

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**MİYOTONİK SENDROMLARDA GEÇİCİ ZAAF VE
DEKREMENT**

ZELİHA MATUR

**DANIŞMAN
PROF. DR. FEZA DEYMEER**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
ELEKTRO NÖRO FİZYOLOJİ PROGRAMI**

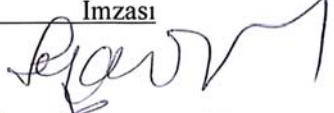
İSTANBUL-2010

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sinirbilim Anabilim Dalı Elektro-Nöro-Fizyoloji Programında Zeliha Matur tarafından hazırlanan Miyotonik Sendromlarda Geçici Zaaf ve Dekremet başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

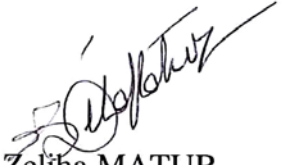
17 / 09 / 2010

Tez Sınav Jürisi

<u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>	<u>İmzası</u>
1.Prof. Dr. Feza DEYMEER Danışman İst. Tıp Fak.Nöroloji Anabilim Dalı	
2.Prof. Dr. Ali Emre ÖGE İst. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı	
3.Prof. Dr. Jale YAZICI İst. Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı	
4.Prof. Dr. Feray KARAALİ SAVRUN Cerr.Tıp Fak. Nöroloji Anabilim Dalı	
5.Prof. Dr. Arif DÖNMEZ İst. Tıp Fak. Tıbbi Ekoloji ve Hidrok. A.B.D	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.


Zeliha MATUR

İTHAF

Sevgili aileme ithaf ediyorum

TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans Eğitimim sırasındaki değerli emekleri için başta program koordinatörümüz Prof Dr Ali Emre Öge ve Doç Dr Candan Gürses olmak üzere tüm hocalarıma, tanımaktan ve birlikte çalışmaktan çok büyük mutluluk duyduğum sevgili arkadaşlarıma;

Asistanlık eğitimimin başlangıcından bugüne kadar, elektronörofizyoloji konusunda bilgi ve becerilerimin gelişmesindeki büyük katkıları için değerli hocalarım Prof Dr Jale Yazıcı, Prof Dr Ayşen Gökyiğit, Prof Dr Feza Deymeer, Prof Dr Ali Emre Öge, Doç Dr Candan Gürses, Prof Dr Betül Baykan, Doç Dr Nerses Bebek ve Prof Dr Mehmet Barış Baslo'ya

Tez hastalarının incelemeleri sırasında yardımları için sevgili teknisyenimiz Volkan Kaya'ya, tezimin hazırlanması ve yazılması sırasındaki destek ve katkıları için değerli tez danışmanım Prof Dr Feza Deymeer'e, çalışmaya katılan sevgili hastalarımıza ve maddi destekleri için İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 1919.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİ
ÖZET	Xİİ
ABSTRACT.....	Xİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanımlar	3
2.2. Miyotonik Sendromlar	5
2.2.1. Non-distrofik Miyotoniler ve Hiperkalemik Periyodik Paralizi	5
2.2.1.1. Miyotonia Konjenita	5
2.2.1.2. Paramiyotonia Konjenita.....	10
2.2.1.3. Sodyum Kanalı Miyotonileri.....	10
2.2.1.4. Hiperkalemik Periyodik Paralizi	11
2.2.2. Miyotonik Distrofiler	12
2.2.2.1. Miyotonik Distrofi 1 (DM1)	12
2.2.2.2. Miyotonik Distrofi 2 (DM2, PROMM)	14
2.3. Miyotoninin Fizyopatolojisi.....	14
2.4. Miyotonik Sendromlarda Elektrodiagnostik Testler.....	17
2.4.1. Ardışık Sinir Uyarımı.....	17
2.4.2. Egzersiz Testleri.....	19
2.4.3. Soğutma Testi	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Hasta Seçimi	21
3.2. Genetik Yöntem	21

3.3. Klinik Değerlendirme	22
3.4. Elektrofizyolojik Yöntem	22
3.5. İstatistiksel Yöntem	23
4. BULGULAR.....	24
4.1. Non-distrofik Miyotonili Hastaların Genel Klinik Özellikleri ve Genetik Sonuçları	24
4.1.1. rMC Hastaları.....	26
4.1.2. dMC Hastaları	31
4.1.3. PC Hastaları	34
4.2. Tanılara Göre ASU ve KET’te Bulunan Dekrement Oranları.....	34
4.2.1. rMC’de ASU ve KET’te Bulunan Dekrement Oranları.....	37
4.2.2. dMC’de ASU ve KET’te Bulunan Dekrement Oranları	39
4.2.3. PC’de ASU ve KET’te Bulunan Dekrement Oranları	40
4.2.4. İncelemesi Tekrarlanan Hastalarda Dekrement Oranlarının Karşılaştırması....	42
4.3. ASU ve KET Oranlarının Birbiriyle Karşılaştırılması ve Sendromları Ayırmadaki Rollerini	45
4.4. Mutasyon tipleriyle dekrement paternlerinin karşılaştırılması	46
4.5. ASU ve KET’te Bulunan Dekrement Oranlarının GZ ve Miyotoni ile İlişkisi	47
4.6. HiperKPP’li Hastanın Elektrofizyolojik Bulguları.....	51
4.7. DM1 Hastalarının Genel Klinik Özellikleri ve Dekrement Paternleriyle İlgili Bulgular.....	51
5. TARTIŞMA	52
KAYNAKLAR	55
FORMLAR	62
ETİK KURUL KARARI	67
ÖZGEÇMİŞ	68

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1. Miyotonilerin genetik sınıflaması	7
Tablo 2-2. Miyotonia konjenitaya neden olan CLCN1 geni mutasyonları.....	9
Tablo 2-3. Miyotonik sendromlara neden olan kas sodyum kanalı SCN4A geni mutasyonları.....	9
Tablo 4-1. Hastaların tanılarına göre cins ve yaş dağılımı	25
Tablo 4-2. Genetik inceleme sonuçları	25
Tablo 4-3. Tanılara göre miyotoni ve geçici zaaf bulguları	25
Tablo 4-4. rMC’li hastalarımızda saptanan mutasyonlar.....	27
Tablo 4-5. Mutasyonu saptanan rMC’li hastaların klinik özellikleri.....	28
Tablo 4-6. Mutasyonu saptanamayan rMC’li hastaların klinik özellikleri	30
Tablo 4-7. dMC’li hastalarda genetik inceleme sonuçları	32
Tablo 4-8. dMC’li hastaların klinik özellikleri	33
Tablo 4-9. rMC’de ASU ve KET’te bulunan dekrement oranları	38
Tablo 4-10. dMC’de ASU ve KET’te bulunan dekrement oranları	40
Tablo 4-11. İncelemesi tekrarlanan hastalarda ardışık sinir uyarımı ve kısa egzersiz testi verileri.....	46
Tablo 4-12. rMC’li hastalarda, muayenede saptanan geçici zaaf şiddeti ve miyotoni testleri bulguları ile ASU ve 10 sn maksimal kasıyla yapılan KET’te saptanan dekrement oranlarının ilişkisi	49
Tablo 4-13. dMC’li hastalarda, muayenede saptanan geçici zaaf şiddeti ve miyotoni testlerinin bulguları ile ASU ve 10 sn maksimal kasıyla yapılan KET’te saptanan dekrement oranlarının ilişkisi	50

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1. 21 yaşındaki dominant miyotonia konjenitalı kadın hastanın sağ ekstensör digitorum komünis kasından kaydedilen miyotonik deşarjlar	4
Şekil 2-2. A) Kas klor kanalının (CLCN1) normal yapısı B) Kas sodyum kanalının (SCN4A) normal yapısı (31).....	16
Şekil 2-3. Sık görülen CLCN1 mutasyonları ve klor kanalı üzerinde etkiledikleri kısımlar. Altı çizili mutasyonlar patolojik olmayanlar varyantlardır (9).....	16
Şekil 2-4. Resesif miyotonia konjenitası olan, CLCN1’de homozigot G233S mutasyonu saptanan 36 yaşındaki erkek hastanın ardışık sinir uyarımı incelemesinde ulnar sinir bilek düzeyinde 5 sn süreyle 10 Hz uyarılarak sağ ADM kasından kaydedilen BKAP genliğindeki değişim. %65’e varan dekrement izlenmektedir. Günlük yaşamını ağır şiddete etkileyen geçici zaaftan yakınan hastanın kayıt sırasında muayene edilen bilateral deltoid, biceps, triseps, interosseöz ve iliopsoas kaslarında geçici zaaf saptanmıştır.....	18
Şekil 2-5. Dominant miyotonia konjenitası olan ve heterozigot G200R mutasyonu saptanan 28 yaşındaki erkek hastada sağ ADM kasından kaydedilen 5 sn 10 Hz’lik ardışık sinir uyarım testi. Klinik olarak geçici zaaftan yakınmayan hastanın kayıt sırasında yapılan muayenesinde de geçici zaaf saptanmamıştır.	19
Şekil 2-6. Resesif miyotonia konjenitası olan 36 yaşındaki erkek hastada 10 sn maksimal kası ile yapılan kısa egzersiz testi.	20
Şekil 4-1. Ardışık sinir uyarımı testinde 5 sn 10 Hz ile ilk 4-5 yanıttan itibaren 50. cevaba kadar devam eden belirgin dekrement (13 hastada).	35
Şekil 4-2. Ardışık sinir uyarımı testinde 5 sn 10 Hz ile 20-25.yanıtlara kadar düşüp sonra kısmen toparlama (3 hastada görüldü).	35
Şekil 4-3. Ardışık sinir uyarımı testinde 5 sn 10 Hz ile ilk 4-5 yanıttan 25-26.cevaba kadar dekrement ve ardından sabit kalma (2 hastada görüldü)	36
Şekil 4-4. Ardışık sinir uyarımı testinde 5 sn 10 Hz ile düşük oranda dekrement (3 hasta).....	36
Şekil 4-5. Ardışık sinir uyarımı testinde 5 sn 10 Hz ile önde 26. yanıt kadar hafif inkrement ardından hafif düşme (1 hasta).	37
Şekil 4-6. Paramiyotonia konjenitası olan 8 yaşındaki erkek hastada soğğun BKAP’a etkisi.....	41

Şekil 4-7. Resesif ve dominant miyotonia konjenitalı hastalarda ardışık sinir uyarımı, 10 sn maksimal kası ve 5 sn maksimal kası ile yapılan kısa egzersiz testinde saptanan dekrement oranlarının dağılımı.....	44
Şekil 4-8. Geçici zaaf varlığı ile ardışık sinir uyarımı ve 10 sn maksimal kası ile yapılan kısa egzersiz testinde saptanan dekrement oranlarının ilişkisi	48

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

ADM:	Abduktör digiti minimi kası
ASU:	Ardışık sinir uyarım testi
BKAP:	Bileşik kas aksiyon potansiyeli
C.H.:	“ <i>Compound</i> ”heterozigot
CK:	Kreatinin kinaz
CLCN-1:	İskelet kası klor kanalı 1
CTG:	Sitozin-Timin-Guanin
CCTG:	Sitozin-Sitozin-Timin-Guanin
DM:	Miyotonik distrofi
DMPK:	“ <i>Dystrophia myotonica protein kinase</i> ”
EMG:	Elektromiyografi
GZ:	Geçici zaaf
HiperKPP:	Hiperkalemik periyodik paralizi
HSPG2:	Heparan sülfat proteoglikan 2
KET:	Kısa egzersiz testi
MC:	Miyotonia konjenita
MF:	Miyotonia fluktuans
MP:	Miyotonia permanens
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
OD:	Otozomal dominant
OR:	Otozomal resesif
PAM:	Potasyumun “agreve ettiği” miyotoni
PC:	Paramiyotonia konjenita
PROMM:	Proksimal miyotonik miyopati
SCN4A:	Sodyum kanalı alfa subünitesi
UET:	Uzun egzersiz testi
ZNF9:	“ <i>Zinc finger protein 9</i> ”

ÖZET

Matur, Z. (2010). Miyotonik sendromlarda geçici zaaf ve dekrement. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Non-distrofik miyotonilerin tanı ve ayırıcı tanısında elektrofizyolojik incelemelerde saptanan dekrement paterni önemlidir. Dekrementin klinikte saptanan geçici zaaf (GZ) ilişkili olduğu bildirilmekle birlikte son yıllarda bu tartışmalı hale gelmiş, mutasyon tipleriyle ilişkili olduğu gösterilmeye başlanmıştır. Bu çalışmada 5 sn süreyle verilen 10 Hz ardışık sinir uyarımı (ASU) ve 10 sn maksimal kası sonrası yapılan kısa egzersiz testinin (KET) sendromları ayırmadaki rolü, GZ ve mutasyon tipleriyle ilişkisi araştırılmıştır. Yaş ortalaması 28 olan 43'ü erkek 56 non-distrofik miyotonili hasta incelenmiştir. Hiperkalemik periyodik paralizili 1, ayrıca miyotonik distrofili 7 hasta da çalışmaya dahil edilmiştir. En yüksek dekrement oranı resesif miyotonia konjenitalı (rMC) hastalarda (ortalama %61) görülmüş, dekrement oranının GZ ile korele olduğu saptanmıştır. Diğer hastalarda ise dekrement oranı düşük bulunmuş veya dekrement saptanmamıştır. Aynı mutasyonlu ailelerde (iki ayrı mutasyonlu ikişer aile) benzer oranda dekrement bulunmuş, ancak aynı aileden (iki aile) bireylerde farklı dekrement oranları görülmüştür. 10 Hz ASU'nun KET'e üstün olduğu saptanmıştır. Paramiyotonia konjenitada normal ısıda dekrement görülmezken soğutmayla belirgin dekrement izlenmiştir. Bu çalışmada elektrofizyolojik incelemelerin non-distrofik miyotonik sendromlarda tanı ve ayırıcı tanıya katkısı olduğu çoğunda mutasyon tanımlanmış geniş bir hasta grubunda gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Non-distrofik miyotoniler, ardışık sinir uyarımı, kısa egzersiz testi, geçici zaaf, mutasyon

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 1919

ABSTRACT

Matur, Z. (2010). Transient weakness and decrement in myotonic syndromes. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Neuroscience. Master thesis. İstanbul.

The decrement pattern obtained in electrophysiological studies is important in the diagnosis and differential diagnosis of non-dystrophic myotonias. Although the decrement has been reported to be closely associated with clinical transient weakness (TW), this has been challenged in recent years in favour of association with mutation type. In this study, the role of 10 Hz repetitive nerve stimulation (RNS) over 5 seconds and short exercise test (SET) after 10 seconds of maximal contraction in differentiating between the different syndromes, and their association with TW and mutation type were investigated. Fifty-six patients (43 males, 13 females; mean age 28) with non-dystrophic myotonia were studied. One patient with hyperkalemic periodic paralysis and additional seven patients with myotonic dystrophy were included in the study. The highest decrement was found in recessive myotonia congenita (rMC) (61%), and the decrement correlated with TW. In the other patients with non-dystrophic myotonia, the decrement was absent or was found to be low. Patients with the same mutation (four families, two each with the same mutation) had similar amounts of decrement; however, two sets of siblings (no mutation found) had widely differing amounts. RNS at 10 Hz was found to be superior to SET. In paramyotonia congenita, although there was no decrement at room temperature, a considerable decrement was elicited in cold. In this study, the contribution of electrophysiological studies to the diagnosis and differential diagnosis of non-dystrophic myotonic syndromes was demonstrated in a large group of patients most of whom had an identified mutation.

Key Words: Non-dystrophic mytonia, repetetive nevre stimulation, short exercise test, transient weakness, mutation

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 1919

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Miyotoni, istemli kası, mekanik veya elektriksel uyarım sonrası kasların gevşeme güçlüğü ile karakterize bir nöromusküler hastalık belirtisidir (1). Genellikle kasın gevşemesi için tekrarlayan efor ya da ısınma gerekir. Miyotoniye neden olan bir grup hereditör ya da edinsel hastalık vardır. Hereditör miyotonik sendromları 2 grupta toplayabiliriz: Kas iyon kanalı bozuklukları (kanalopatiler); miyotonik musküler distrofiler. Miyotoniyle seyreden kanalopatiler, kas membranında bulunan başlıca klor ve sodyum iyonu kanallarını kodlayan genlerde meydana gelen mutasyonlar sonucu gelişir (2).

Hereditör miyotonik sendromlar, musküler distrofiler hariç, nadir görülen hastalıklardır. Belirti ve bulguları, seyir ve genetik özellikleri esas alınarak tanımlanmışlardır. Miyotoni ile seyreden kas iyon kanalı hastalıkları non-distrofik miyotonilerden ve hiperkalemik periyodik paralizilerden (hiperKPP) oluşur. Non-distrofik miyotoni “miyotonia konjenita (myotonia congenita, MC)”, “paramiyotonia konjenita (PC)” ve “sodyum kanalı miyotonileri”ni içerir (2).

Miyotonia konjenita, iskelet kası klor kanalı CLCN1, PC, sodyum kanalı miyotonileri ve hiperKPP kas sodyum kanalı alfa subünitesi SCN4A geninde oluşan mutasyonlar sonucu gelişir. Bu sendromların bazılarında miyotoni ana veya yegane belirti iken bazılarında geçici zaaf (“transient weakness”), paradoksal miyotoni, epizodik paralizi gibi başka belirtiler eşlik eder(1-2).

Geçici zaaf, istirahat sonrası harekete başladıktan sonra birkaç kontraksiyondan itibaren beliren, kontraksiyon arttırıldıkça düzelen kısa süreli özel bir zaaftır. Bazen “egzersizle miyotoninin düzelmesi” ile karıştırılabilir. Bu zaaf ilk defa 1965’te Sabouraud ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (3). Becker, 104 aileden 149 hastada yaptığı bir çalışmada, resesif MC’de genellikle kollarda bu tip bir zaafın bulunduğu dikkati çekmiştir (4). Lambert ve arkadaşları, bu zaaf ile ardışık sinir uyarımı (ASU) testinde saptanan bileşik kas aksiyon potansiyelindeki (BKAP) düşme (dekrement) arasında yakın bir ilişki olduğunu fark etmiştir (5). Daha sonra Ricker ve arkadaşları, direkt kas stimülasyonunun da benzer bir dekrement oluşturduğunu gözlemiştir. Böylece bu fenomenin doğrudan miyotonik kas lifinin bir özelliği olduğu anlaşılmıştır (6).

Ardışık sinir uyarım testinde saptanan dekrementin en çok resesif MC'de görülmesine rağmen, dominant MC'de de görülebildiği, hatta sodyum kanal hastalıklarında da ASU yeterince uzun yapılırsa dekrement meydana geldiği dikkati çekmiştir (7-8). Dekrement bulunmasının ayırıcı tanıda işe yarayıp yaramadığı konusu tartışmalı olarak sürmektedir. Moleküler biyoloji gelişip MC'ye neden olan mutasyonlar ortaya çıkarıldıkça, dekrementin sadece iyon kanalı hastalığının tipiyle değil mutasyonun tipiyle de ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bildirilmeye başlamıştır (9-11). Ardışık sinir uyarımındaki yüksek frekanslı uzun süreli uyarımın neden olduğu ağrı dikkate alınarak, Streib ve ark. (12) tarafından "kısa egzersiz" ve McManis ve ark. (13) tarafından "uzun egzersiz" testleri geliştirilmiştir. Kısa ve uzun egzersiz testlerinde de MC, PC ve hiperKPP'de BKAP amplitüdlerinde anlamlı dekrementler gösterilmiştir (14-15).

Elektrofizyolojik incelemeler, miyotonik sendromları hem kendi arasında birbirinden ayırmada hem de kas katılığıyla seyreden nöromiyotoni, miyokimi, katı insan sendromu ("*stiff person syndrome*"), tetani gibi diğer hastalıklardan ayırmada yardımcıdır. Günümüzde bu hastalıklara yönelik genetik incelemeler oldukça gelişmiş ve ticari olarak da elde edilebilir olmasına rağmen henüz tüm mutasyonlar bilinmemekte, genetik sonuçlar azımsanamayacak oranda negatif kalabilmektedir. Bundan dolayı elektrofizyolojik incelemeler tanı ve ayırıcı tanıda önemini korumaktadır. Rutin sinir ileti incelemeleri ve iğne EMG'sinin yanı sıra yüksek frekanslı ASU, kısa ve uzun egzersiz testleri, kas soğutma testi, potasyum yüklenmesi tanı koymada yol göstericidir.

Çalışmamızda, klinik ve rutin EMG incelemeleri ile miyotoniyle seyreden kas kanalopatilerinde

1. Yüksek frekanslı ASU'da ve kısa egzersiz testinde dekrement paterninin nasıl olduğunun ve sendromları ayırmadaki rolleri;
2. Miyotoni şiddeti, GZ varlığı ile dekrement paterni arasındaki ilişkinin;
3. Genetik sonucu çıkmış hastalarda mutasyon tipiyle dekrement paterni arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanımlar

Miyotoni: İskelet kaslarında istemli kası veya mekanik uyarı sonrası görülen gevşeme güçlüğüdür. İstirahat sonrası ilk harekette belirgindir, aynı hareketin tekrarlanması ile azalır veya kaybolur. En sık el ve yüz kasları ile dilde görülür. Thomsen tipi MC'de olduğu gibi bazı hastalıklarda, hastalığın tek veya başlıca belirtisidir.

Paradoksal miyotoni: Miyotoninin tekrarlayan kas aktivitesi ile arttığı durumdur. PC'de görülür. Ayrıca, hiperKPP'de de görülebilir.

Gecikmiş miyotoni: Egzersizden belli bir süre sonra ortaya çıkan miyotoni tablosudur. Miyotonia fluktuansa (MF) görülür.

Isınma fenomeni ("Warm-up"): Başlangıçta miyotoniden dolayı sert olan ve robot gibi hareket eden kasların tekrarlayan hareketlerle yumuşayıp akıcı hareket eder hale gelmesidir.

Geçici zaaf ("transient weakness"): Kasların ilk hareketten sonra tekrarlayan hareketlerle giderek güçsüzleşmesi, ardından tekrar gücüne kavuşmasıdır. Becker tipi MC için oldukça spesifik bir bulgudur.

Isı duyarlılığı: Miyotonisi olan hastaların tümü soğukta kaslarında sertleşmeden, katılıktan yakınır. Ancak soğukla kötüleşme objektif olarak PC'de gösterilmiştir. Sıcakla kötüleşme ise proksimal miyotonik miyopatide (PROMM, DM2) görülebilir.

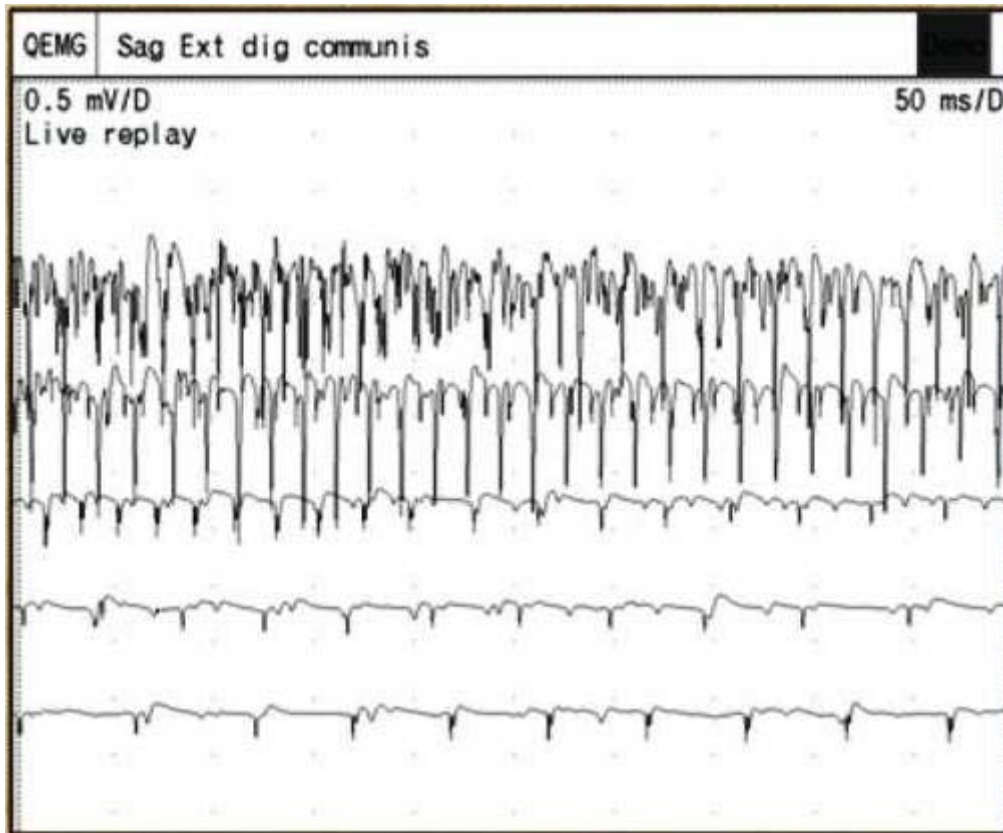
Potasyum duyarlılığı: Hiperkalemik periyodik paralizi, PAM'de ekstraselüler potasyum düzeyine duyarlılık vardır. Miyotoni ekstraselüler K^+ düzeylerine göre artış veya azalma gösterir.

