOM SİNİR SİSTEMİ

Sinir sisteminin vücudun iç organlarını kontrol eden bölümüne otonom sinir sistemi denir. Kan basıncı, gastrointestinal sistem motilitesi, terleme, vücut ısısı, seksüel işlevler, ürinyasyon ve defekasyon gibi işlevlerin bazıları tümüyle bazıları da kısmen OSS tarafından kontrol edilir. OSS'nin en çarpıcı karakteristiklerinden biri iç organ fonksiyonlarını çok büyük bir hız ve şiddetle değiştirebilmesidir. Böylece sinir sistemi otonom sinir lifleri yardımıyla vücudun internal fonksiyonlarından bir çoğunda hızlı ve etkin kontrol sağlar.

Medulla oblongata, pons ve mezensefalonda retiküler maddede yer alan pek çok özgün nükleus arteriyel basınç, kalp ritmi, gastrointestinal salgılar, peristaltik hareketler, mesane kontraksiyonu gibi otonom fonksiyonları kontrol eder. Hipotalamus ve serebrum alt beyin sapındaki bütün otonom kontrol merkezleri üzerine etkilidir.

Otonomik afferentler organlardan kalkan uyarıları periferik sinirler yoluyla omurilik ve daha yukarı merkezlere taşıırken otonomik efferent sistem yukarı merkezlerden kalkan uyarıları yine periferik sinirler yoluyla organlara taşır.

Tablo 1. Sempatik ve parasempatik sinir sisteminin genel özellikleri

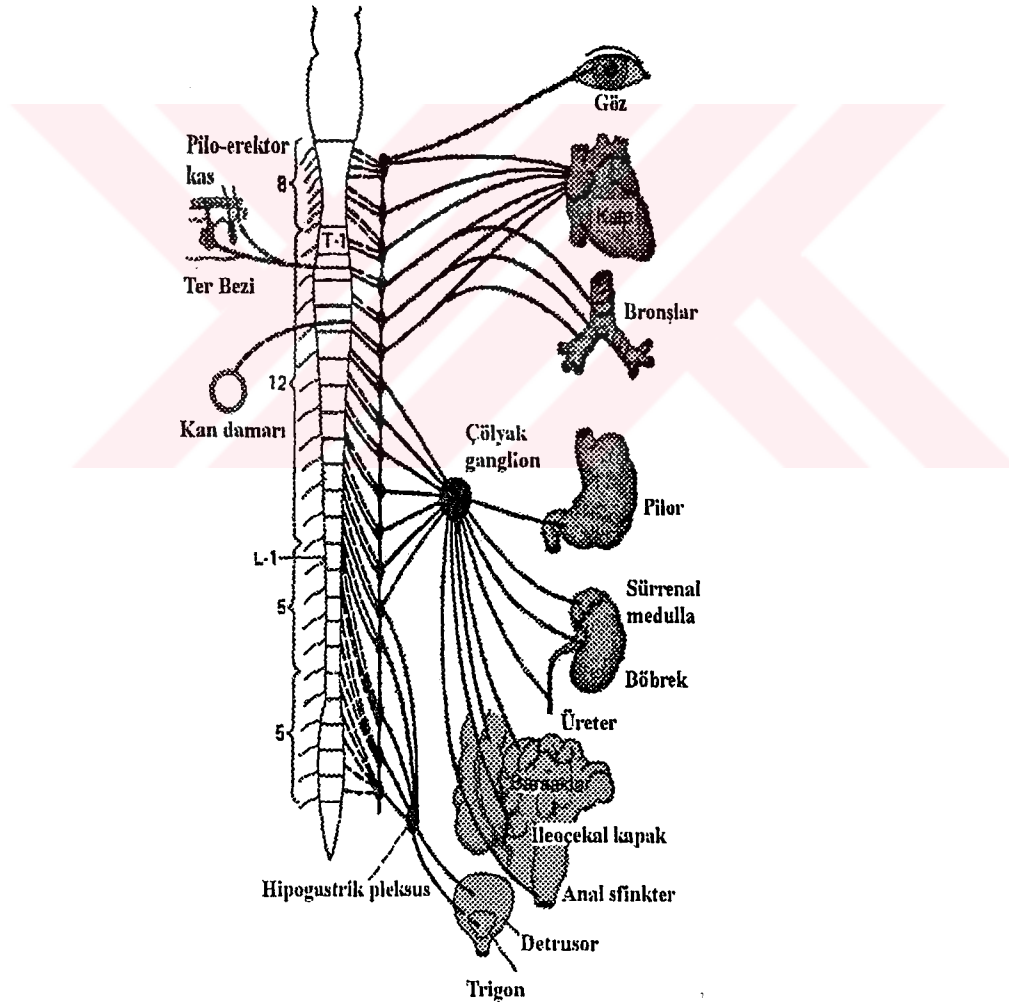
	SEMPATİK	PARASEMPATİK
Pregangliyonik yerleşim	Torakolomber	Kraniosakral
Postgangliyonik yerleşim	Paravertebral ve prevertebral gangliyonlar	Terminal gangliyonlar
Postgangliyonik lifler	Uzun, daha yaygın işlev	Kısa, daha bölgesel işlev
Pre/postgangliyonik lif oranı	1:17	1:2
İşlev	Organizmayı acil durumlara hazırlar (Dövüş veya kaç)	Organizmayı dinlenmeye hazırlar (Dinlen ve sindir)

Otonom sinyallerin vücuda iletiildiği iki büyük alt bölüm sempatik ve parasempatik sistemdir. Tüm organlar hem sempatik hem de parasempatik sinirler tarafından innerve edilirler. Parasempatik ve sempatik uyarılar kimi durumlarda antagonistik, bazen de bağımsız çalışarak iç dengeyi korurlar. Organların büyük bir çoğunluğunda iki sistemden biri dominanttır. İşlevlerin bir çoğu otonomik reflekslerle yönetilir (54).

Sempatik sinir sisteminin fizyolojik anatomisi

Merkezi posterior hipotalamusta olup, bu merkezin bulber retiküler formasyon, orbitofrontal korteks, serebral korteks ve limbik sistem ile bağlantıları vardır (9).

Şekil 1. Sempatik sinir sisteminin fizyolojik anatomisi

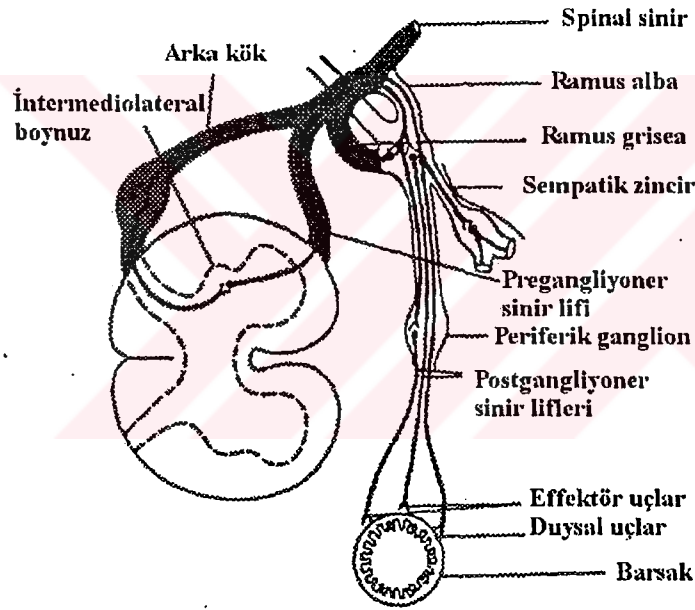


Hipotalamus, ventrolateral meduller retiküler formasyon, nükleus traktus solitari ve rafe nükleusundan inen sempatik yollar santral sinir sistemini torakolomber bölgeden terk

eder. Omurilikten iskelet kasına giden her motor yol tek bir lif içerirken sempatik yol pregangliyoner nöron ve postgangliyoner nöron olmak üzere iki liften meydana gelir.

Omuriliğin gri maddesinin intermediolateral boynuzlarındaki sempatik motor nöronlardan kaynaklanan sempatik sinirler T1-L2 segmentlerinden omurilik ön kökünden geçerek spinal sinir içinde omuriliği terk eder. Lifleri küçük myelinli (B tipi) liflerdir (54).

- Spinal sinir omuriliği terk edince bu lifler ayrılarak ramus komminikans albus yoluyla omuriliğin iki yanında yer alan paravertebral sempatik zincire girerler ve burada sinaps yaparlar.
- Şekil 2. Sempatik liflerin medulla spinalisten sonraki seyri



Üç tip postgangliyonik lif vardır;

- Perivasküler: Damar duvarlarına komşu seyrederek ve onların dağıldığı yerlere dağılır.
- Spinal: Postgangliyoner liflerin bir çoğu sempatik zincirden geriye doğru giderek ramus komminikans grisea yoluyla yeniden spinal sinire katılır, (C) tipi liflerden oluşan bu yollar somatik sinirler içinde vücudun her bölgesindeki son organlara ulaşır.

- Viseral: Pregangliyoner sempatik sinir lifleri sinaps yapmadan omurilik intermediolateral boynuzundaki hücrelerden çıkarak sempatik zincir ve splenik sinirler yoluyla surrenal medullaya gelirler. Burada noradrenalin ve adrenalin salgılayan hücreler üzerinde doğrudan sonlanırlar. Bu hücreler postgangliyoner sinir analogudur ve adrenalin ve noradrenalin bu hücrelerden doğrudan kan dolaşımına verilir.

Omuriliğin farklı segmentlerinden kaynaklanan sempatik yollar aynı segmentten çıkan spinal sinirlerin dağıldığı bölgelere dağılmaz, bu dağılım genelde son organın embriyolojik olarak kaynaklandığı yerle ilgilidir (54).

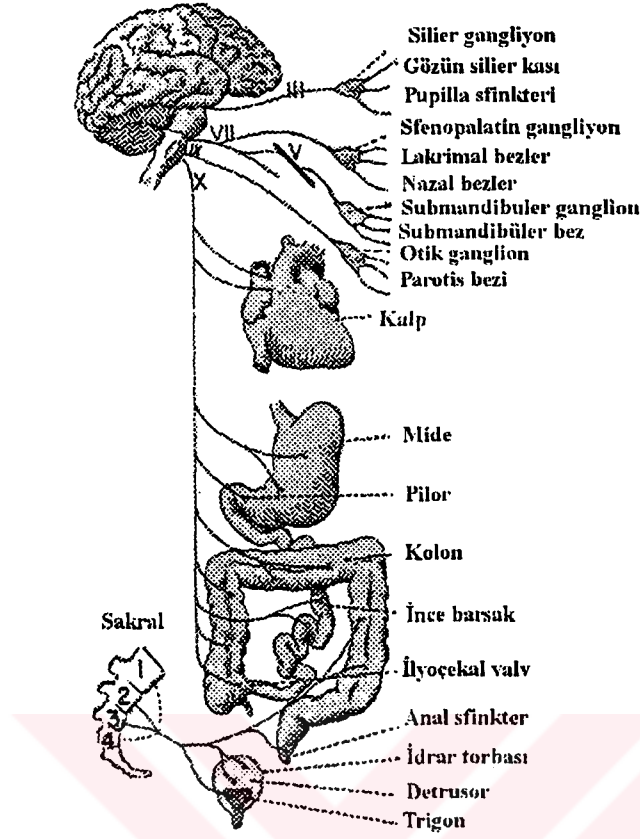
Parasempatik sinir sisteminin fizyolojik anatomisi

Parasempatik bölümün kranial parçası tektumda yerleşmiş 3. kranial sinire ait Edinger-Westphal nükleusu ve bulbusta yerleşmiş 7, 9, ve 10. kranial sinirlere ait nükleuslardan oluşur. Bu nükleuslar korteks, hipotalamus ve talamustan girdi alır. Parasempatik lifler santral sinir sisteminden kranial (3,7,9,10. kranial sinirler) ve sakral (S2-4 segmentler) bölgeden çıkar.

Sakral parasempatikler sakral spinal kordun intermediolateral bölgesinden kaynaklanırlar ve S 2,3,4 ve olasılıkla S 5. segmentten omuriliği terk ederler. Bu lifler bir araya gelip N. Erigentesi (pelvik sinirleri) oluşturur ve inen kolon, rektum, mesane, uterus alt bölümüne ve dış genitallere yayılırlar.

Parasempatik sinir sisteminde bazı kranial sinirler dışında pregangliyoner lifler organa kadar gider, organa çok yakın yerde postgangliyonik nöronla sinaps yapar ve çok kısa mesafe kat ederek organda sonlanırlar.

Şekil 3. Parasempatik sinir sisteminin fizyolojik anatomisi



Tüm organlarda bazal düzeyde bir sempatik ve parasempatik etki vardır. Buna tonus denir. Sempatik denervasyon olursa sistemik noradrenalin ve adrenalin salgısı ile sempatik işlevler sağlanmaya çalışılır ve organ kısa zamanda intrensek kompanzasyon sağlar.

Oysa parasempatik denervasyonun kompanzasyonu çok uzun zaman alır. Kompanzasyonu sağlayan denervasyon hipersensitivitesidir. Bu postsinaptik reseptör sayısının ve reseptör duyarlılığının artması ile sağlanır. Denervasyon hipersensitivitesi postgangliyonik nöronu tutan lezyonun kanıtıdır.

