

ŞENAY AYDIN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İSTANBUL-2019

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
(YÜKSEK LİSANS TEZİ)**

**ÇEVRESEL İNHİBİSYON FENOMENİNİN KUTANÖZ
SESSİZ PERİYOD YÖNTEMİYLE TEST EDİLMESİ**

ŞENAY AYDIN

**DANIŞMAN
PROF. DR. MERAL ERDEMİR KIZILTAN**

**SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
ELEKTRONÖROFİZYOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2019

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Elektronörofizyoloji Programında Yüksek Lisans öğrencisi Şenay AYDIN tarafından Prof. Dr. Meral ERDEMİR KIZILTAN'ın danışmanlığında hazırlanan "Çevresel İnhibisyon Fenomeninin Kutanöz Sessiz Periyod Yöntemiyle Test" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 23/07/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri-Danışman

Prof. Dr. Meral ERDEMİR KIZILTAN
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri

Prof. Dr. Seher Naz YENİ
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri

Doç. Dr. Ayşegül GÜNDÜZ
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri

Doç. Dr. Zeliha MATUR
Demiroğlu Bilim Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Jüri

Doç. Dr. Aysun SOYSAL
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları
Eğitim Araştırma Hastanesi
Nöroloji Anabilim Dalı

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 çalışmasıyla 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.

Şenay Aydın

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca her türlü desteğini benden esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Meral Erdemir Kızıltan'a,

Yüksek Lisans eğitimim boyunca yardımlarını gördüğüm tüm değerli hocalarım ve Prof. Dr. Sedat Altın' a teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	iii
BEYAN.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Çevresel inhibisyonun tanımı	
2.2. Çevresel inhibisyon olası jeneratörleri	
2.2.1. Duyusal sistemin çevresel inhibisyona katkısı	
2.2.2. Motor sistemin çevresel inhibisyona katkısı	
2.2.3. Ekstrapiramidal sistemin çevresel inhibisyona katkısı	
2.3. Klinik nörofizyolojide sık kullanılan çevresel inhibisyon ölçüm yöntemleri	
2.3.1. Somatosensoriyel uyandırılmış potansiyeller (SEP)	
2.3.2. Transkraniyal manyetik uyarı (TMS)	
2.4. Kutanöz Sessiz Periyod (CSP)	
2.4.1. CSP tanımı ve genel özellikleri	
2.4.2. CSP elde edilme yöntemi ve dalga formu özellikleri	
3. BİREYLER VE YÖNTEM	15
3.1. Dışlama Kriterleri	
3.2. Elektrofizyolojik Değerlendirme	
3.2. İstatistiksel Analiz	
4. BULGULAR.....	18

5. TARTIŞMA	24
KAYNAKLAR	39
ETİK KURUL KARARI	52
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	54
ÖZGEÇMİŞ	55



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. İki yanlı Median ve Ulnar sinirin tek tek ve eş zamanlı uyarımı ile elde edilen SEP(N20) latans ve genlik değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 2. İki yanlı APB ve ADM kayıtlı 2p, 5p ve 2+5 p uyarımlı CSP latans değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 3. İki yanlı APB ve ADM kayıtlı 2p, 5p ve 2+5 p uyarımlı CSP süre değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 4. Sağ APB kayıtlı 2p, 3p ve 2+3p uyarımlı CSP süre değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 5. İki yanlı Median (2p) ve Ulnar (5p) sinirin tek tek ve eş zamanlı uyarımı ile elde edilen SEP(N20) latans ve CSP süre değerlerinin karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Çevresel inhibisyon ve lokal devre nöronları.

Şekil 2. Çevresel inhibisyon patern nöronları.

Şekil 3. CSP temsili örneği.

Şekil 4a. Sağ Median ve Ulnar sinirin tek tek ve eş zamanlı uyarımı ile elde edilen SEP(N20) genlik değerlerinin karşılaştırılması.

Şekil 4b. Sol Median ve Ulnar sinirin tek tek ve eş zamanlı uyarımı ile elde edilen SEP(N20) genlik değerlerinin karşılaştırılması.

Şekil 5. Sağ APB kayıtlı 2p, 5p ve 2+5 p uyarımlı CSP kayıtları; a. Sağ APB kayıtlı 2p uyarımlı CSP yanıtı, b. Sağ APB kayıtlı 5p CSP yanıtı, c. Sağ APB kayıtlı 2+5 p uyarımlı CSP yanıtı.

Şekil 6. Sağ Median (2p) ve Ulnar (5p) sinirin tek tek ve eş zamanlı uyarımı ile elde edilen SEP(N20) yanıtları.

Şekil 7. Ekstroseptif EMG baskılanmasında A-delta afferent girişinin etkileri için olası üç model; a. Klasik presinaptik inhibisyon modali, b. Farklı fonksiyonlara sahip internöronların yer aldığı model, c. Klasik postsinaptik inhibisyon modeli.

Şekil 8. APB/ADM kayıtlı CSP yanıtlarının şematik değerlendirmesi; a. 2p-(Median-M) uyarımı, b. 5p-(Ulnar-U) uyarımlı c. 2p ve 5p birlikte [2+5p-(M+U)] uyarımı, d. tek tek uyarımların aritmetik toplamaları [2+5p-(M+U) AT]

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

APB, abduktor policis brevis

ADM, abductor digiti minimi

Çİ, çevresel inhibisyon

EMG, elektromiyografi (Electromyography)

LLR, uzun latanslı refleks (long latency reflex)

MEP, motor uyandırılmış potansiyel (motor evoked potential)

SEP, somatosensoriyel uyandırılmış potansiyel (somatosensory evoked potential)

TMS, Transkraniyal magnetik uyarı (Transcranial magnetic stimulation)

ms, milisaniye

mV, milivolt

A- δ , A-delta

ÖZET

Aydın, Ş.A. (2019). Çevresel inhibisyon fenomeninin kutanöz sessiz periyod yöntemiyle test edilmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinir Bilim ABD. Elektronörofizyoloji Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Amaç: Motor sistem için aktive edilmiş nöral ağ etrafındaki alanda uyarılabilirliğin baskılandığı çevresel inhibisyon (Çİ) spesifik hareketlerin seçilmesi için motor komutların odaklandığı fizyolojik bir mekanizmadır. Daha önce Çİ mekanizması duysal ve motor sistemlerin incelendiği çeşitli paradigmlar ile test edilmiştir. A-delta (A-δ) lif aracılı bir spinal inhibitör refleks olan kutanöz sessiz periyod (CSP), yüksek yoğunluklu afferent stimülasyon sonrasında gelişmiş kutanömsküler refleks olarak kabul edilir. Bu çalışmada nörofizyolojik bir yöntem olarak CSP’ de ikili uyarım sonucu oluşan refleks özelliklerin Çİ fenomeni açısından incelenmesi hedeflendi.

Yöntem: Bu çalışmaya, sağ elini kullanan on dokuz sağlıklı birey (Kadın:10, Erkek:9, ortalama yaş: $36,00 \pm 6,31$, yaş aralığı: 23-47) dahil edildi. Çalışmada daha önce somatosensöryel uyarılmış potansiyeller (SEP) için uygulanmış paradigma kullanılarak CSP’ nin elde edilmesi sırasında ortaya çıkabilecek değişiklikler incelendi. Elektromiyografik (EMG) CSP kayıdı yüzük elektrotları kullanılarak komşu iki sinirin tek tek ve birlikte II / III (Median sinir-M) ve V (Ulnar sinir-U) ağırlı, tekrarlayan nosiseptif uyarımını takiben istemli kası sırasında sağ ve sol elin abductor pollicis brevis (APB) ve abductor digiti minimi (ADM) kaslarına yerleştirilen yüzeyel elektrotlar ile alındı. Ortalaması alınan ve rektifiye edilen CSP başlangıç ve sonlanım latansları, CSP süre, EMG supresyonu değerlendirildi. Aynı bireylerde duysal eşğin üç katı yoğunluğunda, median ve ulnar sinirin tek tek ve birlikte bilekten uyarımı ile kortikal SEP N20 yanıtları elde edildi. SEP N20 latans ve genlik değerleri belirlendi.

Bulgular: Tüm olgularda median ve ulnar sinirin birlikte uyarımı ile elde edilen N20 SEP amplitüd değeri, tek uyarımları ile elde edilen N20 SEP amplitüd değerlerinin aritmetik toplamından daha küçük olduğu saptandı (R-p:0,048, L-p:0,0041). Benzer şekilde median ve ulnar sinirin birlikte uyarımı ile APB ve ADM kas kayıtlı CSP yanıtlarında CSP süresinde tek tek uyarımları ile arasında anlmalı bir fark olmadığı ve

tek tek uyarımlarının aritmetik toplamlarından küçük olduğu saptandı (R-p:0,001; L-p:0,001).

Sonuç: Sağlıklı bireylerde CSP' ye çevresel inhibisyon penceresinden bakmaya çalıştığımızda ikili uyaranla oluşturulan CSP yanıtlarında sürenin her bir sinirin ayrı ayrı uyarılması ile elde edilen yanıt sürelerinden farklı olmaması ve bunların aritmetik toplamına ulaşmaması bu öngörümüzü ispatlamakta uzak olduğumuzu göstermektedir. Ancak verilerimizin hem refleks mekanizma hem de spinal devreler ve inhibitör sistemlerin tanınmasına yönelik bir pencere açabileceği kanısındayız.

Anahtar Sözcükler: Kutanöz sessiz periyod (CSP), çevresel inhibisyon (Çİ), somatosensöryel uyarılmış potansiyeller (SEP),

ABSTRACT

Purpose: Surround inhibition (SI), where excitability is suppressed in the area around the activated neural network for the motor system, is a physiological mechanism by which motor commands are focused to select of specific movements. Previously, the SI mechanism has been tested with various paradigms in which sensory and motor systems are examined. The cutaneous silent period (CSP), an A-delta (A- δ) fiber-mediated spinal inhibitory reflex, is considered an advanced cutaneous motor reflex after high-intensity afferent stimulation. In this study, we aimed to investigate the reflex properties of CSP as a neurophysiological method due to dual stimulation, in terms of SI phenomenon.

Methods: In this study, right handed nineteen healthy individuals (Female: 10, Male: 9, mean age: 36.00 ± 6.31 , age range: 23-47) were participated in the study. Changes were examined the that may occur during the acquisition of CSP by using the paradigm previously applied for somatosensory evoked potentials (SEP). Electromyographic (EMG) CSP recording was performed with superficial electrodes placed on the abductor pollicis brevis (APB) and abductor digiti minimi (ADM) muscles of right and left hand during voluntary muscle activity, following painful and repetitive nociceptive stimulation of digit II/III (Median nerve-M) and V (Ulnar nerve-U) of the adjacent two nerves one by one and together using ring electrodes. CSP onset and end latency, CSP duration, and EMG suppression of the averaged and rectified CSP responses were evaluated. In the same individuals, cortical SEP N20 responses were obtained by stimulating the M and U nerves individually and together from the wrist at three times the intensity of the sensory threshold. SEP-N20 latency and amplitude values were determined.