Aksiyon miyotonisi: 3-4 sn süreli istemli maksimal kası sonrası (göz sıkma, yumruk yapma) ortaya çıkan gevşeme güçlüğü.

Perküsyon miyotonisi: Tenar bölge, dil, uyluk ve baldıra refleks çekiçi ile hızla vurulduğunda o bölgedeki bir grup kas lifinin kasılmasına bağlı ortaya çıkan kısa süreli girinti.

Miyotonik deşarj: Elektromiyografi incelemesinde istirahat sırasında görülen, genellikle iğnenin hareketiyle tetiklenen, 100-150 Hz frekansında, genliği 10 μV ile 1

mV arasında değişen, frekansı ve amplitüdü başlangıçta giderek artıp sonra da azalan, ortalama 500 msn kadar sürebilen deşarjlardır (Şekil 2.1). Ard arda tekrarlayan pozitif diken veya fibrilasyon potansiyellerinden oluşur. Tek bir kas lifinden kaynaklanır. “Pike uçuşu yapan bombardıman uçağı” na benzeyen karakteristik bir sesi vardır. Genellikle ekstremilerde distal yerleşimli kaslarda, özellikle 1.dorsal interosseöz, abdükör pollisis brevis, ekstensör digitorum komunis ve tibialis anteriorda görülür ama miyotoni şiddetli ise deltoid gibi proksimal yerleşimli kaslarda da ortaya çıkabilir. Miyotonik deşarj klinik miyotoni olmaksızın da farklı etyolojilere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Sinir bloğu veya nöromüsküler bloktan etkilenmez.



Şekil 2-1. 21 yaşındaki dominant miyotonia konjenitalı kadın hastanın sağ ekstensör digitorum komunis kasından kaydedilen miyotonik deşarjlar

Alel: Homolog kromozomların özel bir loküsünde yerleşmiş bir genin alternatif biçimleridir.

Ekzon: Genin olgun mesajcı RNA'da (mRNA) bulunan ve proteine çevrilen olan bölgesidir.

İntron: Bir genin başlangıçta transkribe olan, ancak primer RNA dizisinde, iki ekzonların birleşmesi sırasında çıkartılan bölgeleridir.

Birleşik heterozigotluk (compound heterozigot): Herhangi bir gen loküsünde iki farklı mutant aleli olan genotip. Homozigot da ise iki aynı mutant alel söz konusudur.

Hotspot (sorunlu) mutasyon bölgeleri: Diğer DNA bölgelerine göre daha sık mutasyona uğrayan DNA dizileri.

Southern blot: Jel elektroforezi ile ayrılmış, özgül DNA fragmanlarını saptamak amacıyla radyoaktif işaretli problemlerin kullanıldığı bir yöntem.

PCR: Kısa DNA veya RNA parçalarının yandaş oligonükleotid parçaları kullanılarak DNA polimeraz enzimi aracılığıyla $>10^6$ kez çoğaltıldığı bir teknik.

2.2. Miyotonik Sendromlar

Miyotonik sendromlar, klinik olarak miyotoninin görüldüğü farklı tablolardan oluşan bir hastalıklar grubudur. Tablo 2.1'de miyotonik sendromlar genetik özelliklerine göre sınıflandırılmıştır. Kanalopatiler ve miyotonik distrofiler olmak üzere 2 ana alt başlıkta toplanırlar.

İskelet kası kanalopatileri elektrofizyolojik olarak kas hücresi membranının uyarılabilirliğinde değişkenliklere neden olan bir grup iskelet kası iyon kanalı bozukluklarından oluşur. Miyotoniyle seyreden kas kanalopatileri non-distrofik miyotoniler ve hiperKPP'yi içerir (2). Bu sendromlarda ana belirti miyotonidir. Ayrıca geçici zaaf, epizodik güçsüzlük, kas ağrısı ve bitkinlik eşlik edebilir. Miyotonik distrofilerden başlıca farkları ilerleyici kas zaafının ve sistemik tutulum bulgularının olmamasıdır.

2.2.1. Non-distrofik Miyotoniler ve Hiperkalemik Periyodik Paralizi

2.2.1.1. Miyotonia Konjenita

7. kromozomun uzun kolunda kodlanan kas klor kanalı 1 (CLCN1) geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu gelişir. Sık görülen CLCN1 mutasyonları Tablo 2.2'de gösterilmiştir. MC, nadir görülen genetik bir hastalık olmakla birlikte kas iyon

kanalı bozuklukları içinde en sık görülenidir. Otozomal resesif geçişli Becker tipi (rMC) ve OD geçişli Thomsen tipi (dMC) tipleri vardır. İlk olarak dMC formu tanımlanmıştır. Kadınlar ve erkekler eşit oranda etkilenmekle birlikte hastalık belirtileri erkeklerde daha şiddetli seyredebilir. Thomsen tipinin prevalansı 1/400.000, Becker tipinin 1/50.000 olarak bildirilmiştir (2, 16). Aşağıda bu 2 tipin klinik ve laboratuvar bulgularından kısaca bahsedilmiştir.

Thomsen Tipi Miyotonia Konjenita

İlk kez Danimarkalı doktor Julius Thomsen, 1876'da kendinde ve ailesindeki 20 bireyde tanımlamıştır (4). Hafif ve iyi seyirli bir hastalıktır, genellikle stabil seyreder. En önemli belirti miyotonidir. Doğumdan kısa bir süre sonra veya infantil dönemde farkedilir. Hafif olgularda geç çocukluk döneminde ortaya çıkar. Miyotoni yaygın olmakla birlikte genellikle bacaklarda daha belirgindir. Bu nedenle çocuklarda sık düşmelere neden olur. Sandalyeden kalkmada zorluk, merdiven çıkmada güçlük olabilir. Nadiren ani, korkutucu bir ses, bir anda saniyeler hatta dakikalar süren jeneralize katılık gelişmesine yol açabilir. Yüz, el ve kol kasları da şiddetli olarak etkilenebilir, hasta nesneleri yakalamada, çiğneme güçlük yaşar. Nadiren, ağırlı kas kontraksiyonları görülür. Miyotoni soğuk, açlık, yorgunluk ve emosyonel stresle artabilir. Hastalık dönemsel olarak fluktuasyon gösterebilir, haftalar, aylar boyu süren asemptomatik dönemler görülebilir. Bazı mutasyon tipleri sadece gebelikte semptomatik olabilir (11). Hastalık aile bireylerini farklı şiddette etkileyebilir (17-18).

Muayenede aksiyon ve perküsyon miyotonisi saptanır. Miyotoni alt ekstremitelerde daha belirgindir. Genellikle kas zaafı yoktur, ancak miyotoni şiddetli ise ilk harekette hafif zaaf olabilir, tekrarlayan hareketlerle düzelir. Kas hipertrofisi görülebilir, genellikle yaygındır (2).

Laboratuvar incelemelerinde kreatinin kinaz (CK) normal veya hafif yüksek bulunur. EMG'de duysal ve motor sinir ileti incelemeleri normaldir. İğne EMG'sinde distal yerleşimli kaslarda belirgin olmak üzere ekstremitte kaslarında miyotonik boşalmalar görülür. Motor ünite potansiyelleri (MUP) normaldir, miyojenik değişiklikler görülmez. ASU'da yüksek frekanslarda dekrement görülmesi nadirdir (19). Kası soğutmanın etkisi yoktur (2).

β_2 agonistisler, depolarizan kas gevşeticiler ve monokarboksilik amino asitler miyotoniye kötüleştirir. Tedavide meksiletin (150-1.000 mg/gün), asetazolamid (125-750 mg/gün), fenitoin (100-300 mg/gün), karbamazepin (200-800 mg/gün), kinin (200-1.200 mg/gün) ve prokainamid (125-1.000 mg /gün) kullanılır(16).

Tablo 2-1. Miyotonilerin genetik sınıflaması

Hastalık	Gen	Lokus
<i>Non-distrofik miyotoniler</i>		
<i>Klor kanalı hastalıkları</i>	CLCN1	Kromozom 7q35
Miyotonia Konjenita		
Becker (OR)		
Thomsen (OD)		
<i>Sodyum kanalı hastalıkları</i>	SCN4A	Kromozom 17q35
Paramiyotonia konjenita		
Sodyum kanalı miyotonileri		
Miyotonia fluktuans		
Miyotonia permanens		
Asetazolamide yanıtı MC		
<i>Periyodik Paraliziler</i>		
Hiperkalemik periyodik paralizi	SCN4A	Kromozom 17q35
<i>Miyotonik Distrofiler</i>		
Miyotonik distrofi 1	DMPK	Kromozom 19q13.2-q13.3
Miyotonik distrofi 2	ZNF9	Kromozom 3q21
<i>Diğer miyotonik sendromlar</i>		
Schwartz-Jampel hastalığı	HSPG2	Kromozom 1p34-p36
İlacın tetiklediği miyotoni		

CLCN1= Kas klor kanalı 1 geni, OR= Otozomal resesif, OD= Otozomal dominant, SCN4A= Kas sodyum kanalı alfa subünitesi, DMPK= "Dystrophia myotonica protein kinase" ZNF9= "Zinc finger protein 9" HSPG2= Heparan sülfat proteoglikan 2, MC: Miyotonia konjenita.

Becker Tipi Miyotonia Konjenita

İlk kez Alman nörolog ve genetik bilimci Peter Emil Becker tarafından 1977’de tanımlanmıştır (4). Hastalık genellikle 10-14 yaş arasında semptomatik olur. Miyotoninin şiddeti yaşla birlikte haffiçe artar, 25-30 yaşından sonra pek değişmez. Erkeklerde tutulum daha belirgindir. Miyotoni, Thomsen tipine göre daha şiddetlidir. Hastalar kas sertliğinden, harekete başlarken yaşadıkları güçlükten yakınır. Ancak hastaları en çok bu hastalığa özgü olan geçici zaaf etkiler. İstirahat sonrası ilk hareketin ardından sonra giderek zaaf gelişir, hareket devam ettikçe 20-60 sn’de düzelir. Günlük hayata bu “hastanın eline aldığı ağır bir eşyayı, elinin kısa süreli gevşemesi sonrası düşürmesi”, veya “yürümenin başlangıcında dizlerinin bağının çözülüp düşmesi” gibi örnekler şeklinde yansır. Geçici zaafın şiddeti miyotonin şiddeti ile doğru orantılıdır (2, 16, 18).

Muayenede aksiyon ve perküsyon miyotonisi saptanır. Kas hipertrofisi OD forma göre daha belirgindir. Proksimal yerleşimli kaslar, özellikle uyluk, kalça ve omuz kavşağında yeralan kaslar etkilenir. Miyotoni yaygındır. Hastaların %60’ında proksimal yerleşimli kaslar ve el kaslarında kalıcı güçsüzlük saptanır. Derin tendon reflekslerinde azalma, pes kavus görülebilir. Yine bazı erkek hastalarda küçük testisler ve cinsel fonksiyonlarda azalma bulunabilir. Soguga duyarlılık ve potasyum duyarlılığı yoktur (16, 18).

Laboratuvar incelemelerinde kreatinin kinaz (CK) düzeyi genellikle normaldir, bazen 2-3 kata kadar yüksek bulunur. EMG’de duysal ve motor sinir ileti incelemeleri normaldir. İğne EMG’sinde distal yerleşimli kaslarda belirgin olmak üzere ekstremitte kaslarında miyotonik boşalımalar görülür. Hafif şiddette miyojenik değişiklikler görülebilir. ASU’da yüksek frekanslarda dekrement görülür (19). Kası soğutmanın etkisi yoktur. Tedavi Thomsen tipi ile aynıdır (16, 18).

Tablo 2-2. Miyotonia konjenitaya neden olan CLCN1 geni mutasyonları

Hastalık	Mutasyonlar
Becker tipi miyotonia konjenita	G230E; A313T; R317Q; R338Q; R377X; I329T; Y150C; Y261C; R894X; F413C; A513V; M485V; E193X; W433R;c.1402-2; G235R; G355R; G355E; G233S; Y150X; G285E; G190S; G444V; Q43X; F428TfsX6; Q60InsX22; 518delT; G359D; F167L; G125E
Thomsen tipi miyotonia konjenita	G200R; P480L; R317Q; G230E; R300Q; A1313T; R317Q; R338Q; R894X, S132C, L283P, T310M, T550M; Q552R; L844P; S189F

Tablo 2-3. Miyotonik sendromlara neden olan kas sodyum kanalı SCN4A geni mutasyonları

Hastalık	Mutasyonlar
Paramiyotonia konjenita	R1448C; R1448H; V1293I; T1313M; L1433R; G1456E; V1458P; P1473S; R528H; T1700_E1703del
Sodyum kanalı miyotonileri	
Miyotonia fluktuans	S804P; G1306A; V1589M; M1476I;
Miyotonia permanens	G1306V; G1306A
Asetazolamide yanıtı MC	I1160V
Hiperkalemik periyodik paralizi	L689I; I693T; T704M; A1156T M1360V; S906T; A1156T; R1448C; M1592; V11495F; M1592V; F1490L; M1493I

MC: Miyotonia Konjenita.

2.2.1.2. Paramiyotonia Konjenita

Paramiyotonia konjenita 17.kromozomun uzun kolunda kodlanan kas sodyum kanalı SCN4A genindeki mutasyonlar sonucu gelişir. OD geçiş gösterir. İlk kez Eulenberg tarafından 1886'da tanımlanmıştır. PC, sodyum kanalı miyotonileri ve hiperKPP alelik hastalıklardır, yani hepsi SCN4A mutasyonları sonucu gelişir (2, 16) (Tablo 2.3).

Hafif ve iyi seyirli bir hastalıktır, belirtiler genellikle ilk dekatta başlar. Paradoksal miyotoni ile karakterizedir. Miyotoni yüz, dil, boyun ve distal üst ekstremitelerde kaslarında belirgindir. Alt ekstremiteler fazla etkilenmez. Miyotoni egzersizle ve soğukla kötüleşir. Uzun egzersiz ve soğuk güçsüzlük epizodlarını da tetikler. Paramiyotoni dakılar sürebilirken güçsüzlük epizodları saatler hatta günler sürebilir. Ayrıca güçsüzlük atakları spontan olarak da gelişebilir. Bazı ataklar, hiperkalemi ile ilişkili olabilir. PM'nin bir başka belirtisi de kas yorgunluğudur. Paramiyotonik belirtiler gebelik sırasında artabilir (2, 16).

Muayenede el ve yüz kaslarında tekrarlayan hareketlerle ortaya çıkan miyotoni, bazen el kaslarında hafif zaaf saptanır. Kas atrofisi veya hipertrofisi pek gözlenmez.

Laboratuvar incelemelerinde kreatinin kinaz (CK) sıklıkla 5-10 kat yüksek bulunur. EMG'de duysal ve motor sinir ileti incelemeleri normaldir. İğne EMG'sinde istirahatte ve istemli kası sonrası yaygın miyotonik boşalımalar görülür. Bazen deşarj görülmeyebilir. Kas soğutulmaya başladığında ilk olarak spontan MUP boşalımları izlenir; soğutulmaya devam edildikçe kas sertliği gelişir, hem kas membranının ekstabilesi hem de kas lifinin gevşemesi bozulur. Kas uyartılamaz hale gelir, kas elektriksel olarak sessizdir. Kasın soğutulmasıyla BKAP amplitüdü belirgin olarak düşer (20).

Tedavide paramiyotoni için meksiletin (150-1.000 mg/gün), güçsüzlük için hidroklorotiazid (250-1.000 mg/gün), asetazolamid (125-1.000 mg/gün) ve diklorfenamid (50-150 mg/gün) kullanılır.

2.2.1.3. Sodyum Kanalı Miyotonileri

Kas sodyum kanalı SCN4A'da meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşan ve OD geçiş gösteren bu grup, miyotonia fluktuans, miyotonia permanens ve asetazolamide yanıtli miyotoni olmak üzere 3 farklı sendromdan oluşur. Üçünde de

ataklar K^+ yüklenmesi ile ortaya çıkar. Bu sendromda da ana belirti miyotonidir, epizodik güçsüzlük görülmez. Soğuk miyotoni tetiklemez (2).

Miyotonia fluktuans, şiddeti günden güne değişen, hafif şiddette miyotoni ile karakterize olup, 1990'da Ricker ve arkadaşları tarafından tanımlanmışlardır (21). Bazen günler hatta haftalarca miyotoni kaybolabilir. İlk belirtiler 2.dekatta ortaya çıkar. Egzersizden 20 ile 40 dk sonra gelişen miyotoni yaklaşık olarak 1-2 saat sürer. Bazen tüm gün boyunca devam edebilir. Potasyum alımı miyotoniye kötüleştirir fakat kas zaafına yol açmaz. Süksametonium gibi depolarizan ajanlar miyotoniye tetikler. Ancak malin hipertermi ile ilişkisi yoktur. CK düzeyi yüksektir. EMG'de egzersiz sonrası artan miyotonik deşarjlar izlenir (2).

Miyotonia permanenste sürekli ve şiddetli miyotoni mevcuttur, öyleki solunumu etkileyebilir. Potasyumdan zengin yiyecekler ve egzersiz miyotoniye arttırır. Yaygın kas hipertrofisi görülür. CK 8-10 kat artmıştır. EMG'de miyotoni yaygın ve devamlı olarak ortaya çıkar (2, 22).

Asetazolamide yanıtı miyotonide paradoksal miyotoni ve kas hipertrofisi saptanır. Potasyum alımı miyotoniye şiddetlendirirken, asetazolamid azaltır (22).

2.2.1.4. Hiperkalemik Periyodik Paralizi

Sodyum kanal hastalığı olan ve OD geçiş gösteren bu tablo ilk kez Frank Tyler tarafından 1951'de, bunu izleyerek 1955'te Helweger-Tyler ve ark. Tarafından tanımlanmıştır. Daha sonra Gamstorp detaylı araştırmalar yapmış "herediter epizodik adinami" adını kullanmıştır (2). Kas hastalıkları içinde genetik olarak ilk defa hiperKPP'de kas iyon kanalı bozukluğu gösterilmiştir. Klinik olarak 3 formu vardır: 1) Miyotonin eşlik etmediği, 2) Klinik veya EMG'de miyotoninin eşlik ettiği, ve 3) Paramiyotonin eşlik ettiği (23).

Periyodik paralizi atakları 10 yaşından önce ortaya çıkar. Başlangıçta ataklar seyrek, sıklığı giderek artar, şiddetli hastalarda her gün atak görülebilir. Ataklar genellikle sabah kahvaltıdan öncedir, genellikle 15 dk-1 saat arasında sürebilir. Atak öncesi hastalar kaslarında ağırlık veya sertlik, baldırlarda parestezi tarif ederler. Zaaf baldır ve uyluktan başlayıp kollara ve boyna yayılır. Tam felç nadirdir. Sfinkterler etkilenmez, barsak veya mesane işlev bozukluğu görülmez. Paralizi atakları, ağır egzersiz veya açlık sonrası ortaya çıkar. Ayrıca potasyum, soğuk, alkol alımı, menstrüel

periyod ve emosyonel stres de paralizi ataklarını tetikler. Hafif egzersiz ve karbonhidrat alımı ile ataklar çözülür (2).

Miyotoni ile seyreden formunda, hastaların hemen hepsinde miyotoni vardır ancak miyotoni çok hafiftir ve istemli hareketi asla engellemez. En çok yüz, dil, tenar bölge ve parmak ekstensörlerinde gözlenir. Ataklar arasında EMG’de yaygın olarak miyotonik deşarjlar izlenir, atak sırasında ise fibrilasyon potansiyelleri görülür (23).

Paramiyotoni ile seyreden formunda hiperkaleminin eşlik ettiği paradoksal miyotoni ve jeneralize kas zaafı atakları görülür. Becker bu ataklar için “paralizi periodika paramiyotonika” terimini kullanmıştır. Soğuk ve egzersiz atakları tetikler (23).

Muayenede ataklar arasından genellikle kas zaafı saptanmaz. Kas hipertrofisi görülebilir (23).

Akut atak tedavisinde karbonhidrat verilir ama çoğu atak kısa sürer ve tedavi gerektirmez. Uzun süreli tedavide asetazolamid ve tiazid diüretikleri kullanılır. Miyotoni veya paramiyotoni için meksiletin verilebilir.

2.2.2. Miyotonik Distrofiler

Miyotonik distrofi, kronik seyirli, yavaş ilerleyici, multisistemik herediter bir hastalık grubudur. Müsküler distrofiye, miyotoni, kalp ritm bozuklukları, endokrinopati ve katarakt eşlik eder. OD geçiş gösteren bu hastalığın 2 formu vardır. 1.formu (DM1) hastaların %98’ini oluşturur. 19.kromozomun uzun kolu üzerinde kodlanan “*dystrophia myotonica protein kinase (DMPK)*” genindeki mutasyon sonucu “artmış CTG tekrarı” hastalığa neden olur. 2.formuna ise (DM2) çok az rastlanır. 3.kromozomun uzun kolu üzerinde kodlanan “*Zinc finger protein 9 (ZNF9)*” genindeki mutasyon sonucu “artmış CCTG tekrarı” hastalığa neden olur (16, 24).

2.2.2.1. Miyotonik Distrofi 1 (DM1)

1909’da Steinert tarafından konjenital miyotoninin bir varyantı olarak tanımlanmıştır. Aynı yıl Batten ve Gibb bunun farklı bir antite olduğunu bildirmiştir. Erişkinde en sık görülen müsküler distrofi formudur. İnsidansı yaklaşık 100.000 canlı doğumda 13,5’tur. Major özelliklerin penetransı çok değişkendir. Genetik antispasyon

görülür, yani yeni nesillerde hastalık daha erken ortaya çıkma ve/veya daha şiddetli seyretme eğilimindedir. Kadın ve erkekler eşit oranda etkilenir(24).

Başlangıç yaşı ve şiddeti değişkendir. Her yaşta ortaya çıkabilir. CTG tekrarı ile bulguların ağırlığının kabaca da olsa bir ilişkisi vardır. CTG tekrarı çok fazla olanlarda başlangıç erken ve belirtiler ağırdır. Yüz kaslarında (orbikülaris oküli ve oris, levator palpebra süperior, temporaller, masseterler, yumuşak damak ve dil), boyun fleksörleri ve sternokleidomastoid kaslarda; ön kol ve el kaslarında zaaf ve atrofi görülür. Hastalık ilerledikçe proksimal yerleşimli ekstemite kasları, interkostal kaslar da etkilenir. Kalça kasları; hamstringler; soleus ve gastroknemius kasları seyrek olarak tutulur. Yüz kaslarındaki zaaf ve atrofi uzun ve zayıf bir yüz görünümüne yol açar. Frontal kellik, yüksek üst damak arkı bu yüz görünümüne katkıda bulunur. Farengeal ve laringeal kaslardaki kuvvetsizlik, nazone konuşma ve yutma güçlüğüne neden olur(24).

Miyotoni, 5-25 yaşları arasında ortaya çıkar. MC'ye göre daha az şiddetlidir, genellikle kısıtlılığa yol açmaz. Şiddeti CTG tekrarının çokluğu ile orantılıdır. Bazen kas zaafından yıllar önce çıkar, bu nedenle yanlışlıkla MC tanısı konulan hastalar vardır. Dil ve el kaslarında sık görülür. Distal yerleşimli kaslarda proksimale göre daha fazladır. Hem aksiyon hem de perküsyon miyotonisi mevcuttur. Bazı ailelerde klinik olarak miyotoni saptanmayabilir(16, 24).

Diğer nörolojik tutulum bulguları şunlardır: Hafif şiddette duysal nöropati, kişilik değişikliği, hipersomni ve manyetik rezonans görüntülemeye (MRG) saptanan ak madde lezyonlarıdır.

Laboratuar incelemelerinde CK 2-3 katı yüksek bulunur. Ayrıca endokrin bozukluklara ait bulgular mevcuttur. Sinir ileti incelemelerinde duysal yanıt amplitüdlerinde hafif düşme görülebilir. Ayrıca motor ileti hızları hafif-orta derecede yavaşlayabilir. EMG'de distal yerleşimli kaslarda belirgin olmak üzere miyotonik boşalım ve miyojenik MUP değişiklikleri görülür.

Amitriptilin, digoksin, prokainamid, propranolol, kinin ve sedatiflerin kullanımından kaçınılmalıdır. Ölüm genellikle solunum yetmezliği veya kalp aritmilerinden kaynaklanır. Hastaların %50'si hastalığın başlangıcından 15-20 yıl sonra tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir.

2.2.2.2. Miyotonik Distrofi 2 (DM2, PROMM)

Ricker ve arkadaşları tarafından 1994'te tanımlanmıştır. Avrupa'da özellikle Almanya ve Polonya'da yaygındır. Genetik antispasyon DM1'e göre daha fazladır. Paternal kalıtım daha belirgindir (16).

Başlangıç yaşı 8 ile 60 yaş arasında değişir. Aynı aile bireylerinde farklı şiddetlerde tutulum görülebilir. Bacaklar ve proksimal yerleşimli kaslarda zaaf belirgindir. DM1'in aksine yüz tutulumu çok azdır. Solunum kasları ve distal bacak kaslarında zaaf yoktur. Çok yavaş seyirlidir. Kas ağrısı ve kaslarda huzursuzluk, baldır hipertrofisi görülür (16).

Miyotoni semptomatiktir, asimetric olarak ortaya çıkar, intermitant özellik gösterir. Gebelik döneminde alevlenir. PC'nin aksine sıcakta şiddetlenir, soğukta azalır (25).