Tablo 2. Sempatik ve parasempatik liflerin organlara göre dağılımı ve işlevleri

Organ	Sempatik			Parasempatik		
	Pregangliyonik	Postgangliyonik	İşlev	Pregangliyonik	Postgangliyonik	İşlev
İris	C8-T3	Süperior servikal gangliyon	Pupil genişlemesi	Edinger-Westphal nükleusu	Siliyer gangliyon	Pupil daralması
Parotis	T1-T3	Süperior servikal gangliyon	Sekresyon azalması	İnf.salivator nükleus	Otik gangliyon	Sekresyon artışı
Kalp	T1-T5	Servikal ve üst torasik gangliyonlar	Hız artışı	Dorsal vagal nükleus	İntrakardiyak gangliyonlar	Hız azalması
Koronere damarlar	T1-T5	Servikal ve üst torasik gangliyonlar	Genişleme veya daralma	Dorsal vagal nükleus	İntrakardiyak gangliyonlar	Daralma
Bronşlar	T2-T5	Üst torasik gangliyonlar	Genişleme	Dorsal vagal nükleus	Pulmoner gangliyonlar	Daralma
Karın	T6-T10	Çölyak ganglion	Peristaltizm ve sekresyon azalması	Dorsal vagal nükleus	Miyenterik ve submukozal gangliyonlar	Peristaltizm ve sekresyon artışı
Seks organları	T10-L2	İnferior hipogastrik gangliyonlar	Ejekülasyon	S2-S4	Kavernöz gangliyonlar	Ereksiyon
Mesane	T12-L2	Hipogastrik gangliyonlar	Trigonun kasılması	S2-S4	Viseral gangliyonlar	Detrüsörün kasılması

Kalp hızı ve kan basıncının otonomik düzenlemesi ve kardiyovasküler

otonomik refleksler

Kalp frekansı ve kontraktilesi sempatik aktivite ile artar, parasempatik aktivite ile azalır. Sinüs nodunun intrinsek ateşleme hızına sempatik ve parasempatik sistemin düzenleyici etkisi vardır. Kalbin parasempatik kontrolü nükleus ambiguus ve medullanın dorsal motor nükleusundaki kardiyovagal nöronlarca sağlanır. Sempatik noradrenerjik kontrol servikal ve üst torasik gangliyonlardan kaynaklanır. Kalp ritmi, otonomik aktivitenin diğer organlarla etkileşimine bağlı olarak yaklaşık 0.15 Hz'lik fluktuasyonlar gösterir. Solunumla kalp ritminde ortaya çıkan fluktuasyonları N. Vagus iletir. Bu etki solunum aktivitesi ile doğrudan ilişkilidir, inspirasyonda minimaldir, inspirasyon sonu ve erken ekspirasyonda maksimaldir. Bu dalgalanma solunumsal sinüs aritmisinin temelini oluşturur ve santral kardiyovagal nöronlarda spontan ve baroreflekslerle tetiklenen aktivitenin inspirasyonla inhibe olmasına bağlıdır. Solunumsal sinüs aritmisi tidal volümün artması ile artar, solunum sıklığının artması ile azalır.

Kalp hızı değişkenliği istirahat halindeki insanlarda yaşla korelasyon gösterir (59). Kalp hızındaki spontan düşük frekanslı fluktuasyonlar (0.15'in altında) hem N. Vagus hem de sempatik sinirler tarafından yönetilir, baroreseptör refleksi aktivitesi, ısı ve diğer faktörlerle ilişkilidir.

Kan basıncı, kalp debisi ve frekansını hormonal sistemler ve kardiyovasküler otonomik refleksler düzenler. Bu refleksler şunlardır:

Arteriyel baroreseptör refleksler: Kardiyovasküler reflekslerin en önemlisidir. Periferik dolaşımın barorefleksi kontrolü heterojendir. Karotis ve aorta gibi büyük damarlarda yerleşen arteriyel baroreseptörlerin primer rolü arteriyel basıncın hızlı regülasyonudur. Bu baroreseptörler yüksek basınçla gerildiği zaman N. Vagus ve N. Glossofaringeus yoluyla medulla oblongatada traktus solitarius uyarı iletilir. Buradan kalkan ikincil uyarılar medulla oblongatadan kalp ve kan damarlarına giden sempatik impulsları inhibe eder, vagus merkezini

uyarır. Sonuç olarak arter basıncını düşürür, kalp hızını azaltır.

Baroreseptörlerin arteriyel basıncı göreceli olarak sabit tutma yeteneği kişinin yatar durumdan oturur duruma geçmesi ve ayağa kalkmasında son derece önemlidir. Dikey postürde vücudun üst bölümüne giden kan basıncı yer çekiminin etkisiyle düşecektir. Baroreseptörlerde gerginliğin azalması sempatik aktiviteyi artırarak vazokonstrüksiyona ve kalp hızında artmaya neden olacaktır (54,55).

Splenik yatakta sempatik etki ile sağlanan kan göllenmesi de kan basıncının kontrolünde önemli rol oynar. Splenik pregangliyonik sempatik nöronların sayısı yaşla progresif olarak azalır, yarıya inince ortostatik hipotansiyon ortaya çıkar (54).

Kardiyopulmoner refleksler: Atriyumların ve pulmoner arterlerin çeperinde baroreseptörlere benzeyen düşük basınç reseptörleri yerleşmiştir. Bu bölgelere gelen kan akımının azalması ile bu reseptörler uyarılır. Buradan kalkan uyarılar vagal myelinli liflerle beyin sapına iletilir. Beyin sapından kalkan uyarılar sinüs nodundaki sempatik deşarjı selektif olarak arttırır. Buna bağlı refleks taşikardi ortaya çıkar. Kardiyopulmoner reseptörlerden kalkan miyelinsiz afferentler ise sinüs noduna vagal etkiyi inhibe ederler (54,55).

Venoarterioler refleksler: Aksonal bir reflekstir. Refleksin reseptörleri küçük venlerde, efektörleri kas arteriyollerindedir. Sempatik postgangliyonik C lifleri refleks yolağını oluşturur. Venöz göllenme ile deri, kas ve yağ dokusunda küçük venlerde reseptörler aktive olur. Bu da dokuları besleyen arteriyollerde vazokonstrüksiyona yol açar. Bu reflekse bağlı oluşan lokal vazokonstrüksiyon kan akımını %50 oranında azaltır. Venoarterioler reflekslerin asıl fonksiyonu total periferik rezistansı arttırmaktır (54).

Mesane nin boşalması, kan glikoz düzeyinin ayarlanması, pankreas ve safra kesesinin salgı yapması, rektumun boşalması, seksüel refleksler hep benzeri refleks mekanizmalarla yönetilirler.

Terlemenin otonomik kontrolü:

Derinin termoregülatör fonksiyonu vasküler yatakta genişleme ve daralmanın yanı sıra terleme ile gerçekleşir. Kutanöz arter ve venlerde sempatik innervasyon hakimdir. Deri damarları diğer vasküler yapılarla koordineli çalışır, kardiyak out-puttan etkilenir ancak baroreseptör reflekse duyarlı değildir. Deride arteriovenöz kan akımı düşük rezistanslı arteriovenöz şantlarla sağlanır. Bu şantlara etki eden lokal sempatik akson refleksleri deri kan akımını ve terlemeyi düzenler. Cilt sempatik aktivitesinin yoğunluğu kişinin emosyonel durumu ve ortamın sıcaklığı ile ilgilidir. Sempatik uyarı ile ter salgısı artar, bunu avuç içi ve ayak tabanında noradrenalin, diğer yerlerde asetilkolin sağlar. Parasempatik uyarı ter bezlerini doğrudan etkilemez (54).

OTONOMİK TESTLER

Otonomik fonksiyon bozuklukları başta nöropatiler olmak üzere sinir sistemini ilgilendiren birçok hastalıkta görülebilir. Otonomik nöropati egzersiz intoleransı ile birlikte ve nöropatili olgularda varlığı kötü prognoz göstergesidir (56,57,58). Bu nedenle başta nöropatiler olmak üzere otonomik tutulum düşünülen tüm olgularda otonomik değerlendirme mutlaka yapılmalıdır.

Otonomik fonksiyon invazif ve noninvazif bir çok testle değerlendirilebilir. Noninvazif testler otonomik nöropatinin tanısında, sempatik ve parasempatik yolların tutulumunu değerlendirmekte kullanılabilir. Ancak bazen lezyonun lokalizasyonu için kompleks ve invazif testler gerekebilir (59). Somatik motor ve duysal sinirlerden farklı olarak otonomik sinir fonksiyonunu insanlarda tam olarak değerlendirmek güçtür. Genel olarak otonomik fonksiyonun değerlendirilmesi kalp hızı, kan basıncı, kan akımı veya terlemeyi ölçen noninvazif testlerle yapılmaktadır. Bu testleri yapmak kolaydır ancak sonuçlarını yorumlamak güçtür. Efektör organlar nöral girdideki değişimlere yavaş reaksiyon gösterirler ve bunların yanıtları hormonal, lokal kimyasal ve mekanik değişikliklerden ve ortamlardan çok etkilenir. Sempatik ve parasempatik çıktılarının tek bir hedefte kompleks etkileşimleri nedeniyle bir testi sadece

sempatik veya parasempatik olarak değerlendirmemek gerekir. Bir çok testin sonuçları özellikle parasempatik olanlar yaşa göre değişkenlik gösterir. Bu nedenle her laboratuvar kendi kontrol değerleri oluşturulmalıdır (59).

Otonomik testler çok duyarlı testler olup doğru uygulandığı zaman normal olmaları otonomik fonksiyonun normal olduğunu gösterir. Testlerdeki bozukluk genellikle birbirleri ile ve somatik sinir fonksiyonu ile korelasyon gösterir (60).

Hastada hangi otonomik testin uygulanacağı OSS'nin hangi bölümünün değerlendirilmek istendiğine bağlıdır. Genellikle sempatik ve parasempatik sistemler ayrı ayrı değerlendirilir. Pfeifer her sistem için tek bir testin yeterli istatistiksel anlamı olduğunu savunurken (61) Ewing birkaç testin bir arada kullanılması gerekliliğini savunur (62). OSS'nin sempatik efferent bölümünü ayağa kalkmaya kan basıncı yanıtı, izometrik egzersize kan basıncı yanıtı, ter testleri, plazma noradrenalin düzeyi, periferik vasomotor innervasyon testleri ve pupil testleri gibi bir çok testle değerlendirilebilir. Parasempatik efferent bölümü değerlendirmede ise ayağa kalkmaya kalp hızı yanıtı, derin soluk almayla kalp hızı değişkenliği, Valsalva oranı ve pupil testleri gibi testler kullanılmaktadır (55,59,63). Ayrıca üriner sfinkter elektromiyografisi, ürodinami, mikronörografi teknikleri, gastrointestinal sistemin baryumlu ve radyoizotoplarla tetkikleri de kullanılan diğer bazı yöntemlerdir (9,64,65).

Tablo 3. Otonomik test uygulamanın endikasyonları

KESİN	<ul style="list-style-type: none">- Jeneralize otonomik yetmezlik şüphesi- Benign otonomik bozuklukların hayatı tehdit eden bozukluklardan ayrılması- Distal küçük lif nöropatisinin araştırılması- Sempatik ağrı- Postüral ortostatik taşikardi sendromu
OLASI	<ul style="list-style-type: none">- Otonomik yetmezlik sürecinin monitörizasyonu- Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi- Periferik nöropatiler- Senkop- ALS- Ekstrapiramidal ve serebellar dejenerasyonlar

Otonomik testler ayrıntılı ve çeşitli olmakla birlikte uygulanması teknik olarak ileri donanım gerektirdiği için rutin değerlendirmede hepsi uygulanmaz. Bizim elektrofizyoloji laboratuvarımızda ve dünya üzerinde birçok laboratuvarında uygulanan rutin testler şunlardır:

1. Kalp hızı değişkenliği ile ilgili testler
2. Postür değişikliğine kan basıncı yanıtı
3. Sempatik deri cevabı
4. Pupil testleri

Tablo4. Otonomik fonksiyonu değerlendiren testler

Noninvazif testler	<i>1. Kardiyovasküler fonksiyon testleri:</i>	
	Kalp hızı değişkenliği ile ilgili testler	<ul style="list-style-type: none"> • Derin nefes almayla kalp hızı değişimi • Valsalva oranı • Postür değişikliğine kalp hızı cevabı • HRV (Heart rate variability) • EKG'de R-R İnterval varyasyonu (RRIV)
	Kan basıncı değişkenliği ile ilgili testler	<ul style="list-style-type: none"> • Postür değişikliği ile kan basıncı cevabı • İzometrik eksersiz ile kan basıncı değişimi- • Valsalva manevrası sırasındaki hemodinamik değişiklikler
	<i>2. Periferel vasomotor kontrol testleri</i>	
	<i>3. Ter Testleri</i>	
	Termoregülatör ter testi QSART(Quantitative sudomotor axon reflex test) SDC	
	<i>1. Plazma noradrenalin düzeyleri</i>	
<i>2. Pupiller fonksiyon testleri</i>		
İnvazif testler	<ol style="list-style-type: none"> 1. İntranöral kayıtlama tekniği 2. Pressör ilaç infüzyonu 3. Akson refleks test 	

Otonomik testlerin uygulanması, işlem öncesi bazı hazırlıkları gerektirmektedir.

Bunlar şu şekilde özetlenebilir (59,60):

- Hasta testten önceki 3 saat içinde aç kalmalıdır. Yediği son öğünde çay ya da kahve içmemesi ve az yemesi öğütlenmeli ve nikotin alması yasaklanmalıdır.
- Hasta eğer antikolinergik, antidepresan, antihistaminik, yüksek doz öksürük ve soğuk

algınlığı ilaçları, kortizon, diüretik, sempatomimetik ve parasempatomimetik ajan içeren ilaç kullanıyorsa bunları testten tercihen 4 gün, en az 48 saat öncesinden itibaren almamalı, alfa ve beta antagonist içeren ilaçları kullanıyorsa bunları da doktoruna danışarak 24 saat önce kesmelidir.