Results: In all cases, the amplitude of SEP-N20 obtained by dual stimulation of the M and U nerve was found to be smaller than the arithmetic sum of the SEP-N20 amplitude values obtained by individual stimuli of M and U nerves (R-p: 0.048, L-p: 0.0041). Similarly, There was no significant difference CSP duration between dual stimulation and individual stimulation of the M and U nerves, and the CSP duration obtained by

dual stimulation of the M and U nerve were smaller than the arithmetic sum of the data obtained by individual stimulation of the M and U nerve in the CSP responses that recorded in APB and ADM muscle (R-p: 0.001; L-p: 0.001).

Discussion: In healthy individuals, When we try to look at CSP from the environmental inhibition window, the fact that the duration of the CSP responses generated by dual stimuli is not different from the duration of the CSP responses obtained by stimulating each nerve separately and also it does not reach their arithmetic sum. These results show that we are far from proving this prediction. However, we believe that our data may open a window for the recognition of both reflex mechanism and spinal circuits and inhibitory systems.

Keywords: Cutaneous silent period (CSP), Surround inhibition (SI), somatosensory evoked potentials (SEP)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çevresel inhibisyon (Çİ)¹ duyu sisteminde çeşitli duysal girdilerin spasiotemporal ayırımını sağlar. İlk kez görsel sistemde, sinir hücresindeki aktivitenin odaklanması için tanımlanmış olan sinirsel bir mekanizmadır. Çİ kaynağının fizyolojik mekanizması tam olarak bilinmemekte, çok sayıda nörofizyolojik çalışma ve biyofizik modellemeler üzerinden araştırılmaktadır. Başlangıçta duysal sisteme ait bir özellik olarak tanınmasına karşın günümüzde nörofizyolojik bir fenomen olarak hem duysal hem de motor sistemde varlığı yaygın olarak kabul edilmektedir.

Çİ mekanizması daha önce birçok araştırmacı tarafından kısmen klinik nörofizyoloji pratiğine yönelik olarak da duysal ve motor sistemlerin incelendiği çeşitli paradigmlar ile test edilmiştir. Somatosensoriyel uyandırılmış potansiyeller (SEP) yöntemiyle somatosensoriyel sistemin birçok seviyesinde (Burke ve ark. 1982; Gandevia ve ark. 1983; Okajima ve ark. 1991; Huttunen ve ark. 1992; Hsieh ve ark. 1995) ve transkraniyal magnetik uyarı (TMS) yöntemiyle motor sistemde Çİ altında yatan fizyolojik mekanizmaları ve fonksiyonel önemini belirlemek için çalışmalar yapılmıştır (Caccia ve ark. 1973; Sohn ve Hallett 2004b; Beck ve ark. 2008; 2009; Shin ve ark. 2009; Beck ve Hallett 2010; 2011). Ancak çevresel inhibisyon etkileri kortekste oluşsa da, ya da basal gangliyonlardan gelen motor sinyaller ile desteklense de belirsizliğini korumaktadır ve sağlıklı insanlarda hala Çİ' nun nasıl oluştuğu aydınlatılamamıştır.

Kas kontraksiyonu sırasında bir kutanöz sinire uygulanan elektriksel uyarımını takiben EMG aktivasyonunda gözlenen geçici görece ya da mutlak supresyon ya da inaktif period, kutanöz sessiz period (CSP)² olarak adlandırılır (Caccia ve ark. 1973; Uncini ve ark. 1991; Leis ve ark 1992; Shefner ve Logigian 1993; Inghilleri ve ark.

¹ “Çevresel inhibisyon, lateral inhibition (LI) ya da surround inhibition (SI) olarak ta adlandırılmaktadır (Barlow, 1953)”.

² “Sessiz period” santral ya da periferik olarak değerlendirilebilir. Literatürde kutanöz sessiz period (CSP) bazı çalışmalarda santral periferik ayırımını yapabilmek için periferik ölçümler için “CuSP” kullanılmıştır. Biz çalışmamızda çoğunlukla kullanıldığı şekli ile “CSP” olarak kısaltmayı uygun gördük.

1997; Kofler ve ark. 2003; Kofler ve Poustka 2005), ve genel kanı devam eden motor aktivite sırasında gerçekleşen refleks inhibisyonun bir komponenti olduğudur.

Spesifik kompleks istemli hareketin kusursuz şekilde ortaya çıkmasında etkili olan birçok mekanizmanın olması gerektiği düşünülürse Çİ' da olduğu gibi CSP' nin de bu fonksiyonda katkısı olabileceği düşünülebilir. Son 30-40 yıl içinde hasta ve sağlıklı bireylerde CSP üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda hem refleks özelliklerinin değişik fizyolojik koşullarda tanınması, hem de periferik veya santral yerleşimli sinir sistemi hastalıklarında refleks bileşenlerinde ne gibi değişiklikler olduğu veya olmadığının ortaya konması amaçlandığı görülmektedir. Böylece klinik elektrofizyolojik kayıtlarla elde edilen CSP adlı reflekse bir yandan klinik tanısal bir yarar açısından bakılmış, diğer yandan da bu refleks faaliyet aracılığı ile sinir sisteminin ağırlıklı olarak omurilik yerleşimli bir döngüsü ve ona etki eden sistemlerin tanınması hedeflenmiştir. Klinik nörofizyoloji pratiğinde refleksin elde edilemediği durumlarda tıpkı kortikal somatosensoriyal alanda Çİ incelenmesi sırasında uygulanan paradigmaya benzer bir şekilde iki ayrı duyuşsal alanın aynı anda uyarılmasının bu defa CSP'nin güçlendirilmesi amacıyla uygulandığı görülmektedir. Bunlar çoğunlukla polinöropatili olgularla ilgili çalışmalardır (Kofler ve ark. 2019b), ancak bu şekildeki uyarımın normal bireylerdeki etkisine dair veri sınırlıdır.

Bu çalışmada bir nörofizyolojik yöntem olarak CSP'nin tanımlanan ikili uyarım ile oluşan refleks özelliklerini Çİ fenomeni açısından yorumlamayı hedefledik. İkili uyarım ile oluşan ekstroseptif inhibisyonadaki sınırlanmada motor nöronun eksitasyon veya inhibisyon kapasitesindeki olası etkisi ve olası spinal internöronal modülasyonun gösterilmesi amacı ile daha önce SEP için uygulanmış paradigmayı kullanarak, CSP' nin komşu iki sinirin tek tek ve birlikte uyarımı ile elde edilmesi sırasında ortaya çıkabilecek değişiklikleri inceledik.

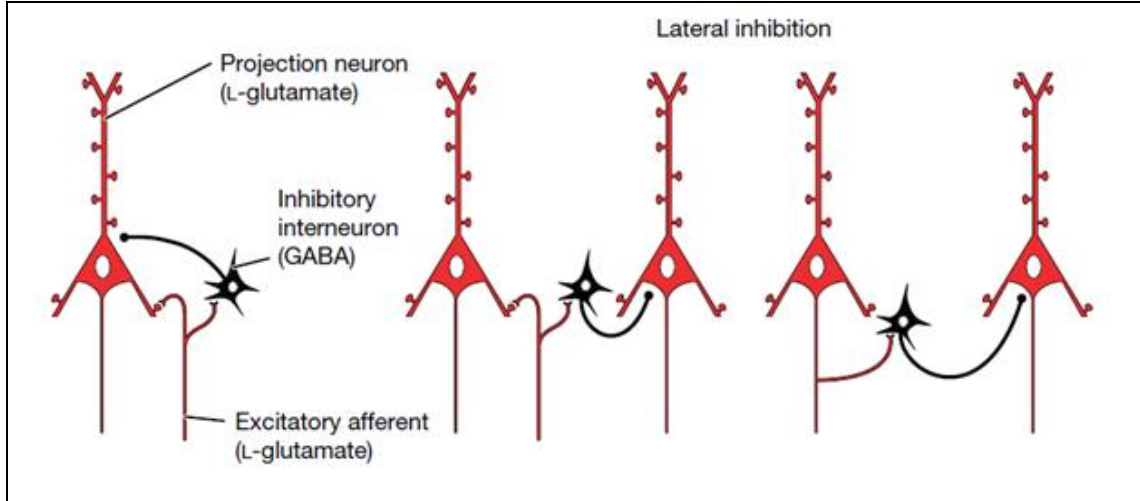
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çevresel inhibisyon tanımı

Fizyolojik bir fenomen olan Çİ ilk Hartline (1949) tarafından tanımlanmış ve nöronal aktivasyon çevresinde aktif inhibisyona sahip nöronlar saptamıştır. Bu tanım ilk kez görsel sistemde sinir hücresindeki aktivitenin odaklanması için kullanılmıştır. Obje kenarlarının farklı algılanmasında önemli olduğu belirtilen bu mekanizma ayrıca duyu sisteminde çeşitli duyuşal girdilerin spasiotemporal ayırımını da sağlamaktadır (Barlow 1953; Blakemore ve ark. 1970). Bununla ilgili olarak ilk görsel ve sonrasında somatosensorial korteksten tek-ünit elektrofizyolojik kayıtlar bildirilmiştir (Blakemore ve ark. 1970; Schwartz ve Bonhoeffer 2001).

Çİ kaynağının fizyolojik mekanizması net olarak bilinmemektedir. Başlangıçta duyuşal sisteme ait bir özellik olarak tanınmasına karşın günümüzde duyuşal kortekte, primer motor kortekte ve omurilik arka boynuz nöronlarındaki varlığına dair çeşitli kanıtların varlığı nörofizyolojik bir fenomen olarak hem duyuşal hem de motor sistemin bu mekanizmada etkili olduğu kanısını desteklemektedir (Sohn ve Hallett 2004b; Beck ve Hallett 2010; Kato ve ark. 2011).

Motor sistem için aktive edilmiş nöral ağ etrafındaki alanda uyarılabilirliğin baskılandığı Çİ spesifik hareketlerin seçilmesi için motor komutların odaklandığı fizyolojik bir mekanizmadır (Sohn ve Hallett 2004b; Mink JW 1996; Beck ve Hallett 2011). GABA' erjik nöronlar, aktif projeksiyon nöronlarını çevreleyen Çİ' a aracıdır ki böylece uyarıcı sinyalin aktarımı bölgesel olarak kısıtlanır (Şekil 1). Bu mekanizma iyi bir motor kontrol ve duyuşal ayırt etme için önemlidir (Benarroch ve ark.2008 pp. 23, 204).



Şekil 1³. Çevresel inhibisyon ve lokal devre nöronları (Benarroch ve ark. 2008).