Sistemik bulgular arasında katarakt en sık görülenidir, hastaların hemn hepsinde mevcuttur. Endokrin bozukluklar, kardiyak ve solumun sistemi tutulumu değişen oranlarda mevcuttur. Bazen sistemik belirtiler çok geri planda olup MC ile karışabilir (16).

Laboratuar incelemelerinde CK normaldir veya 10 kata kadar yükselebilir. Ayrıca endokrin bozukluklara ait bulgular mevcuttur. EMG'de miyotonik deşarjlar ve proksimal yerleşimli kaslarda daha belirgin olmak üzere miyojenik MUP değişiklikleri görülür. Ayrıca egzersiz sonrası BKAP'ta hafif artış ve izleyen 20 ile 40 dk.da %60'lara varan amplitüd kaybı görülür. ASU'da düşük ve yüksek frekans ile dekrement görülmez (19).

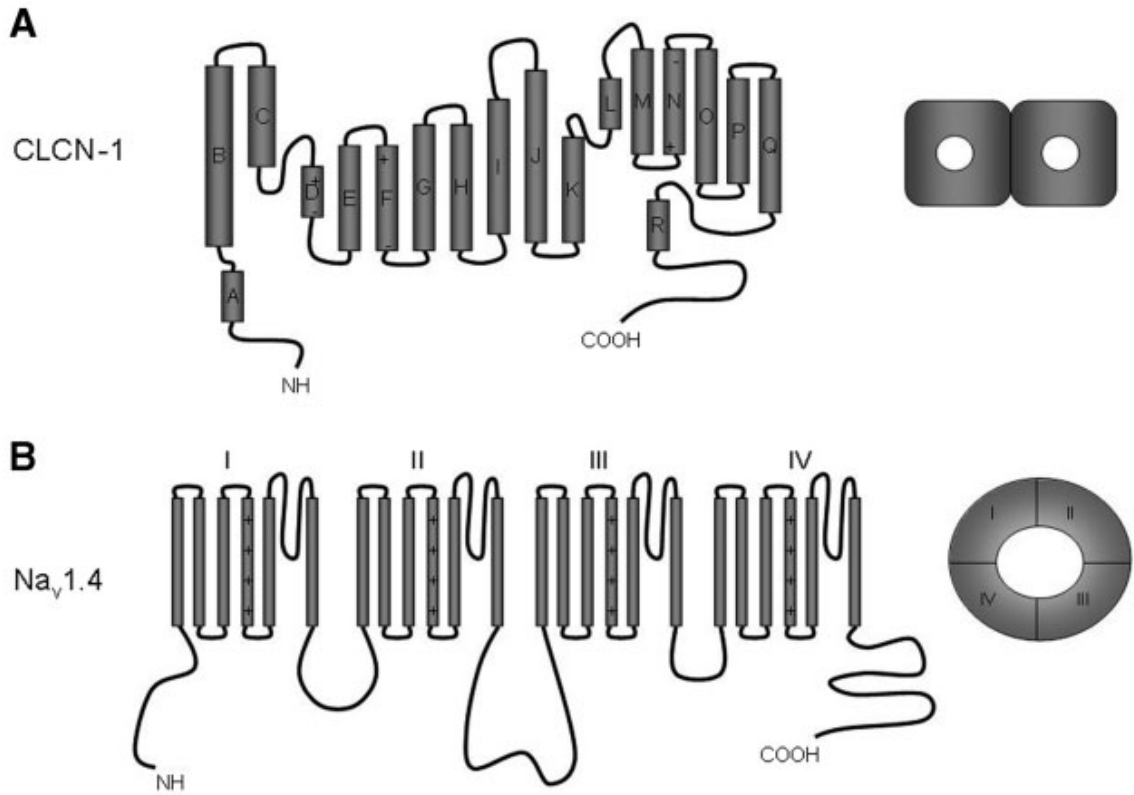
Tedavide, karbamazepin kas ağrılarına iyi gelebilir. DM1'den daha selim seyreder.

2.3. Miyotoninin Fizyopatolojisi

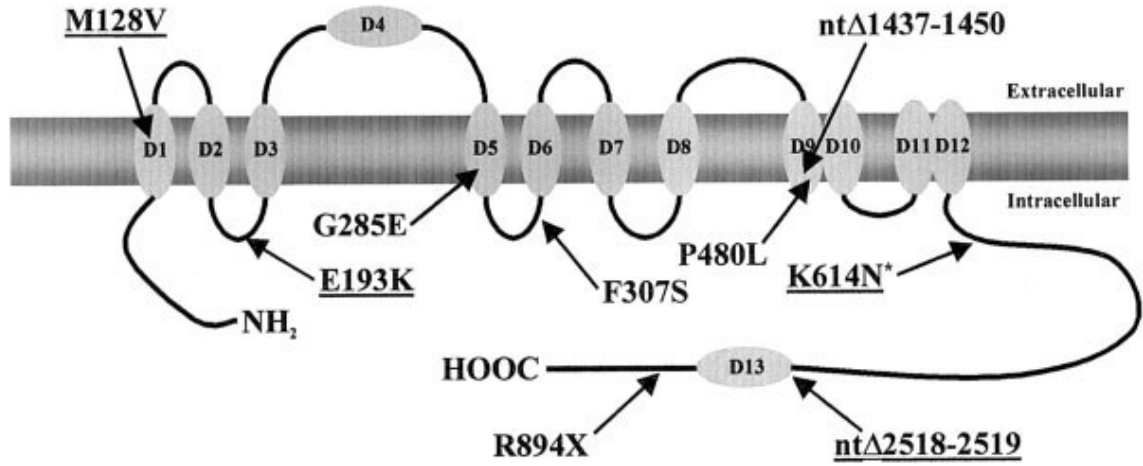
Normal kas lifinde tek bir sinir aksiyon potansiyeli, kas lifinde tek bir aksiyon potansiyeli oluşmasına neden olur. Kas lifi kasılır ve hızla gevşer. Miyotoni de ise kas membranındaki eksitabilite artmıştır, bir uyarı tekrarlayan aksiyon potansiyellerine neden olur. İyon kanalları, kas hücresinin uyarılabilirliğinin kontrolü ve istirahat membran potansiyelinin tesisi ve sürdürülmesinde kritik rol oynar. Burada miyotoniyle seyreden

sendromların büyük çoğunluğundan sorumlu CLCN1 ve SCN4A gen mutasyonlarının kasın voltaj kapılı Cl^- ve Na^+ kanal işlevleri üzerine etkileri özetlenmiştir.

Kas hücresi Cl^- akımı büyük oranda kas klor kanalı-1 (Şekil 2-2 A) ile düzenlenir. İskelet kasında, istirahat sırasında genellikle Cl^- akımı fazladır. CLCN1 gen mutasyonları (Şekil 2-3) kas klor kanalının normal dimer ve tetramer yapılarının gelişmesini engelleyerek, klor akımının azalmasına veya durmasına neden olur (26). İnsan ve hayvan modellerinde yapılan in vitro çalışmalarda, bu akımın azalmasının elektriksel dengesizliğe yol açarak miyotoni gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (27-30). Şöyle ki normal kasta, fizyolojik aktivite sırasında K^+ sarkoplazmadan çıkar, T tübüllerinde birikir. Yüksek Cl akımı varlığında K^+ 'un T tübüllerinde birikimi fizyolojik öneme ulaşmayan bir düzeyde (0.1 mV/aksiyon potansiyeli) depolarizasyona yol açarken, Cl akımı yokluğunda depolarizasyon düzeyi çok artar (1 mV/aksiyon potansiyeli). Bu depolarizasyon saniyeler içinde gelişir. Bu durum aksiyon potansiyeli sonrası “ard depolarizasyon” ve “tekrarlayan aktivite”ye neden olur. Farmakolojik olarak miyotoninin tetiklendiği in vitro çalışmalarda, hücre içi pH'nın düşürülmesi ile tekrarlayan aktivitenin sona erdiği gözlenmiştir. Her rMC ve dMC hastasında Cl^- kanalı akımı yeterince çok düşmemektedir, öyleyse miyotoniye neden olan ilave faktörler söz konusudur. Miyotonik kas lifinde uzun süren depolarizasyon esnasında, Na^+ kanallarının anormal bir biçimde tekrar açıldığı gösterilmiştir (2).



Şekil 2-2. A) Kas klor kanalının (CLCN1) normal yapısı B) Kas sodyum kanalının (SCN4A) normal yapısı (31).



Şekil 2-3. Sık görülen CLCN1 mutasyonları ve klor kanalı üzerinde etkiledikleri kısımlar. Altı çizili mutasyonlar patolojik olmayan varyantlardır (9).

Voltaj kapılı kas Na⁺ kanalı (Na_v1.4) 4 alt ünite ve 1 pordan oluşur (Şekil 2.2). Bu kanlı kodlayan PC ve hiperKPP'ye yol açan SCN4A gen mutasyonları, sakolemmal Na⁺ kanallarında inaktivasyon kapısının bozulmasına, kasılmanın uzamasına yol açar

(2, 33). Yetersiz Na^+ kanalı inaktivasyonu kas lifi içine sodyum girişinin devam etmesine, dolayısıyla sürekli depolarizasyona neden olur. HiperKPP'de iki tip Na^+ eksprese edilir: biri normal olarak inaktive olurken diğerinde inaktivasyon yetersizdir. Normal kasta potasyum alımının tetiklediği hiperkalemi, kas membranında hafif derecede bir depolarizasyona yol açar. HiperKPP'de ise bu küçük depolarizasyon yetersiz inaktive olan kanalların açılmasına neden olur. Bu da hücre içine Na^+ girişinin uzaması ve depolarizasyonun artmasıyla sonuçlanır. Bu durumda normal işlev gören Na^+ kanalları tamamen inaktive olur ve kas lifi membranı uyartılamaz hale gelir. Sodyumun hücre içine girişi suyun da birlikte hücre içine girmesine ve dolayısıyla hemokonsantrasyona yol açar. Bu da serum K^+ düzeyini daha da artırır. Bu kısır döngü, serum K^+ düzeyi idrarla atılım sonrası normale döndüğünde kırılır; olasılıkla defektif Na^+ kanalları kapanır ve normal istirahat membran potansiyeli sağlanır. PC'de Na^+ kanalındaki mutasyonlar, inaktivasyon bozukluğunun kas soğutulduğunda ortaya çıkmasına neden olur (2).

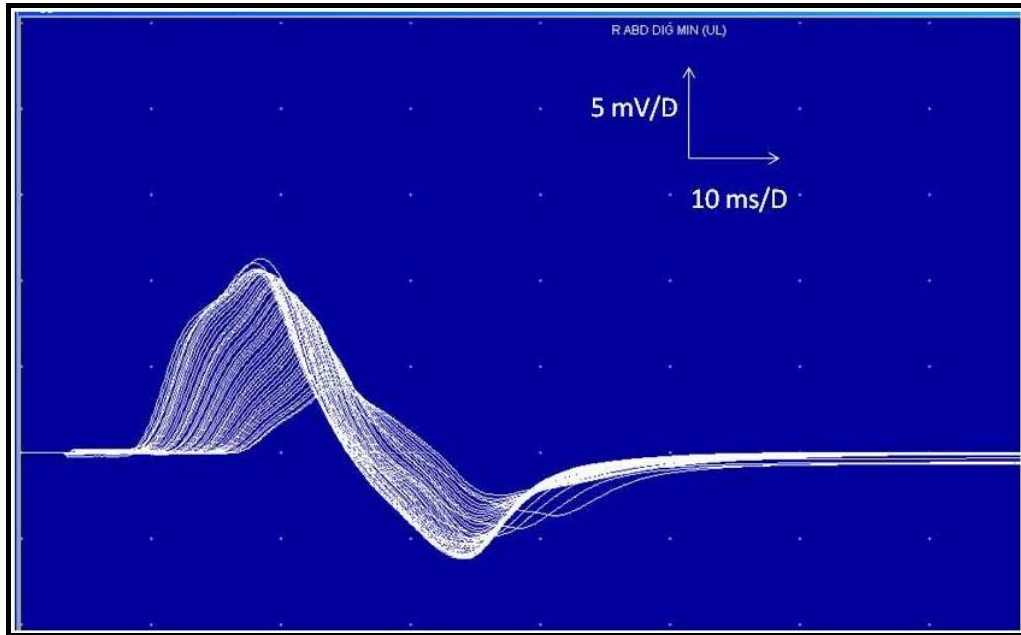
2.4. Miyotonik Sendromlarda Elektrodiagnostik Testler

Miyotonik sendromlarda kas membranının eksitabilite değişikliğini klinik olarak bir şekilde gösterme çabaları 60 yıldan uzun süredir devam etmektedir. ASU, egzersiz testleri, provokatif testler (soğutma, potasyum yükleme), miyotoninin kantifikasyonu, yüzeysel EMG ile kas lifi iletilisinin ölçülmesi ve güç-spektrum analizi gibi yöntemler kullanılmaktadır. Burada, ASU, egzersiz testleri ve soğutma testi ile ilgili bulgular özetlenmiştir.

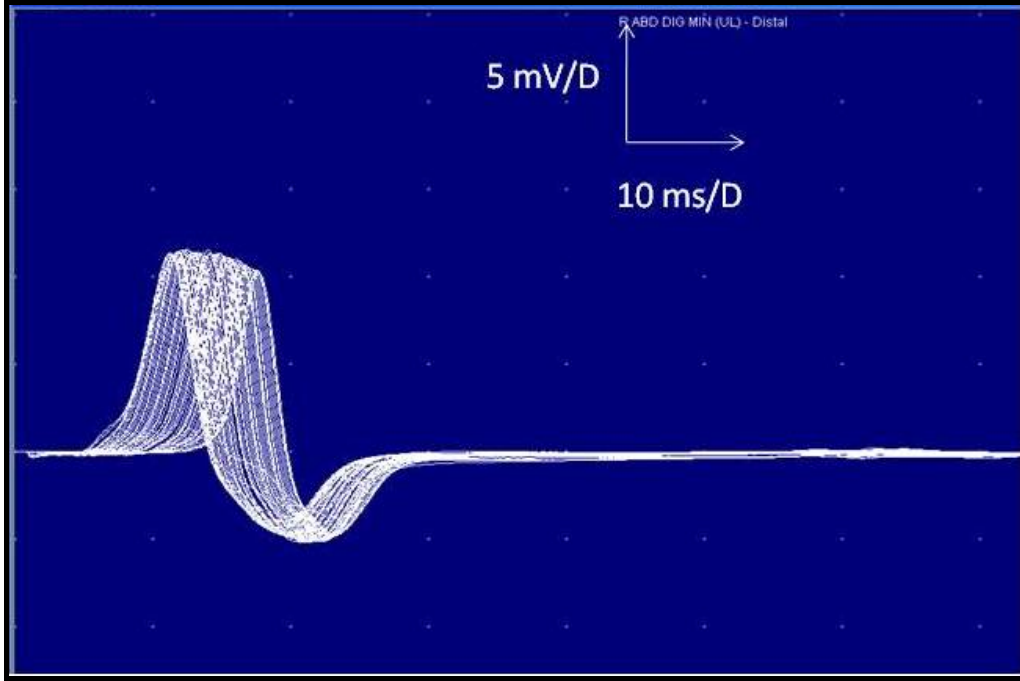
2.4.1. Ardışık Sinir Uyarımı

Miyotonik sendromlarda yüksek frekanslı ASU ile BKAP amplitüdünde düşme uzun süredir bilinmektedir (5, 7, 12). Farklı yöntemler kullanılmakla birlikte en çok tutulan yöntem 5 sn süreyle 10Hz uyarı vermektir (7, 34). Dekrementin patofizyolojisi hala tam olarak bilinmemektedir. Ancak asetil kolin esterase inhibitörleriyle düzelmemesi ve kasın direkt uyaramıyla da elde edilmesi, kas lifinin intrinsik özellikleriyle ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Dekrement her bir aksiyon potansiyelinin amplitüdünün düşmesi veya uyarılamaz haldeki kas lifi oranının artması ile ilişkili olabilir.

Miyotonia konjenitada dekrementin miyotoninin şiddetiyle değil de GZ'ın şiddetiyle orantılı olduğu gösterilmiştir. Geçici zaaf rMC'nin temel özelliklerinden biri olduğu için, bu sendromda yüksek oranda dekrement görülür. dMC'de ve sodyum kanalı hastalıklarında dekrement oranının düşük olması beklenir. Ancak Colding-Jorgensen ve ark. dMC'de %1 inkrementten %86 dekremente kadar çok değişken yanıtlar kaydetmişlerdir. Dekrement oranının yalnız sendromlarla değil belli bazı mutasyon tipleriyle de ilişkisi olduğu bildirilmektedir. Colding-Jorgensen ve ark. (9), dMC'ye neden olan P480L mutasyonunda dominant mutasyonlarda beklenenden fazla dekrement görüldüğünü bildirirken, R894X (CLCN1 geni) mutasyonunda tek veya çift alelde olmasına bağlı olarak dekrement oranının değiştiğini saptamıştır. Michel ve ark. ise rMC'ye neden olan IVS17+1 G>T, K248X ve 2149delG mutasyonlarında yüksek oranda dekrement saptarken IVS1+3 A>T ve F167L mutasyonlarında dekrement olmadığını belirtmişlerdir (15). Dekrement oranının aynı ailenin bireylerinde farklılıklar gösterebildiği, ancak aynı hastada farklı günlerde tekrarlanan ölçümlerde benzer oranların saptandığı tespit edilmiştir (9). Şekil 2-4'te rMC hastasında, Şekil 2-5'de ise dMC hastasında dekrement paterni örneği gösterilmiştir.



Şekil 2-4. Resesif miyotonia konjenitası olan, CLCN1'de homozigot G233S mutasyonu saptanan 36 yaşındaki erkek hastanın ardışık sinir uyarımı incelemesinde ulnar sinir bilek düzeyinde 5 sn süreyle 10 Hz uyarılarak sağ ADM kasından kaydedilen BKAP genliğindeki değişim. %65'e varan dekrement izlenmektedir. Günlük yaşamını ağır şiddete etkileyen geçici zaaftan yakınan hastanın kayıt sırasında muayene edilen bilateral deltoid, biceps, triseps, interosseöz ve iliopsoas kaslarında geçici zaaf saptanmıştır.

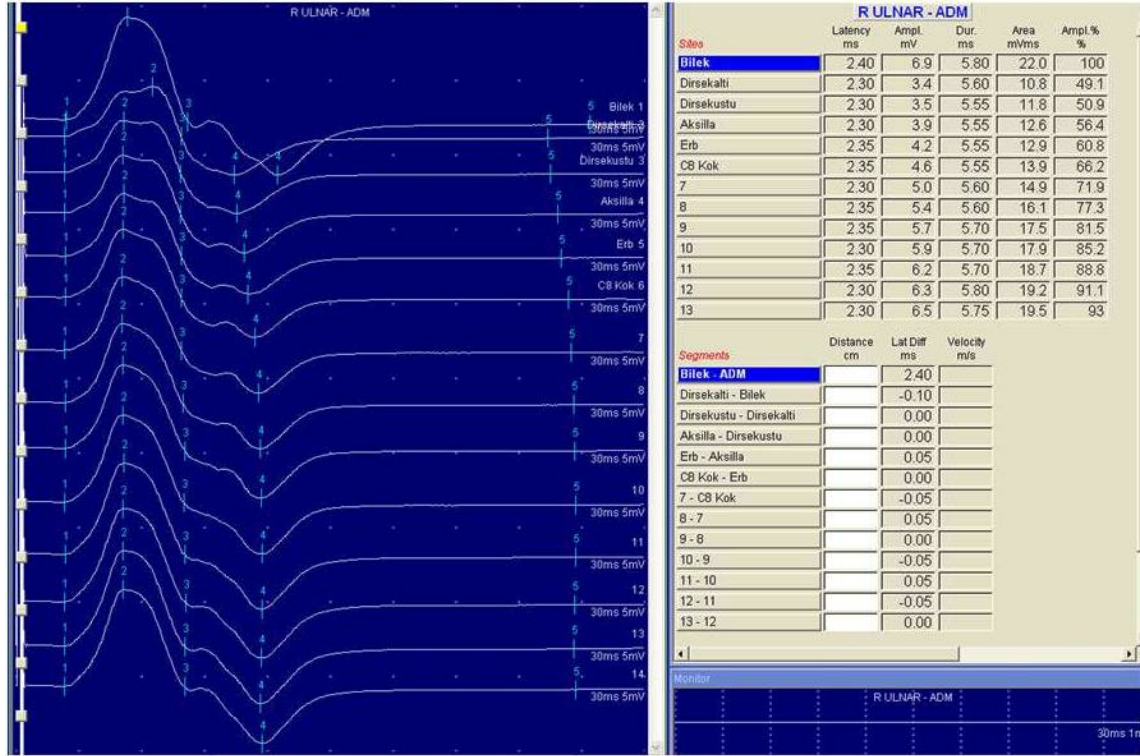


Şekil 2-5. Dominant miyotonia konjenitası olan ve heterozigot G200R mutasyonu saptanan 28 yaşındaki erkek hastada sağ ADM kasından kaydedilen 5 sn 10 Hz'lik ardışık sinir uyarım testi. Klinik olarak geçici zaafıktan yakınmayan hastanın kayıt sırasında yapılan muayenesinde de geçici zaaf saptanmamıştır.

Paramiyotonia konjenitada sıcak kasta ASU ile dekrement saptanmazken, kas 20 °C'ye soğutulduğunda belirgin dekrement izlenmiştir (20). Miyotonik distrofide ASU'da dekrement görülme oranı ve dekrementin büyüklüğü dMC'den daha fazladır (15).

2.4.2. Egzersiz Testleri

Streib ve ark. hem ASU ağırlı bir yöntem olduğu hem de elektrofizyolojik yöntemlerin duyarlılığını arttırmak için kısa egzersiz testini (KET) geliştirmişlerdir (12). KET'te 10 sn maksimal kası sonrası hemen ve 10'ar sn'de 1, BKAP amplitüdü test öncesi düzeyine ulaşana kadar uyarı verilir. Bu 1-1,5 sn kadar sürer. ASU'ya göre hastayı daha az rahatsız eder. Dupre ve ark. 5 sn 10Hz ASU ile 20 sn maksimal kasıyla yapılan KET'teki dekrement oranlarının birbiriyle korele olduğunu ve birbirlerinin yerine kullanılabileceğini göstermişlerdir (11). Fournier ve ark. ise KET modifiye ederek geliştirdikleri yöntemlerle bazı SCN4A kanalı bozukluklarına özgü dekrement paternleri saptamışlardır (10). Uzun egzersiz testi (UET) ise McManis ve ark. tarafından geliştirilmiş olup periyodik paralizili hastaların tanısında kullanılmaktadır (13).



Şekil 2-6. Resesif miyotonia konjenitası olan 36 yaşındaki erkek hastada 10 sn maksimal kası ile yapılan kısa egzersiz testi.

2.4.3. Soğutma Testi

Ricker ve ark., PC'de soğuk duyarlılığını göz önünde bulundurarak, soğutma testini geliştirmişlerdir. PC'de normal ısıdaki kasta KET ve ASU'da dekrement saptanmazken kas soğutulduğunda belirgin dekrement görüldüğü ve dekrementin belli bir süre devam ettiği gözlenmiştir (15, 35-36). Fournier ve ark. ise soğukta ard arda 3 seri KET uyguladıklarında PC'li ve bazı sodyum kanalı miyotonili hastalarında belirgin dekrement saptamışlardır (37). Michel ve ark. ları da 2 PC'li olgularında soğutma ile hem BKAP amplitüdünde hem de ASU ve KET'te belirgin dekrement izlemişlerdir (15).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmada, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Nöromusküler Hastalıklar Polikliniği'nden takip edilen, klinik ve elektrofizyolojik bulgularıyla non-distrofik miyotoni tanısı alan 56 hasta (rMC'li 42, dMC'li 12 ve PC'li 2 hasta) alınmıştır. HiperKPP'li 1 hasta incelenmiştir. Ayrıca miyotonik distrofilerde dekrmeent paternini görmek amacıyla 7 DM1'li hasta da çalışmaya dahil edilmiştir. Muayene sırasında kas fonksiyonunu etkileyecek ilaçların en az 24 saat önce kesilmesine dikkat edilmiştir. Elektromiyografi incelemesi yapılmasına engel bir durumu olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Hastalar çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirildikten ve yazılı onamları alındıktan sonra incelemeleri yapılmıştır.

3.2. Genetik Yöntem

Genetik incelemeler için hasta ve aile bireylerinden gönüllü olur formu imzalatılarak alınan kanlar Prof Dr Frank Lehmann-Horn'un direktörlüğünü yaptığı Almaya'nın Ulm Üniversitesi Genetik Laboratuarına ve miyotonik distrofi tanısı için Prof Dr Nazlı Başak'ın yönettiği Boğaziçi Üniversitesi Genetik Laboratuarına kan gönderilmiştir. DNA örnekleri ile birlikte etkilenen aile bireylerinin, genetik geçiş paterninin ve ön tanıların yazılı olduğu form da iletilmiştir.

Genetik incelemede bilinen genlerdeki mutasyonları taramak için, "sekanslama" yöntemi, o hastalığa sebep olabilecek olası genleri saptamak amacıyla "bağlantı analizi" kullanılmıştır.