- Testin uygulanacağı gün sıkı giyisiler (korse gibi) giyilmemesi gerekir.
- Testten önce 12-14 saat kadar alkol alınmamalıdır.
- Diyabetik olgularda hipoglisemi bulgularının olmaması ve son 12 saat içinde hipoglisemi tedavisi almamış olması şartı aranır.
- Hastanın rahat ve ağrısız, mesanenin boş olması sağlanır.
- Uykusuz olmaması gerekir.
- Testin uygulandığı odanın ılık ve sessiz olması sağlanır.
- Hasta testten önce 20-30 dakika supin pozisyonda dinlendirilir.
- Son 24 saat içinde akut bir hastalık geçirmemiş, ağır egzersiz yapmamış olması gerekir.
- Hastaya uygulanacak testle, nasıl yapılacağı ve nasıl değerlendirileceği ile ilgili yeterli bilgi verilerek endişeleri giderilmelidir.

KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ İLE İLGİLİ TESTLER:

Kalp hızı değişkenliğinin önemi ilk kez obstetrikte fark edilmiş ve azalması veya olmaması fetal distresin bir bulgusu olarak kabul edilmiştir (66). Daha sonra kalp hızı değişkenliğinin atropin ile azaldığı ancak sempatik blokajdan etkilenmediği ve parasempatiklerle yönetildiği öne sürülmüştür (67). Normal insanlarda kalp hızı vagal aktivite ile yönlendirilir. Kalp hızı değişkenliğini tetkik eden testler aslında parasempatik fonksiyonu değerlendirir (59).

Derin nefes almayla kalp hızı değişimi: En güvenilir kalp hızı testidir (59,60).

Çünkü majör afferent ve efferent yollar vagaldir. Kalp ve akciğerlerdeki baroreflekslerin duyarlılığı derin nefes almakla değişir. Kardiyak vagal aktivite inspiyumda azalır, buna

solunumsal sinüs aritmisi denir, temelini solunum merkezleri ile medulladaki kardiyoinhibitör merkezlerin bağlantısı oluşturur. Bu bağlantıda birçok refleks arkı bulunmaktadır (63). Bu fonksiyon atropinle bloke olurken propranololden etkilenmez. Derin nefes almaya kalp hızı yanıtını birçok faktör etkiler, bunlardan en önemlisi yaş ve zorlu solunum hızıdır. Yaşla birlikte yanıtta progresif azalma olurken cinsiyetle ilgili değişiklik görülmez. Yapılan çalışmalar kalp hızı değişkenliğinde her dekad için 3-5 atım/dk azalma olduğunu göstermiştir (63). Derin nefes almaya maksimum kalp hızı yanıtı solunum sayısı dakikada 5-10 olduğu zamandır (59,63) ve testi standardize etmenin temel noktasını oluşturur. Solunumun derinliği ve testin günün hangi saatinde yapıldığının önemi yoktur (59). Ancak uzamış hiperventilasyon parsiyel karbondioksit basıncını düşürerek indirekt etkiyle solunumsal sinüs aritmisinde depresyona neden olabilmektedir. Kalp hızı değişkenliği üzerine vagal modülasyonun etkisi monitörizasyon süresi uzadıkça azalır. Bu nedenle test süresini de standardize etmek gerekir. Ayrıca ağır taşikardide, kalp yetmezliği ve komada yanıt bozular.

Kardiyovagal testlerin yapılabilmesi için deneğin sinüs ritminde olması gerekir. Bu nedenle kardiyak aritmisi olan olgularda kaç tane test yapılırsa yapılsın parasempatik fonksiyon değerlendirilemez (60).

Test vagal tonusun en fazla olduğu supin pozisyonunda yatar durumda (68,69) veya otururken (70) hasta sözel uyarılarla yönlendirilerek ve derin nefes aldırılıp verdirilerek yapılır. Kayıtlamayı 1 dakika boyunca dakikada 5-6 kez nefes aldırılıp verdirerek (59), her bir döngünün 10 saniye sürdüğü 8 döngü boyunca (60), veya 3, 5, 10 siklus boyunca kayıt alan (63) disiplinler vardır. Bu sırada standart EKG veya EMG aletinde gerekli ayarlamalar yapılarak kayıt yapılır.

Derin Nefes Almaya Kalp Hızı Yanıtının Analiz Yöntemleri:

-Kalp hızı oranı: Tercih edilen bir yöntemdir. Derin nefes alma periyodu boyunca ortaya çıkan en uzun R-R interval ile en kısa R-R intervalin farkı hesaplanır. Bu oran kalp hızından doğrudan etkilenmez (60).

-Kalp periyodu oranı: İnsanlarda yaşa bağlı olmakla birlikte derin nefes alıp verme sırasında kalp hızı genellikle dakikada 15 vurdan daha fazla farklılık gösterir, 10 vurdan daha az fark varsa anormal kabul edilir.

-E:I oranı: İspirasyondaki en kısa R-R intervalin ekspirasyondaki en uzun R-R intervale oranıdır. E:I oranı yaşla azalır ancak yine de 40 yaş üzerindeki hastalarda 1.2 den küçük oranlar anormal kabul edilebilir (59).

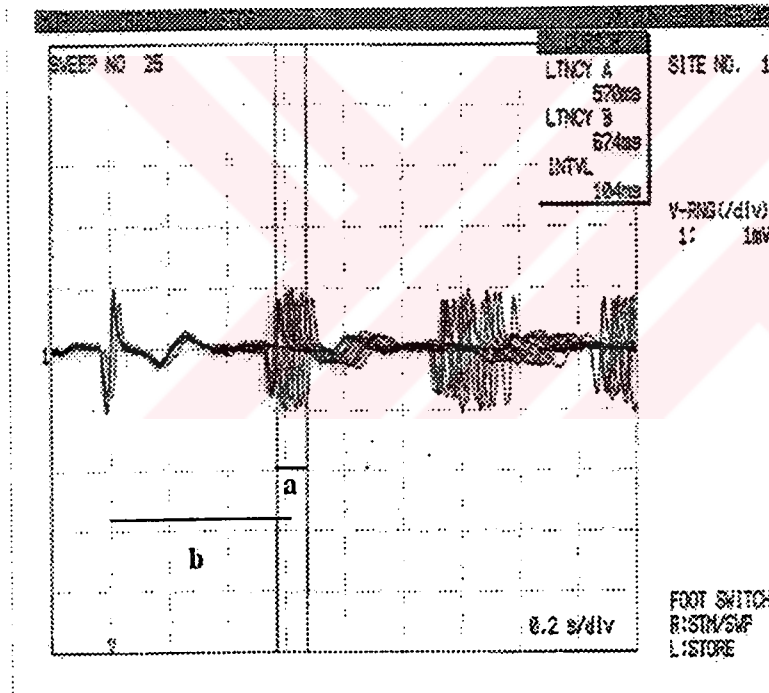
Derin nefes almaya kalp hızı cevabı kardiyovagal fonksiyonu değerlendirmenin indirekt bir metodudur, azalmış yanıt otonomik sinir sisteminde herhangi bir yerdeki lezyonu gösterir. Bozukluk efferent veya afferent yolda, sinapsta veya efektör organda olabilir. Yani azalmış yanıt sadece azalmış kardiyovagal yetmezlik sonucu değildir.

Postür değişikliğine kalp hızı cevabı: Hasta supin pozisyondan ayağa kaldırılarak veya tilt table ile yapılabilir. Ayağa kalkmayla birlikte 300-800 ml kan alt ekstremitelere birikir ve bu ortostatik stres homeostazi sağlayıcı kompansatuar kardiyovasküler yanıtları harekete geçirir. Normalde ayağa kalkınca kalp hızı artışı bimodaldır, ani yükselme ilk 3 sn. içinde olur. Bu ani artma kas kontraksiyonuna bağlı olarak eksersiz refleksinin aktive olması ve vagal tonusun ani inhibisyonu sonucu olur. Göreceli yükselme ise 12 sn. içinde gerçekleşir. Uzun süreli olan bu yükselme vagal inhibisyona ek olarak kanın alt ekstremitede göllenmesinin neden olduğu geçici hipotansiyona bağlı baroreseptör aktivitesinin azalması ve buna bağlı olarak sempatik aktivitenin artmasına bağlıdır (63). Sonuçta ayağa kalkıldığında kalp hızı dakikada 5 ile 30 atım arasında artar. Normal deneklerde ayağa kalktıktan sonraki 15. atımda taşikardi maksimum iken 30. atımda rölatif bradikardi olur. 30:15 oranı (30. atımdaki R-R interval / 15. atımdaki R-R interval) bu fonksiyonu değerlendirmede bir indeks olarak kabul edilir. 30:15 oranı yaşla azalır ancak genç erişkinde oranın 1,04'den küçük olması anormaldir (59).

EKG'de R-R interval varyasyonu (R-RIV): Kardiyak iletiyi kaydedebilecek iki elektrotla yapılır. İlk QRS kompleksi tetikleyici potansiyel kabul edilir ve ikinci QRS'in ortaya

çıkış süresindeki değişkenlik R-RI olarak kaydedilir. İstirahat sırasında kaydedilen 5 değer ve derin nefes alma sırasında (6 kez/dk) kaydedilen 2 değer ortalama alınır. Shahani metoduna göre R-R interval değişkenliğinin (a) ortalama R-R intervale (b) oranı hesaplanır ($R-RIV = a/b \times 100$). İstirahatteki 5 kaydın ortalaması R%, derin nefes alma sırasındaki 2 kaydın ortalaması D%, hesaplanır (Şekil 4). Bu iki değer arasındaki fark ($D\% - R\%$) ve oran ($D\%/R\%$) hesaplanır. R-RIV yüzdesi %95 güvenlik limitinin dışında ise anormaldir. Normal insanlarda yaş ile R-RIV, D% ve $D\% - R\%$ arasında %5 negatif korelasyon vardır. D/R oranında yaşla hafif bir pozitif korelasyon vardır (11).

Şekil 4. RRIV hesaplanması



Valsalva Manevrası: İntratorasik ve intraabdominal basıncın ani geçici yükselmesidir.

Hasta yarı yatar pozisyondayken burnu plastik bir mandalla kapatılarak ekspiratuar basınç 40 mmHg olacak şekilde sfingomanometreye 10-15 sn süreyle üfletilir. Bu sırada kalp hızı ve kan basıncı (fotofilyosmografik veya intraarteriyel kayıtlama tekniği ile) monitörize edilir. Valsalva manevrasına kalp hızı ve kan basıncı yanıt normalde 4 fazlıdır:

1. faz: Başlangıçtan itibaren ilk 4 saniyelik süredir. İntratorasik basınç artışı aortada basınç artışına ve bu da mekanik faktörler nedeniyle sistolik ve diyastolik arteriyel basınçta artışa neden olur. Buna karşılık kalp hızındaki yavaşlama refleksi olur ve bu refleks artmış parasempatik efferent aktivite tarafından yönetilir (55).

2. faz: Artmış torasik basınç kalbe kan dönüşünü engeller ve kanın ekstremitelere göllenmesine neden olur, venöz dönüşün azalması ile kardiyak out put azalır, ortalama kan basıncı azalır. Bunun sonucu olarak kompensatuar kardiyak akselerasyon gelişir, kardiyak sempatik aktivite artar, vazokonstriksiyon ve kompensatuar taşikardi ortaya çıkar.

3. faz: Zorlu ekspirasyonun kesilmesinden sonra kan basıncının düşmesi ve kalp hızının artması ile karakterizedir. Mekanik etkinin sonucudur.

4. faz: Sistolik ve diyastolik kan basınçlarının kontrol düzeylerinin üzerine çıkması ile karakterizedir, ovetshoot olarak adlandırılır, kalp hızı değerleri kontrol değerlerine göre rölatif olarak azalmıştır. Bu fazda kalbe venöz dönüş ve kardiyak out put normale döner, arterioler yatak muhtemelen uzamış sempatik yanıt nedeniyle hala vasokonstriksiyon durumundadır. Bu kombinasyon arter basıncının normalin üzerine çıkmasına neden olur. Bunun sonucunda baroreseptörler aktive olur ve parasempatik aktivite artar, bunun sonucu refleks bradikardi gelişir. Bu fazda kan basıncında aşırı yükselme propranololden etkilenmekte, atropinden etkilenmemektedir. Bu sonuç kan basıncı aşırı yükselmesinde uzamış sempatik aktiviteden çok kardiyak out-put ilişkili kardiyoakselerasyonun sorumlu olduğunu göstermektedir (55,63).

Valsalva manevrası sırasındaki ekspiryum basıncı faz 2 ve 4 deki kan basıncı ve kalp hızını etkilemektedir. Maksimum kalp hızı ve kan basıncı değişkenliği ekspiryum basıncı 40-50 mmHg olduğunda ortaya çıkmaktadır (55,63).

Valsalva manevrası sırasındaki zorlu ekspiryum süresi zaman ve latans sabitlerinin farklı olması nedeniyle vagal ve sempatik yanıtlar üzerine farklı etkiler gösterir. Test süresinin 10 saniye olması etkilidir ancak optimum etki 15 saniyede ortaya çıkmaktadır (55).

Valsalva Manevrasının analiz yöntemleri:

-Valsalva oranı: Manevra sonrasındaki (faz 4) en uzun R-R intervalin manevra sırasındaki (faz 2) en kısa R-R intervale oranıdır. Kontrol deneklerin %96'sında oran 1.5 i geçer. Bu oranda cinsiyetin rolü yoktur ancak yaş ile azalır (55). 40 yaşın alındaki olgularda oran genellikle 1.4'den büyüktür. Akciğer ve kalp hastalığı olanlarda düşük değerler kaydedilebilir (59).