Çİ mekanizması daha önce birçok araştırmacı tarafından duyuşal ve motor sistemlerin incelendiği çeşitli paradigmlar ile test edilmiştir. Somatosensöriyel sistem için SEP yöntemiyle Çİ fenomeni incelenmiş ve normal bireylerde iki komşu sinirin aynı anda uyarımı ile alınmış kayıtlarda elde edilen spinal, beyin sapı ve kortikal SEP amplitüdlerinin, iki sinirin ayrı ayrı uyarımları sonucu elde edilen amplitüd değerlerinin aritmetik toplamı ile hesaplana değerden daha küçük bulunmuştur. Komşu iki sinirin aynı anda uyarımları sonrasında oluşa SEP supresyonu, somatosensöriyel sistemin birçok seviyesinde mevcut olan Çİ fenomeninden kaynaklandığı ileri sürölmüştür (Burke ve ark. 1982; Okajima ve ark. 1991; Huttunen ve ark. 1992; Hsieh ve ark. 1995). Ayrıca Çİ altında yatan fizyolojik mekanizmaları ve fonksiyonel önemini belirlemek için motor sistemde eşleştirilmiş ikili vuruş TMS teknikleri kullanılarak çalışmalarda yapılmıştır (Caccia ve ark. 1973; Beck ve Hallet 2011). Bu çalışmalarda Çİ, verilen bir göreve katılmayan bir kastan motor uyarılmış potansiyeldeki azalma ile ölçölmüştür. Hareketin başlatılmasıyla sınırlı olduğu, görev ile modöle edilebildiği (Beck ve ark. 2008; 2009, Beck ve Hallet 2010; Shin ve ark. 2009), öncelikli olarak supraspinal mekanizmalara bağılı olarak oluştuğu (Sohn ve Hallet 2004a; 2004b; Beck ve ark. 2008;

³ Şekil 1. Gama aminobütirik asit (GABA) kullana lokal devre nöronları (internöronlar), motor ve duyuşal sistemlerin her röle istasyonunda ve diffüz sistemlerin çekirdeğinde bilgi transferini kontrol eder. Röle sistemlerinde, uyarıcı bir afferent sadece bir sonraki sıradaki projeksiyon nöronunu değıl, aynı zamanda projeksiyon nöronunu inhibe eden yerel bir GABA' erjik nöronu aktive eder, böylece uyarma süresini sınırlandırır. GABA' erjik nöronlar, etrafındaki projeksiyon nöronlarının çevresel inhibisyonuna aracılık eder ve uyarıcı sinyal rölesini uzamsal olarak sınırlar. Bu duyuşal diskriminasyon ve ince motor kontrol için kritik öneme sahiptir; ayrıca nöbetlere yol açabilecek uyarıcı sinyallerin senkronize edilmesini de önler (Benarroch ve ark. 2008).

Beck ve Hallet 2011) ve hareket bozukluklarında etkilendiği gösterilmiştir (Beck ve ark. 2009; Shin ve ark. 2007). Çİ aktive edilmiş bir nöral ağda eksitabilitenin baskılandığı fizyolojik bir fenomendir (Sohn ve Hallet 2004a; 2004b). Bu fizyolojik tablo sensorial, piramidal ve/veya ekstrapiramidal sistemin fonksiyon kaybı ile giden birçok patolojik durumda etkilenebilir ki daha önce distoni gibi çeşitli hareket bozuklukları için Çİ' da bozulma gösterilmiştir (Mink 1996; Sohn ve Hallet 2004a; 2004b; Beck ve Hallet 2011). Ancak Çİ oluşumunda korteks ve bazal gangliyonların katkısına dair verilere rağmen sağlıklı insanlarda nasıl oluştuğu hala belirsizliğini korumaktadır.

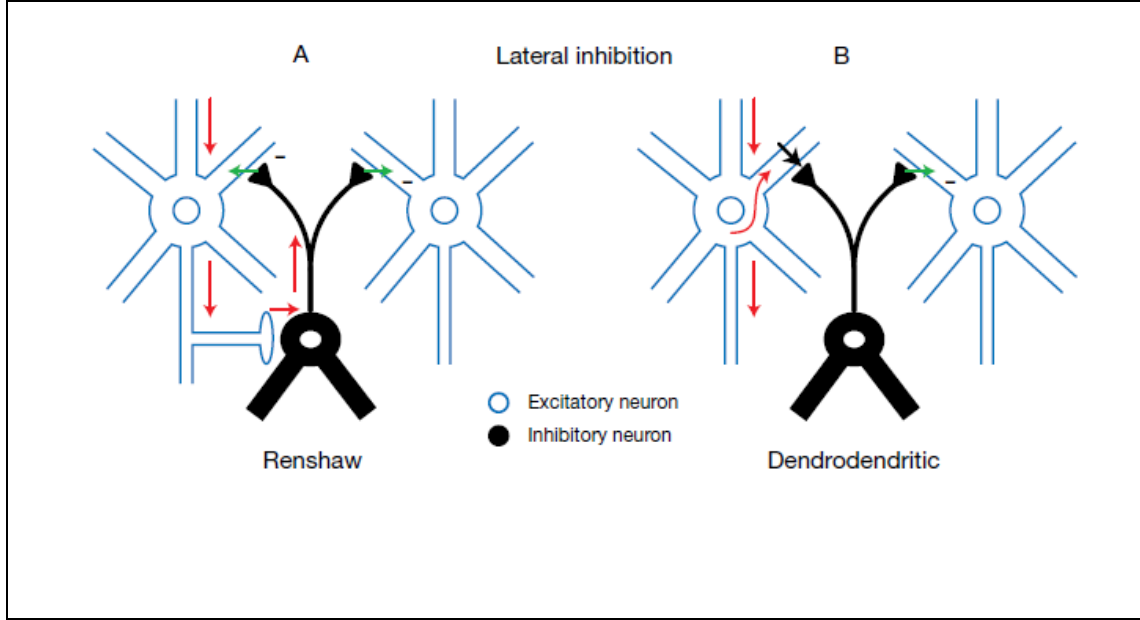
2.2. Çevresel inhibisyon olası jeneratörleri

2.2.1. Duyusal sistemin çevresel inhibisyona katkısı

Duyusal girdiler hem istemli motor becerilerinin kazanılması ve başarılı biçimde düzenlenmesi hemde motor becerilerin öğrenilmesi için gerekmektedir (Gentilucci ve ark. 1997; Rabin ve Gordon 2004). Duyusal diskriminasyonda paralel ve kontrast modaliteler için netlik önemlidir. Aynı zamanda duyusal bilginin kortikal temsili de önemlidir. Çİ santral sinir sisteminde nöronal aktivitenin daha düzgün, net, hatasız, hedefe yönelik şekilde düzenlenmesinde katkısı olan fizyolojik bir mekanizmadır ve duyusal sistemde varlığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Duyu sisteminde iyi bilinen ve duyusal algının şekillendirmesinde büyük katkısı bulunan bu mekanizma ilk Hartline tarafından tanımlanmış ve sonrasında Blakemore ve arkadaşları tarafından görsel sistemde duyusal girdilerin mekansal ve zamansal ayrımının geliştirilmesi için düşünülmüştür (Hartline 1949, Blakemore ve ark. 1970). Angelucci ve arkadaşları retina merkezinde yer alan alıcı alana düşen ışık hücreleri uyarırken periferde düşen ışık benzer hücreler üzerinde inhibe edici etkiyi yaratmakta olduğu dolayısıyla aynı uyaran ile birbirine zıt iki farklı cevap ortaya çıktığını belirtmiştir (Angelucci ve ark. 2002).

Somato-duyusal sistemde Çİ'nu destekleyen veriler ve özellikle parmak uçlarından gelen duyusal bilgi büyük kortikal temsile sahiptir. Öyle ki parmak ucu innervasyon yoğunluğu el ayasının dört katıdır ve iki nokta arası diskriminasyon eşiği parmak ucunda 1mm iken el ayasında 10 mm dir. Dorsal kolon nükleusu ve talamusun ventroposterolateral nükleusu yalnızca röle (aktarım) istasyonu değil aynı zamanda bu

zamansal ve mekansal ayırım için bilginin işlenme merkezidir ve bu görev büyük ölçüde Çİ' a bağlıdır (Şekil 2).



Şekil 2⁴. Çevresel inhibisyon patern nöronları (Benarroch ve ark.2008)

Dorsal kolon afferentleri L-glutamat nörotransmitter içerir ve hem γ -aminobutirik asit (GABA) içeren lokal internöronlar ve hem de nükleuslardaki relay hücrelerini uyarır. Bu inhibitör GABAerjik internöronlar ayrıca somatosensoryal korteks den eksitator inputları alır ve hem relay projeksiyon hücreleri hem de terminal afferentler ile presinaptik ve postsinaptik inhibitör sinaps yapar. Ayrıca inhibitör ara nöronlar aracılığıyla projeksiyon nöronlarını çevreleyen Çİ üretir. İki uyarı bir araya geldiğinde bu eksitator alanların kaynaşmasını önler ve uzaysal diskriminasyonu sağlar. Leminiskal yolda dorsal kolonun tüm relay hücrelerinde çeşitli submodaliteler için özel ve mekansal olarak ayrılmış duyu kanalları yer alır. Dorsal kolon nükleusları, talamus ve primer duyu kortekste tek bir nöron yalnız bir duyu submodalite (dokunma ya da kas içiği) için cevap oluşturur. Bir submodaliteye yanıt veren tüm hücreler yakın

⁴ Şekil 2. Çevresel inhibisyon patern nöronları

A. Renshaw inhibisyonu akson hiloktan akson kollaterallerine (kırmızı) bilgi girişini sağlar ve internöronlar üzerinde sinaps yapar. Bu internöronlar lateral akson bağlantıları ile diğer nöronları inhibe eder (yeşil).
B. Akson hiloktan dentritlere eksitator inputun (kırmızı) geri yayılımı dendroaksonik etkileşim aracılığıyla inhibitör (siyah) ara nöronları aktive eder.

konumdaki ve diğer modalitelere yanıt veren hücrelerden ayrılır. Serebral kortekste vertikal kolondaki her bir hücre benzer duysal modaliteler ile aktive edilir böylece vertikal kolondaki nöronlar temel topografi ve fonksiyon için özel bir yönetim oluştururlar (Benarroch ve ark. 2008).

Klinik kullanımda Çİ' nin duysal sistemdeki varlığını Tinazzi ve arkadaşları median ve ulnar sistemin birlikte uyarımı ile elde edilen SEP yanıtlarındaki düşme ile çok basit bir mekanizma ile göstermişlerdir (Tinazzi ve ark. 2000). Ayrıca Çİ sensorimotor etkileşim içinde de gösterilebilir ki daha önce MEP ile 1. Parmak stimülasyonunun inhibitör etkisi aynı seans içinde ikinciye göre birinci ve üçüncü parmak uyarımı ile Çİ' a bağlı olarak azalmakta olduğu gösterilmiştir (Tamburin ve ark. 2005). Aynı şekilde Çİ fokal epilepsi modelinde kortikal seviyede de gösterilmiştir. Collins (1978), [14C] deoxyglucose autoradiography ile yapmış olduğu çalışmada farelerin motor korteksinde fokal penisin nöbeti süresince glukoz atılımının incelemiş ve sonucunda, epileptik fokusun merkezinde 2 ya da 3 alanda glukoz metabolizmasında artma, epileptik fokus çevresindeki kortekste autoradiyografik yoğunlukta normal ya da hafif azalma sonucunda sinaptik inhibisyonunda artma saptamıştır. Bu bulgular kortikal organizasyon için intrensek hücresel ağı muhtemel kanıtlarından biri olabilir.