Öncelikle ön tanılarına göre ilgili genler taranmış, mutasyon saptanamadıysa olası diğer genler incelenmiştir. OD ve OR MC için CLCN1 genindeki "sorunlu (hotspot) bölgeler", hiperKPP, PC, sodyum kanalı miyotonileri için SCN4A genindeki "sorunlu bölgeler" direkt sekanslama yöntemi ile taranmıştır. CLCN1 geninde intron 1 ve ekson 2, 4, 5, 7, 8, 11, 13, 14, 15 ve 23; SCN4A geninde ekson 6, 8, 12, 13, 14, 19, 21, 22, 23, 24a ve 24b taranmıştır. DM1 için, "Long-PCR" ve "Southern Blot" yöntemleri ile DMPK geninde CTG tekrarında artış ve ZNF9 geninde CCTG tekrarında artış araştırılmıştır.

Mutasyon saptanma olasılığı bu yöntemlerle, OD ve OR MC için %60, hiperKPP, PC, potasyumuna duyarlı MC için %70 ve DM1 için %90 olarak bildirilmiştir. Mutasyon saptanamayan olgularda olası yeni sorumlu gen ve/veya mutasyonları belirlemek için “bağlantı analizi” yapılmıştır.

3.3. Klinik Değerlendirme

Hastalar klinik olarak “miyotoni”, “geçici zaaf” belirtileri ve kullandığı ilaçlar açısından ayrıntılı olarak sorgulanmış, nörolojik muayeneleri yapılmıştır. Rutin nörolojik muayeneye ek olarak, 22 hastada Trip ve ark. nın metoduna göre aksiyon miyotonisi ve ısınma fenomeni, perküsyon miyotonisi ve GZ araştırılmıştır (38).

1. Aksiyon miyotonisi ve ısınma fenomeni (hasta 10 dk dinlendikten sonra):
 - a. Göz kapakları: 3 sn çok sıkı kapandıktan sonra açma zamanı ve 10 kez açıp kapadıktan sonra açma zamanı.
 - b. El fleksörleri: 3 sn çok sıkı kapandıktan sonra açma zamanı ve 10 kez açıp kapadıktan sonra açma zamanı.
 - c. İskemle testi: İskemleden kalkıp etrafında 1 kez dönüp oturma zamanı ve 10 kez döndükten sonraki oturma zamanı.
2. Perküsyon miyotonisi: Tenar bölge ve kuadrisepsten refleks çekici ile bakılmıştır.
3. Geçici zaaf: Deltoid, biceps, triseps, interosseöz ve iliopsoas kaslarında kas gücü muayenesinde, ilk ve ardı sıra yapılan değerlendirmelerde kas gücündeki değişim araştırılmıştır.

3.4. Elektrofizyolojik Yöntem

Elektrofizyolojik muayene, hasta sırt üstü sedyeye uzanmış şekilde yapılmıştır. Hasta EMG öncesinde en az 5 dakika dinlendirilmiş, o gün gelmeden önce ağır bir egzersiz yapmaması ve miyotoni için kullanılan fenitoin, karbamazepin, meksiletin, asetazolamid ve kas fonksiyonunu etkileyebilecek olası bütün ilaçları en 24 saat önce kesmesi tembih edilmiştir. İnceleme sırasında cilt ısısı 35 derece civarında tutulmuştur.

1. **Ardışık sinir uyarımı:** Hasta 5 dk dinlendirildikten sağ abduktör digiti minimi (ADM) kasından ulnar sinir bilek düzeyinde uyarılarak önce maksimum genlikte BKAP kaydedilmiş, ardından 5 sn süreyle 10 Hz uyarı

verilmiştir. Tepe-tepe amplitüdlere ölçülmüş; en küçük cevabın ilk cevaba oranı hesaplanmıştır.

2. **Kısa egzersiz testi:** Streib ve ark. nın(12) tanımladığı yonteme göre yapılmıştır. 10 saniye süren maksimal şiddette istemli kasının hemen ardından BKAP kaydedilmiş, BKAP amplitüdünde düşme görülürse, başlangıç değerine dönene kadar, her 10 saniyede bir BKAP kaydedilmeye devam edilmiştir (genellikle 1-1.5 dakika sürer). Aynı test hasta 5 dk dinlendirildikten sonra, 5 sn süren maksimal şiddette istemli kası yaptırılarak tekrarlanmıştır.
3. **Kas soğutma testi:** PC'li 2 olguda ön kol 15 °C su içinde 30 dk tutularak soğutulmuş(20), ADM'den soğutma öncesi ve hemen sonrası BKAP kaydedilmiştir.

3.5. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel testler SPSS 17.0 programında yapılmıştır. Demografik veriler için “tanımlayıcı testler” kullanılmıştır. ASU ve/veya kısa egzersiz testinde saptanan dekrementin derecesi ve formunun, hastalık alt tipleri ve/veya mutasyonun tiplerine has özellikler taşıyıp taşımadığı araştırılmıştır. Dekrement oranları ile geçici zaaf arasındaki ilişkiyi araştırmak için korelasyon testleri kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya non-distrofik miyotonisi olan 45 aileden 56 hasta (43 erkek, 13 kadın) ile hiperKPP'li bir kadın hasta alındı. Ayrıca 5 aileden 7 DM'li hasta çalışmaya dahil edildi. Elde edilen bulgular aşağıdaki başlıklar altında sunulmuştur:

1. *Non-distrofik miyotonili hastaların genel klinik özellikleri ve genetik sonuçları*
2. *Tanılara göre ASU ve KET'te bulunan dekrement oranları*
3. *ASU ve KET'teki dekrement oranlarının karşılaştırması ve sendromları ayırmadaki rollerinin araştırılması*
4. *Mutasyon tipleriyle dekrement paternlerinin karşılaştırılması*
5. *ASU ve KET'te bulunan dekrement oranlarının GZ ve miyotoni ile ilişkisi*
6. *HiperKPP'li hastanın elektrofizyolojik bulguları*
7. *DM1 hastalarının genel klinik özellikleri, dekrement paternleri ilgili bulgular*

4.1. Non-distrofik Miyotonili Hastaların Genel Klinik Özellikleri ve Genetik Sonuçları

Hastaların inceleme sırasındaki yaş ortalamaları 28 ± 13 (8-64) idi. Tanılara göre, hastaların cins ve yaş dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir. 29 hastanın genetik incelemeleri sonuçlanmıştır. Genetik inceleme sonuçları Tablo 4.2'te özetlenmiştir. Hastalardan alınan anamnez ve dosya kayıtlarındaki bilgilere göre elde edilen hastalık semptomlarının ilk görüldüğü yaş, miyotoni başlangıç bölgesi ve şiddeti, geçici zaaf varlığı ile ilgili veriler Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4-1. Hastaların tanılarına göre cins ve yaş dağılımı

Tanı	Aile Sayısı	Hasta Sayısı	Cins	Yaş* ortalama±SD (aralık)
rMC	37	42	36 E, 6 K	26±13 (10-64)
dMC	6	12	6 E, 6 K	34±12 (16-48)
PC	2	2	1 E, 1 K	8 ve 30

*Elektrofizyolojik incelemenin yapıldığı yaş, rMC= Resesif miyotonia konjenita, dMC= Dominant miyotonia konjenita, PC= Paramiyotonia konjenita, E= Erkek, K= Kadın, SD= Standart deviasyon

Tablo 4-2. Genetik inceleme sonuçları

Tanı	Mutasyon saptanan		Mutasyon saptanmayan /incelemesi devam eden	
	Aile Sayısı	Hasta Sayısı	Aile Sayısı	Hasta Sayısı
rMC	23	24	14	18
dMC	2	4	4	8
PC	1	1	1	1

rMC= Resesif miyotonia konjenita, dMC= Dominant miyotonia konjenita, PC= Paramiyotonia konjenita

Tablo 4-3. Tanılara göre miyotoni ve geçici zaaf bulguları

Tanı	Başlangıç Yaşı ortalama±SD (aralık)	Başlangıç bölgesi Sayı (%)	Miyotoni şiddeti Sayı(%)	Geçici zaaf Sayı (%)
rMC	7±4 (1-16)	39 (%93) bacaklar 2 (%5) gözler 1 (% 2) yaygın	20 (%48) ağır 19 (%45) orta 3 (%7) hafif	35 (%83)
dMC	9±7 (1-19)	10 (%83) bacaklar 2 (%17) yaygın	3 (%25) ağır 2 (%17) orta 7 (%58) hafif	1 (%8)
PC	2±0 (2-2)	1 (%50) bacaklar 1 (%50) yüz	1 (%50) orta 1 (%50) hafif	0 (%0)

rMC= Resesif miyotonia konjenita, dMC= Dominant miyotonia konjenita, PC= Paramiyotonia konjenita,

E= Erkek, K= Kadın, SD= Standart deviasyon

4.1.1. rMC Hastaları

CLCN1 geninde mutasyon saptanan 24 hastanın 15'inde homozigot, 9'unda "compound" heterozigot (C.H.) mutasyon belirlendi. C.H. olan 1 hastanın (no.36) henüz 1 alelindeki mutasyon saptanmış olup incelemesi devam etmektedir. Saptanan mutasyonlar Tablo 4.4'de, mutasyon saptanan hastaların klinik bulguları Tablo 4.5'te gösterilmiştir.

On üç hastada bilinen CNCN1 mutasyonları saptanmadı, yeni mutasyonlar açısından incelemeleri devam etmektedir. Beş hastada henüz genetik incelemeler sonuçlanmamıştır. Bu hastaların klinik bulguları Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Resesif MC'li hastalarda belirtilerin başlangıç yaşı ortalama 7 ± 4 (1-16) yıldır, ilk belirti miyotonydi. Miyotoni, hastaların 39'unda ilk olarak alt ekstremitelerde, ikisinde gözlerde, birinde ise yüz, el ve bacaklarda farkedilmişti. Hastaların 20'sinde miyotoni yaygın ve şiddetliydi; bu hastalarda miyotoni solunum kasları hariç hemen hemen bütün beden bölgelerini (yüz, dil, boyun, çiğneme ve yutma kasları, el, kol, karın, kalça, bacak, ayak) etkiliyordu. Miyotoni, hastaların 19'unda orta, 3'ünde ise hafif şiddetteydi. Miyotoniye tetikleyen/artıran faktörlerden soğuk hastaların %74'ünde, spor/ aşırı yorgunluk %43, uzun süreli açlık (oruç tutma gibi) %29, uzun süreli istirahat %26 ve heyecan/ stres %36'sında mevcuttu. Hastaların %83'ünde (35 hasta) geçici zaaf vardı. Kalıcı zaaf 7 hastada (%17) mevcuttu. Hastaların %87'sinde yaygın kas hipertrofisi vardı. 32 hastada (%76) miyotoni tedavisi için, bir veya birden fazla ilaç (meksiletin, karbamazepin, fenitoin veya asetazolamid) kullanılmıştı; bu hastaların 17'sinde (%53) ilacın faydası yoktu veya çok azdı. Yüzde 16'sında orta, %31'inde iyi derecede yarar söz konusuydu. Hastaların klinik seyirleri genellikle stabildi (%55); %24'ünde ilerleyen yıllar içinde belirtiler hafiflemişti. Sadece 8 hastada (%19) hafif bir progresyon söz konusuydu.

Homozigot mutasyon saptanan hastalarımızdan 2'sinde (no.13, no.20) Y150X, bir diğer 2'sinde (no.23, no.27) F428TfsX6 olmak üzere aynı CLCN1 mutasyonu saptandı. Y150X mutasyonu saptanan hastaların ikisinde de miyotoni 7-8 yaşlarında başlamış ve ilk olarak bacaklarda farkedilmişti; miyotoni şiddetliydi, yaygın kas hipertrofisi ve geçici zaaf vardı. F428TfsX6 mutasyonu saptanan hastamızdan birinde (no.27) miyotoni farkedilme yaşı çok erkendi, ikisinde de ilk olarak bacaklarda farkedilmişti; miyotoni şiddetliydi, yaygın kas hipertrofisi ve geçici zaaf vardı. Q60InsX22

mutasyonuna sahip bir aileden 2 bireyde (no.24, no.25) hastalık aynı yaşta (5) başlamıştı, birinde diğerine göre daha hafif (no.25) seyretmekteydi ve geçici zaafı yoktu.

Tablo 4-4. rMC’li hastalarımızda saptanan mutasyonlar

No.	Aile No.	Cins	Yaş*	Anne-baba akrabalığı	Etkilenen birey sayısı	H/C.H	Mutasyon
13	7	E	24	+	1	H	Y150X/ Y150X
14	8	E	26	+	1	H	I479IfsX25 / I479IfsX25
15	9	E	36	-	2	H	G233S / G233S
16	10	E	18	+	1	H	G190S / G190S
17	11	E	48	+	3	H	G285E / G285E
18	12	E	25	+	2	H	G444V / G444V
19	13	E	17	+	1	H	R894X / R894X
20	14	K	17	+	3	H	Y150X/ Y150X
21	15	E	33	-	1	H	G355R / G355R
22	16	K	13	+	1	H	Q43X / Q43X
23	17	E	64	-	3	H	F428TfsX6 / F428TfsX6
24	18	E	17	+	2	H	Q60InsX22 / Q60InsX22
25	18	E	14	+	2	H	Q60InsX22 / Q60InsX22
26	19	E	15	+	1	H	32delG / 32delG
27	20	E	16	+	1	H	F428TfsX6 /F428TfsX6
28	21	E	45	-	1	C.H.	518delT / E193K
29	22	E	27	-	1	C.H.	R377X / 1437_50del
30	23	E	34	-	1	C.H.	G859D / T268M
31	24	E	64	-	4	C.H.	F167L / G233S
32	25	E	36	-	1	C.H.	Y150C / Y216C
33	26	E	17	-	1	C.H.	F167L / G125E/ 1064+1G>A
34	27	E	34	-	1	C.H.	F167L / G355R
35	28	E	47	+	1	C.H.	F167L / E291K
36	29	E	13	-	1	C.H.(1)	Q43X / N

rMC= Otozomal resesif miyotonia konjenita, E=Erkek, K=Kadın, *İncelemenin yapıldığı yaş, H=Homozigot, C.H.=”Compound heterozygous”, C.H.(1)= Alellerden 1’inde mutasyon saptanmış C.H.

Tablo 4-5. Mutasyonu saptanan rMC'li hastaların klinik özellikleri

No.	Yaş ¹	Bölge ²	Şiddet ³	Miyotoniyi kötüleştiren faktörler					GZ	Kalıcı zaaf	Kas hipertrofisi	İlaç [¥]	İlaça yanıt	Seyir
				Soğuk	Spor ^β	Açlık	İstirahat [#]	Stres ^ƒ						
13	7	bacak	şiddetli	+	+	-	-	+	+	+	+	+	orta	stabil
14	3	bacak	şiddetli	+	-	-	-	+	+	+	+	-	*	daha iyi
15	2	bacak	şiddetli	+	+	+	-	+	+	-	-	+	az	stabil
16	3	bacak	orta	+	+	-	+	+	+	-	+	+	iyi	daha iyi
17	8	bacak	şiddetli	+	+	-	-	+	+	-	-	+	yok	stabil
18	10	bacak	orta	+	-	+	+	+	-	-	+	+	az	stabil
19	12	bacak	şiddetli	+	-	-	-	-	-	-	+	+	az	daha iyi
20	8	bacak	şiddetli	-	-	-	-	-	+	-	+	+	iyi	daha iyi
21	11	bacak	orta	+	-	+	-	+	+	+	+	+	az	stabil
22	1	bacak	orta	+	-	-	-	+	+	+	+	+	az	stabil
23	8	bacak	şiddetli	+	+	-	+	-	+	-	+	+	iyi	stabil
24	5	bacak	orta	+	-	-	-	-	+	-	-	+	orta	daha kötü
25	5	bacak	hafif	-	-	-	-	-	-	-	+	-	*	daha iyi
26	1	göz	orta	-	+	-	+	-	+	+	+	+	az	stabil
27	2	bacak	şiddetli	-	+	-	-	-	+	+	+	+	iyi	stabil
28	7	bacak	şiddetli	+	+	-	+	+	+	+	+	-	*	stabil

rMC= Resesif miyotonia konjenita, 1= Miyotoni başlangıç yaşı, 2= Miyotoninin ilk fark edildiği bölge, 3= Miyotoninin şiddeti, β= Spor/aşırı yorgunluk, # = Uzun süreli istirahat, ƒ= Heyecan/stres, GZ= Geçici zaaf, ¥= Bir veya birden fazla ilacın en az 1 ay kullanımı, *=İlaç kullanılmadığı için etki değerlendirilemedi.

Tablo 4.5. (devam) Mutasyonu saptanan rMC'li hastaların klinik özellikleri

No.	Yaş ¹	Bölge ²	Şiddet	Miyotoniyi kötüleştiren faktörler					GZ	Kalıcı zaaf	Kas hipertrofisi	İlaç [¥]	İlaça yanıt	Seyir
				Soğuk	Spor ^β	Açlık	İstirahat [#]	Stres ^ƒ						
29	9	bacak	şiddetli	+	+	+	-	-	+	-	+	+	az	daha iyi
30	5	göz	şiddetli	+	+	+	-	-	+	-	+	+	iyi	daha kötü
31	8	bacak	şiddetli	+	+	-	-	-	-	-	+	+	orta	stabil
32	11	bacak	orta	-	+	+	-	+	-	-	+	-	*	daha kötü
33	8	bacak	şiddetli	-	-	+	-	+	+	-	+	+	az	stabil
34	12	bacak	orta	+	-	+	-	+	+	-	+	+	orta	daha kötü
35	16	bacak	orta	+	+	-	-	-	-	-	+	+	iyi	daha iyi
36	8	bacak	orta	-	-	-	+	-	+	-	-	+	az	stabil

rMC= Resesif miyotonia konjenita, 1= Miyotoni başlangıç yaşı, 2= Miyotoninin ilk fark edildiği bölge, 3= Miyotoninin şiddeti, β= Spor/aşırı yorgunluk, # = Uzun süreli istirahat, ƒ= Heyecan/stres, GZ= Geçici zaaf, ¥= Bir veya birden fazla ilacın en az 1 ay kullanımı, *=İlaç kullanılmadığı için etki değerlendirilemedi.

Tablo 4-6. Mutasyonu saptanamayan rMC'li hastaların klinik özellikleri

No.	Cins	Yaş	Yaş ¹	Bölge ²	Şiddet ³	Miyotoniyi kötüleştiren faktörler					GZ	Kalıcı zaaf	Kas hipertrofisi	İlaç	İlaça yanıt	Seyir
						Soğuk	Spor ^b	Açlık	İstirahat [#]	Stres ^l						
37°	E	15	8	yaygın	şiddetli	+	+	-	-	-	+	-	+	+	az	daha kötü
38°	E	16	15	bacak	hafif	+	-	-	-	-	+	-	-	+	az	stabil
39°	E	24	11	bacak	şiddetli	+	-	-	-	+	+	-	+	-	*	daha kötü
40°	E	38	5	bacak	orta	+	-	-	-	-	+	-	+	-	*	daha kötü
41°	K	3	2	bacak	orta	+	-	+	-	+	+	-	+	-	*	stabil
42°	E	12	3	bacak	orta	-	-	-	+	-	+	-	-	-	*	daha iyi
43°	E	25	12	bacak	şiddetli	+	-	+	-	+	+	-	+	+	az	daha iyi
44°	E	26	9	bacak	şiddetli	+	+	+	-	-	+	-	+	+	iyi	stabil
45°	E	13	14	bacak	şiddetli	-	-	-	-	-	+	-	+	+	az	daha iyi
46°	E	30	5	bacak	orta	+	+	+	+	-	+	-	+	+	iyi	daha kötü
47°	E	14	4	bacak	orta	-	-	-	+	-	+	-	+	+	az	stabil
48°	K	10	6	bacak	orta	+	-	-	+	-	-	-	+	+	az	stabil
49°	E	19	11	bacak	orta	+	-	-	-	-	+	-	+	+	az	stabil
50*	E	22	6	bacak	şiddetli	+	+	-	-	-	+	-	+	+	iyi	stabil
51*	E	21	6	bacak	şiddetli	+	+	-	-	-	+	-	+	+	iyi	stabil
52*	K	24	7	bacak	orta	+	-	-	-	-	+	-	+	+	iyi	stabil
53*	E	18	5	bacak	orta	-	-	-	+	-	+	-	+	+	orta	daha iyi
54*	K	18	8	bacak	hafif	+	-	-	-	-	+	-	+	-	*	stabil

rMC= Resesif miyotonia konjenita, ¹= Miyotoni başlangıç yaşı, ²= Miyotoninin ilk fark edildiği bölge, ³= Miyotoninin şiddeti, ^b= Spor/aşırı yorgunluk, [#]= Uzun süreli istirahat,

^l= Heyecan/stres, GZ= Geçici zaaf, °=CLCN1 geninde mutasyon saptanamayan hastalar, *=Henüz genetik incelemesi yapılmamış hastalar

4.1.2. dMC Hastaları

Altı ailenin ikisinde (4 hasta) mutasyon saptandı (Tablo 4.7). dMC'li hastalarda miyotoni ortalama 9 ± 7 (1-19) yaşında farkedilmişti. Onunda başlangıçta bacaklarda tutukluk, yürümeye başlarken zorluk şeklinde ortaya çıkarken ikisinde yaygın olarak (yüz, eller, bacaklar) belirmişti. Hastaların yedisinde hafif şiddetteydi. Birinin (no.2, no.1'in annesi) sadece 2. gebeliği sırasında 19 yaşındayken ortaya çıkan 9-12 ay kadar süren "otobüse binerken, perde takarken tutukluk, birkaç kez düşme" şeklinde semptomları olmuştu. Aynı aileden diğer bireyde (no.3, no.1'in dayısı) ise sadece heyecanlanınca, stresli veya sinirliyen olan harekete başlamada tutukluk yakınması vardı. Heterozigot G200R mutasyonu saptanan bu ailede en çok etkilenen birey (no.1) 2. kuşaktandı, hastalık hem erken başlamış, hem de diğer aile bireylerine göre belirgin olarak daha şiddetli seyretmekteydi (17). Şiddetli miyotonisi olan bu hastanın miyotonileri çok ağrılıydı. Miyotoni, hastaların ikisinde orta, üçünde ise şiddetliydi. Miyotoniyi tetikleyen/ artıran faktörlerden soğuk hastaların %17'sinde, uzun süreli açlık (oruç tutma gibi) %17, uzun süreli istirahat %8 ve heyecan/ stres %42'sinde mevcuttu. Sadece 1 hastada (no.7) hafif şiddette geçici zaaftan yakınıyordu. Kalıcı zaaf hiçbirinde yoktu, kas hipertorfisi 4'ünde vardı. 4 hastada miyotoni tedavisi için, bir veya birden fazla ilaç (meksiletin, karbamazepin, fenitoin veya asetazolamid) kullanılmıştı; üçünde ilacın faydası azdı, birinde iyi derecede yarar söz konusuydu. Hastaların dokuzunda 20'li yaşlardan itibaren semptomlar daha iyiye giderken üçünde hafif progresyon olmuştu. dMC'li hastaların bazı klinik özellikleri Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4-7. dMC'li hastalarda genetik inceleme sonuçları

No.	Aile no.	Cins	Yaş*	Anne-baba akrabalığı	Etkilenen birey sayısı	Mutasyon ⁺
1	1	E	28	-	4	G200R / N
2	1	K	47	-	4	G200R / N
3	1	E	24	-	4	G200R / N
4	2	K	16	-	1	G285E / N
5	3	K	43	-	5	**
6	3	E	48	-	5	**
7	4	K	19	-	4	**
8	4	K	21	-	4	**
9	4	K	44	-	4	**
10	4	E	42	-	4	**
11	5	E	41	-	4	**
12	6	E	33	+	4	**

dMC= Otozomal dominant miyotonia konjenita, E=Erkek, K=Kadın, *İncelemenin yapıldığı yaş, ⁺= Heterozigot mutasyon, **= Bilinen CLCN1 mutasyonları saptanmadı.

Tablo 4-8. dMC'li hastaların klinik özellikleri

No.	Yaş ¹	Bölge ²	Şiddet ³	Miyotoniyi kötüleştiren faktörler					GZ	Kas hipertrofisi	İlaç [¥]	İlacaya yanıt	Seyir
				Soğuk	Spor ^β	Açlık	İstirahat [#]	Stres ^ƒ					
1	3	bacak	şiddetli	+	-	+	-	+	-	+	-	*	daha kötü
2	19	bacak	hafif	+	-	+	-	+	-	-	-	*	daha iyi
3	17	bacak	hafif	-	-	-	-	+	-	-	-	*	daha iyi
4	1	yaygın	hafif	-	-	-	-	+	-	-	+	az	daha kötü
5	4	bacak	orta	-	-	-	-	-	-	+	+	az	daha iyi
6	4	bacak	şiddetli	-	-	-	-	-	-	+	+	az	daha iyi
7	7	bacak	orta	-	-	-	-	-	+	-	-	*	daha kötü
8	8	bacak	şiddetli	-	-	-	-	-	-	-	-	*	daha iyi
9	10	bacak	hafif	-	-	-	-	-	-	-	-	*	daha iyi
10	11	bacak	hafif	-	-	-	-	-	-	-	-	*	daha iyi
11	18	bacak	hafif	-	-	-	-	-	-	-	-	*	daha iyi
12	1	yaygın	hafif	-	-	-	+	+	-	+	+	iyi	daha iyi

dMC= Dominant miyotonia konjenita, 1= Miyotoni başlangıç yaşı, 2= Miyotoninin ilk fark edildiği bölge, 3= Miyotoninin şiddeti, β= Spor/aşırı yorgunluk, #= Uzun süreli istirahat,

ƒ= Heyecan/stres, GZ= Geçici zaaf, ¥= Bir veya birden fazla ilacın en az 1 ay kullanımı, *=İlaç kullanılmadığı için etki değerlendirilemedi.