-Taşikardi oranı: Manevra sırasındaki en kısa R-R intervalin manevradan önceki en uzun R-R intervale oranıdır. Daha kolay hesaplanabilir olmakla birlikte kalp hızına daha bağımlıdır (63).

Valsalva manevrası test için hasta kooperasyonunu gerektirir, bu nedenle solunum, fasiyal ve orofaringeal kasları kuvvetsiz olan ağır hastalarda uygulanamaz. İntraoküler kanama riski nedeniyle proliferatif retinopati hastalarda, aritmileri ve anjinayı presipite edebileceği için ve venöz dönüş azalması nedeniyle senkopa neden olabileceği için yaşlı hastalarda uygulanamaz.

POSTÜR DEĞİŞİKLİĞİNE KAN BASINCI CEVABI:

Horizontal pozisyondan vertikal pozisyona geçişte ortaya çıkan kan basıncı değişikliği değerlendirilmeden otonomik fonksiyon değerlendirilmesi tamamlanmış sayılmaz. Denek 10 dakika kadar dinlendikten sonra yatarken kan basıncı ölçülür. Sonra ayağa kaldırılır ve damardaki kan kolonunun hidrostatik etkisini engellemek için kol yine horizontal pozisyonda tutularak hemen ve birer dakika aralarla kan basıncı 5 dakika boyunca ölçülür. Ayağa kalkma ile sistolik kan basıncında 20 mmHg, diyastolik kan basıncında 10 mmHg ve üzerinde düşüş olması anormal kabul edilir. Kan basıncındaki bu düşme postüral ya da ortostatik hipotansiyon olarak adlandırılır ve baroreflaks yolaklar özellikle vasomotor sempatik lifleri etkileyen hastalıkların bir bulgusudur. Ayağa kalkma sırasında kalp hızında artış olmaksızın ortostatik hipotansiyon olması otonomik disfonksiyonun bulgusudur (59).

SEMPATİK DERİ CEVABI (SDC):

Periferik sinir afferentlerinin elektriksel uyarımı elektrodermal aktiviteye neden olur. 1984 yılında Shahani ve arkadaşları tarafından bu aktivitenin EMG cihazında kayıtlama tekniği geliştirilmiştir (10). Genellikle bifazik, negatif dalganın izlediği bir pozitif dalga şeklinde ortaya çıkar ve olguların %30'unda bunları takip eden bir negatifleşme daha izlenir (71). Bir çok ter testi arasında SDC otonomik fonksiyonun kolay saptanan bir işareti ve disotonominin erken saptanmasında kullanışlı bir yol olarak kabul edilmiştir. Miyelinsiz sempatik liflerle yönetilen SDC basit ve çabuk yapılan bir test olarak klinik nörofizyolojide özel önem taşır. Hasta rahat bir durumdayken loş ışıkta ölçüm yapılır. Aktif ve referans yüzey elektrotlar elin palmar ve dorsal yüzeylerine, ayak tabanı ve sırtına, üst kolun ön ve arka yüzüne, patella ve popliteal fossaya yerleştirilerek yapılabilir. Her hastada üst ve alt ekstremitelerde kayıt yapılır. 10-30 mA 0,1msn süreli bir uyarı median, posterior tibial veya supraorbital sinire düzensiz aralıklarla verilir veya kulaklıkla 95 dB tek klik uyarı verilebilir. Elektriksel ve işitsel stimuluslar dönüşümlü olarak verilebilir (72). Shahani derin inspiyumu bu uyarıların yerine kullanmıştır (10). Verilen uyarı ne olursa olsun habitüasyonu engellemek için 30 saniyeden daha uzun düzensiz aralıklarla verilmelidir (64). Alınan yanıtların latans ve amplitüdü ölçülür. Alt ekstremiteden kayıtlanan SDC latansı üst ekstremiteye göre daha uzundur çünkü alt ekstremitelerde periferik iletim zamanı daha uzundur (71). SDC'nın amplitüdü hastalar arasında ve testten teste kontrol gurubunda değişiklik göstermektedir. Bu nedenle değerlendirmede latans ve amplitüd değerinin parametre olarak kabul edilmemesini, sadece yanıtın alınamamasının patolojik olduğunu savunan yayınlar mevcuttur (72). SDC amplitüdü yaşla azalır ve 60 yaş üstündeki erişkinlerin % 50'sinde plantar SDC alınmayabilir. Bu ter bezi dansitesinin yaşa bağlı azalmasının sonucu olabilir (73). SDC'nın elektriksel stimülasyonla saptanamadığı olgularda inspiyumu gibi başka bir stimulusla saptanabilmesi testin periferik sinir afferentlerinin entegrasyonuna bağlı olduğunu ve sudomotor fonksiyonu değerlendirmede sınırlı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle SDC'nın kaydedilemediğini söylemek için değişik

stimuluslar denenmelidir (71). Yokota 1991 yılında yaptığı bir çalışmada dört ekstremiteden bir tanesinde SDC alınmaması veya ipsilateral ve kontrilateral ekstremiteler arasında SDC amplitüd farkının % 50'den fazla olmasını da patolojik kabul etmiştir (74). Anormal SDC latanslarının önemi net değildir, anormal santral refleks yanıtı yansıttığını savunan yayınlar mevcuttur (71). Doğru latans ve amplitüdü bulmak için bazı çalışmacılar ardarda 4 SDC'nın latans ve amplitüdlерinin ortalamasını alırken bazıları en kısa latans ve en büyük amplitüdü dikkate almaktadır. Kollardan ve bacaklardan alınan yanıtların şekilleri benzerdir ancak elde kaydedilen SDC amplitüdü ayaktan daha büyüktür. SSR latansı deneğin boyuyla da ilgilidir, kollarda bacaklardan daha kısadır.

SDC orbitofrontal, perikrusial, parietal korteksin, posterior, dorsal talamus ve ventrolateral beyin sapı retiküler formasyonunun uyarımı ile elde edilebilir. Orbitofrontal korteks, kaudat nukleus, serebellumun anterior lobu ve beyin sapı ventromedial retiküler formasyonunun uyarılması SDC'ni inhibe eder. Amigdala SDC oluşumunda rol almaz. İnsanda SDC'ni şekillendiren nöroanatomik yapı bilinmemektedir. Kompleks bir santral etkileşimle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Periferik ve santral sinir sistemi hastalıklarına bağlı erken otonomik tutulumu gösterebildiğine dair veriler mevcuttur (71). Testin çabuk habitüe olması ve kantitatif değer taşınamaması gibi dezavantajları vardır.

Tablo 5. Otonomik testlerin değerlendirdiği alt bölümler

	Afferent lifler	Efferent lifler
Kalp hızı değişkenliği		
E:I oranı	Parasempatik	Parasempatik
D/R oranı	Parasempatik	Parasempatik
30:15 oranı	Sempatik	Parasempatik
Valsalva oranı	Sempatik	Parasempatik
Kan basıncı değişkenliği		
Ayağa kalmayla	Sempatik	Parasempatik
Sempatik deri cevabı	Sempatik	Sempatik

Tablo 6. Otonomik test anormallikleri görülen hastalıklar

Santral sinir sistemini etkileyen hastalıklar	<ul style="list-style-type: none"> • Saf otonomik yetmezlik • Multisistem atrofi • Parkinsonizm • Adie sendromu • Ross sendromu 	
Periferik otonomik sinir sistemini etkileyen hastalıklar	<i>Periferik nöropati ile ilişkisiz veya gök az ilişkili bozukluklar</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Akut veya subakut pandisotonomi • Botulinum intoksikasyonu • Dopamin beta hidroksilazın doğumsal eksikliği. 	
	<i>Periferik nöropati ile ilişkili bozukluklar</i>	
	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Klinik belirgin disotonomi</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> •DM •Primer amiloidozis •Ailesel amiloid polinöropati •Akut inflamatuvar nöropati •Akut porfirik nöropati •Ailesel disotonomi </td> </tr> </tbody> </table>	Klinik belirgin disotonomi
Klinik belirgin disotonomi	<ul style="list-style-type: none"> •DM •Primer amiloidozis •Ailesel amiloid polinöropati •Akut inflamatuvar nöropati •Akut porfirik nöropati •Ailesel disotonomi 	
Hafif veya subklinik disotonomi	<ul style="list-style-type: none"> • Alkolik nöropati • Toksik • Kronik hemodiyaliz gören hastalar • Herediter sensorimotor nöropati tip I ve II • Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati • Maligniteler • Pernisiyöz anemi • Kollajen doku hastalıkları • HIV • Lepre 	

GEREÇ VE YÖNTEM:

Bu çalışma daha önce kliniğimizce bildirimi yapılmış (75) ve İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı tarafından izlenmekte olan geniş bir soydan MyD'li olgularda yapıldı (Ek 1, 2, 3). Hastalara testler ve çalışmanın amacıyla ilgili bilgi verildi ve katılmayı kabul eden 17 olgu çalışmaya alındı. Olgulardan 11'i çalışma sırasında MyD tanısı aldı, 6'sı daha önce tanı almıştı.

Olguların hepsi hastalığın kas ve diğer sistem tutulumu semptomları ve bu semptomların süreleri yönünden sorgulandı, sistemik ve nörolojik muayene bulguları kaydedildi. Olgular hastalığın günlük işlevlere etkisine göre, etkisi yoksa 0, azsa 1, belirginse 2, günlük işlevlerini yapabilmek için başkasının yardımına gereksinim duyuyorsa 3. derece olarak gruplandırıldı. Olgular otonomik semptomlar yönünden (diziness, diyare-konstipasyon, sfinkter kontrol kusuru, terleme bozukluğu, impotans, çarpıntı) sorgulandı ve otonomik semptomlar kaydedildi. Tüm olgulara tam kan biyokimyası, EMG tetkikleri yapıldı. Yapılan EKG incelemesinde hepsinin sinüs ritminde olduğu izlendi.

OSS fonksiyon bozukluğu yapabilecek bilinen bir hastalığı olmayan 19 birey kalp hızı ve kan basıncı değişkenliği ile ilgili testler için, 39 birey SDC testi için kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Olguların ve kontrollerin otonomik testler için yukarıda bahsettiğimiz kriterlere uyması sağlandı. Kontrol grubunun yaş ve cinsiyet yönünden hasta grubundan farklı olmamasına gayret edildi.

Olguların ve kontrollerin elektrofizyolojik incelemeleri İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Elektrofizyoloji Laboratuvarında yapıldı. Çalışma 25-28 °C oda ısısında, sessiz bir ortamda, yöntemler hakkında ayrıntılı bilgi verildikten sonra yaklaşık 30 dakika dinlenmeyi takiben, olgulara ve kontrollere saat 14-16 saatleri arasında yapıldı. Olgular ve kontroller sırtüstü, başları 30 derece yukarıda olacak şekilde yatar pozisyonda ve gözler açık konumda incelendi. SDC kayıtları iki kanallı EMG cihazı (Dantec Cantata. Dantec Elektronik. Skovlunde-Denmark) ve Nihon Kohden 4 kanallı EMG cihazı ile, kalp hızı değişkenliği ile ilgili

testler Nihon Kohden 4 kanallı EMG cihazı ile yapıldı. SDC kayıtlarında yüzeysel elektrotlar (Dantec 13L 20, silver/silver chloride ECG electrodes, Skovlunde-Denmark) kullanıldı. Deri alkolle iyice temizlenip kurutulduktan sonra SDC kaydı için aktif elektrotlar üst ekstremitede avuç içine ve alt ekstremitede ayak tabanına, pasif elektrotlar ise üst ekstremitede el, alt ekstremitede ayak sırtına iletken madde (type 15 B 11 electrode paste- Dantec) sürüldükten sonra yerleştirildi. Aktif elektrotun yerleştirildiği elin bilek kısmına toprak elektrotu bağlandı. Deri sıcaklıklarının 32 °C'nin üstünde olmasına özen gösterildi. Alet, 0.5-1000 Hz frekans bandına, 100-500 µV/div amplifikasyona ve 500-1000 msn/div süpürme hızına ayarlandı. Elektriksel uyarı ipsilateral median sinire 15 mA şiddetinde 200 msn süreyle dik açılı elektrik şoklar şeklinde verildi. Habitüasyondan kaçınmak için uyarılar bir dakikadan daha uzun süreli ve düzensiz aralıklarla verildi. Üst ve alt ekstremiteden 5 yanıt alındı. Her yanıtın amplitüd ve latansı ayrı ayrı ölçüldü. Latanslar; izoelektrik hattan ilk defleksiyona kadar olan sürenin ölçülmesi ile, amplitüdlere ise kaydedilen potansiyellerde tepeden tepeye en yüksek amplitüdlere ölçülmesi ile bulundu. Her olgunun en kısa latans ve en büyük amplitüdü yanıtı değerlendirmeye alındı.

Kan basıncı ölçümleri ERKA sfingomanometre ile, en az 10 dakika dinlendikten sonra yatarken ve ayağa kaldırıldıktan bir dakika sonra yapıldı. Kalp hızı değişkenliği ile ilgili testlerde Nessler Medizintechnik A-6060 Absam Ag/AgCl elektrotlar kullanıldı. Aktif elektrot sol meme altı midklaviküler çizgiye, referans elektrot sternum üst ucuna Nihon Kohden Cardiocream sürülerek yerleştirildi. Sağ el bileğine toprak elektrotu bağlandı.