2.2.2. Motor sistemin çevresel inhibisyonadaki rolü

Bir hareketin kusursuz bir şekilde oluşturulabilmesi için sadece hareketin fonksiyonu için spesifik olan kas yeterli olmaz, aynı zamanda hareketin simultane ve kusursuz şekilde olması için çevre eklemlerin hareketlerini de kontrol eden kasların kısmi aktivasyonu ya da inaktivasyonu gerekmektedir. İnsanlarda istemli ya da istemsiz hareketlerin nasıl hedefe yönelik şekilde kusursuz yürütülebildiğini dair kanıtlar motor sistemde Çİ ile desteklenebilmektedir (Mink 1996; Ziemann ve ark. 1996; Hallett 2003).

İnsan motor korteksi ile büyük bir benzerlik gösteren primat motor korteksi üzerinde spesifik el kasları görece geniş bir alan ile temsil edilir (Landgren ve ark 1962). Kortikal temsilin genişliği vücudumuzdaki tüm kaslar için önemli olsada özellikle ince hareketlerden sorumlu el kasları için daha da önemlidir. Tek parmak hareketi için asla izole tek bir kasın kontraksiyonu yeterli olmaz aynı zamanda tüm el ve ön kolda farklı parmak ve eklemlerde bulunan birçok kasın eş zamanlı uyum içinde

kasılmasına ihtiyaç duyar (Anderson ve ark. 1975; Schieber 1991). Bir parmak için istemli maksimal kası uygulanması istendiğinde istemli göreve dahil olmayan parmaklarda bile istem dışı üretilen zorlu kası, görevlendirilen parmakta üretilen kasının %50' si kadar gözlenebilir. Bu durumun elin biyomekanik kısıtlamalarından kaynaklanma olasılığına rağmen ilgili kas grupları ne olursa olsun büyük olasılıkla santral sinir sistemi tarafından üretilmekte olan ve daha önce tanımlanan zorunlu köleleştirme (force enslaving) sonucu olduğu düşünülmektedir (Zatsiorsky ve ark. 2000). Primer motor alandaki tek bir motor nöron birçok el ve bilek ile ilişkili hareketi uyarır (Schieber ve Hibbard 1993). Primatlarda motor korteksin el alanları ile benzer kasa projekte uzak alanlar arasındaki intrakortikal bağlantılar mikroeletrodlar kullanılarak gösterilmiştir (Baker ve ark. 1998). Bu nedenle motor kortekte parsiyel inaktivasyon somatotopik olarak organize motor yetersizliğe neden olmaz (Schieber ve Poliakov 1998).

İnsanda Çİ'nun motor yolaktaki varlığı ile ilgili bir çalışmada motor korteks TMS ile uyarılarak elde edilen MEP yanıt amplitüd değerlerinde 2. Parmak fleksiyonu sırasında komşu el kaslarında (ADM ve APB) saptanan azalma, istemli ya da istemsiz bir hareketin kusursuz olarak meydana gelmesi için hedef kas eksite olurken çevre komşu kaslardaki istenmeyen aşırı hareketler önlenemediği ifade edilmiştir (Sohn ve Hallett 2004b). Bu yanıt Çİ' nun motor sistemdeki önemli kanıtlarından biri olduğunu göstermektedir. Motor sistemde Çİ' i temsil eden bu fenomenin parmak hareketlerinin bireyselleşmesi ve çevre kaslar için istenmeyen aşırı kas aktivitesinin önlenmesi için görev yaptığı düşünülebilir. Fonksiyonel bir inhibisyon olan Çİ spinal kolaylaştırma için seçici bir antagonizma ile istenen hareketlerin seçilmesine yardımcı olabilir (Hallett 2006, Beck ve ark. 2008). Bu fenomen hareketi başlatma evresi ile sınırlıdır ve kontraksiyonun ilk birkaç saniyesi içinde gelişir. Kontraksiyonun tonik evresi sırasında spinal eksitabilite artışı yoktur ve tonik evrede gözlenmez (Beck ve ark. 2008). Daha sonraları bu hipotezi destekleyen başka çalışmalarda bulunmaktadır. Beck ve arkadaşları fokal distonili hastalarda Çİ' da azalma sonucunda görev ile ilişkisiz kaslarda aşırı kasılmanın olduğunu saptamışlardır (Beck ve ark. 2008).

Ayrıca çevresel inhibisyonun oluşumunda hem hareketin özelliği hemde çevresel birçok etkene bağlı olduğu da bilinmektedir. Sağ el dominant bireylerde çevresel inhibisyonun non-dominant hemisfere göre daha belirgindir (Shin ve ark. 2009). Kas gücü seviyesine göre inhibisyonun belirgin olarak azaldığı hatta kaybolduğu

Beck tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada maksimum kuvvetin %10'u gibi düşük kuvvet seviyelerinde inhibisyonun daha güçlü olduğu %40 seviyesinde ise kaybolduğu gösterilmiştir (Beck ve ark. 2009). Görevin zorluk derecesinde artış, olası dikkatin yoğunlaşmasında ve intrakortikal inhibisyon artışına, dolayısı ile inhibisyonun daha erken başlamasına neden olabilmektedir ki bu çevresel inhibisyonun kortikal modülasyonuna için en önemli verilerden biridir (Liepert ve ark.1998, Conte ve ark. 2007, Beck ve Hallett 2010).

Çevresel inhibisyonda primer korteksin M1 ve M1 kortikal alanlara projekte olan diğer kortikal motor alanlarının rolü TMS kullanılarak non-invazif olarak değerlendirilebilir. Kujirai lokal motor içi kortikal internöronlardan eşleştirilmiş ikili vuruş TMS paradigma inhibisyonu ile eşik altı ve ardından eşik üstü TMS uyarısının motor uyarılmış potansiyel genliğinde azalmaya yol açtığını göstermişlerdir (Kujirai ve ark. 1993). Kısa intrakortikal inhibisyonun (SICI) sağlıklı bireylerde Çİ' a olası katkısına dair birbiriyle çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Stinear and Byblow (2004) SICI nın çevresel inhibisyonda rol aldığının ifade ederken, Sohn ve Becket (2004b) çalışmalarında bu ilişkiyi destekleyici veriler elde edememişlerdir. Sağlıklı bireylerde M1 üzerinde inhibe edici projeksiyonları gösteren çalışmalarda hareket başlangıcı sırasında farklı kortiko-kortikal devrelerin inhibisyonunda genel bir azalma olduğu tanımlanmıştır. Uzun intrakortikal inhibisyon (LICI), kısa intrakortikal inhibisyon (SAI), uzun afferent inhibisyon (LAI) ve interhemisferik inhibisyon gibi Çİ' a karşı çalışan bu mekanizmalar hareketin ilk evresinde ve hemen öncesi ya da hareket sırasında azalmaktadır (Sohn ve Hallett 2004b; Richardson ve ark. 2008; Beck ve ark. 2009; Pirio Richardson ve ark. 2009).

2.2.3. Ekstrapiramidal sistemin çevresel inhibisyona katkısı

Harekete odaklanma, hareket paternlerini değiştirme veya hedefe yönelik hareketin kolaylaştırılması gibi fonksiyonlar bazal ganglion devrelerine bağlıdır (Hallett ve Khoshbin 1980). Hareket sırasında motor kontrol sinyali hem istenen hareket için uyarıcı hem de istenmeyen hareketler için engelleyici komut oluşturmaları hareketin kusursuz yapılabilmesi için gerekmektedir (Mink 1996; Sohn ve Hallett 2004b). İlk olarak Denny Brown Çİ' nun istenmeyen hareketleri engelleyerek, hareketlerin seçici ve düzgün bir şekilde gerçekleştirilmesine yardımcı olan ilgili bir mekanizma olabileceği

fikrini öne sürmüştür (Denny-Brown 1967 pp. 415–442). Sonrasında Mink önceki hayvan deneyleri ve bazal ganglioları etkileyen hastalardaki klinik gözlemlerine dayanarak Çİ' nin oluşumuna ilişkin anatomik bir hipotez öne sürmüştür. Bu hipoteze göre bazal gangliyonların inhibe edici çıktıları, merkezi sinir sistemindeki diğer yapılar tarafından oluşturulan istemli hareketlere müdahale etmelerini önlemek için seçici davranan motor mekanizmalar ile yarışmaktadır (Mink 1996).

Striatumda girdileri birleştiren ve çıktıya odaklanan çok sayıda mekanizma varlığı olasıdır. Mink (1996), fonksiyonel olarak ilişkili olmayan kortikal alanların striatumun ayrılmış bölgelerine projekte olurken, bununla birlikte birden fazla komşu kortikal bölgeden girdi alan bazı striatal nöronlar olabileceğini ileri sürmüştür. Striatum kaynaklı inhibe edici çıktılar nuclei globus pallidus internus (GPi) ve substantia nigra pars reticulata (SNpr)'e bazal gangliyon çekirdeklerine ulaşır. Ayrıca striatum, striatumdan GPi'ye bilgi akışının daha fazla odaklanmasını sağlamak için globus pallidus externus'a (GPe) inhibe edici bir çıkıntı gönderir ki subtalamik çekirdeği (STN) ve GPi'yi inhibe eden ve GPe ve STN giden bu indirekt yol, direkt yol ile karşılıklı etkileşim içindedir (Mink 1996). Kortiko-striatal projeksiyonların konvejs ve diverjans modeli, birkaç farklı serebral korteks alanından gelen bilgilerin entegrasyonu için striatumda anatomik bir döngü içindedir (Graybiel ve ark. 1994). Bazal ganglion devrelerinin motor kontrol üzerinde önemli rolü bulunmaktadır. Frontal lobun bazı bölgelerine ve beyin sapına direk projeksiyonların yanı sıra, bazal ganglia çıktısının çoğunluğu motor kortikal bölgelere talamus aracılığı ile ulaşır (Parent ve De Bellefeuille 1982). GPi nöronu hem bireysel olarak talamus yoluyla yalnızca bir korteks bölgesine projekte olurken, aynı zamanda bazal gangliolara işlevsel olarak paralel yerleşen premotor korteks aracılığı ile motor korteksi etkileyebilmektedir (Hoover and Strick 1993).