4.1.3. PC Hastaları

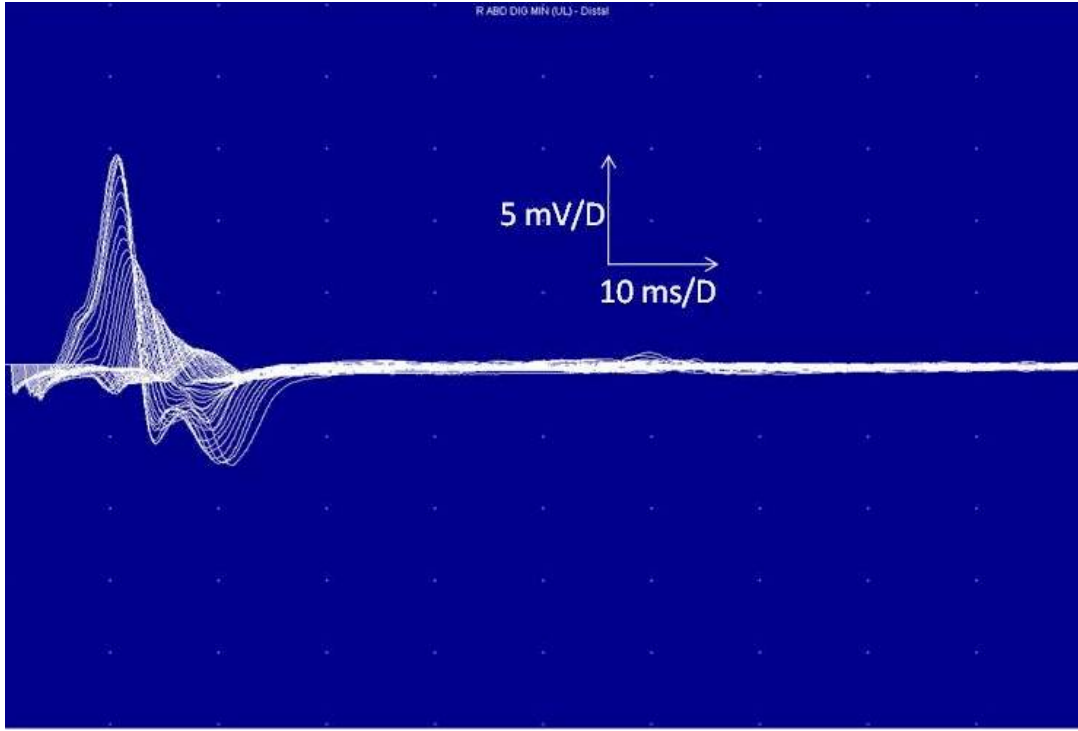
İki hastadan birinde (no.62, 30 yaşında, kadın) heterozigot F1473S mutasyonu saptandı. Bu hastanın geniş bir ailesi vardı ve 20 birey benzer şekilde etkilenmişti. 2 yaşından itibaren yüz kaslarındaki etkilenme farkedilmişti. Miyotoni, vücudu yaygın olarak etkiliyordu ve orta şiddetteydi. Aşırı egzersiz, soğuk ve stres miyotoniyi kötüleştiriyordu. 8 yaşında erkek olan diğer hastada (no.63) semptomlar 2 yaşında bacaklardan başlamış, yıllar içinde diğer bölgelere yayılmıştı, hafif şiddetteydi, aşırı yorgunluk ve soğuk miyotoniyi tetikliyordu. Her iki hastada da geçici zaaf yoktu.

4.2. Tanılara Göre ASU ve KET'te Bulunan Dekrement Oranları

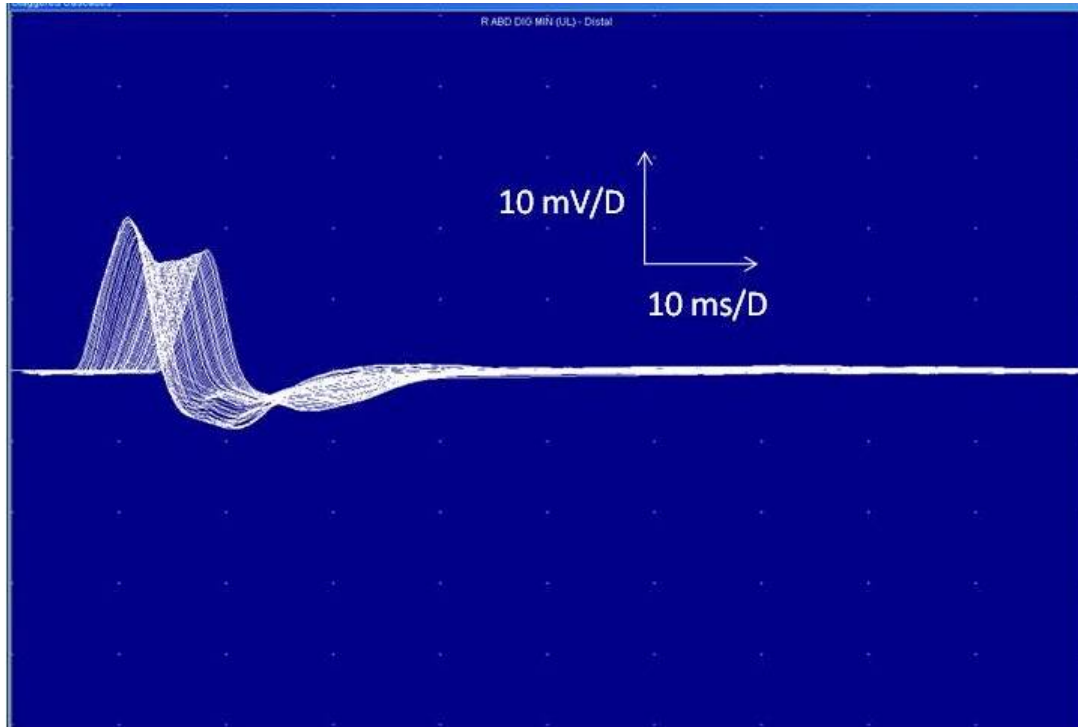
Ardışık sinir uyarım testi 56 hastada yapıldı. 50 hastada BKAP amplitüdünde %9-95 arasında değişen oranlarda (ortalama 49 ± 30) dekrement görüldü. Altı hastada dekrement bulunmadı, bunların üçünde (no.11, no.32, no.63) sırayla %10, %5 ve %15 inkrement izlendi.

Hastalarımızda ASU'da 4 tip dekrement paterni görüldü:

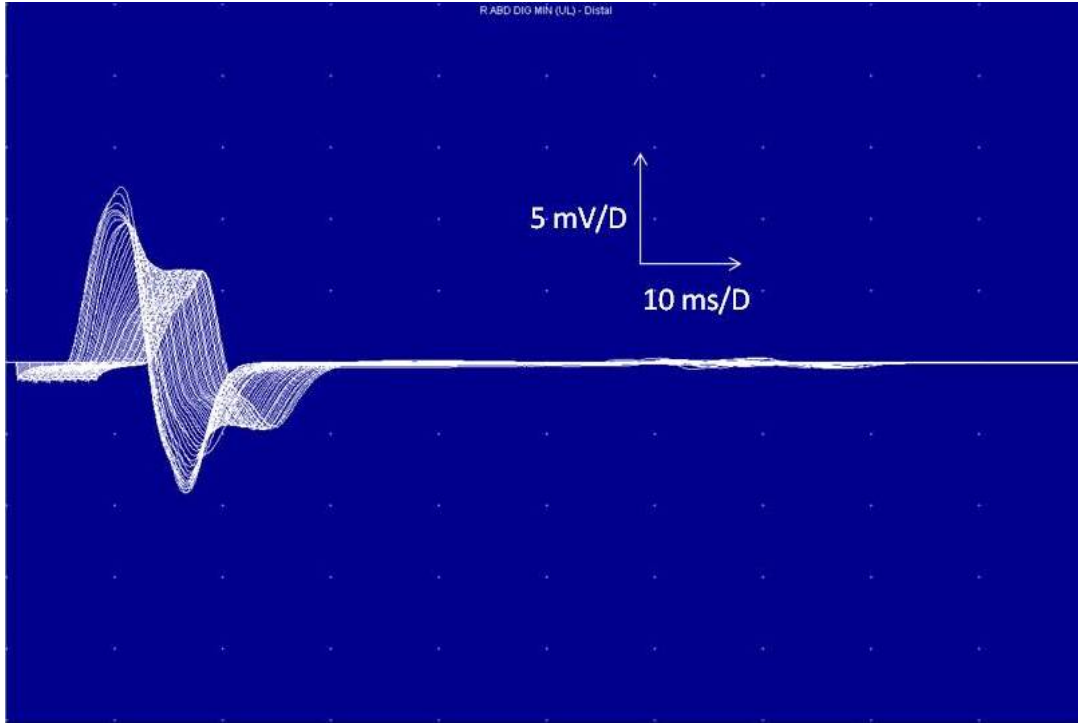
- 1) İlk 4-5 yanıttan sonra başlayıp 50. cevaba kadar devam eden BKAP amplitüdünde belirgin düşme (Şekil 4.1),
- 2) 20-25.yanıtlara kadar düşüp sonra kısmen toparlama (Şekil 4.2),
- 3) 20'li yanıtlara kadar düşmeye devam edip 50.yanıta kadar benzer amplitüdde kalma (Şekil 4.3),
- 4) Anlamlı bir dekrement görülmemesi veya hafif inkremental yanıt (Şekil 4.4, 4.5).



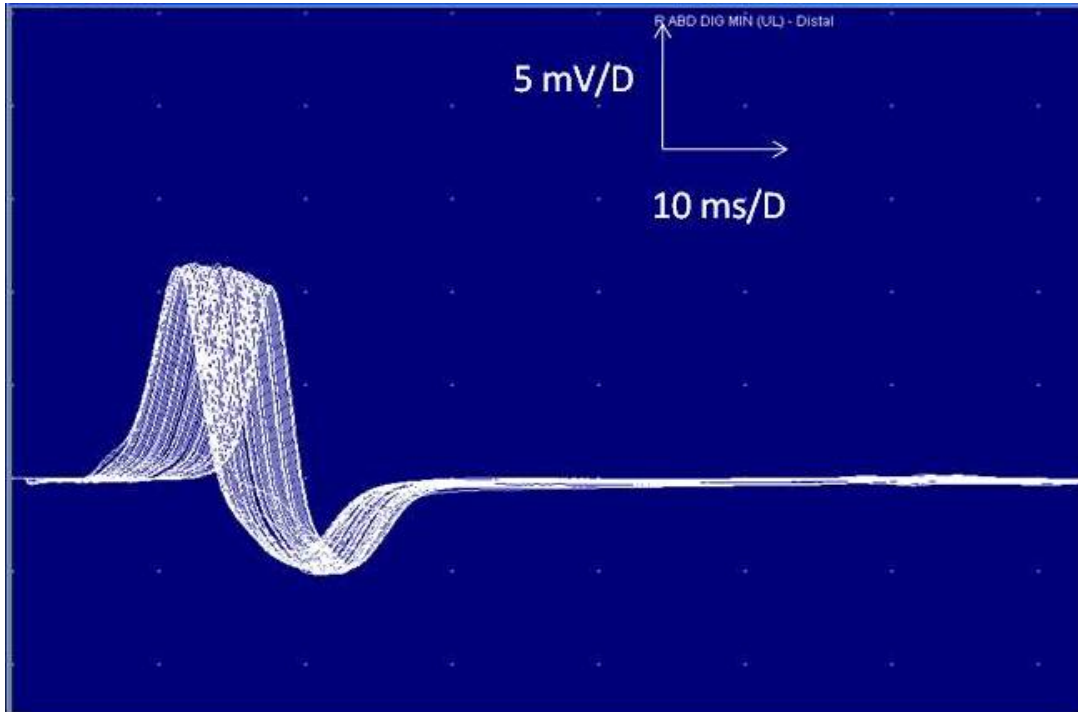
Şekil 4-1. Ardışık sinir uyarımı testinde 5 sn 10 Hz ile ilk 4-5 yanıttan itibaren 50. cevaba kadar devam eden belirgin dekrement (13 hastada).



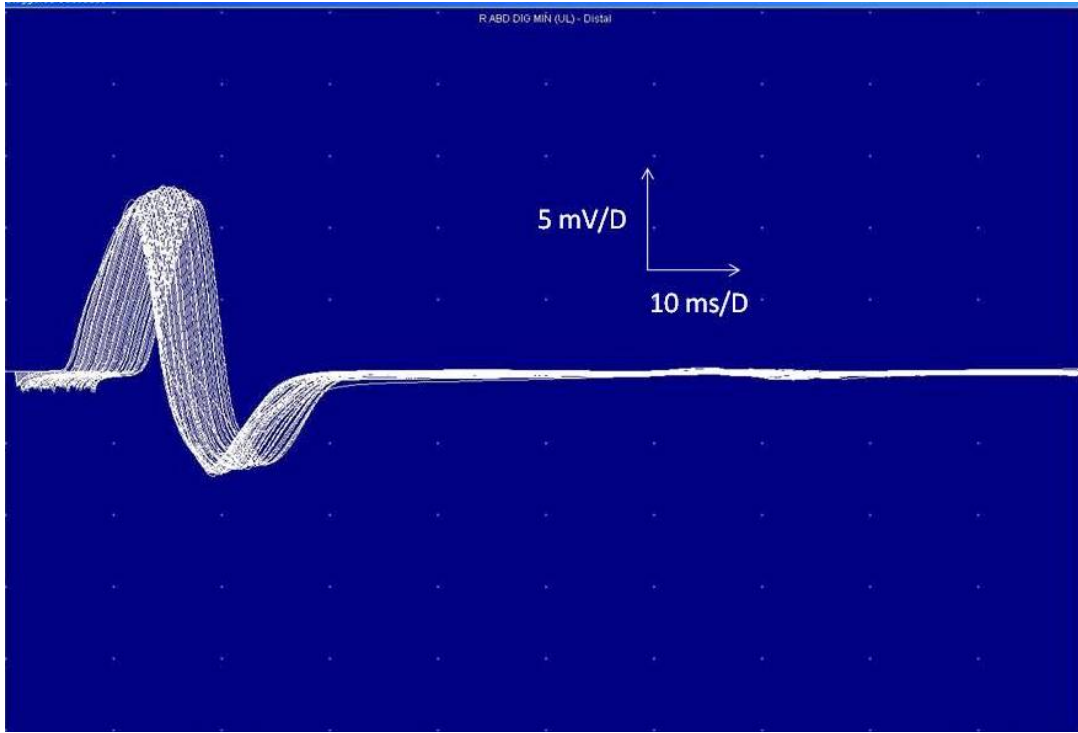
Şekil 4-2. Ardışık sinir uyarımı testinde 5 sn 10 Hz ile 20-25.yanıtlara kadar düşüp sonra kısmen toparlama (3 hastada görüldü).



Şekil 4-3. Ardışık sinir uyarımı testinde 5 sn 10 Hz ile ilk 4-5 yanıttan 25-26.c cevaba kadar dekrement ve ardından sabit kalma (2 hastada görüldü)



Şekil 4-4. Ardışık sinir uyarımı testinde 5 sn 10 Hz ile düşük oranda dekrement (3 hasta).



Şekil 4-5. Ardışık sinir uyarımı testinde 5 sn 10 Hz ile önde 26. yanıt kadar hafif inkrement ardından hafif düşme (1 hasta).

10 sn maksimal kası ile yapılan KET, 48 hastaya uygulandı. 47 hastada %3-95 arasında değişen oranlarda dekrement (ortalama $\%27 \pm 25$) saptandı, 1 hastada dekrement görülmedi.

5 sn maksimal kası ile yapılan KET, 22 hastaya uygulandı. 21 hastada %2 ile 67 arasında değişen oranlarda (ortalama $\%24 \pm 19$) dekrement saptandı, 1 hastada dekrement izlenmedi.

4.2.1. rMC’de ASU ve KET’te Bulunan Dekrement Oranları

Ardışık sinir uyarım testinde 41 hastada %9-95 arasında değişen oranlarda (ortalama $\%61 \pm 26$) dekrement bulundu, birinde (no.32) dekrement saptanmadı.

Otuz sekiz hastada 10 sn maksimal kası ile KET yapıldı. 32 hastada %8 ile 95 arasında değişen oranlarda (ortalama $\%32 \pm 25$) dekrement saptandı. Altı hastada (no.18, no.31, no.37, no.39, no.45, no.48) dekrement görülmedi.

On sekiz hastada 5 sn maksimal kası ile KET yapıldı. %3 ile 67 arasında değişen oranda (ortalama $\%28 \pm 19$) dekrement saptandı.

Tablo 4.9. rMC'li hastaların ASU ve KET'te bulunan dekrement oranları gösterilmiştir.

Tablo 4-9. rMC'de ASU ve KET'te bulunan dekrement oranları

No	Cins	Yaş*	ASU	KET- 10 SN	KET- 5 sn
13	E	24	67	71	25
14	E	26	75	53	Y
15	E	36	57	50	51
16	E	18	91	39	44
17	E	48	74	37	30
18	E	25	18	0	Y
19	E	17	56	21	Y
20	E	17	88	Y	Y
21	E	33	77	31	Y
22	K	13	33	25	Y
23	E	64	48	24	19
24	E	17	71	19	Y
25	E	14	69	21	Y
26	E	15	33	44	Y
27	E	16	95	95	Y
28	E	45	79	58	50
29	E	27	54	67	67
30	E	34	78	84	36
31	E	64	18	0	5
32	E	36	+5**	13	3
33	E	17	95	67	Y
34	E	34	45	10	11
35	E	47	9	8	9
36	E	13	87	50	Y

*= İncelemenin yapıldığı yaş, ASU= Ardışık sinir uyarımı testi, KET- 10 sn= 10 sn maksimal kası ile yapılan kısa egzersiz testi, KET- 5 sn= 5 sn maksimal kası ile yapılan kısa egzersiz testi, Y= Yapılmadı.

**inkrement

Tablo 4.9 (devam). rMC’de ASU ve KET’te bulunan dekrement oranları

No	Cins	Yaş*	ASU	KET- 10 SN	KET- 5 sn
37	E	15	64	0	Y
38	E	16	36	Y	Y
39	E	24	73	0	Y
40	E	38	92	30	Y
41	K	39	33	8	Y
42	E	12	62	20	5
43	E	25	75	15	Y
44	E	26	77	34	27
45	E	13	37	0	Y
46	E	30	95	67	Y
47	E	14	80	Y	Y
48	K	10	25	0	Y
49	E	19	56	21	Y
50	E	22	89	47	32
51	E	21	78	30	45
52	K	24	33	44	36
53	E	18	75	Y	Y
54	K	18	53	21	13

*= İncelemenin yapıldığı yaş, ASU= Ardışık sinir uyarımı testi, KET- 10 sn= 10 sn maksimal kası ile yapılan kısa egzersiz testi, KET- 5 sn= 5 sn maksimal kası ile yapılan kısa egzersiz testi, Y= Yapılmadı.

4.2.2. dMC’de ASU ve KET’te Bulunan Dekrement Oranları

Ardışık sinir uyarım testinde 9 hastada %9 ile 45 arasında değişen oranlarda (ortalama $\%18 \pm 15$) dekrement bulundu. İki hastada (no.3, no.11) dekrement saptanmadı.

Sekiz hastada 10 sn maksimal kası ile KET yapıldı. Beş hastada %3 ile 36 arasında değişen oranlarda (ortalama $\%9 \pm 12$) dekrement saptandı. Üç hastada (no.6, no.11, no.12) dekrement görülmedi.

Dört hastada 5 sn maksimal kası ile KET yapıldı. Üçünde %2 ile 11 arasında değişen oranda (ortalama $\%5 \pm 5$) dekrement saptandı. Birinde (no.6) dekrement görülmedi.

Tablo 4.10’da dMC’li hastaların ASU ve KET’te bulunan dekrement oranları gösterilmiştir.

Tablo 4-10. dMC’de ASU ve KET’te bulunan dekrement oranları

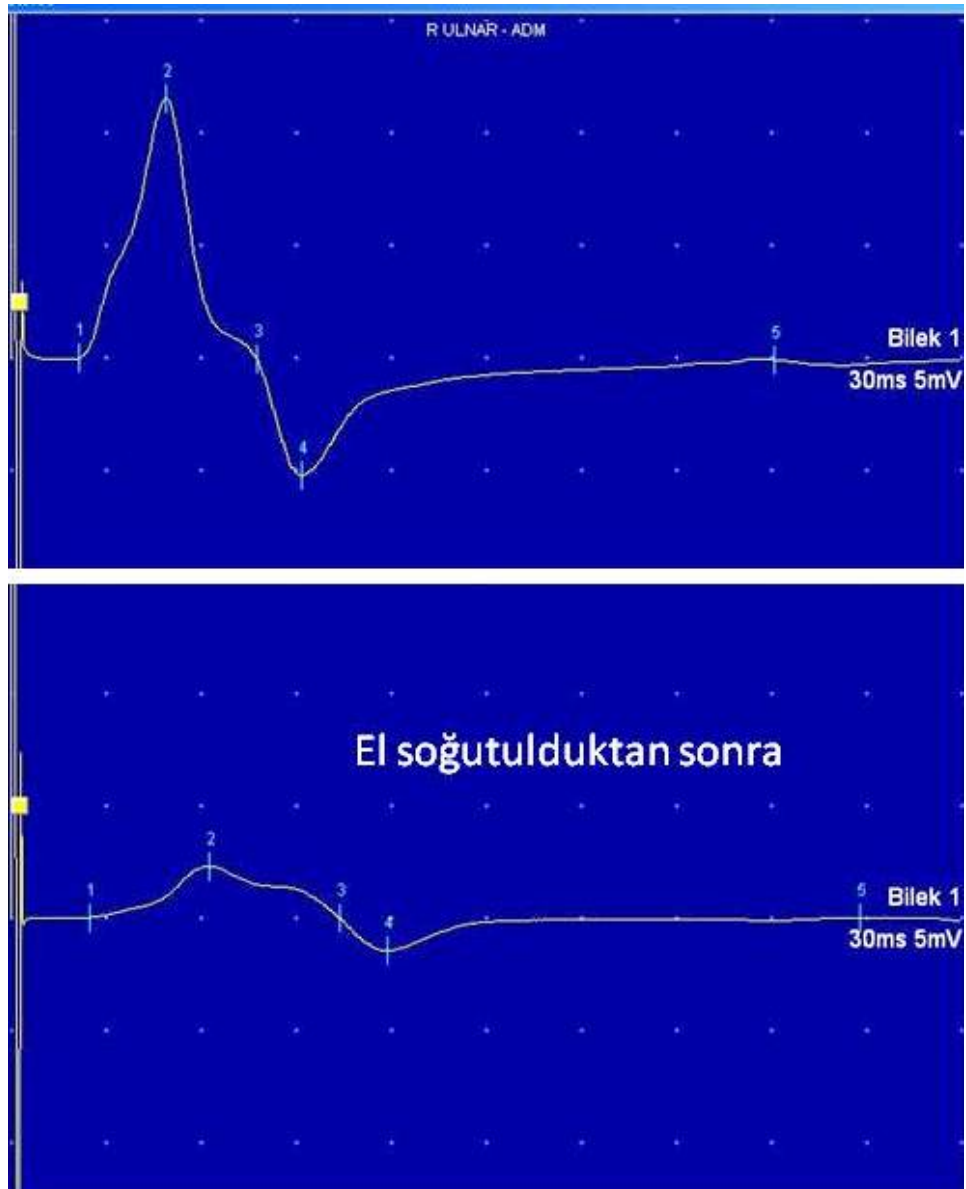
No.	Cins	Yaş*	ASU	KET- 10 sn	KET- 5 sn
1	E	28	9	14	11
2	K	47	Y	4	2
3	E	24	0	36	Y
4	K	16	36	13	Y
5	K	43	15	3	6
6	E	48	27	0	0
7	K	19	28	Y	Y
8	K	21	45	Y	Y
9	K	44	21	Y	Y
10	E	42	20	Y	Y
11	E	41	+10**	0	Y
12	E	33	20	0	Y

*= İncelemenin yapıldığı yaş, ASU= Ardışık sinir uyarımı testi, KET- 10 sn= 10 sn maksimal kası ile yapılan kısa egzersiz testi, KET- 5 sn= 5 sn maksimal kası ile yapılan kısa egzersiz testi, Y= Yapılmadı.