Hastalarda ve kontrollerde kalp hızı değişkenliği ile ilgili 4 ayrı kayıt yapıldı. Kayıtlar yaklaşık 30 dakika dinlendikten sonra istirahatte, derin nefes alıp verirken, valsava manevrası sırasında ve hasta ayağa kaldırıldığı sırada yapıldı. Nihon Kohden 4 kanallı EMG cihaz ayarları R-R ölçümleri için modifiye edildi. Kayıt için 1mv/div duyarlılık, 5-50 Hz amplifikasyon, 0.2 sn /div süpürme hızında ilk R-R tetiklenerek, sürekli kayıt modunda kayıt yapıldı. 1 dakika süreyle istirahat kayıtları alındı. Daha sonra 1 dakika süreyle 5-6 kere/ dakika hızda derin nefes aldırılıp

verdirilerek derin soluk alıp verme kayıtları yapıldı. Valsalva kayıtları burun kapatılarak sfingomanometreyi 40 mmHg basınca getirecek şekilde 15-20 saniye boyunca üfletilerek ve ardından 15-20 saniye normal solumada alındı. Denek yatar pozisyondan ayağa kaldırıldı ve bu sırada bağlantı kablolarının hareket ederek artefakt oluşturması engellenmeye çalışıldı. Ayağa kalktıktan sonra 30 kalp atımı boyunca kayıt yapıldı. Her bir test tüm deneklere 5 dakika aralarla ikişer kez uygulanarak kaydedilen değerlerin ortalaması alındı. İstirahat ve derin soluk alıp verme kayıtları için RRIV Shahani metoduyla hesaplandı. Kontrollere göre %95 confidence sınırının altındaki değerler patolojik kabul edildi (11). E:I oranı derin soluk alıp verme sırasında ekspiryumdaki en uzun R-R intervalin inspiryumdaki en kısa R-R intervale bölünmesi ile hesaplandı. 1,2'nin altındaki değerler patolojik kabul edildi. Valsalva oranı manevra sonrasındaki en uzun R-R intervalin manevra sırasındaki en kısa R-R intervale bölünmesi ile hesaplandı. 1,4'ün altındaki değerler patolojik kabul edildi. 30:15 oranı denek ayağa kaldırıldıktan sonra 30 kalp vurusu boyunca kayıt yapıp en uzun R-R intervalin en kısa R-R intervale bölünmesi ile hesaplandı. 1,04'ün altındaki değerler patolojik kabul edildi. Bu değerlendirmeler her iki kayıt için ayrı ayrı yapıp sonuçların ortalaması alındı (59).

Sonuçların istatistik incelemeleri için SPSS for Windows 8.0 istatistiksel paket programı kullanıldı. Gruplar arası farkların tespitinde Mann-Whitney U ve t testi, pearson chi square ve korelasyon tespitinde pearson correlation testleri uygulandı. $P < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan olguların yaşları 14 ile 43 arasında değişiyordu. (Tablo 7) Etkilenen yeni kuşaklarda semptomların daha erken yaşlarda başladığı ve daha ağır seyrettiği belirlendi. Üç olguda hastalık günlük işlevleri önemli derecede etkiliyordu (dizabilite derecesi 2 ve 3). Dört olgu 10 yıldan daha uzun süredir semptomluydu. Olguların 11'i otonomik semptomlardan yakınıyordu. Bu olguların 8'inde birden çok otonomik semptom vardı. En sık görülen otonomik semptomlar gastrointestinal sistemle ilgili (2 olguda epizodik diyare, 5 olguda konstipasyon) olanlardı. Otonomik semptomlar hastalık süresi ile pozitif korelasyon gösteriyordu.

Olguların yaşları, semptomların başlangıç yaşı ve dizabilite dereceleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu.

Hasta grubu ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri benzerlik gösteriyordu. Semptomların ortalama başlangıç yaşı $24,9 \pm 9,3$ (11-42) ve ortalama semptomlu yaşam süresi $6,1 \pm 4,6$ (1-16) yılıdır.

Üç olguda ortostatik hipotansiyon mevcuttu. Kalp hızı değişkenliği ile ilgili testlerden Valsalva oranı 7 olguda, 30:15 oranı 2 olguda, E:I oranı 2 olguda, D/R oranı 6 olguda patolojik bulundu (Tablo 8). Bu sonuçlar otonomik semptomlarla korelasyon göstermiyordu.

Ayağa kalkmayla kan basıncı değişimi, istirahatteki kalp hızı değişkenliği, derin soluma ile kalp hızı değişkenliği, E:I oranı, 30:15 oranı, Valsalva oranı ve D/R oranı değerleri ortalaması olgularda kontrollere göre farklı değildi. (Tablo9)

30:15 oranının değerlendirdiği reflekslerin afferentleri sempatik, efferentleri parasempatik yollarla iletilmektedir. Bu yollar ayağa kalkmaya kan basıncı değişimini sağlayan reflekslerin yolları ile aynıdır. 30:15 oranının patolojik olduğu olgularda kan basıncı değişiminde patoloji saptanmadı.

Valsalva oranı ve D/R oranının değerlendirdiği reflekslerin afferentleri ve efferentleri parasempatik yollarla iletilmektedir. Bu iki testin de patolojik olduğu 3 olgu saptanmıştır. Bu

olgulardan birinin dizabilite derecesi 1, birinin 2 ve birinin de 3 bulunmuştur. Bunlardan dizabilite derecesi 3 olan olguda ortostatik hipotansiyon da saptanmış ancak ayakta duramadığı için 30:15 oranı ve bu oranla kan basıncı değişikliği yanıtının korelasyonu araştırılmamıştır.

SDC el latans, ayak latans ve ayak amplitüd değerleri ortalamaları kontrollerin ortalamalarından farklı değilken MyD'li olguların SDC el amplitüdü değerleri ortalaması kontrollere göre anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0.04$). (Tablo 10) MyD'li bir olguda elde SDC kaydedilemedi. Elde SDC kaydedilemeyen olguda Valsalva ve E:I oranları patolojik bulundu ancak diğer testlerle bu bozukluklar arasında korelasyon saptanmadı.

Üç olguda (2. aile II-3, 2.aile II-4, 1.aile III-2) CTG tekrarı sayısını değerlendirmek için periferik kan numunesinden elde edilen lökositlerde gen çalışması yapıldı, bir olguda CTG tekrar sayısı 200'ün üzerinde, diğer olgularda ise normal sınırlarda bulundu.



Tablo 7. Olguların demografik özellikleri ve SDC sonuçları

Olgu	Yaş	Cinsiyet	Dizabilite derecesi	Hastalık süresi (yıl)	Otonomik semptom	SDC el latansı (msn)	SDC el amplitüdü (μ V)	SDC ayak latansı (msn)	SDC ayak amplitüdü (μ V)
2.aile II-4	39	Erkek	1	1	Var	1440	352	1840	552
2.aile II-3	43	Erkek	3	7	Var	1620	772	2500	1110
3.aile IV-3	38	Erkek	1	10	Var	1480	564	2080	352
1.aile III-8	43	Kadın	1	1	Var	1320	1990	2040	1400
1.aile III-2	33	Erkek	1	13	Var	1400	1580	1840	840
2.aile II-6	36	Kadın	1	16	Var	2480	512	2640	488
1.aile III-9	38	Kadın	1	5	Var	1860	248	1880	216
1.aile III-7	22	Erkek	1	1	Yok	1360	688	1560	632
1.aile III-1	41	Erkek	2	7	Var	Kayıt alınamadı	Kayıt alınamadı	2520	616
1.aile III-13	25	Erkek	1	10	Var	1080	1900	1640	480
2.aile II-8	31	Erkek	1	9	Var	1440	1400	2120	1120
3.aile V-8	24	Kadın	0	2	Yok				
1.aile IV-10	20	Erkek	2	8	Var	1360	1130	1760	864
1.aile IV-11	14	Erkek	1	3	Yok	680	322	1190	59
1.aile IV-4	35	Erkek	0	7	Yok	1560	364	2000	152
1.aile IV-8	21	Kadın	1	1	Yok	1450	964	2090	1093
1.aile IV-9	22	Kadın	1	2	Yok	1380	622	2200	134

Tablo 8. Olguların demografik özellikleri, ayağa kalkmayla kan basıncı cevabı ve kalp hızı değişkenliği ile ilgili testlerin sonuçları

Olgı	Yaş	Cinsiyet	Dizabilite Derecesi	Hastalık süresi (yıl)	RRIV istirahat	RRIV derin soluma	D/R	30:15	Valsalva Oranı	E:I	Yatarak-ayakta kan basıncı farkı (mmHg)	
											Sistolik	Diastolik
2.aile II-4	39	Erkek	1	1	26,25	32,95	1,26	1,22	1,73	1,39	5	10
2.aile II-3	43	Erkek	3	7	12,95	20,20	1,56		1,08	1,22	20	10
3.aile IV-3	38	Erkek	1	10	20,40	37,63	1,84	1,18	1,62	1,46	30	20
1.aile III-8	43	Kadın	1	1	5,53	17,65	3,19	1,14	1,20	1,19	10	0
1.aile III-2	33	Erkek	1	13	9,12	29,04	3,18	1,14	1,37	1,34	10	0
2.aile II-6	36	Kadın	1	16	34,84	38,55	1,11	1,54	2,16	1,48	0	10
1.aile III-9	38	Kadın	1	5	3,88	30,82	7,94	1,35	1,44	1,36	10	10
1.aile III-7	22	Erkek	1	1	8,04	40,95	5,09	1,38	1,54	1,52	10	10
1.aile III-1	41	Erkek	2	7	6,86	30,92	4,51	1,23	1,33	1,37	10	10
1.aile III-13	25	Erkek	1	10	8,01	28,00	3,50	1,14	1,23	1,33	20	5
2.aile II-8	31	Erkek	1	9	8,34	24,23	2,91	1,09	1,24	1,28	0	0
3.aile V-8	24	Kadın	0	2	16,23	37,66	2,32	1,03	1,59	1,46	10	0
1.aile IV-10	20	Erkek	2	8	14,79	33,56	2,27	1,20	1,76	1,40	10	0
1.aile IV-11	14	Erkek	1	3	20,54	52,66	2,56	1,42	2,35	1,71	10	10
1.aile IV-4	35	Erkek	0	7	16,07	25,57	1,59	1,32	1,46	1,32	10	0
1.aile IV-8	21	Kadın	1	1	31,51	52,44	1,66	1,61	1,20	1,71	0	0
1.aile IV-9	22	Kadın	1	2	11,94	16,72	1,40	1,09	1,17	1,18	10	10

Tablo 9. Olguların ve kontrollerin ayağa kalkmaya kan basıncı cevabı ve kalp hızı değişkenliği ile ilgili testlerin sonuçları

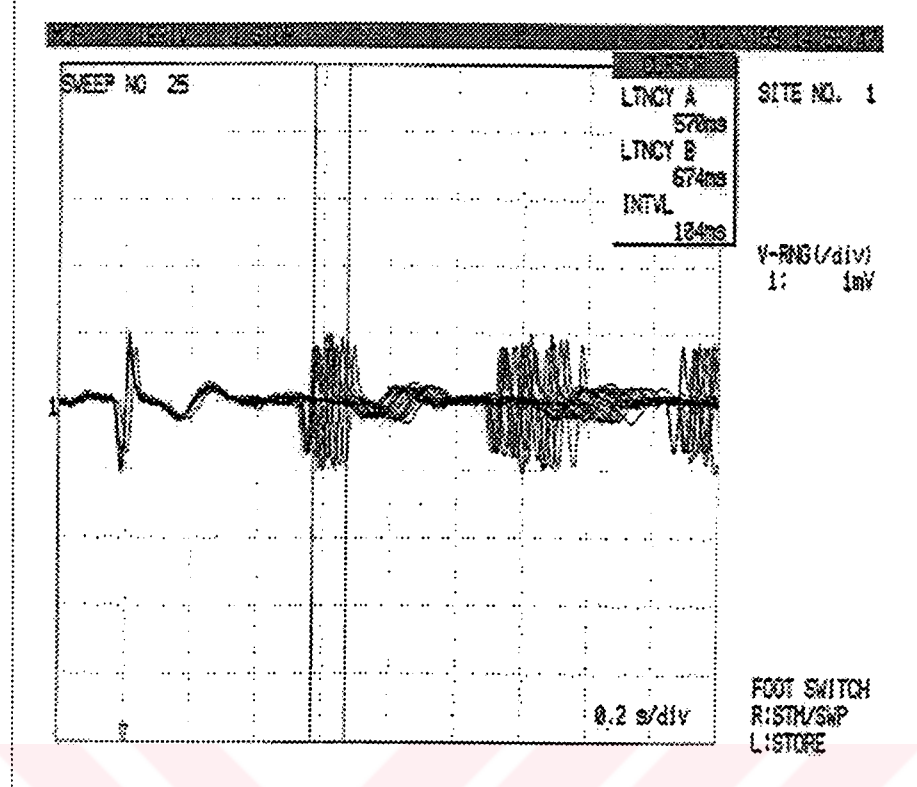
	Hasta (n=17)	Kontrol (n=19)	P
Yaş	30,9±9,2 (14-43)	33±10,6 (13-56)	0,5
Diastolik*	6,2± 6 (0-20)	6,1±4,9 (0-10)	0,06
Sistolik*	10,3± 7,6 (0-30)	8,9±4,6 (0-20)	0,6
E:I	1,4±,15 (1,18-1,71)	1,46±,12 (1,17-1,68)	0,09
D/R	2,81±1,7 (1,11-7,94)	2,29±1,6 (0,32-5,80)	0,3
Valsalva oranı	1,50±,35 (1,08-2,35)	1,46±,23 (1,15-1,98)	0,9
30:15	1,26±,17 (1,03-1,61)	1,27±,11 (1,12-1,52)	0,5

*Yatarken- ayakta kan basıncı farkı (mmHg)