Direk yol istenen hareketin komuta edilmesine yardımcı olurken, indirek yol istenmeyen hareketleri engeller (Mink 1996). Hallett fokal el distonisi (FHD) olan hastalarda yaptığı çalışmalarda direk yolun nispeten aşırı aktif ya da indirek yolun nispeten zayıf olması ile gelişen direk ve indirek yol arasındaki uyumsuzluğun klinikten sorumlu olduğunu ve büyük ihtimal özellikle de Çİ kaybı ile gelişen aşırı hareket ile karakterize olduğunu belirtmişlerdir (Hallett 2004; 2006).

2.3. Klinik nörofizyolojide sık kullanılan çevresel inhibisyon ölçüm yöntemleri

2.3.1. Somatosensoriyel uyandırılmış potansiyeller (SEP)

Somatosensoriyel uyandırılmış potansiyeller (SEP), leminiskal yolun dorsal kök (spinal N13 den kayıtlı) ve dorsal kolon-medial leminiskusdaki (beyin sapı P14, kortikal N20, P27 ve N30 dan kayıtlı) nöral aktiviteyi değerlendirmekte kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemle Çİ fenomeni normal bireylerde incelenirken iki komşu sinirin aynı anda uyarımı ile kayıtlar alınmış ve çift girdi için spinal, beyin sapı ve kortikal SEP amplitüdlerinin iki ayrı tek girdinin aritmetik toplamı için hesaplana boyutundan daha küçük bulunmuştur. Çift girdi sonrasında SEP supresyonu, somatosensoriyel sistemin birçok seviyesinde mevcut olan Çİ fenomeninden kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Burke ve ark. 1982; Gandevia ve ark. 1983; Okajima ve ark. 1991; Huttunen ve ark. 1992; Hsieh ve ark. 1995).

2.3.2. Transkraniyal magnetik uyarım (TMS)

Motor sistem için ise transkraniyal magnetik uyarı (TMS) ile yapılan çalışmalar örnek olarak verilebilir. TMS yönteminde saçlı deri üzerine yerleştirilen ‘coil’ aracılığı ile oluşturulan kısa ve yoğun manyetik alan primer motor korteksin uyarılmasını ve dolayısı ile tüm kortikospinal yolağın işlevsel bütünlüğü değerlendirilmesine yardımcı olur (Barker ve ark. 1998, Hallett 2000, Kobayashi ve Pascual-Leone 2003). TMS kortikal motor uyarılabilirliği ve kortikokortikal inhibitör devrelerin noninvaziv değerlendirilmesini sağlar. Çİ’ nun altında yatan fizyolojik mekanizmaları ve fonksiyonel önemini belirlemek için motor sistemde TMS kullanılarak çalışmalar mevcuttur (Beck ve Hallet 2011). Bu çalışmalarda Çİ verilen bir göreve katılmayan bir kastan motor uyarılmış potansiyeldeki azalma ile ölçülmüştür. Çİ hareketin başlatılmasıyla sınırlı olduğu (Beck ve ark. 2008), görev ile modüle edilebildiği (Beck ve ark. 2009; Shin ve ark. 2009; Beck ve Hallet 2010), öncelikli olarak supraspinal mekanizmalara bağlı olarak oluştuğu (Sohn ve Hallett 2004a; 2004b; Beck ve ark. 2008; Beck ve Hallett 2011) ve hareket bozukluklarında etkilendiği gösterilmiştir (Beck ve ark. 2009, Shin ve ark. 2009). Ayrıca buna ek olarak eşleştirilmiş ikili vuruş TMS

teknikleri çevresel inhibisyon üretimini içeren kortikal devreleri oluşturmak için kullanılmıştır (Caccia ve ark.1973).

2.4. Kutanöz Sessiz Periyod (CSP)

2.4.1. CSP tanımı ve genel özellikleri

Kutanöz sessiz period (CSP) istemli kas kontraksiyonu sırasında saf kutanöz sinire uygulanan zararlı yüksek yoğunlukta elektriksel stimülusu takiben elektromiyografi (EMG) aktivasyonunda geçici olarak gözlenen tam ya da tama yakın mutlak supresyon olarak adlandırılır (Shahani ve Young 1973; Caccia ve ark. 1973; Kranz ve ark. 1973; Uncini ve ark. 1991; Inghilleri ve ark. 1997; Kofler ve Poustka 2005). Bu inhibitör refleksin fonksiyonel önemi irrite edici objelerden hızlı şekilde uzaklaşmak için çekilmeden sorumlu biceps ve deltoid gibi majör kaslarda aktivasyona izin verirken triceps ve elin intrinsek kasları gibi ulaşma ve kavrama aracılı kasların inhibisyonu sonucu üst ekstremitayı korumak olabilir (Leis 1998). CSP A delta (A- δ) aracılı spinal inhibitör refleksi temsil eder ve en güçlü kutanöz reflekslerden biridir (Inghilleri ve ark. 2002; Floeter 2003). İnhibitör spinal refleks olarakta kabul edilen CSP istemli kasın zararlı uyarı takiben gevşemesi sırasında başlangıç döneminin hemen önünde ve en erken gelişir. Genellikle parmakların kutanöz sinirlerinin uyarılması ile üst ekstremita kaslarından elde edilir. Ayrıca diğer kutanöz kas-sinir kombinasyonları yüz ve alt ekstremita de sessiz period çalışmaları içinde kullanılabilir. Kasılan kas üzerine yerleştirilen yüzeysel elektrodlar ile kaydedilen CSP kutanöz sinir üzerinde tek uyarımlar ile elde edilir. CSP uyarılmış parmaklara bakılmaksızın çeşitli kaslarda ortaya çıkarılabilir. Parmak digital sinirlerin uyarılmasını takiben muhtemel A- δ lifleri ile afferent impulslar spinal korda ulaşır ve elin intrinsek kaslarının motor nükleuslarını bastırmak için inen dorsal kolon ya da gri madde projeksiyonları ile aktive olur. Aynı kutanöz uyarı ayrıca diğer üst ekstremita kaslarında da bir CSP üretir. Bunların içinde triceps ve önkolda fleksör ya da ekstansör kaslar sayılabilir (Caccia ve ark. 1973; Leis 1994, Uncini ve ark. 1991; Inghilleri ve ark. 1997). Üst ekstremita CSP zararlı uyarıdan eli korumak için hizmet veren kompleks savunma mekanizmanın inhibitör bir parçasıdır (Inghilleri ve ark 1997; Leis ve ark 2000; Kofler ve ark. 2003; Kofler 2004; Priori ve ark. 1998). Eş zamanlı eksitatör kaslar çekilme fleksör refleks ile

zararlı uyarandan uzak eli geri çekmek için paralel olarak çalışır (Floeter ve ark. 1998; Rossi ve ark 2003). İnhibitör ve eksitator reflektör her ikisinde sinerjistik kaslarda kapama ve açma gibi kompleks motor davranışları etkili bir biçimde basitleştirmek için santral sinir sisteminde ortak bir stratejiyi oluşturur (Leis ve ark. 2000).

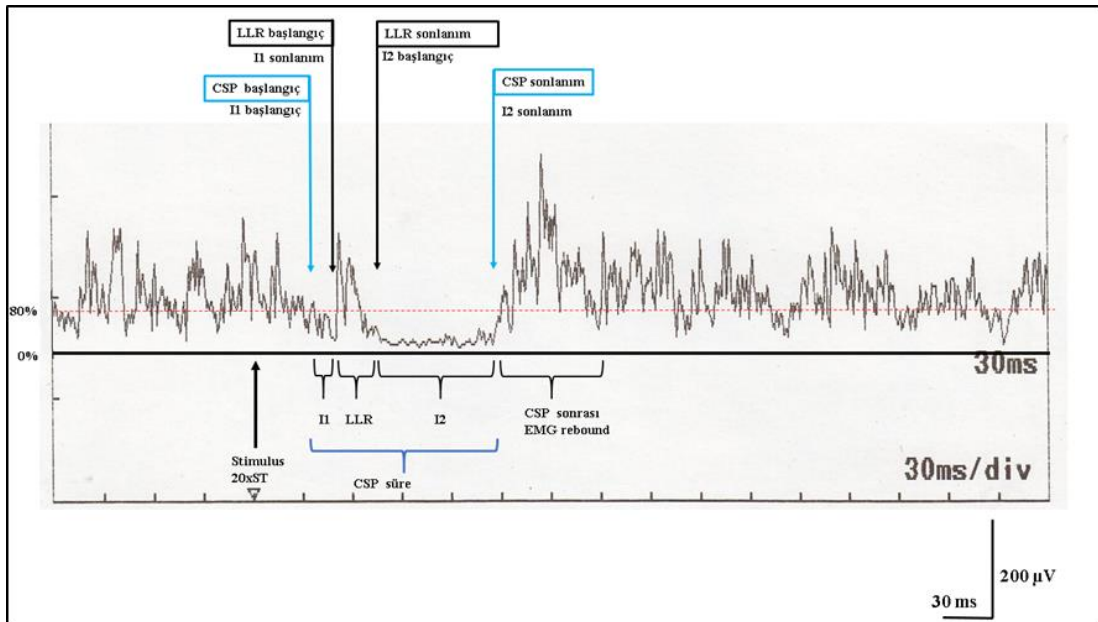
Birçok araştırmacı CSP'i oluşturan afferent impulsların A- δ lifleri ile taşındığını kabul ederler (Shefner ve Logigian 1993; Leis 1994; Inghilleri ve ark. 1997). Bu kabul yapılan çeşitli klinik destekli çalışmalarda elde edilen sonuçlara dayanmaktadır. Bu liflerin çapı ortalama 1-6 mikrondur, büyük liflere göre aktivasyon için daha yüksek eşik değere sahiptirler ve 15-20 m/s nosiseptif impulsları taşırlar. (Uncini ve ark. 1991; Leis 1994). Spinal motor nöron postsinaptik inhibisyonu, spinal motor nöronlara kortikospinal impulsların iletiminde spinal internöronların pre ya da postsinaptik inhibisyonu, direk kortikospinal traktusun presinaptik inhibisyonu ya da bu mekanizmaların kombinasyonu sonucu oluşabileceği ileri sürülmüştür (Leis 1998).