**inkrement

4.2.3. PC’de ASU ve KET’te Bulunan Dekrement Oranları

Paramiyotonia konjenitalı olgulardan birinde (no.62) ASU’da dekrement saptanmazken, 10 sn ile yapılan KET’te %15 dekrement görüldü; diğerinde (no.63) ise ASU’da %15 inkrement ve 10 sn ile yapılan KET’te %4 dekrement izlendi. Bu iki olguda da sağ ADM’den kaydedilen BKAP amplitüdü, elin 15 °C’de 30 dk bekletilip soğutulmasında sonra %80 oranında düşmüştür (Şekil 4.6)



Şekil 4-6. Paramiyotonia konjenitisi olan 8 yaşındaki erkek hastada soğğun BKAP'a etkisi

Gerek ASU gerekse KET'te en yüksek dekrement oranları rMC'li hastalarda görülmüştür (Şekil 4.7). dMC'li hastalarda hem dekrement görülme olasılığı hem de dekrement oranları rMC'ye göre düşük bulunmuştur. PC'li 2 olgumuzda da ASU ile dekrement saptanmamış, KET ile düşük oranda dekrement görülmüştür.

4.2.4. İncelemesi Tekrarlanan Hastalarda Dekrement Oranlarının Karşılaştırması

Yedi rMC ve bir dMC hastasının incelemeleri farklı yaşlarda tekrarlanmıştır. Bu hastaların özellikleri:

No.23, 64 yaşında, erkek. 7 yaşında ilk olarak bacaklarında farketttiği yıllar içinde ellerine ve vücudunun diğer bölgelerine yayılan yaygın ama hafif şiddette miyotonisi vardı. GZ, 12-13 yaşlarında başlamıştı. Kolları ve bacaklarını etkiliyordu ve şiddetliydi. İkinci inceleme ile eş zamanlı yapılan muayenesinde, bilateral deltoid, biceps, interosseöz ve iliopsoas kaslarında 2/5'lere kadar düşüp, hareketin 12-13 defa tekrarlanması ile toparlayan GZ saptandı. Meksiletin 2x1 tablet kullanan hasta ilaçtan çok faydalanıyordu. Bu hastanın iki incelemesi de meksiletin 2x1 tablet kullanırken yapıldı. Her iki incelemede de yüksek oranda dekrement saptandı. Ancak 2. incelemedeki oran birinciye göre daha düşüktü (Tablo 4.11).

No.28, 45 yaşında, erkek. 5 yaşında ilk olarak bacaklarında farketttiği yıllar içinde ellerine ve vücudunun diğer bölgelerine yayılan yaygın, orta şiddette miyotonisi vardı. GZ, 7-8 yaşlarında başlamıştı. Kolları ve bacaklarını etkiliyordu ve şiddetliydi. İkinci inceleme ile eş zamanlı yapılan muayenesinde, bilateral deltoid, biceps, triceps, interosseöz ve iliopsoas kaslarında 2/5'lere kadar düşüp, hareketin 15-16 defa tekrarlanması ile toparlayan GZ saptandı. Hasta daha önce meksiletin, fenitoin ve asetazolamid kullanmış, hiçbirinden fayda görmemişti. Meksiletin 2x1 tablet kullanan hasta ilaçtan çok faydalanıyordu. Bu hastanın iki incelemesi de ilaçsızken yapıldı. Her iki incelemede de benzer ve yüksek oranda dekrement saptandı (Tablo 4.11). .

No.29, 27 yaşında, erkek. 9-10 yaşlarında ilk olarak bacaklarında farketttiği yıllar içinde ellerine ve vücudunun diğer bölgelerine yayılan yaygın, ağır şiddette ve ağırlı miyotonisi vardı. GZ, 16 yaşlarında başlamıştı. Kollarını daha çok etkiliyordu ve şiddetliydi. İkinci inceleme ile eş zamanlı yapılan muayenesinde, bilateral deltoid, biceps, triceps, interosseöz ve iliopsoas kaslarında 3/5'lere kadar düşüp, hareketin 7-8 defa tekrarlanması ile toparlayan GZ saptandı. Hasta meksiletin 2x1 tablet kullanıyordu ve orta derecede fayda gördüğünü ifade etti. Bu

hastanın ilk incelemesi ilaçsız, 2. incelemesi tedavi altındayken yapıldı. Her iki incelemede de benzer ve yüksek oranda dekrement saptandı (Tablo 4.11).

No.30, 34 yaşında, erkek. 2-2,5 yaşlarında ilk olarak bacaklarında farkedilen, yıllar içinde ellerine ve vücudunun diğer bölgelerine yayılan, yaygın ve ağır şiddette miyotonisi vardı. GZ, 7-8 yaşlarında başlamıştı. Kollarını ve bacaklarını etkiliyordu, şiddetliydi. İkinci inceleme ile eş zamanlı yapılan muayenesinde, bilateral deltoid, biceps, triceps, interosseöz ve iliopsoas kaslarında 2/5'lere kadar düşüp, hareketin 11-12 defa tekrarlanması ile toparlayan GZ saptandı. Hasta meksiletinden çok fayda görmüş ama taşıyordu yaptığı için kullanamamıştı. Bu hastanın iki incelemesi de ilaçsızken yapıldı, her ikisinde de benzer ve yüksek oranda dekrement saptandı (Tablo 4.11).

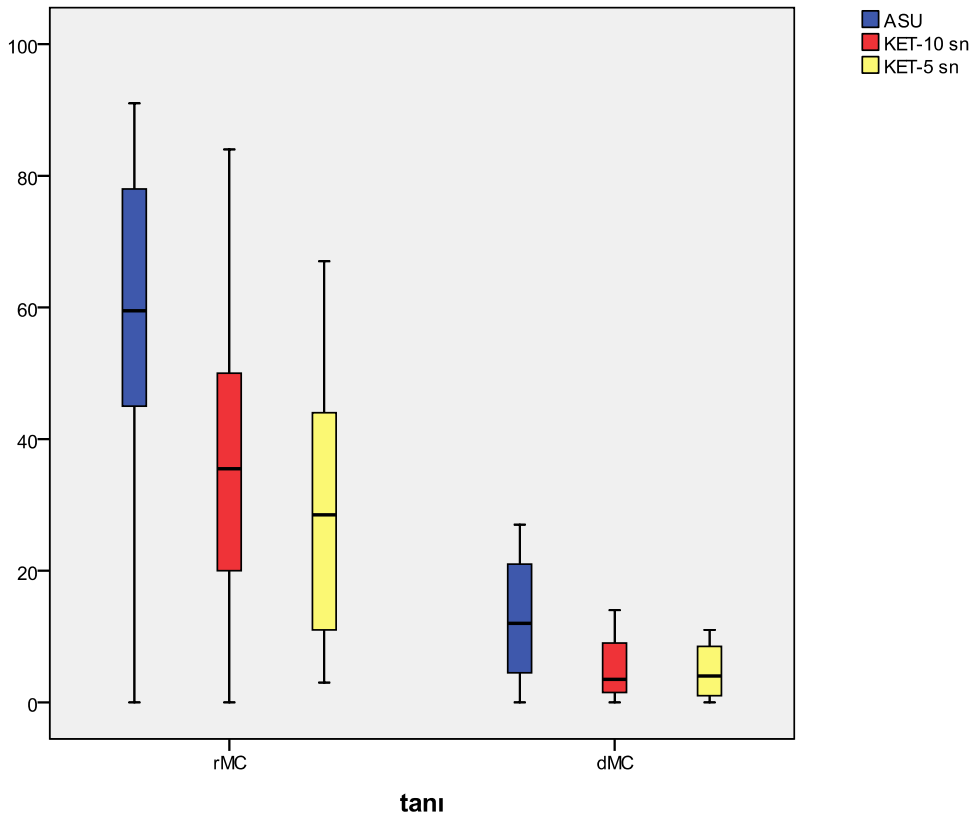
No.31, 64 yaşında, erkek. 8-10 yaşlarında ilk olarak bacaklarında farketdiği yıllar içinde ellerine ve vücudunun diğer bölgelerine yayılan yaygın ve ağır şiddette miyotonisi vardı. GZ'tan yakınmıyordu. Dosya bilgilerinden muayenelerinde de GZ saptanmadığı öğrenildi. İkinci inceleme ile eş zamanlı yapılan muayenesinde, GZ saptanmadı. Hasta meksiletin 2x1 tablet kullanıyordu ve orta derecede fayda gördüğünü ifade etti. Bu hastanın ilk incelemesi ilaçsız, 2. incelemesi tedavi altındayken yapıldı. İlk incelemede yüksek oranda dekrement saptanırken, ikincisinde dekrement oranı çok düşüktü (Tablo 4.11).

No.32, 36 yaşında, erkek. 11-12 yaşlarında ilk olarak bacaklarında farketdiği yıllar içinde ellerine ve vücudunun diğer bölgelerine yayılan yaygın, hafif-orta şiddette miyotonisi vardı. Hasta 11-12 yaşlarında başlayan, bacaklarında hafif şiddette olan GZ'den yakınmıyordu ancak ikinci inceleme ile eş zamanlı yapılan muayenesinde, GZ saptanmadı. Hasta ilaç kullanmıyordu. Bu hastanın her iki incelemede de benzer ve çok düşük oranda dekrement saptandı (Tablo 4.11).

No.35, 47 yaşında, erkek. 15-16 yaşlarında ilk olarak bacaklarında farketdiği yıllar içinde ellerine ve kollarına yayılan hafif şiddette miyotonisi vardı. GZ'dan yakınmıyordu. İkinci inceleme ile eş zamanlı yapılan muayenesinde, GZ saptanmadı. Bu hastanın ilk incelemesi meksiletin, 2. incelemesi karbamazepin tedavi altındayken yapıldı, hasta her ikisinden de benzer oranda ve çok yararlandığını ifade etti. İlkinde daha belirgin olmak üzere her iki incelemede de düşük oranda dekrement saptandı (Tablo 4.11).

No.1, 28 yaşında, erkek. 3-4 yaşlarında ilk olarak bacaklarında farketttiği kısa sürede ellerine ve vücudunun diğer bölgelerine yayılan yaygın, ağır şiddette ve çok ağırlı miyotonisi vardı. GZ yoktu İkinci inceleme ile eş zamanlı yapılan muayenesinde de GZ saptanmadı. Düzenli ilaç kullanımı yoktu. Bu hastanın iki incelemesi de ilaçsızken yapıldı. Her iki incelemede de benzer ve çok düşük oranda dekrement saptandı (Tablo 4.11).

İncelemesi tekrarlanan sekiz hastanın altısında aradan uzun yıllar geçmesine rağmen dekrement oranları değişmemiştir. Bu hem hastalığın stabil seyrettiğini hem de dekrement oranlarının kişiye özel olabileceğini düşündürülebilir. İki hastadaki dekrement oranlarındaki farklılığın ilaç kullanımı ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. İlacı 24 saat önce kesmek, elektrofizyolojik bulgular üzerine etkilerinin geri dönmesinde yeterli bir süre olmayabilir.



Şekil 4-7. Resesif ve dominant miyotonia konjenitalı hastalarda ardışık sinir uyarımı, 10 sn maksimal kası ve 5 sn maksimal kası ile yapılan kısa egzersiz testinde saptanan dekrement oranlarının dağılımı

4.3. ASU ve KET Oranlarının Birbiriyle Karşılaştırılması ve Sendromları Ayırmadaki Rollerini

Ardışık sinir uyarımı, 10 sn ve 5 sn ile yapılan KET’te elde edilen dekrement oranlarının birbirleriyle korelasyonunun olup olmadığı Pearson correlation, Kendall’s tau_b ve Spearman’s rho testleri ile karşılaştırıldı, anlamlılık düzeyi $p < 0.01$ alındı. Buna göre rMC grubunda hem ASU ve 10 sn ile yapılan KET’te elde edilen dekrement oranları arasında hem de ASU ve 5 sn ile yapılan KET’te elde edilen dekrement oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (sırayla $p = 0.000$, $p = 0.008$). dMC grubunda ise veri sayıları korelasyon hesabı için yeterli değildi.

Beş sn maksimal kası ile KET yapılan hastaların verileri tek tek incelendiğinde, 3 hastada (no.13, no.30, no.42) saptanan dekrement oranının ASU ve 10 sn ile yapılan KET’ten belirgin farklı ve düşük olduğu saptanmıştır. Diğer olgularda ise ASU ve 10 ms KET’e paralel oranlarda dekrement görülmüştür. Bu nedenle 5 sn ile yapılan KET’in dekrement paternine göre rMC’yi diğerlerinden ayırmada hiçbir ek katkısı olmadığı hatta değerinin daha düşük olduğu söylenebilir.

On sn maksimal kasıyla yapılan KET hastaların verileri tek tek karşılaştırıldığında 5 hastada ASU’dan belirgin farklı olarak dekrement oranları düşük bulunmuştur. ASU’da saptanan dekrement oranı için 40 “sınır değer” olarak alındığında, rMC tanısı için yanlış (-)’lik oranı %24, yanlış (+)’lik oranı ise %2 olarak hesaplanmıştır. 10 sn KET’te saptanan dekrement oranı içinde 15 sınır değer olarak alındığında yanlış (-)’lik oranı %32, yanlış (+)’lik oranı ise %3 olarak hesaplanmıştır. Yani ASU’nun benzer spesifikite oranlarında (ASU:%98, KET:%97) dekrement oranlarıyla rMC tanısını koymada KET’e göre daha sensitif (ASU:%86, KET: %68) olduğunu söylenebilir.

Tablo 4-11. İncelemesi tekrarlanan hastalarda ardışık sinir uyarımı ve kısa egzersiz testi verileri

No	Tanı	Yaş1	ASU1	KET1	Yaş2	ASU2	KET2
23	rMC	47	82	Y	64	48	24
28	rMC	28	73	37	45	79	58
29	rMC	17	78	Y	27	54	67
30	rMC	17	91	86	34	78	84
31	rMC	55	53	Y	64	18	0
32	rMC	19	12	+5*	36	+5*	13
35	rMC	31	21	Y	47	9	8
1	dMC	11	10	0	28	9	14

Yaş1= İlk incelemenin yapıldığı yaş, ASU1= İlk ardışık sinir uyarım testi, KET1= İlk kısa egzersiz testi, Yaş2= İkinci incelemenin yapıldığı yaş, ASU2= İkinci ardışık sinir uyarım testi, KET2= İkinci kısa egzersiz testi, dMC= Dominant miyotonia konjenita, rMC= Resesif miyotonia konjenita, *inkrement.

4.4. Mutasyon tipleriyle dekrement paternlerinin karşılaştırılması

Aynı mutasyonlar aynı dekrement oranlarına yol açar mı?

İki hastamızda (no.13, no.20) homozigot Y150X mutasyonu saptandı. No.13, 24 yaşında, erkek. %67'ye varan dekrement görüldü. No.20, 17 yaşında, kadın, %87'ye varan dekrement saptandı. Her iki hastada da GZ vardı.

İki hastamızda (no.23, no.27) homozigot F428TfsX6 mutasyonu saptandı. No.23, 64 yaşında erkek. İlk incelemesinde %82'ye, ikinci incelemesinde ise (etkin tedavi altında) %48'e varan dekrement görüldü. No.27, 16 yaşında erkek, %95'e varan dekrement saptandı. Her ikisinde de GZ vardı.

Farklı ailelerden gelen bu bireylerde benzer şekilde yüksek dekrement oranları saptandı. rMC'li bu olguların GZ'leri çok belirgindi. Sayı çok az olduğu için dekrement oranlarındaki benzerliği mutasyon tipiyle ilişkilendirmek güçtür.

Heterozigot G200R mutasyonu saptanan dMC'li aileden 3 bireyde (no.1, no.2 ve no.3) dekrement görülmemiş veya çok düşük oranda bulunmuştur. Bu üç hastada da GZ yoktur. Miyotoni semptomlarının şiddeti aynı aileden bu 3 bireyde farklı seyretmekle birlikte dekrement oranları benzerdir.

Mutasyon henüz saptanamayan iki ailede (no.40 ve 41 ile no.38, 45 ve 46) ise dekrement oranları farklı bireyler vardı. Bu ailelerde ileride mutasyon

saptanabilirse aynı mutasyonun farklı dekrement gösterebileceğine örnek oluşturmuş olacaktıdır.

4.5. ASU ve KET'te Bulunan Dekrement Oranlarının GZ ve Miyotoni ile İlişkisi

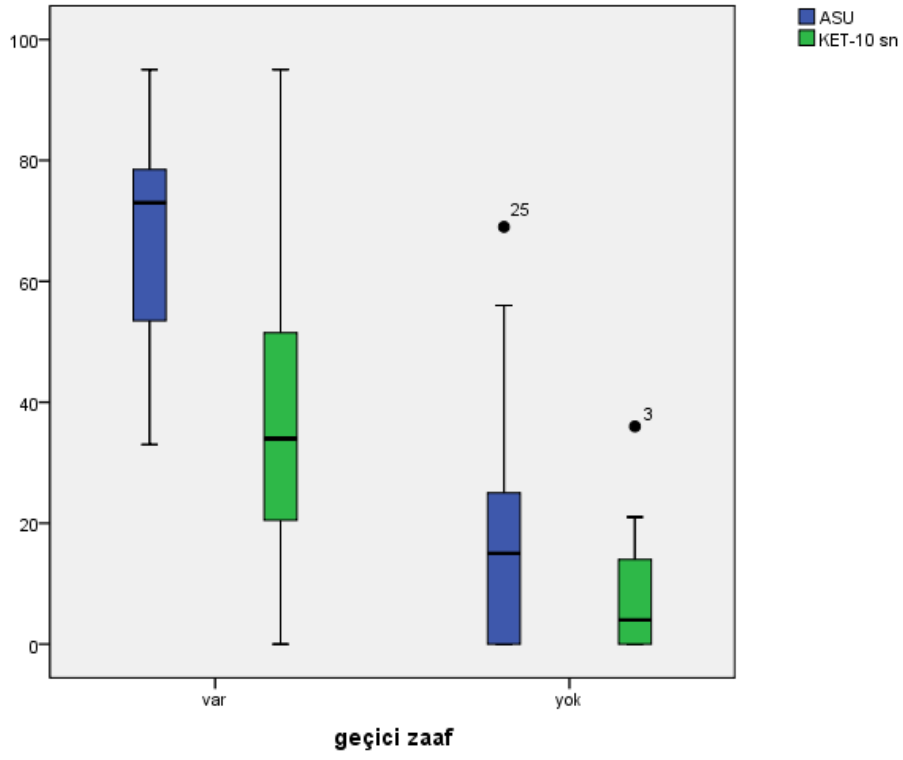
Geçici zaaf varlığı ile ASU ve 10 sn maksimal kasıyla yapılan KET'te saptanan dekrement oranları arasında korelasyonunun olup olmadığı *Pearson correlation*, *Kendall's tau_b* ve *Spearman's rho* testleri ile karşılaştırıldı, anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ alındı. GZ ile hem ASU'da hem de KET'te saptanan dekrement oranları arasında yüksek korelasyon bulundu ($p = 0.000$).

Miyotoni şiddeti ile ASU'da saptanan dekrement oranları arasında da yüksek korelasyon vardı ($p = 0.001$). Miyotoni şiddetinin KET'te saptanan dekrement oranlarıyla korelasyonu ise istatistiksel olarak sınırda idi ($p = 0.05$).

Şekil 4.8'de GZ ile ASU ve 10 sn maksimal kasıyla yapılan KET'te saptanan dekrement oranlarının ilişkisi gösterilmiştir. Geçici zaafı olan hastalarda dekrement oranları da yüksektir. Geçici zaafı olmayan hastalarda dekrement olmamakta ya da düşük oranda olmakta, ancak az sayıda hastada yüksek oranda dekrement görülebilmektedir. Miyotoni şiddetlendikçe yüksek dekrement oranı görülme ihtimali artmakla birlikte hafif şiddette miyotonili hastalarda da oldukça yüksek dekrement oranları görülebilmektedir.

Resesif MC'li 18 hastada elektrofizyolojik testlerle eş zamanlı olarak GZ ve miyotoninin klinik değerlendirme testleri yapıldı (Tablo 4.12). Geçici zaaf için bilateral deltoid, biceps, triseps, interosseöz ve iliopsoas kasları test edildi. 3⁺/5'e varan zaaf saptandığında ağır GZ, daha az zaaf oluştuğunda hafif olarak değerlendirildi. GZ, 11 hastada ağır şiddetteydi. Bu hastaların hepsinde yüksek oranda dekrement saptandı. 3 hastada (no.34, no.44, no.54) GZ hafif şiddetteydi, ikisinde yüksek oranda, birinde sınır değerlerde dekrement saptandı. Dört hastada (no.31, no.32, no.35, no.52) GZ bulunmadı, bunların üçünde dekrement oranı düşüktü veya dekrement saptanmadı.

Geçici zaaf varlığında ASU ve KET'te mutlaka dekrement saptanmıştır. Ancak muayenede GZ bulunmasa da ASU ve KET'te dekrement görülebilmektedir.



Şekil 4-8. Geçici zaaf varlığı ile ardışık sinir uyarımı ve 10 sn maksimal kası ile yapılan kısa egzersiz testinde saptanan dekrement oranlarının ilişkisi

Tablo 4-12. rMC’li hastalarda, muayenede saptanan geçici zaaf şiddeti ve miyotoni testleri bulguları ile ASU ve 10 sn maksimal kasıyla yapılan KET’te saptanan dekrement oranlarının ilişkisi

No.	GZ-muayene*	Göz sıkma**(sn)		Yumruk sıkma**(sn)		İskemle testi***(sn)		ASU (%)	KET-10 sn (%)
		ilk	10 kez	ilk	10 kez	ilk	10 kez		
13	ağır	3,0	0	4,0	1,0	14,0	5,0	67	71
15	ağır	10,0	0	9,0	0	16,0	7,7	57	50
16	ağır	11,0	0	1,0	0	10,0	4,6	91	39
17	ağır	9,0	0	17,0	0	22,0	5,2	74	37
23	ağır	0	0	0	0	5,0	4,9	48	24
28	ağır	1,0	0	16,0	2,0	14,2	3,4	79	58
29	ağır	0	0	23,0	1,0	10,5	6,9	54	67
30	ağır	14,0	0	13,0	0	18,0	5,0	78	84
31	yok	0	0	0	0	9,5	4,8	18	0
32	yok	0	0	2,0	0	7,2	5,6	5	13
34	hafif	2,1	0	1,2	0	16,9	4,7	45	10
35	yok	0	0	0	0	4,8	4,9	9	8
42	ağır	1,0	0	2,0	0	10,0	4,0	62	20
44	hafif	1,0	0	18,0	4,0	14,6	3,9	77	34
50	ağır	0	0	12,3	0	16,4	5,4	89	47
51	ağır	0	0	2,0	0	9,2	4,3	78	30
52	yok	1,0	0	19,9	1,8	8,4	5,4	33	44
54	hafif	0	0	2,4	0	4,1	3,3	53	21

*GZ-muayene: Biteral deltoid, biceps, triceps, interosseöz ve iliopsoas kasları muayene edildi. Kaslarda 3/5 ve daha fazla zaaf oluştuğunda GZ ağır olarak değerlendirildi.

**3 sn göz ve yumruk sıktıktan sonra ilk açma ve 10 kez açıp kapadıktan sonraki açma süresi

***10 dk dinlendirildikten sonra iskemlenin etrafında 1 tur dönme ve 10 tur döndükten sonra hemen 1 tur dönme süreleri

Tablo 4-13. dMC’li hastalarda, muayenede saptanan geçici zaaf şiddeti ve miyotoni testlerinin bulguları ile ASU ve 10 sn maksimal kasıyla yapılan KET’te saptanan dekrement oranlarının ilişkisi

No.	GZ-muayene	Göz sıkma (sn)		Yumruk sıkma (sn)		İskemle testi (sn)		ASU (%)	KET-10 sn (%)
		ilk	10 kez	İlk	10 kez	ilk	10 kez		
1	yok	0	0	1,0	0	9,9	6,9	9	14
2	yok	0	0	0	0	4,5	4,5	Y	4
6	yok	3,0	0	13,0	0	10,8	8,2	15	3
7	yok	12,0	0	7,0	0	9,0	5,0	27	0

*GZ-muayene: Biteral deltoid, biceps, triseps, interosseöz ve iliopsoas kasları muayene edildi. Kaslarda 3/5 ve daha fazla zaaf olduğunda GZ ağır olarak değerlendirildi.

**3 sn göz ve yumruk sıktıktan sonra ilk açma ve 10 kez açıp kapadıktan sonraki açma süresi

***10 dk dinlendirildikten sonra iskemlenin etrafında 1 tur dönme ve 10 tur döndükten sonra hemen 1 tur dönme süreleri

Y= Yapılmadı.

Dominant MC'li hastaların dördünde elektrofizyolojik testlerle eş zamanlı olarak GZ ve miyotoninin klinik değerlendirme testleri yapıldı (Tablo 4.13). Hiçbirinde muayenede geçici zaaf bulunmadı. Dekrement oranları düşüktü.

Resesif MC'li hastaların miyotoni testleri değerlendirildiğinde dördünde gözkapağı miyotonisi ağır, altısında hafif şiddetteydi, 8 hastada yoktu. Elde miyotoni 8 hastada şiddetli, 7 hastada hafifti, 3 hastada yoktu. Bacakta miyotoni 13 hastada şiddetli, 2 hastada hafifti, 3 hastada yoktu.

Miyotonisi şiddetli hastalarda dekrement oranı da yüksekti, ancak tersine dekrement oranı yüksek her hastada miyotoni şiddetli değildi.