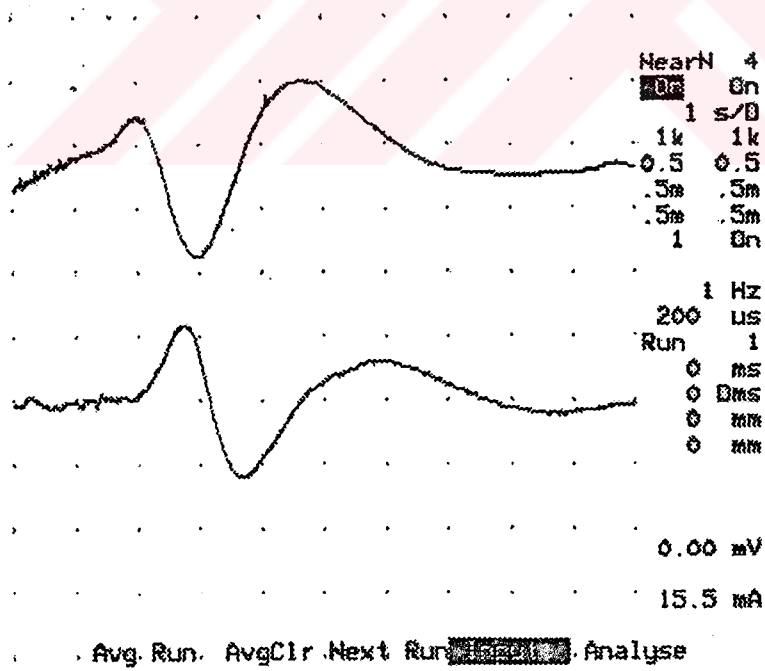
Tablo 10. Olguların ve kontrollerin SDC sonuçları

	Hasta (n=16)	Kontrol (n=39)	P
Yaş	31,3±9,3 (14-43)	35,4±8,3 (13-50)	0,08
SDC el latansı (msn)	1369,4± 519 (680-2480)	1691,5±783,2 (1080-4280)	0,2
SDC el amplitüdü (µV)	838± 603 (248-1990)	1834,9±1212 (284-6225)	0,04
SDC ayak latansı (msn)	1993,8± 374,4 (1190-2640)	2257,5±763,7 (1560-4800)	0,2
SDC ayak amplitüdü (µV)	631,8± 406,2 (509-1400)	805,7±408,5 (136-1840)	0,1

Şekil 5. MyD'li bir olgunun derin soluma sırasındaki kalp hızı değişimi kaydı



Şekil 6. MyD'li bir olgunun SDC örneği



TARTIŞMA

MyD otozomal dominant kalıtımla geçen, antisipasyon özelliği iyi bilinen multisistemik bir hastalıktır. Tutulan sistemler ve sistemlerin etkilenme dereceleri aileden aileye ve olgudan olguya farklılıklar göstermektedir. Hastalıktan sorumlu tutulan 19. kromozomun uzun kolunda yerleşmiş miyotonik distrofi kinaz genidir. Bu gende yerleşmiş CTG trinükleotid dizinindeki tekrarlar sıklığının semptomların ortaya çıkışı, şiddeti ve organ tutulumunu belirlediği bildirilmektedir (39). Ancak MyD’li bazı olgularda CTG trinükleotid dizini tekrar sayısı normal sınırlarda bulunmakta (76), bazen de tipik MyD bulguları olmasına karşın genetik bozukluk farklı bir kromozomda olabilmektedir (20). Bu bulgular hastalığın genetik zemini konusunda netlik olmadığını ortaya koymakla birlikte hastalığın 19. kromozomda olduğu olgularda kas ve kas dışı semptomların çoğunun şiddetinin CTG tekrar sayısı ile arttığı (21) ve semptomların ortaya çıktığı sistemlere ait dokularda CTG tekrar sıklığının sağlam dokulara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.

Bizim genetik çalışma yapabildiğimiz üç olgunun ikisinde (dizabilite derecesi 1) CTG tekrar sayısı normal sınırlarda, birinde (dizabilite derecesi 3) 200’n üstünde bulunmuştur. Bu bulgu CTG tekrar sayısı ile semptomların şiddetinin ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir. Diğer iki olguda CTG tekrar sayısının normal bulunması, çalışmanın tutulan sistemlerden alınan dokularda değil periferik kandan elde edilen lökositlerde yapılmış olmasına bağlanmıştır.

Bazen olgular ilk olarak kas dışı semptomlarla hekime başvurmaktadırlar (53,77). Kas dışı semptomlar arasında en sık görülenler %90’ı aşan oranlarda bildirilen katarakt ve kardiyak aritmidir (77). MyD’li olgularda hiperhidrozis, ürogenital disfonksiyon, ortostatik hipotansiyon gibi otonomik semptomlar da sıklıkla bildirilmesine karşın otonomik sistem bu olgularda çok fazla incelenmemiştir (6).

MyD’li olgulardaki otonomik semptomların patofizyolojisi ile ilgili değişik yorumlar yapılmakta, bu semptomların otonomik sinir sisteminin santral veya periferik bölümlerindeki tutuluma mı yoksa düz kas tutulumuna mı bağlı olduğu hala tartışılmaktadır.

MyD'de mental retardasyonun normal popülasyona göre daha sık olması, kaçınan kişilik yapısının sık görülmesi santral sinir sisteminin etkilendiğini düşündürmektedir (29,41). Santral sinir sistemi tutulumuna yönelik yapılan çalışmalarda bilişsel disfonksiyonu olan olgularda frontal lobda atrofi ve sulkuslarda düzleşme olduğu gösterilmiştir (78). Ayrıca MyD'li olgularda talamusta (32) ve kaudat nukleusta (33) intrasitoplazmik inklüzyon cisimciklerinin olduğu bildirilmiştir. Ono ve arkadaşları 8 MyD'lide yaptıkları nekropsi çalışmasında dorsal santral meduller nukleus, ventral santral meduller nukleus ve subtrigeminal meduller nukleusta katekolaminerjik nöronlarda azalma olduğunu gösterdiler. Bu nükleuslar solunumun otonomik kontrolü ile ilgili yapılar olup, hipoventilasyonu olan MyD'li olgularda katekolaminerjik nöronlarda azalmanın daha belirgin olduğu bulunmuştur (35,79). Bu bulgunun otonomik semptomlarla ve otonomik disfonksiyonla ilişkisi bilinmemektedir.

MyD'de gastrointestinal sistem, göz ve üriner sistem düz kaslarında etkilenme olduğu bilinmektedir (15,80). Bu nedenle pupil cevaplarında yavaşlama, epizodik diyare, konstipasyon, sfinkter kontrol kusuru ve erektil disfonksiyon gibi otonomik semptomların düz kas tutulumunun sonucu olabileceğini savunan görüşler de mevcuttur.

Speide 2 MyD'li olguda pupil fonksiyonlarını değerlendirmiştir (7). Bu olgularda karanlıkta, oda ışığı, direkt ışık ve akomodasyonla pupil çapında oluşan değişiklikleri kaydetmiş, daha sonra topikal kokain ve hidroksi amfetaminle pupil yanıtlarında ortaya çıkan değişiklikleri araştırmıştır. Presinaptik nörondan salınan noradrenalinin geri alınımını azaltıcı etki yapan kokain ile pupil cevabında değişiklik olmadığı belirtilmiş ve bu bulgu yeterli noradrenalin salınmamasına veya pupil kasının salınan noradrenaline duyarsız olmasına bağlanmıştır. Oysa topikal hidroksi amfetamin uygulaması ile üçüncü nörondan noradrenalin salınımı olmuş ve dilatasyon ortaya çıkmıştır. Bu bulgu üçüncü nöronun bulunduğunu, intakt olduğunu, dilatör kasın bulunduğunu ve noradrenaline duyarlı olduğunu gösterir. Bu bulguları birlikte değerlendiren Speide incelenen MyD'li olgularda iriste pregangliyonik sempatik tonusta azalma olduğu sonucuna varmıştır. Buna karşın Bayramlar ve arkadaşları bizim de

incelediğimiz aileden 10 MyD'li olguda topikal kokain uygulayarak pupil fonksiyonlarını inceledikleri çalışmada farklı sonuca ulaştıklarını belirtmektedir. Kontrolle göre daha küçük pupil çapları olan MyD'li olgularda kokain sonrası pupil dilatasyonunun kontrollerden farklı olmadığını belirten yazarlar, bu bulguyu düz kas tutulumuna bağlamaktadır (81).

Coluccia ve arkadaşları 20 MyD'li erkek olguda yaptıkları incelemede impotansın hastalık süresi ve derecesiyle ilişkili olduğunu, ereksiyon karakteristikleri de dikkate alındığında perineal ve/veya korpora kaverosa düz kaslarında tutulum sonucu ortaya çıktığını söylemektedirler (82). Anal inkontinansı olan MyD'li 2 kardeşte yapılan sfinkter EMG' si ve biyopsi çalışmaları da fonksiyon bozukluğunun yine kas tutulumuna bağlı olduğunu göstermiştir (83).

MyD'de mitral kapak prolapsusu, dilate kardiyomiyopati, ritm bozuklukları sık bildirilmekte bunların etiopatolojisi ile ilgili farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmektedir. Machida ve arkadaşları EKG'de 1. derece atrioventriküler bloğu olan asemptomatik bir MyD'li hastaya noradrenalin analogu (Iodine-123 MIGB) infüzyonu sonrası yaptıkları kardiyak SPECT incelemesinde geç görüntülerde inferoposterior ve sol ventrikül lateral duvarının bir kısmında bağlanmanın daha az olduğunu gösterdiler ve bunu kardiyak sempatik denervasyon lehine yorumladılar (84). Bu bulgu atriyal ve ventriküler aritmilerden miyokard distrofisi (85,86) ve kardiyak ileti sisteminde fibrozis, yağ infiltrasyonu ve atrofi sorumlu tutulsa da (87) kardiyak disfonksiyonda sempatik denervasyonun da etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Aminoff ve arkadaşları (6) ise 7'sinde otonomik semptomlar olan 8 MyD'li olguda yaptıkları çalışmada periferik kardiyovasküler fonksiyonu değerlendiren testlerin hepsini normal buldular. Ancak bu hastalarda santral otonomik tutulumu dışlayamadıklarını ve otonomik sinir sisteminin normal olduğunun söylenemeyeceğini vurguladılar.

den Heijer ve arkadaşları 6'sında otonomik semptomlar olan 10 MyD'li olguda otonomik fonksiyonları değerlendirmek amacıyla sinir ileti çalışmaları, SDC, pupil testleri, kalp hızı değişkenliği ile ilgili testleri, ayağa kalkma ve zorlu el sıkmaya (sustained handgrip) kan basıncı

değişimini inceleyen testleri uyguladılar (12). Bu, bizim ulaşabildiğimiz literatürde MyD'de otonomik fonksiyonları değerlendiren en kapsamlı ve olgu sayısı en fazla olan çalışmaydı. Bizim çalışmamızda otonomik sinir sisteminin periferik bölümünün fonksiyonlarını değerlendiren testlerden ayağa kalkmaya kan basıncı değişkenliği, kalp hızı değişkenliği (istirahatte, derin soluma sırasında, Valsalva manevrası sırasında ve ayağa kalkmayla) ve SDC testleri yapıldı.

den Heijer ve arkadaşları istirahatte ve derin solumada kalp hızı değişkenliği, ayağa kalkmayla kan basıncı değişimi ve pupil testleri ortalamalarını normal, 30:15 ve Valsalva oranlarını patolojik bulduklarını belirtmektedirler. Bizim çalışmamızda kan basıncı değişkenliği ve kalp hızı değişkenliği ile ilgili testlerin hepsinde sonuçların ortalamaları kontrollere göre farklı bulunmadı. Ancak Valsalva oranı 7 olguda, 30:15 oranı 1 olguda, E:I oranı 2 olguda, D/R oranı 6 olguda patolojik bulundu.

30:15 ve Valsalva oranlarının değerlendirdiği reflekslerin afferentleri propriyoseptif kas liflerinden kaynaklanmaktadır. den Heijer ve arkadaşları sonuçlarını patolojik buldukları bu testlerle aynı afferent ve efferent yolları paylaşan ayağa kalkmayla kan basıncı değişimi test sonuçlarını normal buldular ve bu testlerin propriyoseptif kas liflerindeki tutulum nedeniyle patolojik sonuçlar vermiş olabileceği kanısına vardılar. Bizim çalışmamızda 30:15 ve Valsalva oranlarının her ikisinin de patolojik olduğu olguya rastlanmadı, en az birinin patolojik olduğu toplam 9 olgu vardı. 30:15 oranının patolojik olduğu olguda ayağa kalkmaya kan basıncı değişimi normal iken Valsalva oranının patolojik olduğu 2 olguda (2.aile II-3 ve 1 aile III-13) ortostatik hipotansiyon bulundu. Bu olgulardan birinin dizabilite derecesi 3, diğerinin 1 idi. Dizabilite derecesi 3 olan olgu ayakta uzun süre duramadığı için 30:15 oranı hesaplanamadı. Bu olguda E:I ve D/R oranlarının da patolojik olması dikkat çekiciydi. SDC'nın kaydedilebildiği bu olguda eğer 30:15 oranı da patolojik bulunsaydı bu olguda parasempatik sistemde tutulum olduğu sonucuna varılabilirdi.

Bizim çalışmamızda 7 olguda D/R ve E:I oranlarından en az biri patolojikti. 2 olguda (2.