Fizyolojik olarak gelişen ve koruyucu nitelikte olan bu refleks yanıt, uyarın şiddet ve lokalizasyonuna bağlı olarak farklı el kaslarında farklı süre ve büyüklükte gözlenebilir (Kofler ve ark. 2019). Bu ekstroseptif inhibisyon üzerinde etkili olabilecek birçok fizyolojik etmen ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bunlar arasında yaş, cinsiyet ve el dominansı gibi farklılıklar gözlenebilir. Ayrıca uyarılan sinir ve kayıt yapılan kas kombinasyonu gibi fizyolojik parametrelerde önemlidir (Floeter ve ark. 1998; Kofler ve ark. 2001; Koffler 2003; Kofler ve Poustka 2004;2005; Han ve ark. 2007; Yaman ve ark. 2007; Koo ve ark. 2010; de Leonni Stanonik ve ark. 2010; Mota ve ark. 2015). Çoğu araştırmacıya göre bir fark olmamakla birlikte bazı araştırmacılar, yaş ile birlikte CSP süresinde artış olduğunu (Leis ve ark. 1992; Leis 1994; Koo ve ark. 2010), üst ekstremitelerde nosiseptif EMG supresyonunun kadınlarda erkeklere göre biraz daha belirgin olduğunu ifade etmişlerdir (Kofler ve Poustka 2004; Yaman ve ark. 2007; de Leonni Stanonik ve ark. 2010). Bununla birlikte el baskınlığının da CSP parametreleri üzerinde önemli bir etkisi saptanamamış, ancak Koffer sol eli baskın olan bireylerde baskın olmayan tarafta EMG supresyonunun daha az belirgin olduğunu saptamıştır (Kofler ve Poustka 2004).

2.4.2. CSP elde edilme yöntemi ve dalga formunun özellikleri

EMG de gerçekleşen geçici supresyon için inhibitör faz (I1), transkortikal uzun döngülü refleksi (LLR) içerebilen ve inhibisyonu engelleyen bir eksitator faz ve ikinci

bir inhibitör faz (I2) olmak üzere üç ayrı faz tanımlanmıştır. CSP kayıtları değerlendirilirken en az ardışık 10 kez elde edilen ve ortalama bazal EMG genliğine göre mutlak LLR genliği oranı, I2 süresi ve supresyon indeksi, CSP sonrası EMG toparlanımı ve afferent CSP iletim süresi yer almaktadır. CSP başlangıç latansı aynı zamanda I1 başlangıç latansı EMG aktivitesinin ortalama bazal EMG genliğinin %80'i altına düştüğü nokta, CSP sonlanım ya da I2 sonlanım latansı EMG genliğinin %80 değerinin üzerine geri döndüğü nokta olarak tanımlanır (Kofler 2004; Kofler ve ark. 2019; Kimura 2006). CSP süresi, CSP başlangıç ile bitiş gecikmeleri arasındaki süredir. LLR başlangıç latansı ya da I1 sonlanım latansı EMG supresyonunun kesintiye uğradığı EMG aktivitesinin başlangıç noktası, LLR sonlanım latansı ya da I2 başlangıç latansı ise EMG supresyonunun kesintiye uğradığı EMG aktivitesinin sonlanım noktası olarak tanımlanır (Kofler 2004) (Şekil 3). CSP, I1 ve I2 supresyon indeksleri; (ortalama CSP, I1 ve I2 süresince EMG genliği) / (ortalama bazal EMG genliği) $\times 100$ olarak belirlenir. Afferent CSP iletim süresi: CSP latans-kök motoru uyarılmış potansiyel latans olarak hesaplanır (Lopergolo ve ark. 2015).



Şekil 3. CSP temsili örneği; ST duyuşal eşik, LLR uzun döngü refleksi, I inhibitör faz, CSP kutanöz sessiz periyod, 1 divizyon 200 microvolt.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Tez çalışması, Temmuz 2013- Haziran 2015 tarihleri arasında “İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında” gerçekleştirilmiştir. Bu tarihler arasında çalışmaya dahil edilen sağlıklı gönüllü bireylere ileri klinik ve elektrofizyolojik değerlendirmeler uygulanmıştır.

Çalışmada kullanılan bilimsel kavram ve kısaltmaların Türkçe olarak kullanılmasına özen gösterilmiştir. Ancak literatürde daha yaygın olarak bilinen ve sıklıkla kullanılan kısaltma ve kavramlar için metinde ilk kullanımlarında Türkçe ve İngilizce açık halleri birlikte verilmiş ve İngilizce olarak kullanılmıştır.

Tez çalışması İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve çalışmaya dahil olan tüm bireylerden bilgilendirilmiş olur formu ile yazılı onam alınmıştır.

3.1. Dışlama Kriterleri

Tüm gönüllü bireyler için, elektrofizyolojik sonuçları etkileyebilecek herhangi bir nörolojik, dahili ve psikiyatrik hastalık varlığı, diyabetes mellitus, ön kol ve/veya bilek çevresi tuzak sendromu, hipertansiyon, endokrinolojik hastalık gibi kronik sistemik hastalık nedeniyle ilaç kullanımı ve elektrofizyolojik incelemeler açısından kontrendikasyon oluşturabilecek kalp pili, anevrizma klipsi ve kohlear implantı gibi herhangi bir implant varlığı olarak belirlendi.

3.2. Elektrofizyolojik değerlendirme

Tez çalışmasına katılan nörolojik ya da psikiyatrik hastalık öyküsü olmayan sağ elini kullanan on dokuz sağlıklı bireyde periferik iletiyi değerlendirmek amacıyla iki yanlı üst ekstremitte duyusal ve motor ileti incelemesi, CSP ve SEP yapıldı. Bu incelemelerde Neuropack Sigma MEB-5500 (Nihon Kohden, Tokyo, Japan) EMG cihazı kullanıldı.

3.2.1. Kutanöz Sessiz Periyod (CSP)

Bireyler bir kol desteği olan rahat bir sandalye üzerine oturtuldu. Kol ve el nötral pozisyonda tutuldu. EMG kayıtları tendon ile göbek arasında olacak şekilde yüzey elektrodları ile tenar ve hipotenar kastan elde edildi. Abductor digiti minimi (ADM) ve abductor pollicis brevis (APB) kasında isometrik kasılmayı sağlamak için akustik ve görsel EMG geri bildirimlerinden yararlanıldı. Stimüluslar rastgele hızla verildi ve duyuşal eşikler her bir birey için ayrı ayrı belirlendi. Stimülus sırayla her iki elden APB kası için 2. ve 3. parmakdan (Median sinir-M) ve ADM kası için 5. parmakdan (Ulnar sinir-U) tek tek ve her bir kas için iki sinirin aynı anda uyarımı ile ve her ölçümde 10 kez CSP kaydedildi. 500 ms tarama ile 10 cevaplı 3 seride her bir bireyde tekrarlanabilirliği sağlamak için ampfliye ve rektifiye edildi, averajlandı, süperimpose edildi ve filitrelendi (30-10000hz). CSP parametreleri daha önce yayınlandığı gibi değerlendirildi (Kofler ve ark. 2003; Kofler 2004). CSP başlangıç latansı aynı zamanda I1 başlangıç latansı EMG aktivitesinin ortalama bazal EMG genliğinin %80'i altına düştüğü nokta, CSP sonlanım ya da I2 sonlanım latansı EMG genliğinin %80 değerinin üzerine geri döndüğü nokta olarak tanımlanır (Kimura 2006; Kofler 2004). LLR başlangıç latansı ya da I1 sonlanım latansı EMG supresyonunun kesintiye uğradığı EMG aktivitesinin başlangıç noktası, LLR sonlanım latansı ya da I2 başlangıç latansı ise EMG supresyonunun kesintiye uğradığı EMG aktivitesinin sonlanım noktası olarak tanımlanır (Kofler 2004). Çalışmada CSP başlangıç latansı I2 başlangıç latansı olarak, CSP süresi ise I2 başlangıcı ile bitişi arasındaki mutlak supresyonunun gözlemlendiği dönem olarak alındı.

3.2.2. Somatosensoriyel uyandırılmış potansiyel (SEP)

Ses ve ışık gibi etkilerin izole edildiği ortamda ve istirahat halinde uygulanan kortikal SEP kayıtları için Ag-AgCl yüzeyel aktif elektrotlar 10-20 elektod yerleştirme sistemine göre pariyetal P3 ve P4, referans elektrotlar ise Cz ve Pz bölgelerine yerleştirildi. Tüm bireyler için kortikal SEP N20 yanıtları ölçüldü.

Aynı bireylerde duyuşal eşğin üç katı yoğunluğunda, M ve U sinirin tek tek ve birlikte bilekten uyarım ile kortikal SEP N20 yanıtları elde edildi. Tüm bireylerde Kortikal SEP kayıtları farklı oturumlarda aynı şartlarda yapıldı. SEP kayıtları Ag/Agcl

yüzeyel elektrodlar ile yapıldı. Ag^{+2} veya keçeli yüzeyel elektrod ile 0.2 ms, 3 Hz oranında belirlenen kare dalga elektriksel uyaran sinir trasesi üzerindeki cilde uygulandı. Uyarı şiddeti 5-15 mA aralığındaydı. Tenar ve hipotenar kaslarda ufak kasılmaların görüldüğü seviye uyarı eşiği olarak belirlendi. Filtre aralığı 10-100 Hz olarak ayarlandı. 200 ortalama ile 2 kez tekrarlandı. SEP bileşenleri brakial pleksus için periferik N9, servikal spinal kord dorsal kök orjinli N13, parietal N20 ve P25 potansiyeli belirlendi. Çalışmada iki yanlı M ve U sinirin tek tek ve birlikte kortikal SEP N20 yanıtlarında tepe-tepe genlik değerleri ve tepe latansları elde edildi ve kaydedildi. Ayrıca her ölçüm için M ve U SEP N20 latans ve genlik değerlerinin aritmetik toplamı $[SEP(N20)-M+U(AT)]$ hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 22.0 (IBM Corp. Released 2013. *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY*) kullanıldı. Tüm elde edilen verinin minimum, maksimum, median, ortalama standart sapma (SS), sıklık ve yüzde değerleri hesaplandı. Normal dağılıma uyan değişkenler için tanımlayıcı sonuçlar ortalama±standart sapma (SS) şeklinde belirtildi. Çalışma grupları arasındaki farklılığı analiz etmek için ANOVA ve Kruskal-Wallis testi uygulandı. Veri dağılımı Shapiro-Wilk testi kullanılarak analiz edildi. Ortalamaların karşılaştırılmasında parametrik değerler için T testi ve ANOVA kullanılmıştır. Post-hoc karşılaştırmalar Bonferroni testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 9 erkek (%47,4), 10 kadın (%52,6) toplam 19 sağlıklı bireyin yaş ortalaması $36,00 \pm 6,31$ (23-47) idi. Cinsiyetler arasında yaş farkı saptanmadı (K: $34,80 \pm 5,67$, E: $35,22 \pm 7,31$; $p=0,889$). Tüm bireylerde dominant el sağ olarak belirlendi. Hiç bir olguda daha önceye ait geçirilmiş santral ve periferik sinir sistemine ait herhangi bir hastalık ile eşlik eden dahili hastalık varlığı saptanmadı. Olgularda sigara, herhangi bir neden ile medikasyon yada madde kullanımı yoktu.