Dominant MC'li hastaların miyotoni testleri değerlendirildiğinde gözkapağı miyotonisi bir hastada ağır, bir hastada hafif şiddetteydi, iki hastada yoktu. Elde miyotoni iki hastada şiddetli, bir hastada hafifti, bir hastada yoktu. Bacakta miyotoni 3 hastada hafifti, 1 hastada yoktu. Hepsinde dekrement düşük orandaydı.

4.6. HiperKPP'li Hastanın Elektrofizyolojik Bulguları

Hiperkalemik periyodik paralizi olan 14 yaşındaki kadın hastada SCN4A geninde heterozigot T704M mutasyonu saptandı. Yakınmaları 2 yaşında başlamıştı. Muayenesinde GZ saptanmayan hastada ASU'da dekrement bulunmadı.

4.7. DM1 Hastalarının Genel Klinik Özellikleri ve Dekrement Paternleri İlgili ile Bulgular

Beş aileden 7 birey (4 erkek, 3 kadın) incelendi. Yaş ortalamaları 36 ± 10 (24-50) yılı. Miyotoni ortalama 16 ± 10 (2-34) yaşında başlamıştı. Beş hastada ellerde, birinde dilde, birinde ise ayaklarda ilk olarak ortaya çıkmıştır. Üç hastada diğer bölgelere yayılım gösterirken, dördünde başlangıç bölgesinde sınırlı kalmıştı. Hastaların hepsinde orbilülaris oküli ve distal yerleşimli ekstremitte kaslarında zaaf, derin tendon reflekslerinde kayıp vardı. Hayatlarını ön planda kas zaafı etkiliyordu, miyotoni geri plandaydı. Muayenelerinde GZ saptanmadı. ASU'da %4 ile %50 (ortalama $\%27 \pm 17$), 10 sn maksimal kası ile yapılan KET'te %3 ile %53 (ortalama $\%21 \pm 20$) arasında değişen oranlarda dekrement saptandı.

5. TARTIŞMA

Non-distrofik miyotonik sendromlarda elektrofizyolojik incelemelerin bu sendromları tanımlamada ve birbirinden ayırt etmedeki rolleri üzerine yarım asırdır çalışılmaktadır. Bu konudaki çalışmalar giderek çok kapsamlı hale gelmiş, sadece sendromları ayırt etmede değil genotip – fenotip ilişkilendirmesinde de kullanılmaya başlanmıştır. Bu çalışmada da 56 hastadan oluşan geniş bir popülasyonda elektrofizyolojik bulguların sendromları ayırt etmedeki rolü, özel bir klinik belirti olan geçici zaafila ilişkisi araştırılmış, ayrıca elektrofizyolojik metodlar birbiriyle karşılaştırılmıştır. Bir hiperkalemik periyodik paralizili hastada, ayrıca miyotonik distrofili az sayıda hastada ASU bulguları değerlendirilmiştir.

Miyotonik sendromlarda ardışık sinir uyarımıyla ilgili ilk çalışmalar 1950’li yıllarda Lambert ve ark.a dayanır (5). Lambert ve ark., miyotonili 22 hastada 1 ile 50Hz arasında değişen frekanslarda ASU ile yaptıkları çalışmada, dekremental yanıtın hastalığın şiddeti ile doğru orantılı olduğunu ve kasın direkt uyarımıyla da elde edildiğini göstermişlerdir. Miyotonik sendromlarda gözlenen dekrement paterni myastenia gravis (MG) ve Lambert-Eaton miyastenik sendromunda (LEMS) görülenlerden farklıdır. MG’de dekrement ikinci yanıtta başlar, 4-5. yanıtlarda BKAP amplitüdü stabilize olur veya giderek düzelir (39). LEMS’de ise dekrement yine ikinci yanıtta başlar, birçok defa 10.yanıta kadar azalmaya devam eder (40). Miyotonik sendromlarda ise sn.ler sürebilen bir aralıktan sonra (birkaç yanıtın sonra) başlar, BKAP amplitüdü giderek azalır, dekrement oranı birçok defa diğerlerine göre çok daha fazladır ve yüksek frekanslarda belirgindir (7, 41). Çalışmamızda yer alan non-distrofik miyotonili hastalarda 4 tip dekrement paterni gözlenmiştir. rMC hastalarımızın büyük çoğunluğunda ilk 4-5 yanıtın sonra başlayıp 50. cevaba kadar devam eden BKAP amplitüdünde %90’lara varabilen belirgin düşme paterni izlenmiştir. Bu paternin görüldüğü hastalarda GZ’nin de belirgin olduğu dikkati çekmiştir. İkinci bir patern 20’li yanıtlara kadar düşüp 50.yanıta kadar benzer amplitüdde kalma şeklinde gözlenmiştir. Bu patern de rMC’li hastalarımızda görülmüştür. 20-25.yanıta kadar düşüp sonra kısmen toparlama şeklinde olan üçüncü patern hem dMC hem de az sayıda rMC’li hastalarda görülürken; geç ortaya çıkıp 50. yanıtın kadar devam eden çok düşük oranlı

dekrement veya hafif inkrement ise bir rMC'li, bir PC'li ve 3 dMC'li olgumuzda görülmüştür.

Ardışık sinir uyarımında dekrementin en çok rMC'de görüldüğü ve rMC'deki dekrement yüzdelerinin de yüksek olduğu gösterilmiştir (7, 11, 15, 34, 42). Aminoff ve ark., rMC (2 hasta), dMC (9 hasta), PC (3 hasta) ve DM1'li (3 hasta) hastaları içeren çalışmalarında, GZ'si olan 2 rMC'li hastada yüksek oranlarda dekrement saptarken; diğer hastalarında ya dekrement bulmamış veya daha düşük oranda dekrement saptamışlardır (7). Deymeer ve ark., 25 hastadan oluşan rMC'li grupta ortalama %66.3 oranında dekrement saptamıştır. rMC'li grupta biri hariç hastaların tümünde dekrement oranı $\geq$ %25 iken diğer non-distrofik miyotonili hastalarda <%25'tir (1 hasta hariç). Michel ve ark. da dekrementin en çok rMC'de görüldüğünü belirterek burada görülen paterni tip II olarak nitelemişlerdir. Dupre ve ark., 39 non-distrofik miyotonili hastanın elektrofizyolojik incelemelerini yaptıkları çalışmalarında rMC'li grupta ortalama %40 (%10-90 arasında) dekrement saptamışlardır; dMC'li hastalarında bu oran %5, sodyum kanalalopati hastalarında ise %11'dir. Bu araştırmacılar, ASU'nun rMC'yi diğerlerinden ayırdedebileceğini, ancak dMC ile sodyum kanalı miyotonilerini birbirinden ayırdedemeyeceğini belirtmişlerdir. Çalışma grubumuzda da benzer şekilde en yüksek dekrement oranları rMC'li hastalarımızda bulunmuştur. rMC'li hastalarımızda, bir hasta hariç, ASU'da %9 ile 95 arasında değişen oranlarda (ortalama %61) dekrement saptanmıştır. dMC'li hastalarımızda hem dekrement görülme oranı hem de dekrement oranları (%18) rMC'ye kıyasla belirgin düşüktür. PC'li 2 hastamızda ASU'da dekrement saptanmamıştır.

Ardışık sinir uyarımının hangi frekans ve süreyle yapılması gerektiğinin araştırıldığı çalışmalarda 5 sn süreli 10 Hz uyarının en yararlı olduğu sonucuna varılmıştır (7, 15, 34). Aminoff ve ark., 15 hastada 1Hz, 2Hz, 5Hz ve 10Hz ASU ile dekrement saptanma ihtimali ve dekrment oranlarını karşılaştırırken; Deymeer ve ark, Michel ve ark. 5Hz ile 10Hz'i karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada daha önce 10 Hz'in üstünlüğü kendi grubumuzca da gösterildiği için 5 sn süreli 10 Hz ASU kullanılmıştır.

Ardışık sinir uyarımı ağırlı bir yöntem olduğu için hem de elektrofizyolojik yöntemlerin duyarlılığını arttırmak amacıyla farklı yöntemler aranmış, Streib ve ark. tarafından KET geliştirilmiştir (12). 18 DM1, 3 rMC ve 1 PC hastası ile 10 kontrolden oluşan bu çalışmada rMC'li hastalarda daha belirgin olmak üzere hem rMC hem de

DM1 hastalarında BKAP'da dekrement saptanmıştır. Fournier ve ark., 51 non-distrofik miyotoni ve periyodik paralizi hastası ve 41 kontrolü içeren çalışmalarında (10), KET ile elde ettikleri dekrementin tekrarlayan KET'lerde süregeldiğini (tip I) saptarken rMC'da ilk KET'te görülen belirgin dekrementin tekrarlayan KET'lerde giderek azaldığını (tip II) bildirmişlerdir. Klor kanalı dMC'de ve sodyum kanalı G1306A ve I693T mutasyonlarında ise dekrement bulunmamaktadır (tip III). Dupre ve ark., 5 sn 10Hz ASU ile 20 sn maksimal kasıyla yapılan KET'teki dekrement oranlarının birbiriyle korele olduğunu ve birbirlerinin yerine kullanılabileceğini göstermişlerdir (11). Çalışmamızda ASU ve 10 sn maksimal kası sonrası yapılan KET'te saptanan dekrement oranları birbirleriyle korele olmakla birlikte, KET'te dekrement yüzdeleri daha düşük bulunmuştur. rMC'yi diğerlerinden ayırt etmedeki sensitivitesi de ASU'ya göre daha azdır. Beş sn maksimal kası sonrası yapılan KET'te ise dekrement oranlarının daha da düşük olduğu görülmektedir. 5 sn 10Hz ASU her hasta tarafından kolay tolere edilmeyebilir. Bu durumda 10 sn maksimal kası sonrası KET daha düşük duyarlılıkta da olsa ASU yerine kullanılabilir. 20 sn maksimal kasının 10 sn'ye üstün olup olmadığının araştırılması gerekir.

Ardışık sinir uyarımı ve klasik KET normal vücut ısısında rMC/dMC dışındaki diğer non-distrofik miyotonileri birbirinden ayırt etmemektedir. PC'de normal ısıdaki kasta KET ve ASU'da dekrement saptanmazken kas soğutulduğunda belirgin dekrement görüldüğü ve dekrementin belli bir süre devam ettiği gözlenmiştir (15, 35, 36). Fournier ve ark. ise soğukta ard arda 3 seri KET uyguladıklarında PC'li ve sodyum kanalı miyotonili bazı hastalarda düzelme göstermeyen belirgin dekrement saptamışlardır (37). Soğuk uygulandığında, sodyum kanalı A715T ve I1310N mutasyonlarında, paternin tip III'ten tip I'e dönüştüğü izlenmiştir. Çalışma grubumuzda yer alan 2 PC'li hastada normal ısıda ve kasın soğutulmasının ardından BKAP amplitüdlere karşılaştırılmış ve literatürdekine benzer şekilde belirgin ve uzun süre kalıcı olan dekrement (%80) saptanmıştır.

Geçici zaaf ile BKAP amplitündeki dekrement arasındaki ilişkiye uzun süredir dikkat çekilmektedir. Geçici zaaf rMC için hemen hemen spesifik bir bulgudur (7, 12, 41, 43-50). İlk olarak Ricker ve ark., rMC hastalarında GZ ve ASU'da saptanan dekrementin birbiriyle yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir (6, 46). Belirgin GZ'si olan hastalarda saptanan dekrement oranının da yüksek olduğu bildirilmiştir (6, 7, 12,

34, 47, 51). Buna karşılık son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda ise ASU ve KET' te görülen dekrementin klinik bulgularla (miyotoni, kas hipertrofisi, GZ) ilişkili olmadığı bildirilmiştir (9, 15). Çalışmamızda daha önce literatürde bildirilenlerle benzer şekilde GZ ile dekrement oranı arasında korelasyon saptanmıştır. Geçici zaaf varlığında ASU ve KET'te mutlaka dekrement vardır. Ancak muayenesinde GZ saptanmayan rMC'li hastalarımızda da ASU ve KET'te yüksek oranda dekrement görülebilmektedir. dMC'li hastalarımızda GZ yoktur ve dekrement oranları da düşüktür; yalnızca bir hastada (no.8) ASU'da %45'e varan dekrement saptanmıştır.

Genetik alanındaki gelişmeler ilerledikçe son yıllarda yapılan çalışmalar genotip-fenotip ilişkisi yönünde yoğunlaşmıştır. Bu çalışmalarda elektrofizyolojik bulguların hastalığın şiddeti, GZ varlığı ile değil, mutasyon tipleri; homozigot, bileşik heterozigot veya heterozigot olup olmama ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (9, 10, 15, 32, 37). İlk olarak Colding ve ark., 10 Hz ASU ile sık görülen CLCN1 geni dominant mutasyonlarından P480L mutasyonlu hastalarda %30-84 oranında, R894X'te %20-47 oranında dekrement saptamışlardır. İlginç olarak R894X mutasyonuna C.H. olarak sahip 3 rMC hastasında ise dekrement oranı düşüktür veya dekrement bulunmamıştır. Diğer dominant mutasyonlarda (E193K, M128V) dekrement bulmamışlardır. Hastalığın şiddeti ile elektrofizyolojik bulgular arasında korelasyon saptamamışlardır (9). Michel ve ark. da benzer şekilde belli CLCN1 mutasyonları ile dekrement oranları arasında ilişki saptamışlar, dekrement paternlerinin hastalığın şiddeti ile değil mutasyon tipiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (15). Bu araştırmacılar rMC'ye neden olan IVS17+1 G>T, K248X ve 2149delG mutasyonlarında yüksek oranda dekrement saptarken IVS1+3 A>T ve F167L mutasyonlarında dekrement olmadığını belirtmişlerdir. Duno ve ark., bu mutasyona sahip 2 rMC ve 2 dMC ailesinde yaptıkları incelemede farklı ASU yanıtları elde etmişlerdir (52). Yani aynı mutasyon kalıtım paternine bağlı olarak farklı oranda dekremente neden olabilir. Çalışmamızda aynı mutasyonlara sahip iki rMC ailesi vardır. Bu hastalarda dekrement oranları ve klinik bulgular benzerdir. Hasta sayısı az olduğu için genotip-fenotip ilişkisi konusunda yorum yapılamamıştır. Ancak rMC'li henüz mutasyonu saptanamamış iki ailede, aile bireylerinde farklı oranlarda dekrement saptanmıştır.

Miyotonik distrofili hastalarda ASU'da dekrement görülme sıklığı ve dekrementin büyüklüğü rMC'li hastalara göre daha azdır (7, 15). Çalışmamızda

literatürde bildirilene uyumlu şekilde DM1 hastalarında rMC'den daha düşük oranlarda (%4-50) dekrement saptanmıştır. DM1'in kliniğinin non-distrofik miyotonilerden çok farklı olması ve moleküler tanının kolay yapılabilmesi nedenleriyle klinik pratikte bu hastalarda dekrement paternini saptamak, non-distrofik miyotonilerin kendi içindeki ayırıcı tanısındaki değer kadar önem taşımamaktadır.

Çalışmamızdan elde edilen bulgularla varılan sonuçlar şunlardır:

- Non-distrofik miyotonilerde ASU ve KET'te BKAP amplitüdünde dekrement görülmesi sıktır.
- Genellikle en yüksek dekrement oranları rMC'de görülür. Diğer non-distrofik miyotonilerde dekrement görülmez ya da dekrement oranı düşüktür.
- 10 Hz ASU, 10 sn maksimal kası sonrası KET'e göre daha duyarlı bir yöntemdir.
- Dekrement oranı GZ ile yakından ilişkilidir.
- Dekrement oranlarının mutasyon tipleriyle ilişkisi hakkında aynı mutasyona sahip hasta sayımız az olduğu için yorum yapılamaz.
- PC tanısında soğutarak inceleme yapmak gerekir.

KAYNAKLAR

1. Serdaroglu P, Deymeer F. Kas ve nöromusküler kavşak hastalıkları. In: Nöroloji e-Ders Kitabı. Öge AE, ed. 2 ed. İstanbul, 2009.
2. Lehmann-Horn F, Rudel R, Jurkat-Rott K. Nondystrophic myotonias and periodic paralyses. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. Myology. 3rd ed. USA: McGraw-Hill, 2004: 1257-1300.
3. Sabouraud O, Bourel M, Chatel M, Le Bars J. Faiblesse musculaire corrigée par l'exercice accompagnant une hypertrophie musculaire avec myotonie. Rev Neurol (Paris) 1965;112:546-549.
4. Becker PE. Myotonia Congenita and Syndromes Associated with Myotonia Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag, 1977.
5. Lambert EH, Millikan CH, Eaton LM. Stage of neuromuscular paralysis in myotonia. Am J Physiol 1952;171:741.
6. Ricker K, Haass A, Hertel G, Mertens HG. Transient muscular weakness in severe recessive myotonia congenita. Improvement of isometric muscle force by drugs relieving myotonic stiffness. J Neurol 1978;218(4):253-262.
7. Aminoff MJ, Layzer RB, Satya-Murti S, Faden AI. The declining electrical response of muscle to repetitive nerve stimulation in myotonia. Neurology 1977;27(9):812-816.
8. Streib EW. Evoked response testing in myotonic syndromes. Muscle Nerve 1984;7(7):590-592.
9. Colding-Jorgensen E, Dun OM, Schwartz M, Vissing J. Decrement of compound muscle action potential is related to mutation type in myotonia congenita. Muscle Nerve 2003;27(4):449-455.
10. Fournier E, Arzel M, Sternberg D, Vicart S, Laforet P, Eymard B, et al. Electromyography Guides Toward Subgroups of Mutations in Muscle Channelopathies. Ann Neurol 2004;56:650-661.
11. Dupre N, Chrestian N, Bouchard JP, Rossignol E, Brunet D, Sternberg D, et al. Clinical, electrophysiologic, and genetic study of non-dystrophic myotonia in French-Canadians. Neuromuscul Disord 2009;19(5):330-334.

12. Streib EW, Sun SF, Yarkowski T. Transient paresis in myotonic syndromes: a simplified electrophysiological approach. *Muscle Nerve* 1982;5:719-723.
13. McManis PG, Lambert EH, Daube JR. The exercise test in periodic paralysis. *Muscle Nerve* 1986;9:704-710.
14. Kuntzer T, Flocard F, Vial C. Exercise test in muscle channelopathies and other muscle disorders. *Muscle Nerve* 2000;23:1089 -1094.
15. Michel P, Sternberg D, Jeannet PY, Dunand M, Thonney F, Kress W, et al. Comparative efficacy of repetitive nerve stimulation, exercise, and cold in differentiating myotonic disorders. *Muscle Nerve* 2007;36(5):643-650.
16. Swash M, Schwartz M. Myotonic syndromes. In: Swash M, Schwartz M, eds. *Neuromuscular Diseases*. London: Springer-Verlag, 1997: 343-362.
17. Wagner S, Deymeer F, Kurz LL, Benz S, Schleithoff L, Lehmann-Horn F, et al. The dominant chloride channel mutant G200R causing fluctuating myotonia: clinical findings, electrophysiology, and channel pathology. *Muscle Nerve* 1998;21(9):1122-1128.
18. Ptacek L, Johnson K, Griggs R. [Genetics and physiology of the myotonic muscle disorders]. *N Engl J Med* 1993;328:482-489.
19. Streib EW, Sun SF. Distribution of electrical myotonia in myotonic muscular dystrophy. *Ann Neurol* 1983;14(1):80-82.
20. Streib EW, Sun SF, Hanson M. Paramyotonia congenita: clinical and electrophysiologic studies. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1983;23(4):315-325.
21. Ricker K, Lehmann-Horn F, Moxley RT, 3rd. Myotonia fluctuans. *Arch Neurol* 1990;47(3):268-272.
22. Jurkat-Rott K, Lerche H, Lehmann-Horn F. Skeletal muscle channelopathies. *J Neurol* 2002;249(11):1493-1502.
23. Lehmann-Horn F, Kuther G, Ricker K, Grafe P, Ballanyi K, Rudel R. Adynamia episodica hereditaria with myotonia: a non-inactivating sodium current and the effect of extracellular pH. *Muscle Nerve* 1987;10(4):363-374.
24. Harper PS, Monckton DG. Myotonic dystrophy. In: Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. *Myology*. USA: McGraw-Hill, 2004: 1039-1076.

25. Sander HW, Tavoulareas GP, Chokroverty S. Heat-sensitive myotonia in proximal myotonic myopathy. *Neurology* 1996;47(4):956-962.
26. Steinmeyer K, Ortland C, Jentsch TJ. Primary structure and functional expression of a developmentally regulated skeletal muscle chloride channel. *Nature* 1991;354(6351):301-304.
27. Lipicky RJ, Bryant SH. Sodium, potassium, and chloride fluxes in intercostal muscle from normal goats and goats with hereditary myotonia. *J Gen Physiol* 1966;50:89-111.
28. Lipicky RJ, Bryant SH, Salmon JH. Cable parameters, sodium, potassium, chloride, and water content, and potassium efflux in isolated external intercostal muscle of normal volunteers and patients with myotonia congenita. *J Clin Invest* 1971;50:2091-2103.
29. Barchi RL. Muscle membrane chloride conductance and the myotonic syndromes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1978(34):559-570.
30. Bryant SH. Cable properties of external intercostal muscle fibres from myotonic and nonmyotonic goats. *J Physiol* 1969;204(3):539-550.
31. Matthews E, Fialho D, Tan SV, Venance SL, Cannon SC, Sternberg D, et al. The non-dystrophic myotonias: molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Brain* 2010;133:9-22.
32. Colding-Jørgensen E. Phenotypic variability in myotonia congenita. *Muscle Nerve* 2005;32:19-34.
33. Matthews KA, Ozdemir C, Rawson RB. Activation of sterol regulatory element binding proteins in the absence of Scap in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 2010;185(1):189-198.
34. Deymeer F, Cakirkaya S, Serdaroglu P, Schleithoff L, Lehmann-Horn F, Rudel R, et al. Transient weakness and compound muscle action potential decrement in myotonia congenita. *Muscle Nerve* 1998;21(10):1334-1337.
35. Ricker K, Samlund O, Peter A. [Electrical and mechanical Muscle Reaction in Adynamia episodica and Paramyotonia congenita after Cooling and Administration of Potassium]. *J Neurol* 1974;208(2):95-108.

36. Subramony SH, Malhotra CP, Mishra SK. Distinguishing paramyotonia congenita and myotonia congenita by electromyography. *Muscle Nerve* 1983;6(5):374-379.
37. Fournier E, Viala K, Gervais H, Sternberg D, Arzel-He'zode M, Lafore't P, et al. Cold Extends Electromyography Distinction between Ion Channel Mutations Causing Myotonia. *Ann Neurol* 2006;60:356-365.
38. Trip J, Drost G, Ginjaar HB, Nieman FH, van der Kooi AJ, de Visser M, et al. Redefining the clinical phenotypes of non-dystrophic myotonic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(6):647-652.
39. Ozdemir C, Young RR. Electrical testing in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1971;183:287-302.
40. Baslo MB, Deymeer F, Serdaroglu P, Parman Y, Ozdemir C, Cuttini M. Decrement pattern in Lambert-Eaton myasthenic syndrome is different from myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2006;16(7):454-458.
41. Brown JC. Muscle weakness after rest in myotonic disorders: an electrophysiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:1336-1342.
42. Ricker K, Meinck HM. [Comparison of myotonic discharges in myotonia congenita and dystrophia myotonica]. *Z Neurol* 1972;201(1):62-72.
43. Kirby JF, Kraft GH. Electromyographic studies in myotonia congenita. *Arch Phys Med Rehabil* 1973;54:47-50, 68.
44. Miller RG, Buchthal F. Case-of-the-month: autosomal recessive myotonia congenita: marked muscle weakness in a 16-year-old boy. *Muscle Nerve*. 1992;15(1)(111-13).
45. Pouget J, Serratrice G. [Myotonia with muscular weakness corrected by exercise. The therapeutic effect of mexiletine]. *Rev Neurol (Paris)* 1983;139(11):665-672.
46. Ricker K, Meinck HM. Muscular paralysis in myotonia congenita. *Eur Neurol*. 1972;7(4):221-227.
47. Rossi B, Siciliano G, Sartucci F. Electrophysiological evaluation of congenital myotonia. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1985;25(6):413-422.
48. Rudel R, Ricker K, Lehmann-Horn F. Transient weakness and altered membrane characteristic in recessive generalized myotonia (Becker). *Muscle Nerve* 1988;11:202-211.

49. Ruh D, Warter JM, Marescaux C, Malibary H, Jesel M. [Myotonia and muscular weakness corrected by exercise--clinical and EMG study apropos of a case]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. 1982;12(2):140-146.
50. Zwarts MJ, van Weerden TW. Transient paresis in myotonic syndromes. A surface EMG study. *Brain* 1989;112 (Pt 3):665-680.
51. Streib EW. AAEE minimonograph #27: differential diagnosis of myotonic syndromes. *Muscle Nerve* 1987;10(7):603-615.
52. Duno M, Colding-Jorgensen E, Grunnet M, Jespersen T, Vissing J, Schwartz M. Difference in allelic expression of the CLCN1 gene and the possible influence on the myotonia congenita phenotype. *Eur J Hum Genet* 2004;12(9):738-743.

FORMLAR

I. HASTA SORGULAMA FORMU

...../...../.....

Adı-soyadı :

Doğum tarihi :/...../.....

Cinsi :E K

MİYOTONİ

1. Miyotoni ilk nerede başladı:
2. Miyotoninin ilk ortaya çıktığı yaş:
3. Diğer vücut bölgelerinde eklendiği yaşlar:
4. Kas katılığından vücudunuzun hangi bölümleri etkileniyor?