SONUÇ:

1. Bizim incelediğimiz ailede MyD 19. kromozomdaki patolojiye bağlıdır, hastalığın şiddeti CTG tekrar sayısı ile ilişkilidir.
2. MyD' de otonomik semptomlar normal popülasyona göre daha sık görülmektedir. Bu semptomların şiddeti dizabilite derecesi ve hastalıklı yaşam süresi ile korelasyon göstermektedir. Bu bulgu semptomların, çizgili kası olduğu kadar düz kası da etkileyen bir sürecin sonucu olarak ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmektedir.
3. Hastalarda periferik sempatik ve parasempatik fonksiyonu değerlendiren testlerde bireysel anormallikler saptansa da SDC el amplitüdü dışındaki tüm testlerin ortalama değerleri kontrollere göre farksız bulunmuştur.
4. Otonomik testlerdeki bozukluklarla otonomik semptomlar arasında korelasyon gözlenmemiştir.
5. SDC el amplitüdü ortalama değeri kontrollerin ortalamasına göre düşük bulunmuş, bir olguda elde SDC kaydedilememiştir. Bu bulgu periferik sempatik yolaklarda tutulum lehine yorumlanmıştır.

ÖZET

MyD çizgili kas dışında kalp, göz, endokrin sistemi de tutan, otozomal dominant kalıtımla geçen bir hastalıktır. Hastalığın sık görülen formunda genetik anormallik 19. kromozumun 13.3' loküsünde ekspansiyona neden olan CTG trinükleotid sayısındaki artıştır. Bu hastalarda hiperhidrozis, impotans, inkontinans, gastrointestinal ve kardiyak semptomların sık görülmesi otonomik sinir sisteminin de etkilenmiş olabileceğini düşündürmektedir. MyD'de otonomik fonksiyonları değerlendiren çalışmalar çok az sayıdadır. Bazı çalışmalar otonomik semptomların santral ve/veya periferik otonomik yollardaki bozukluğa bağlı olduğu sonucuna varırken, bazıları çizgili kası olduğu kadar düz kası da etkileyen bir sürecin sonucu olduğu görüşünü benimsemektedir. Bu çalışma Malatya -Yazihan bölgesinde yaşayan MyD'li bir aileye mensup 17 olgudaki otonomik semptomları, bu semptomların hastalık şiddeti, hastalıklı yaşam süresi ve otonomik testlerle korelasyonunu araştırmak için yapıldı. Çalışmaya alınan olguların yaşları 14 ile 43 arasında değişiyordu. Hastaların yaş ortalaması $30,9 \pm 9,2$, semptomların ortalama başlama yaşı $24,9 \pm 9,3$, ortalama semptomlu yaşam süresi $6,1 \pm 4,6$ yıldır. Onbir olguda terleme bozukluğu, kardiyovasküler, gastrointestinal veya ürogenital otonomik semptomlarda en az biri vardı. Tüm olgulara postür değişikliğine kan basıncı cevabı, postür değişikliğine kalp hızı cevabı, derin nefes almayla kalp hızı değişimi, Valsalva manevrası ve SDC testleri uygulandı. Bu testlerde bireysel anormallikler olmakla birlikte hastaların sonuçlarının ortalamaları (SDC el amplitüdü dışında) kontrollere göre farklı değildi. Hastalarda SDC el amplitüd değerleri ortalaması kontrollerden düşük bulundu ($p= 0,04$), bir olguda elde SDC kaydedilemedi. Bu bulgu periferik sempatik tutulum lehine değerlendirildi. Otonomik semptomlar hastalığın şiddeti ve hastalıklı yaşam süresi ile korelasyon gösteriyordu. Otonomik testlerle otonomik semptomlar arasında korelasyon saptanmadı.

KAYNAKLAR

- 1) Adams RD, Victor M. The Muscular Dystrophies. In: Adams RD Victor M, Ropper A editor. Principles of Neurology. USA: Mc Graw-Hill Companies, 1997: 1423.
- 2) Bannister SR. Brain and Bannister's Clinical Neurology. 7th ed. Oxford: Oxford University Press, 1992: 468-469.
- 3) Brooke MH, Cwik WE. Disorders of skeletal muscle. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. Neurology in Clinical Practice. Boston: Butterworth-Heinemann, 1996: 2020-2022.
- 4) Gharehbaghi-Schnell EB, Finsterer J, Korschineck I, Mamoli B, Binder BR. Genotype-phenotype correlation in myotonic dystrophy. Clin Genet 1998; 53(1):20-26.
- 5) Rowland RP. Progressive muscular dystrophies. In: Rowland RP, editor. Merritt's textbook of neurology. Philadelphia: Williams and Wilkins, 1995: 775-777.
- 6) Aminoff MJ, Beckley DJ. Autonomic function in myotonic dystrophy. Arch Neurol 1985; 42:16.
- 7) Speide R. Decreased sympathetic stimulation to the pupils in two patients with myotonic dystrophy. Ann Ophthal 1984;685-687.
- 8) Harvey JC, Sherbourne DH, Seigel CI. Smooth muscle involvement in myotonic dystrophy. Am J Med 1965; 39:81-90.
- 9) Mathias CJ. Disorders of autonomic system. In: Bradley WG, editor. Neurology in clinical practice. Boston: Butterworth-Heinemann, 1996: 1953-1981.
- 10) Shahani BT, Halperin JJ. Sympathetic skin response: a method of assessing unmyelinated axon dysfunction in peripheral neuropathies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1984; 37:536-542.
- 11) Shahani BT, Day TJ. R-R interval variation and sympathetic skin response in assessment of autonomic function in peripheral neuropathy. Arch Neurol 1990; 47:659-664.
- 12) den Heijer JC, van Dijk JG, Bollen WL, Bos JE, Wintzen AR. Assessment of autonomic function in myotonic dystrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54(6):531-534.
- 13) O'brein T, Harper PS, Newcombe RG. Blood pressure in myotonic dystrophy. Clin Genet 1983; 23:422-426.
- 14) Bird TD, Pfeifer M, Reenan A. Autonomic nervous system function in genetic neuromuscular disorders. Arch Neurol 1984; 41:43-46.
- 15) Harper PS. Myotonic dystrophy. 2nd edition London: W.B.Saunders, 1989:569-587.
- 16) Necdet V. Nöroloji ve Genetik. Çanakkale: Ediz Yayıncılık, 1996; 140-142
- 17) Ranum LP, Rasmussen PF, Benzow KA, Koob MD, Day JW. Genetic mapping of a second myotonic dystrophy locus. Nat Genet 1998; 19(2):196-198.

- 18) Harley HG, Walsh KV, Rundle S, Brook JD, Sarfarazi M, Koch MC, Floyd JL, Harper PS, Shaw DJ. Localisation of the myotonic dystrophy locus to 19q13.2-19q13.3 and its relationship to twelve polymorphic loci on 19q. *Hum Genet* 1991; 87(1):73-80.
- 19) Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, Hunter K, Stanton VP, Thirion JP, Hudson T. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell* 1992; 68(4):799-808.
- 20) Harley HG, Brook JD, Rundle SA, Crow S, Reardon W, Buckler AJ, Harper PS, Housman DE, Shaw DJ. Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. *Nature* 1992; 355(6360):545-546.
- 21) Simmons Z, Thornton CA, Seltzer WK, Richards CS. Relative stability of a minimal CTG repeat expansion in a large kindred with myotonic dystrophy. *Neurology* 1998; 50(5):1501-1504.
- 22) Ashizawa T. Myotonic dystrophy as a brain disorder. *Arch Neurol* 1998; 55(3):291-293.
- 23) Martinello F, Piazza A, Pastorello E, Angelini C, Trevisan CP. Clinical and neuroimaging study of central nervous system in congenital myotonic dystrophy. *J Neurol* 1999; 246(3):186-192.
- 24) Ertekin C. Nörolojide fizyopatoloji ve tedavi. İzmir: Bilgehan Matbaası, 1987; 403-404
- 25) Saito Y, Sao K, Kawai M. Cataracts as only clinical manifestation of myotonic dystrophy- a new example of somatic instability in myotonin protein kinase gene. *Rinsho Shinkeigaku* 1997; 37(8):714-716.
- 26) Amorosi B, Giustini S, Rossi A, Giacanelli M, Calvieri S. Myotonic dystrophy (Steinert disease): a morphologic and biochemical hair study. *Int J Dermatol* 1999; 38(6):434-438.
- 27) Phillips MF, Harper PS. Cardiac disease in myotonic dystrophy. *Cardiovasc Res* 1997; 33(1):13-22.
- 28) Ronnblom A, Forsberg H, Danielsson A. Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(7):654-657.
- 29) Bird TD, Follett C, Griep E. Cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46(11):971-980.
- 30) Rubinsztein JS, Rubinsztein DC, McKenna PJ, Goodburn S, Holland AJ. Mild myotonic dystrophy is associated with memory impairment in the context of normal general intelligence. *J Med Genet* 1997; 34(3):229-233.
- 31) Rubinsztein JS, Rubinsztein DC, Goodburn S, Holland AJ. Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(4):510-515.
- 32) Culebras A, Feldman RG, Merk FB. Cytoplasmic inclusion bodies within neurons of the thalamus in myotonic dystrophy. A light and electron microscope study. *J Neurol Sci* 1973; 19(3):319-329.

- 33) Oyanagi K, Ogawa H, Nakajima T. Rod-like intracytoplasmic inclusions in large neurons of the caudate nucleus: frequent appearance in myotonic dystrophy. *Clin Neuropathol* 1994; 13(3):134-138.
- 34) Vermersch P, Sergeant N, Ruchoux MM, Hofmann-Radvanyi H, Wattez A, Petit H, Dwailly P, Delacourte A. Specific tau variants in the brains of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1996; 47(3):711-717.
- 35) Ono S, Takahashi K, Jinnai K, Kanda F, Fukuoka Y, Kurisaki H, Mitake S, Inagaki T, Yamano T, Shimizu N, Nagao K. Loss of catecholaminergic neurons in the medullary reticular formation in myotonic dystrophy. *Neurology* 1998; 51(4):1121-1124.
- 36) Yoshimura N. Alzheimer's neurofibrillary changes in the olfactory bulb in myotonic dystrophy. *Clin Neuropathol* 1990; 9(5):240-243.
- 37) Steyaert J, Umans S, Willekens D, Legius E, Pijkels E, Die-Smulders C, Van den BH, Fryns JP. A study of the cognitive and psychological profile in 16 children with congenital or juvenile myotonic dystrophy. *Clin Genet* 1997; 52(3):135-141.
- 38) Van Spaendonck KP, Ter Bruggen JP, Weyn Banningh EW, Maassen BA, Van de Biezenbos JB, Gabreels FJ. Cognitive function in early adult and adult onset myotonic dystrophy. *Acta Neurol Scand* 1995; 91(6):456-461.
- 39) Perini GI, Menegazzo E, Ermani M, Zara M, Gemma A, Ferruzza E, Gennarelli M, Angelini C. Cognitive impairment and (CTG)_n expansion in myotonic dystrophy patients. *Biol Psychiatry* 1999; 46(3):425-431.
- 40) Wilson BA, Balleny H, Patterson K, Hodges JR. Myotonic dystrophy and progressive cognitive decline: a common condition or two separate problems? *Cortex* 1999; 35(1):113-121.
- 41) Delaporte C. Personality patterns in patients with myotonic dystrophy. *Arch Neurol* 1998; 55(5):635-640.
- 42) Bungener C, Jouvent R, Delaporte C. Psychopathological and emotional deficits in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(3):353-356.
- 43) De Freitas GR, De Freitas MR, Nascimeto OJ. Sural nerve biopsy in myotonic muscular dystrophy. *Arq Neuropsiquitr* 1996; 54(1):19-24.
- 44) Brunner HG, Smeets HJ, Nillesen W, van Oost BA, van den Biezenbos JB, Joosten EM, Pinckers AJ, Hamel BC, Theeuwes AG, Wieringa B. Myotonic dystrophy. Predictive value of normal results on clinical examination. *Brain* 1991; 114 (Pt 5):2303-2311.
- 45) Cros D, Harnden P, Pouget J. Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy: A nerve biopsy study. *Ann Neurol* 1988; 23:70.
- 46) Ertekin C. İgne Elektromiyografisi. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1998; 1-104
- 47) Kimura J. Myopathies. In: Kimura J, editor. *Electrodiagnosis in disease of nerve and muscle*. Philadelphia: F.A.Davis, 1983: 527-548.
- 48) Oh SJ. General concepts of electrodiagnostic Studies in neuromuscular disease. In: Oh SJ,

editor. *Clinical Electromyography*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993: 21.