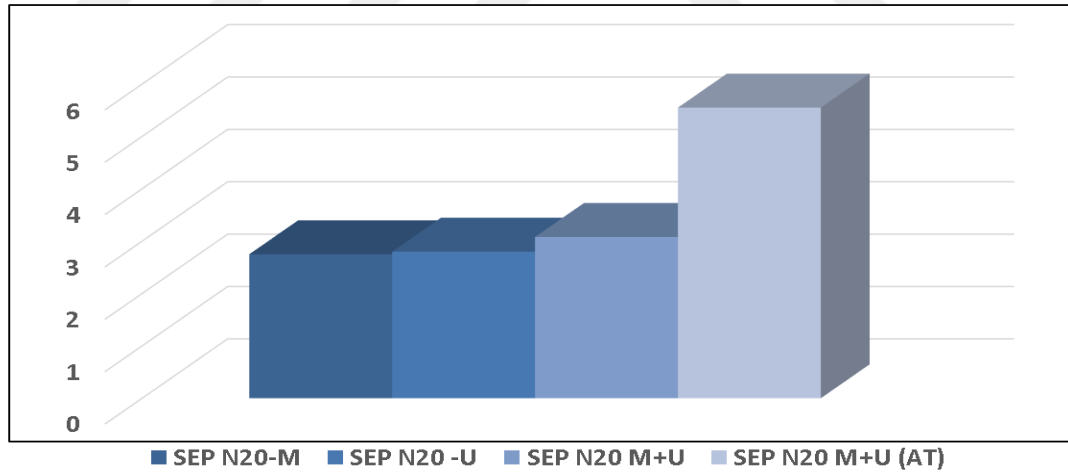
4.2. SEP

Sağlıklı gönüllülerin her biri istirahat halinde ve farklı oturumlarda iki yanlı median uyarımı [SEP(N20)-M], ulnar uyarımlı [SEP(N20)-U] ve median ile ulnar uyarımın birlikte [SEP(N20)-M+U] verildiği SEP(N20) yanıtları elde edildi. Ayrıca SEP(N20)-M, ve SEP(N20)-U'nin aritmetik toplamaları [SEP(N20)-M+U(AT)] hesaplandı.

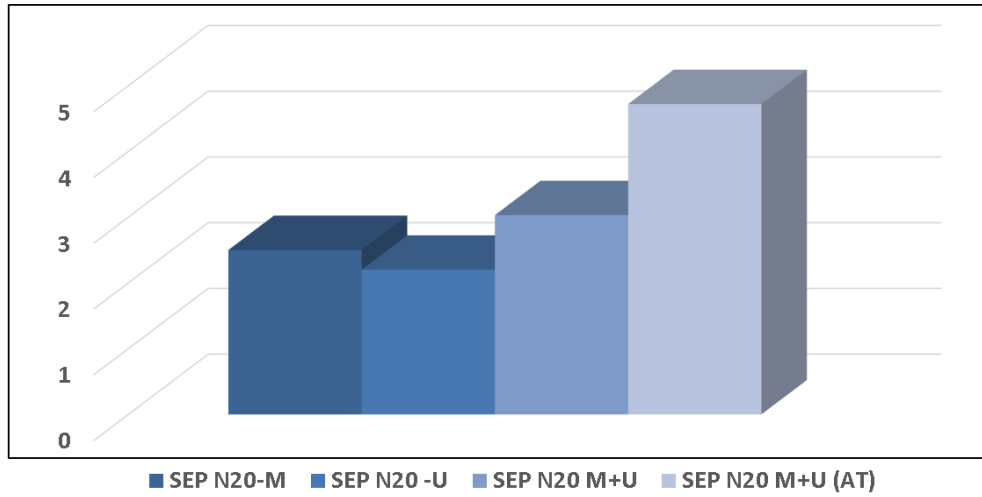
Bireylerin SEP(N20)-M, SEP(N20)-U, SEP(N20)-M+U latans değerlerinde taraf farkı saptanmadı. Ayrıca iki yanlı SEP(N20)-M, SEP(N20)-U ve SEP(N20)-M+U latans değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. İki yanlı SEP(N20)-M, SEP(N20)-U, SEP(N20)-M+U ile SEP(N20)-M+U(AT) amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (R/L, $p:0,001$), ancak bu fark post-hoc Bonferroni ile özellikle median ve ulnar sinirin tek tek uyarımlarının aritmetik toplamaları ile birlikte uyarımları sonucu elde edilen SEP(N20) genlik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla R ve L SEP(N20)-M+U ile SEP(N20)-M+U(AT) arasında $p=0,188$, $p=0,243$) (Şekil 4a,4b). Ayrıca SEP(N20)-M, SEP(N20)-U, SEP(N20)-M+U ile SEP(N20)-M+U(AT) genlik değerlerinde taraf farkı saptanmadı (Tablo1).

Tablo 1. İki yanlı Median ve Ulnar sinirin tek tek ve eş zamanlı uyarımı ile elde edilen SEP (N20-P25) latans ve genlik değerlerinin karşılaştırılması

SEP-Latans (ms) [ort ± SD (min-maks)]			
	R	L	p
N20-M	20,90 ± 1,57 (19,80- 23,20)	18,81 ± 3,46 (10,80-23,20)	0,279
N20-U	21,05 ± 0,96 (20,40- 21,60)	20,53 ± 1,32 (18,80-22,60)	0,330
N20-M+U	21,40 ± 1,37 (19,40- 23,40)	20,28 ± 1,55 (18,40-23,40)	0,247
P	0,845	0,250	
SEP- Genlik (mV) [ort ± SD (min-maks)]			
	R	L	p
N20-M	2,75 ± 1,01 (2,00- 4,25)	2,50 ± 1,75 (1,00- 6,00)	0,910
N20-U	2,80 ± 1,07 (1,90-4,35)	2,20 ± 1,04 (0,70-3,60)	0,879
N20-M+U	3,08 ± 1,27 (2,10- 4,95)	3,03 ± 1,85 (1,00-6,30)	0,884
N20-M+U (AT)	5,55 ± 2,08 (3,90- 8,60)	4,72 ± 2,68 (2,05- 9,30)	0,813
P	0,048	0,041	



Şekil 4a. R- Median ve Ulnar sinirin tek tek ve eş zamanlı uyarımı ile elde edilen SEP (N20-P25) genlik değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 4b. L- Median ve Ulnar sinirin tek tek ve eş zamanlı uyarımı ile elde edilen SEP (N20-P25) genlik değerlerinin karşılaştırılması

4.3. CSP

Bireylerin 2.parmak ve 5. parmaktan tek tek ve eş zamanlı uyarımları ile iki yanlı olarak APB ve ADM kaslarından ayrı ayrı elde edilen CSP latans değerlerine bakıldığında anlamlı bir fark saptanmadı. Sinirlerin tek tek uyarımlarına kıyasla birlikte uyarımları sırasında ise her iki kas için CSP başlangıç latansında kısalma izlenmiştir (Tablo 2). Ayrıca hem APB hemde ADM kas kayıtlı elde edilen tüm CSP başlangıç latans ve süreleri açısından taraf farkı yoktu (Tablo 2, 3).

Tablo 2. İki yanlı APB ve ADM kayıtlı 2p, 5p ve 2+5 p uyarımlı CSP latans değerlerinin karşılaştırılması

CSP latans	R	L	p
APB-(2.p)	75,21 ± 17,33 (38,80-96,00)	77,23 ± 6,27 (70,00-87,00)	0,656
APB-(5.p)	79,284 ± 6,66 (69,20- 92,40)	81,90 ± 6,22 (72,80-92,40)	0,307
APB-(2+5.p)	71,55 ± 11,50 (47,20- 88,40)	73,68 ± 11,38 (44,40-82,40)	0,642
p	0,209	0,086	
ADM-(2.p)	82,77 ± 14,30 (60,00- 104,40)	66,87 ± 24,52 (55,80- 90,40)	0,061
ADM-(5.p)	78,40 ± 18,50 (46,80- 119,20)	76,76 ± 8,93 (67,80- 97,20)	0,790
ADM-(2+5.p)	77,57 ± 17,39 (44,80- 116,00)	75,89 ± 6,54 (66,60- 86,40)	0,764
p	0,702	0,704	

İki yanlı olarak APB ve ADM kaslarından ayrı ayrı elde edilen CSP sürelerinde tek tek median ve ulnar sinir uyarımları ile median ve ulnar sinirin birlikte uyarımları arasında anlamlı bir fark izlenmezken median ve ulnar sinir birlikte uyarımlarına kıyasla M+U aritmetik toplamalarında, sessiz periyod süresinde istatistiksel anlamlılıkta kısalma saptandı. CSP sürelerinde saptanan bu anlamlı kısalma post-hoc Bonferroni ile özellikle 2. ve 5. parmağın birlikte uyarımları ile tek tek uyarımlarının aritmetik toplamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 3).

Tablo 3. İki yanlı APB ve ADM kayıtlı 2p, 5p ve 2+5 p uyarımlı CSP süre değerlerinin karşılaştırılması

CSP süre (ms)	R	L	p
APB-(2.p)	43,23 ± 19,15 (20,80-64,80)	34,81 ± 10,87 (17,60-47,60)	0,326
APB-(5.p)	39,34 ± 12,34 (22,80- 57,20)	35,54 ± 13,32 (16,00-57,00)	0,699
APB-(2+5.p)	41,20 ± 10,52 (24,00- 64,80)	45,42 ± 22,45 (28,40-102,00)	0,502
APB-(2+5.p)-AT	73,62 ± 19,52 (32,40- 110,40)	70,35 ± 23,20 (33,60-102,00)	0,683
	p	0,001 ^a	0,001 ^b
ADM-(2.p)	32,51 ± 10,18 (19,60- 56,40)	33,93 ± 11,19 (16,40- 49,60)	0,754
ADM-(5.p)	33,12 ± 12,15 (18,80- 62,40)	34,65 ± 10,99 (17,60- 51,60)	0,748
ADM-(2+5.p)	35,41 ± 11,12 (17,60- 58,40)	35,49 ± 11,68 (21,20- 55,20)	0,887
ADM-(2+5.p)-AT	63,96 ± 18,95 (24,80- 97,20)	69,04 ± 27,32 (24,80- 99,20)	0,607
	p	0,001 ^c	0,001 ^d

a: $p < 0.005$ Post-hoc Benferoni ile sağ APB-M+U(AT) ve APB-M+U $p = 0.001$

b: $p < 0.005$ Post-hoc Benferoni ile sol APB-M+U(AT) ve APB-M+U $p = 0.019$

c: $p < 0.005$ Post-hoc Benferoni ile sağ ADM-M+U(AT) ve ADM-M+U $p = 0.001$

d: $p < 0.005$ Post-hoc Benferoni ile sol ADM-M+U(AT) ve ADM-M+U $p = 0.001$

Ayrıca sağ elde 2. ve 3.p parmakta tek tek ve birlikte median sinir uyarımı ile elde edilen CSP sürelerinde aritmetik toplamalarına kıyasla birlikte uyarım ile elde edilen verilerin istatistiksel anlamlılıkta daha düşük olduğu aptandı. (Tablo 4)

Tablo 4. Sağ APB kayıtlı 2p, 3p ve 2+3p uyarımlı CSP süre değerlerinin karşılaştırılması