Yüz	göz kapakları	
Kollar	eller	
Bacaklar	ayaklar	kalça
Boyun		
Çiğneme kasları		
Yutma kasları		
Solunum kasları		
5. Miyotoni hareketle ne oluyor?

Azalıyor	Artıyor (paradoksik miyotoni)
----------	-------------------------------
6. Miyotoniyi şunlar tetikliyor mu?

Soğuk	Spor sonrası	Açlık
İstirahat	Uykusuzluk	
7. Miyotoni ağırlığı

Hafif	Orta	Ağır
-------	------	------
8. Miyotoni ağırlı mı?

Hafif	Orta	Ağır
-------	------	------
9. Şunları engelliyor mu?

Yürüme	: Az	Orta	Çok
Merdiven çıkma	: Az	Orta	Çok
Hızla ayağa kalkma	: Az	Orta	Çok
Koşma	: Az	Orta	Çok
Spor yapma	: Az	Orta	Çok

Çalışma	:	Az	Orta	Çok
Ev işlerini	:	Az	Orta	Çok
Genel olarak yaşamı	:	Az	Orta	Çok

GEÇİCİ ZAAF

- Güçsüzlük var mı?
- Güçsüzlük ilk nerede başladı:
- Güçsüzlüğün ilk ortaya çıktığı yaş:
- Diğer vücut bölgelerinde eklendiği yaşlar:
- Güçsüzlüğün etkilediği kaslar?
- Güçsüzlüğün ağırlığı

Hafif	Orta	Ağır
-------	------	------
- Elinizden birden yük düşürüyor musunuz?

Hayır	Nadir	Sık	Daima
-------	-------	-----	-------
- Birden düşüyor musunuz?

Hayır	Nadir	Sık	Daima
-------	-------	-----	-------
- Hayatınızı hangisi daha çok etkiliyor?

Miyotoni	Güçsüzlük
----------	-----------

İLAÇLAR

- Hangi ilaçları kullandınız:
 - Mexitil
 - Tegretol
 - Diamoks
 - Epdantoin
- Hangisinden en çok yararlandınız:
 - Mexitil
 - Tegretol
 - Diamoks
 - Epdantoin
- Hangisi yararlandı

Miyotoni	%	Az	Orta	Çok
Geçici zaaf	%	Az	Orta	Çok

II. NÖROLOJİK MUAYENE FORMU

1. AKSİYON MİYOTONİSİ VE ISINMA (10 dk dinlenme sonrası)

- a. Gözkapakları
 - i. 3s çok sıkı kapadıktan sonra açma zamanı
 - ii. 10 kez açıp kapadıktan sonra açma zamanı
- b. El fleksörleri
 - i. 3s çok sıkı kapadıktan sonra açma zamanı
 - ii. 10 kez açıp kapadıktan sonra açma zamanı
- c. İskemle testi
 - i. İskemleden kalkıp etrafında dönüp oturma zamanı
 - ii. 10 kez döndükten sonraki zaman

2. PERKÜSYON MİYOTONİSİ

- a. Tenar bölge
- b. Kuadriseps

3. GEÇİCİ ZAAF

- a. Deltoid, Biseps, Triseps, İnterosseöz kaslar
 - i. 5 saniye kasılınca MRC kaç düşüyor?
 - ii. Kaç seferde normale dönüyor?
- b. İliopsoas
 - i. İliopsoas kası 5 saniye kasılınca MRC kaç düşüyor?
 - ii. Kaç seferde normale dönüyor?

III. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sayın Hastamız “MİYOTONİK SENDROMLARDA GEÇİCİ ZAAF VE DEKREMENT” başlıklı çalışmada size elektromiyografi incelemesi yapılacaktır. Bu çalışma ile hastalığınız hakkında ek bilgilerin ortaya çıkarılması, hastalığın genetiği ve elektrofizyolojik bulgular arasında ilişki olup olmadığını ortaya konması amaçlanmıştır.

Elektromiyografi sinir ve kas işlevleri test eden bir inceleme yöntemidir. Bu inceleme sırasında bazı kol ve bacak sinirleriniz düşük şiddette elektrik akımı ile uyartılacaktır. İnceleme uygulama esnasında biraz rahatsızlık/acı hissine yol açabilir ancak hiçbir kalıcı yan etkisi yoktur. İnceleme süresi en fazla 5 dakika olacaktır, ancak hazırlık ve aradaki dinlenmelerle toplan 20 dakika sürebilir. İnceleme 1 kez yapılacaktır.

Araştırmaya katılmayı red etme hakkına sahipsiniz.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyeceksiniz. Size bu araştırma için herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Sayın Dr.Feza Deymeer tarafından İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Nöromusküler Birimi’nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

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

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

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

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.Zeliha Matur ve Prof Dr Feza Deymeer'i, 0212 414 00 20-32571 no.lu telefon numarasından ve İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği'nden arayabileceğimi biliyorum.

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

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

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

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

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

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

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-soyadı, İmzası

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

ETİK KURUL KARARI



İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ YEREL ETİK KURUL TUTANAĞI

Toplantı Tarihi : 16/07/2008

Toplantı Yeri : Behçet Kütüphanesi Etik Kurul Toplantı Salonu

Toplantı Sayısı : 7

Sorumlu araştırmacılığını Fakültemiz Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Feza DEYMEER'in üstlendiği 2008/1807 protokol numaralı "Miyotonik Sendromlarda Geçici Zaaf ve Dekrement" başlıklı araştırma kurulumuzda incelendi etik yönden bir sakınca taşımadığı görüldü, Araştırma Fonu tarafından desteklenmek şartı ile uygulamaya konulabileceğine karar verildi.

Prof.Dr. Zafer ARI

Etik Kurul Başkanı (Dekan Yardımcısı)

Prof.Dr. A.Yağız ÜRESİN

Farmakoloji ve Kli.F. A.D

Prof.Dr. Ahmet GÜL (Katılmadı)

İç Hast. A.D, Romatoloji Bilim Dalı

Prof.Dr. Berrin UMMAN

Kardiyoloji A.D.

Prof.Dr. Kamil PEMBEÇİ (İzinli)

Anesteziyoloji A.D.

Prof.Dr. Sevinç EMRE

Çocuk Sağ. Ve Hast. A.D

Prof.Dr. Nuran YILDIRIM (İzinli)

Deontoloji ve Tıp Tarihi A.D.

Prof.Dr. Oğuzhan ÇOBAN (İzinli)

Nöroloji A.D.

Prof.Dr. Pınar SAİP (İzinli)

İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü

Prof.Dr. Ümit TÜRKÖĞLU

Biokimya A.D

Prof.Dr. Çiçek BAYINDIR

Patoloji A.D., Nöropatolojik B.D

Prof.Dr. Yeşim ERBİL (Katılmadı)

Genel Cerrahi A.D.

Prof.Dr. Neşe ÇOLAK

İç Hast.A.D. End. Ve Metabolizma Hast. B.D.

Prof.Dr. Nurhan ENGİNAR

Farmakoloji ve Kli.F. A.D

Fatma Ceyda DÖNMEZER

Sivil Toplum Örgütü Üyesi

Av. Dilek TEMİZ ÖZBEK

Hukukçu

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Zeliha	Soyadı	MATUR
Doğ.Yeri	Ankara	Doğ.Tar.	17/11/1973
Uyruğu	TC	TC Kim No	10369713640
Email	zelihamatur@yahoo.co.uk	Tel	0505 342 94 25

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Lisans	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	1996
Lise	Fatih Kız Lisesi	1990

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
1.	Nöroloji Uzmanı	İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Elektrodiagnostik Bilim Dalı	2005-
2.	Nöroloji Uzmanı	İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Botulinum Toksini Uygulama Polikliniği	2005-
3.	Nöroloji Uzmanı	İstanbul Memorial Hastanesi Nöroloji	2004- 2005
4.	Nöroloji Uzmanı	İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Elektrodiagnostik Bilim Dalı	2003-2004
5.	Tıpta Uzmanlık Öğrencisi	İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	1997-2003

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	Orta	Orta	72.250	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			
(Diğer) Puanı	81,849	84,385	86,842

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok iyi
Microsoft Word	Çok iyi
SPSS	Çok iyi

Üyelikler ve Görevler:

Türkiye Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği- İstanbul Şubesi (2007'den beri Yönetim Kurulu üyesi)

Türk Nöroloji Derneği

Türk Epilepsi ile Savaş Derneği

Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneği

Türk İmmünoloji Derneği

İstanbul Tabip Odası

Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi- (2000-2008: Sekreter, 2008- : Teknik Editör)

Tezler:

Nöroloji Uzmanlık Tezi: Erişkin yaşta devam eden absans epilepsiler: Klinik, EEG ve video-EEG özellikleri ile prognostik faktörlerin belirlenmesi. Danışman: Prof Dr Ayşen Gökyiğit. İstanbul, 2003.

Ödüller:

Türk Nöroloji Derneği 39. Türk Nöroloji Kongresi “Klinik Nöroloji” bilimsel çalışmalar alanında büyük jüri üçüncü ödülü

Yayınlar:

1. Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanmış makaleler:

1. Arzu Çoban, **Zeliha Matur**, Haşmet Hanağası, Yeşim Parman. Iatrogenic botulism after botulinum toxin type A injections. Clin Neuropharmacol. 2010;33(3):158-160.
2. **Zeliha Matur**, Betül Baykan, Nerses Bebek, Candan Gürses, Ebru Altındağ, Ayşen Gökyiğit. The evaluation of interictal focal EEG findings in adult patients with absence seizures. Seizure. 2009; 18: 352-358.
3. Binnur Pınarbaşı, Sebahattin Kaymakoglu, **Zeliha Matur**, Filiz Akyüz, Kadir Demir, Fatih Beşışık, Sebahat Ozdil, Güngör Boztaş, Yılmaz Çakaloğlu, Zeynel Mungan, Atilla Ökten. Are Acquired Hepatocerebral Degeneration and Hepatic Myelopathy Reversible? J Clin Gastroenterol. 2008; 43: 176-181.
4. Betül Baykan, **Zeliha Matur**, Candan Gürses, Ebru Aykutlu, Ayşen Gökyiğit. Typical absence seizures triggered by photosensitivity. Epilepsia. 2005; 46: 159-163.
5. **Zeliha Matur**, Alp Ucok. Quetiapine treatment in a patient with Tourette's syndrome, obsessive-compulsive disorder and drug-induced mania. Isr J Psychiatry Relat Sci. 2003;40(2):150-2.

2. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve kongre bildirisi kitabında basılan bildiriler:

1. Erkingül Shugaiv, **Zeliha Matur**, Mürüvvet Poyraz, Feza Deymeer, Piraye Serdaroğlu, Yeşim Parman. Charcot Marie Tooth Disease and Neuromyotonia.
2. **Zeliha Matur**, Arzu Coban, Gülsen Babacan, Erkingül Shugaiv, Haşmet Hanagasi, Yeşim Parman. Botulinum toxin injections for the facial region. 20. Meeting of the European Neurological Societiy, 19-23 June 2010, Berlin, Germany. Journal of Neurology 2010; 257 (suppl 2).
3. Mürüvvet Poyraz, **Zeliha Matur**, Esra Battaloğlu, Piraye Oflazer, Yeşim Parman, Feza Deymeer. Nerve conduction studies in demyelinating CMT. 18. Meeting of the European Neurological Societiy, 7-11 June 2008, Nice, France. Journal of Neurology 2008; 255 (suppl 2): 62.
4. **Zeliha Matur**, Barış Baslo, Emre Öge, Jale Yazıcı. Quntitative EMG of frontalis muscle in healty and diseased states. Clinical Neurophysiology 2008; 119 (suppl 1): S16.
5. Betül Baykal, **Zeliha Matur**, Ayşen Gökyiğit. The evalution of interictal focal EEG findings in adult patients with absence seizures. American Academy of Neurology 2008; 70(suppl 1); 70-71.
6. Ferda İlgen Uslu, **Zeliha Matur**, Nerses Bebek, Ayşen Gökyiğit. Late onset absence seizures in a case of juvenile myoclonic epilepsy. Idiopathic Generalized Epilepsies (IGE): Developmental Aspects; Bridging Basic Science and Clinical Research Congress. Abstracts and program book, 2007: 74.
7. **Zeliha Matur**, Candan Gürses, Betül Baykan, Ayşen Gökyiğit. Absence epilepsy in adults: clinical, EEG, video-EEG findings and determination of prognostic factors. Epilepsia 2004;45 (suppl 3): 100.
8. Münevver Çelik, **Zeliha Matur**, Nerses Bebek, Candan Gürses, Betül Baykan, Emre Öge, Ayşen Gökyiğit. Paired transcranial magnetic stimulation in startle epilepsy. Muscle and Nerve 2003;28(suppl 12): S112.
9. **Zeliha Matur**, Candan Gürses, Betül Baykan, Ayşen Gökyiğit. Focal EEG finding in adult patients with absence epilepsy. J Neurol 2003;250(suppl 2): H74.
10. Yakup Krespi, **Zeliha Matur**, Oğuzhan Çoban, Rezzan Tuncay, Sara Bahar. Homozygous Faktor V Leiden mutation and ischemic stroke: report of one case. 5th International Conference on Sroke and 2nd Conference of The Mediterranean Stroke Society. Abstract: Eur J Neurology 2001; 8(suppl): 45.

3. Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler:

1. **Zeliha Matur**, Mürüvvet Poyraz, Oya Uyguner, Hülya Kayserili, Betül Güveli, Betül Baykan. Migren, Ak Madde Lezyonları ve Subaraknoid Kanama: Geniş Bir Aile Ağacının Analizi. . Nöropsikiyatri Arşivi 2010;47(2):162-165.
2. **Zeliha Matur**, Nerses Bebek, Candan Gürses, Betül Baykan, Ayşen Gökyiğit. Miyoklonus-distoni sendromu: olgu sunumu. Epilepsi 2007; 13(2-3): 94-96.
3. **Zeliha Matur**, Nerses Bebek, Zeynep Aydın-Özemir, Betül Baykan, Candan Gürses, Ayşen Gökyiğit. Tipik absans nöbetleriyle seyreden idyopatik epilepsilerde jeneralize paroksizmal hızlı aktivite: sıradışı bir elektroensefalografi bulgusu. Epilepsi 2006; 12(2-3): 69-77.
4. Yeşim Gülşen-Parman, **Zeliha Matur**. Botulinum toksini ile ekstremitte uygulamaları. Nöropsikiyatri Arşivi 2006;43(1-4):20-23.
5. Yeşim Gülşen-Parman, **Zeliha Matur**. Botulinum toksini ile yüz bölgesi uygulamaları. Nöropsikiyatri Arşivi 2006;43(1-4):24-26.
6. **Zeliha Matur**, Candan Gürses, Betül Baykan, Ayşen Gökyiğit. Farklı etiyolojik nedenlere bağlı nonkonvülsif status epileptikus. Epilepsi 2003;9(1):27-33.
7. **Zeliha Matur**, Candan Gürses, Betül Baykan, Ayşen Gökyiğit. Nonkonvülsif status epileptikus: Sefepimin rolü. Enfeksiyon Dergisi (Turkish Journal of Infection) 2002;16(3):377-381.
8. Yakup Krespi, **Zeliha Matur**, Rezzan Tuncay, Oğuzhan Çoban, Sara Bahar. İmmünsüprese bir hastada gelişen tüberküloz menenjit. Nöropsikiyatri Arşivi 2001;38(1):41-45.
9. Yakup Krespi, **Zeliha Matur**, Oğuzhan Çoban, Rezzan Tuncay, Sara Bahar. Homozigot faktör V Leiden mutasyonu ve iskemik inme. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2001;7(1):25-27.

4. Ulusal dergilerde yayınlanan makaleler:

1. **Zeliha Matur**, Yeşim Gülşen-Parman. Botulinum toksininin nörolojide kullanım alanları. Klinik Gelişim. 2010;23(1): 121-127.

Kitap Bölümü:

- a. **Zeliha Matur**, Elektroensefalografi cihazı. Klinik nörofizyoloji laboratuvarları uygulama el kitabı içinde. Editörler: Canan Aykut-Bingöl, Münevver Çelik, Yaşar Gürtekin. Türkiye Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği İstanbul Şubesi, İstanbul 2006, 1.Baskı. Sayfa: 33-34.
- b. **Zeliha Matur**, Elektrodlar. Klinik nörofizyoloji laboratuvarları uygulama el kitabı içinde. Editörler: Canan Aykut-Bingöl, Münevver Çelik, Yaşar Gürtekin. Türkiye Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği İstanbul Şubesi, İstanbul 2006, 1.Baskı. Sayfa: 35-38.

2. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler:

Sözlü:

1. **Zeliha Matur**, Nerses Bebek, Betül Baykan, Candan Gürses, Zeynep Aydın-Özemir, Ayşen Gökyiğit. Jeneralize paroksismal hızlı aktivitenin eşlik ettiği tipik absans nöbetleri. 5. Ulusal epilepsi kongresi konuşma ve bildiri özetleri kitabı Bursa, 2006: S6.
2. Münevver Çelik, **Zeliha Matur**, Nerses Bebek, Candan Gürses, Betül Baykan, A.Emre Öge, Ayşen Gökyiğit. Progresif myoklonus epilepsi olgularında kortikal ekstabilité. 21.Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG kongresi bildiri kitabı. Mayıs 2004;S26.
3. Münevver Çelik, **Zeliha Matur**, Nerses Bebek, Candan Gürses, Betül Baykan, A.Emre Öge, Ayşen Gökyiğit. Startle epilepsi olgularında transkranyal manyetik çift uyarı. 20.Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG kongresi bildiri kitabı. Mayıs 2003;54.
4. Münevver Çelik, **Zeliha Matur**, Ayşen Gökyiğit, Betül Baykan, Candan Gürses, Çağatay Öncel, Hulki Forta, A.Emre Öge. Epilepsi-myoklonus sendromlarında transkranyal manyetik çift uyarı (ön çalışma). 18.Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, Mayıs 2001.

Poster:

1. Erkingül Shugaiv, **Zeliha Matur**, Mürüvvet Poyraz, Feza Deymeer, Piraye Oflazer, Yeşim Parman. Charcot-Marie-Tooth Hastalığı ve nöromiyotoni birlikteliği. 25. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi konuşma ve bildiri özetleri kitabı. Antalya, 2009: 202.
2. Mürüvvet Poyraz, **Zeliha Matur**, Betül Baykan. Beklenmedik ve lokalizasyona özgün duyuşal tetikleyicilerle oluşan bilinç kaybı atakları: Bir aile sunumu. 25. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi konuşma ve bildiri özetleri kitabı. Antalya, 2009: 219.

3. **Zeliha Matur**, Elif Orhan, Arzu Çoban, Barış Baslo, Emre Öge, Jale Yazıcı. Diyabetik polinöropatide duysal cevap amplitüdlerinde mesafeye bağlı değişim. 24.Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi konuşma ve bildiri özetleri kitabı. Antalya, 2007: PS28.
4. Zeynep Acar, Elif Orhan, **Zeliha Matur**, Burcu Aydın, Saygın Göderten, Ebru Nur-Vanlı, Tülay Yetkin, Barış Baslo. El dominansına göre işlevsel motor ünite sayısı fark eder mi?. 24.Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi konuşma ve bildiri özetleri kitabı. Antalya, 2007: PS47.
5. Elif Orhan, **Zeliha Matur**, Barış Baslo, Mustafa Ertaş, Emre Öge, Jale Yazıcı. Eksternal anal sfinkterin elektromiyografik tetkiki: retrospektif döküm. 24.Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi konuşma ve bildiri özetleri kitabı. Antalya, 2007: PS48.
6. Elif Orhan, Burcu Aydın, Saygın Göderten, Zeynep Acar, **Zeliha Matur**, Barış Baslo. Tek kullanımlık konsantrik iğnenin kayıt karakteristikleri insersiyondan insersiyona değişir mi? 24.Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi konuşma ve bildiri özetleri kitabı. Antalya, 2007: PS50.
7. **Zeliha Matur**, Barış Baslo, Emre Öge, Jale Yazıcı. Miyopatide perioküler kaslarda kantitatif iğne EMG'si. 24.Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi konuşma ve bildiri özetleri kitabı. Antalya, 2007: PS68.
8. Elif Orhan, **Zeliha Matur**, Arzu Çoban, Barış Baslo, Mustafa Ertaş, Emre Öge, Jale Yazıcı. Sural/radyal oranı ve diyabet. 23.Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi konuşma ve bildiri özetleri kitabı. Denizli, 2006: 147.
9. Elif Orhan, **Zeliha Matur**, Arzu Çoban, Barış Baslo, Mustafa Ertaş, Emre Öge, Jale Yazıcı. Yoğun Bakım nöropatisi-miyopatisi; elektrofizyolojik olarak ayırt edebilir miyiz? 23.Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi konuşma ve bildiri özetleri kitabı. Denizli, 2006: 148.
10. **Zeliha Matur**, Nerses Bebek, Betül Baykan, Candan Gürses, Zeynep Aydın-Özemer, Ayşen Gökyiğit. Jeneralize hızlı ritmik deşarjların eşlik ettiği absans nöbetleri. 23.Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi konuşma ve bildiri özetleri kitabı. Denizli, 2006: 171.
11. **Zeliha Matur**, Nerses Bebek, Candan Gürses, Betül Baykan, Ayşen Gökyiğit. Esansiyel miyoklonik distonili bir olgu. 5. Ulusal epilepsi kongresi konuşma ve bildiri özetleri kitabı. Bursa, 2006: P1.
12. **Zeliha Matur**, Candan Gürses, Betül Baykan, Ayşen Gökyiğit. Erişkinlerde absans epilepsi: klinik, EEG, video-EEG özellikleri ve prognostik faktörlerin belirlenmesi. XXXIX. Ulusal Türk Nöroloji Kongresi, Ekim 2003.
13. **Zeliha Matur**, Kadir Demir, Jale Yazıcı. Erken nörolojik başlangıçlı bir Wilson olgusu. XXXIX. Ulusal Türk Nöroloji Kongresi, Ekim 2003.
14. Barış Baslo, **Zeliha Matur**. Mesane karsinomuna bağlı paraneoplastik miyelonöropati: olgu sunumu. XXXVIII. Ulusal Türk Nöroloji Kongresi, Ekim 2002.

15. Zeliha Matur, Candan Gürses, Betül Baykan, Ayşen Gökyiğit. Erişkin absans epilepsili hastalarda fokal EEG bulgularının değerlendirilmesi. XXXVIII. Ulusal Türk Nöroloji Kongresi, Ekim 2002.
16. Barış Baslo, Zeliha Matur, Murat İmer, Reha Tolun. Erişkin tipi difteri-tetanos aşısı sonrası gelişen bilateral optik nörit ve ensefalomiyelit: olgu sunumu. XXXVIII. Ulusal Türk Nöroloji Kongresi, Ekim 2002.
17. Zeliha Matur, Bahar Esen, Nilgün Erten, M. Akif Karan, Yeşim Parman. Wilson Hastalığı ve kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati: bir olgu sunumu. XXXVII. Ulusal Türk Nöroloji Kongresi, Kasım 2001.
18. Zeliha Matur, Candan Gürses, Betül Baykan, Ayşen Gökyiğit. Sistemik hastalık seyrinde görülen nonkonvülf status epileptikus. XXXVII. Ulusal Türk Nöroloji Kongresi, Kasım 2001.
19. Zeliha Matur, Candan Gürses, Betül Baykan, Ayşen Gökyiğit. Nonkonvülf status epileptikus: Cefepime'nin rolü. 18. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, Mayıs 2001.
20. Yakup Krespi, Zeliha Matur, Oğuzhan Çoban, Rezzan Tuncay, Sara Bahar. Homozigot faktör V Leiden mutasyonu ve iskemik inme: Olgu sunumu. XXXVI. Ulusal Türk Nöroloji Kongresi, Kasım 2000.
21. Zeliha Matur, Yakup Krespi, Oğuzhan Çoban, Rezzan Tuncay, Sara Bahar. Bir tüberküloz vaskülit olgusu. XXXVI. Ulusal Türk Nöroloji Kongresi, Kasım 2000.
22. Zeliha Matur, Barış Baslo, Ali Emre Öge, Jale Yazıcı. POEMS sendromu: Bir olgu sunumu. XXXVI. Ulusal Türk Nöroloji Kongresi, Kasım 2000.
23. Yakup Krespi, Nilüfer Yeşilot, Zeliha Matur, Oğuzhan Çoban, Murat Emre. Nörolaleptik aşırı duyarlılığı ile seyreden bir Wilson olgusu. XXXVI. Ulusal Türk Nöroloji Kongresi, Kasım 2000.
24. Murat Kürtüncü, Candan Gürses, Murat Emre, Zeliha Matur, Betül Baykan Ayşen Gökyiğit. Demans ve fokal motor status ile ortaya çıkan bir nörosfiliz olgusu. XXXVI. Ulusal Türk Nöroloji Kongresi, Kasım 2000.
25. Zeliha Matur, Yeşim Gülşen Parman, Aylin Öztürk, Piraye Serdaroğlu, Feza Deymeer. POEMS sendromunda görülen vasküler lezyonlar: bir olgu sunumu. XXXV. Ulusal Türk Nöroloji Kongresi, Ekim 1999.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Edebiyat, resim, spor.