- 49) Fierro B, Daniele O, Aloisio A, Buffa D, La B, V, Oliveri M, Manfre L, Brighina F. Neurophysiological and radiological findings in myotonic dystrophy patients. *Eur J Neurol* 1998; 5(1):89-94.
- 50) Miaux Y, Chiras J, Eymard B, Lauriot-Prevost MC, Radvanyi H, Martin-Duverneuil N, Delaporte C. Cranial MRI findings in myotonic dystrophy. *Neuroradiology* 1997; 39(3):166-170.
- 51) Ogata A, Terae S, Fujita M, Tashiro K. Anterior temporal white matter lesions in myotonic dystrophy with intellectual impairment: an MRI and neuropathological study. *Neuroradiology* 1998; 40(7):411-415.
- 52) Bachmann G, Damian MS, Koch M, Schilling G, Fach B, Stoppler S. The clinical and genetic correlates of MRI findings in myotonic dystrophy. *Neuroradiology* 1996; 38(7):629-635.
- 53) Pryse-Phillips W, Johnson GJ, Larsen B. Incomplete manifestations of myotonic dystrophy in a large kinship in a Labrador. *Ann Neurol* 1982; 11:582-591.
- 54) Guyton AC. *Textbook of Medical Pysiology*, Türkçe 1. baskı. 7 ed. İstanbul: Merk yayıncılık, 1987:987-1004
- 55) Bennaroch EE, Low PA. Cardiovascular and other reflexes. In: Daube JR, editor. *Clinical neurophysiology*. Philadelphia: F.A Davis Company, 1996: 403-412.
- 56) Ewing D.J. The natural history of autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980; 49:95-108.
- 57) Rathmann W. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1993; 10:820-824.
- 58) Sampson MJ. Progression of dibetic autonomic neuropthy over a decade in insulin dependent diabetics. *Q J Med* 1990; 75:635-646.
- 59) Mc Leod JG. Evluation of autonomic nervous system. In: Aminoff MJ, editor. *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. New York: Churchill Livinstone, 1992: 421-432.
- 60) Phillip AL, Pfeifer MA. Standardization of autonomic function. In: Low PA, editor. *Clinical Autonomic Disorders*. Phildelphia: Lipincott-Raven, 1997: 287-295.
- 61) Pfeifer MA. Quantitive evaluation of cardiac parsymphathetic activity in normal and diabetic man. *Diabetes* 1982; 31:339-345.
- 62) Ewing DJ. The value of autonomic crdiovsular function tests:10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8:891-898.
- 63) Freeman R. Noninvasive evaluation of heart rate varaibility. The time domain. In: Low PA, editor. *Clinical Autonomic Disorders*. Philadelphia: Lipincott-Raven, 1997: 297-307.
- 64) Elie B, Guiheneuc P. Symphathetic skin response: normal results in different experimental conditions. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1990; 76:258-267.
- 65) Ertekin C, Çolakoglu Z. Nörourolojide nörofizyolojik tanı yöntemleri. İzmir: Ege

Üniversitesi Basımevi, 1994; 57-63.

- 66) Hon EH, Lee ST. Electronic evaluation of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 87:814-826.
- 67) Wheeler T, Watkins PJ. Cardiac denervation in diabetes. *BMJ* 1973; 4:484-486.
- 68) Ewing DJ. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: comparison of measures R-R interval variation. *Diabetologia* 1981; 21(18):24.
- 69) Wieling W, van Lieshout JJ. The assesment of cardiovascular reflex activity: standardization is needed. *Diabetologia* 1990; 33:182-183.
- 70) O'brein IA. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J* 2000; 55:348-354.
- 71) Schondorf R. Skin Potentials: Normal and abnormal. In: Low.P.A., editor. *Clinical Autonomic Disorders*. Philadelphia: Lipincott-Raven, 1997: 221-231.
- 72) Oh SJ. Uncommon nerve conduction studies: tecniques and normal values. In: Oh SJ, editor. *Clinical Electromyography*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993: 267-272.
- 73) Drory VE, Korczyn AD. Symphathetic skin response: age affect. *Neurology* 1993; 43:1818-1820.
- 74) Yokota T. Symphathetic skin response in patients with multiple sclerosis compared with patients with spinal cord transection and normal controls. *Brain* 1991; 114:1381-1398.
- 75) Özcan C, Bölük A, Bereketoğlu MA, Saraç K, Özen M, Bayramlar H, Çıgılı A. Myotonik distrofi: Malatya/Yazihan bölgesinde bir soyun incelenmesi. *Türkiye Tıp Dergisi* 1996; 3(3):1-8.
- 76) Thornton CA, Griggs RC, Moxley RT, III. Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion *Ann Neurol* 1994; 35(3):269-272.
- 77) McLay JS, Norris A, Kerr F. Could it be myotonic dystrophy? Myotonic dystrophy presenting with atrial flutter. *Scott Med J* 1992; 37(5):149-150.
- 78) Rosman NP, Kakulas BA. Mental deficiency associated with myotonic dystrophy: a neuropathological study. *Brain* 1966; 89:769-787.
- 79) Ono S, Takahashi K, Jinnai K, Kanda F, Fukuoka Y, Kurisaki H, Mitake S, Inagaki T, Yamano T, Nagao K. Loss of serotonin-containing neurons in the raphe of patients with myotonic dystrophy: a quantitative immunohistochemical study and relation to hypersomnia. *Neurology* 1998; 50(2):535-538.
- 80) Harper PS. The Myotonic disorders. In: Harper PS, editor. *Disorders of voluntary muscles*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1988: 569-587.
- 81) Bayramlar H, Hepşen IF, Özcan C, Bölük A, Er H, Evereklioğlu C. Cocain test in myotonic dystrophy. *Acta Ophthalmologica Scand* 1996; 74(1):96-97.
- 82) Coluccia UGC, Santarossa C, Menegazzo E, Angelini C, Bonanni G., Mastrogiacomo I. Nocturnal penile tumescence in myotonic dystrophy (Steinert's Disease). *Int J Androl*

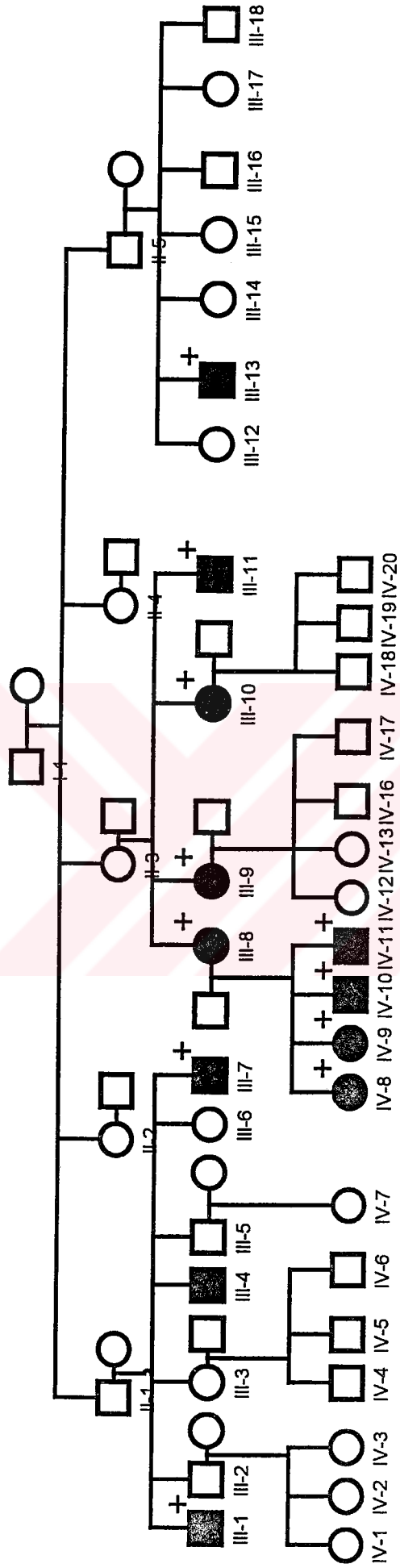
1996; 19 Supp:44.

- 83) Abercrombie JF, Rogers J, Swash M. Faecal incontinence in myotonic dystrophy J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64(1):128-130.
- 84) Machida K, Honda N, Mamiya T, Takahashi T, Kamano T, Kashimada A, Inoue Y, Kinoshita M. Abnormal sympathetic innervation of the heart in a patient with myotonic dystrophy detected with I-123 MIBG cardiac SPECT. Clin Nucl Med 1994; 19(11):968-972.
- 85) Hiromasa S, Ikeda T, Kubota K. A family with myotonic dystrophy associated with diffuse cardiac conduction disturbances demonstrated by His bundle electrocardiography. Am Heart J 1986; 111:85.
- 86) Olofsson B, Forsberg H, Andersson S. Electrocardiographic findings in myotonic dystrophy. Br Heart J 1988;(59):47.
- 87) Nguyen HH, Wolfe JT, III, Holmes DR, Jr., Edwards WD. Pathology of the cardiac conduction system in myotonic dystrophy: a study of 12 cases. J Am Coll Cardiol 1988; 11(3):662-671.

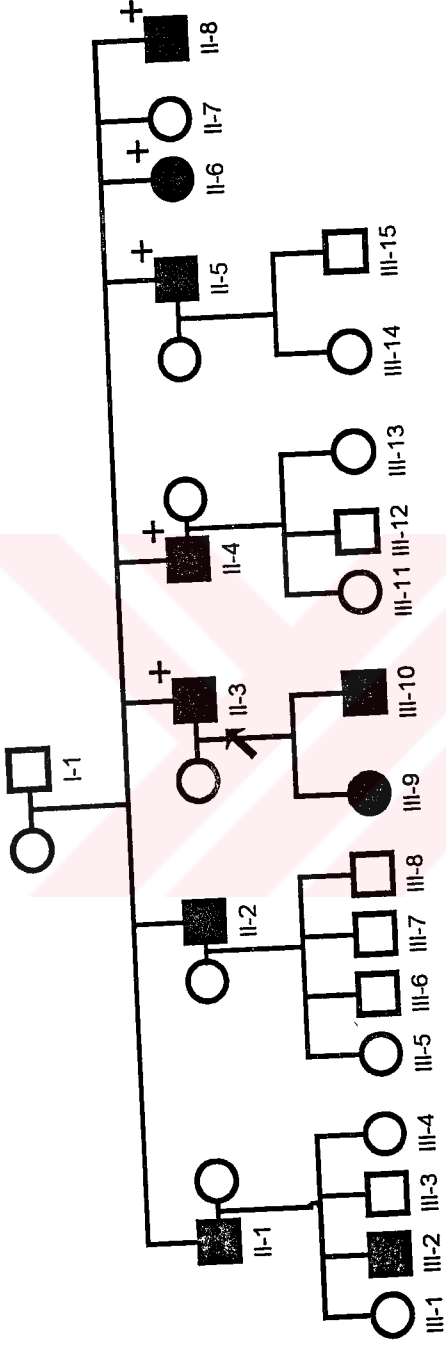




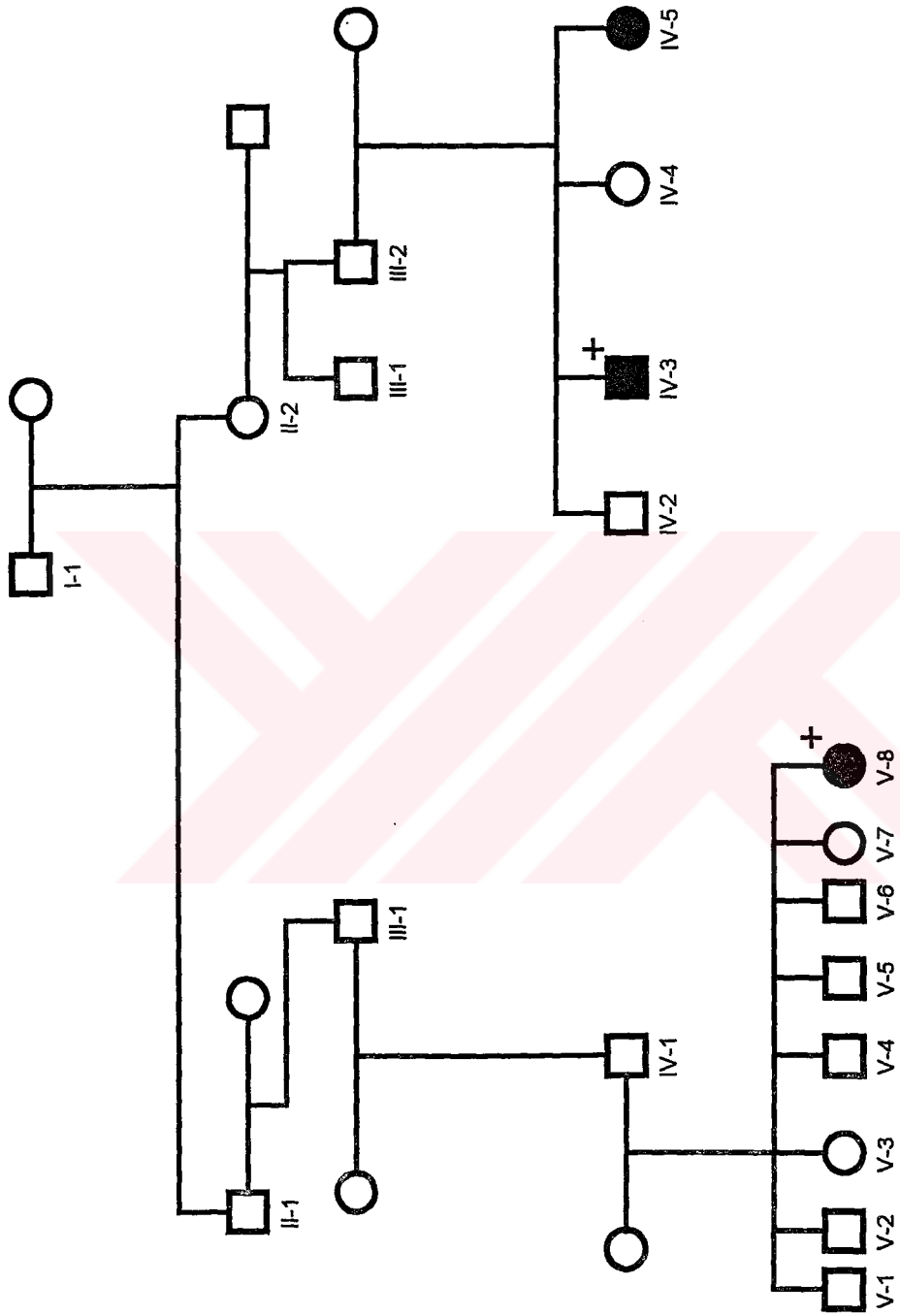
EKLER



1. AILE



2. AİLE



3. AILE