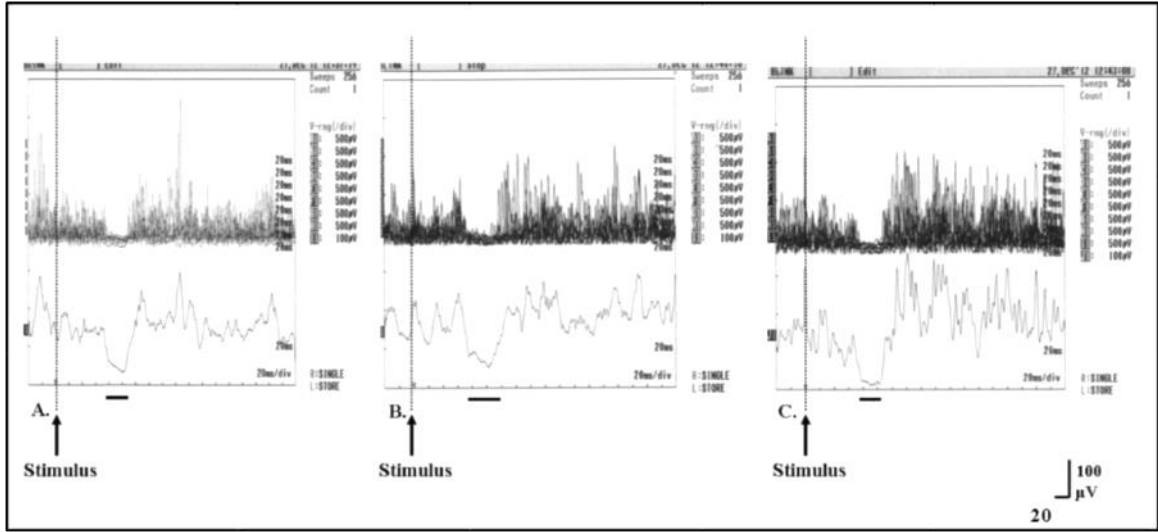
CSP- R	Süre	Latans
APB-(2,p)	43,23 ± 19,15 (28,80-85,20)	75,21 ±17,33
APB-(3,p)	40,73 ± 11,29 (24,80-73,20)	74,14±10,27
APB-(2+3,p)	45,89 ±12,31 (28,80-74,80)	68,19 ±11,60
APB-(2+3,p)-AT	79,44 ± 28,86 (32,80-135,00) *	
p	0,001	0,284

* p < 0,005 Post-hoc Benferoni ile sağ APB-(2+3,p)- AT ve APB-(2+3,p) için p = 0.001

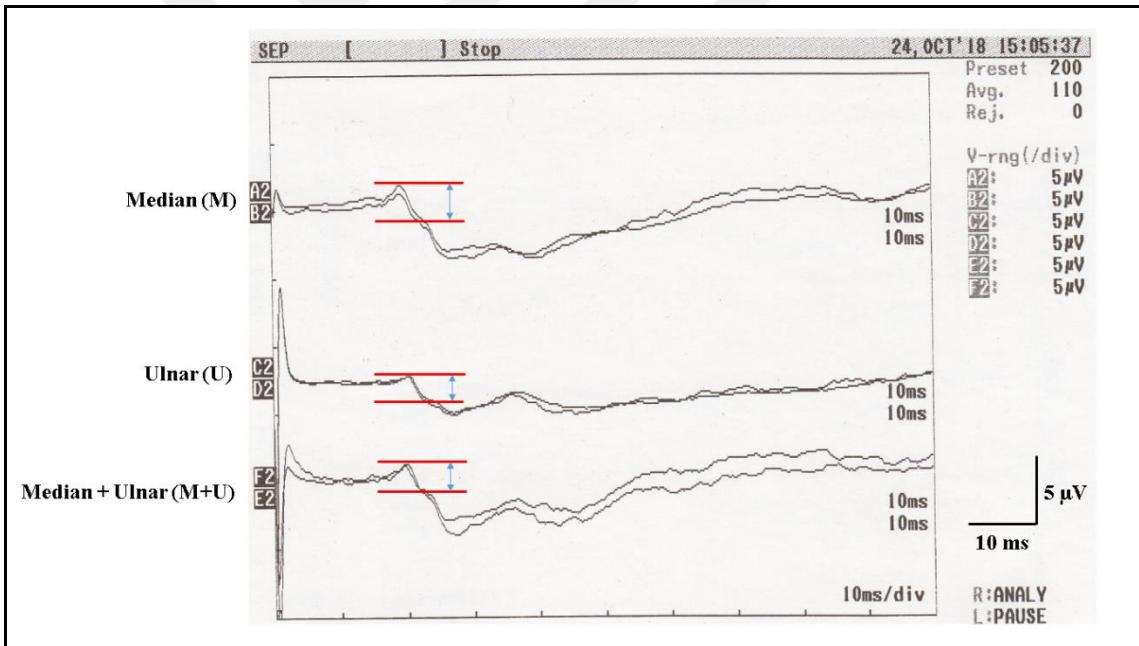
Sonuç olarak iki yanlı olarak Median (2p) ve Ulnar (5p) sinirin tek tek uyarımlarının aritmetik toplamına kıyasla eş zamanlı birlikte uyarımları ile elde edilen veriler hem SEP N20 genliklerinde hem de CSP sürelerinde istatistiksel anlamlılıkta daha düşük olarak saptandı (Tablo 5, Şekil 5, 6).

Tablo 5. İki yanlı Median (2p) ve Ulnar (5p) sinirin tek tek ve eş zamanlı uyarımı ile elde edilen SEP(N20) latans ve CSP süre değerlerinin karşılaştırılması

	SEP (N20)-Genlik (mV)	CSP (APB)- Süre (ms)
M-(2p)	2,61 ± 1,23	43,23 ± 19,15 (20,80-64,80)
U-(5p)	2,01 ± 1,34	39,34 ± 12,34 (22,80- 57,20)
R M+U-(2+5 p)	2,87 ± 1,57	41,20 ± 10,52 (24,00- 64,80)
M+U-(2+5p)- AT	4,72 ± 2,71	73,62 ± 19,52 (32,40- 110,40)
p	0,048	0,001
M-(2p)	2,50 ±1,75 (1,00- 6,00)	34,81 ± 10,87 (17,60-47,60)
U-(5p)	2,20 ± 1,04 (0,70-3,60)	35,54 ± 13,32 (16,00-57,00)
L M+U-(2+5 p)	3,03 ± 1,85 (1,00-6,30)	45,42 ± 22,45 (28,40-102,00)
M+U-(2+5p)- AT	4,72 ± 2,68 (2,05- 9,30)	70,35 ± 23,20 (33,60-102,00)
p	0,041	0,001



Şekil 5. Sağ APB kayıtlı 2p, 5p ve 2+5 p uyarımlı CSP kayıtları; a. Sağ APB kayıtlı 2p uyarımlı CSP yanıtı, b. Sağ APB kayıtlı 5p CSP yanıtı, c. Sağ APB kayıtlı 2+5 p uyarımlı CSP yanıtı



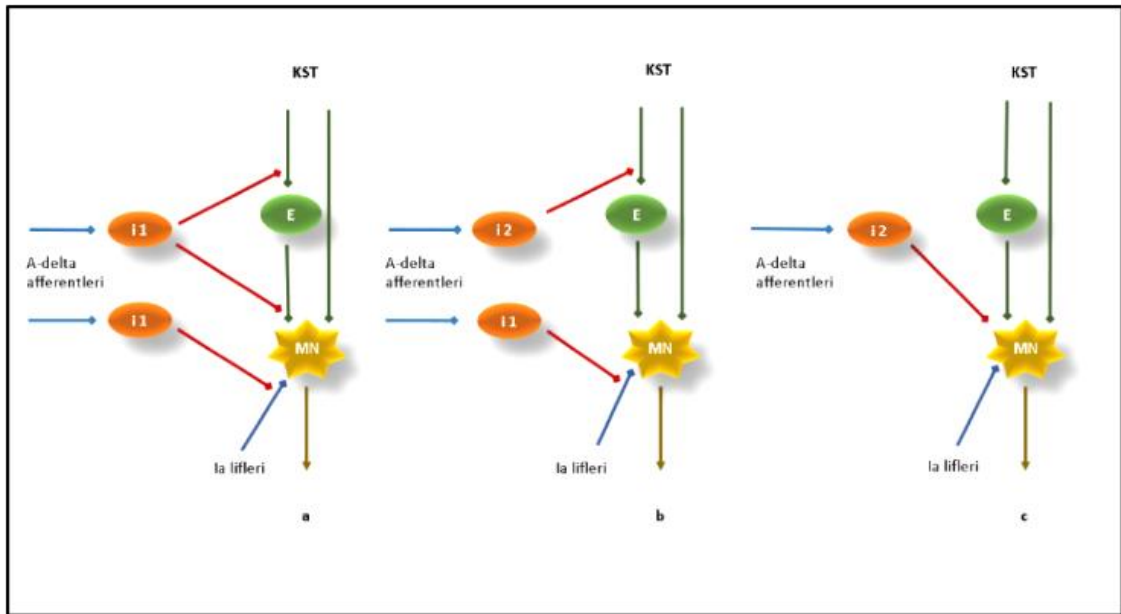
Şekil 6. Sağ Median (2p) ve Ulnar (5p) sinirin tek tek ve eş zamanlı uyarımı ile elde edilen SEP(N20) yanıtları

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada çevresel inhibisyon fenomeninin kutanöz sessiz periyod yöntemi üzerinden tartışılması amaçlandı. Çalışma sağlıklı gönüllülerde yapıldı. Birinci basamakta konvansiyonel SEP yöntemi daha önce tanımlandığı şekilde median ve ulnar sinire tek tek ve iki sinirin birlikte uyarımlarının uygulandığı ve birlikte uyarımla elde edilen N20 amplitüd değeriyle her bir sinirden elde edilen değerlerin aritmetik ortalamasının karşılaştırılması çalışıldı (Burke ve ark. 1982; Gandevia ve ark. 1983; Okajima ve ark. 1991; Huttunen ve ark. 1992; Hsieh ve ark. 1995; Tinazzi ve ark. 2000). Ardından benzer bir paradigmanın CSP için de uygulanması planlandı. Elde edilen başlıca verilerimiz: 1) N20 genliğinin median (2.parmak) ve ulnar (5.parmak) sinirin birlikte uyarımında, tek tek uyarımlarının aritmetik toplamına kıyasla anlamlı ölçüde düşük olduğunu saptadık. Verilerimizi sağlıklı bireylerde somatosensoriyel yolda çevresel inhibisyon varlığınının gösterildiği daha önceki yazarların bulgularını teyit eder şekilde uyumlu olarak bulduk. 2) Aynı paradigma ile CSP süresinin median (2.parmak) ve ulnar (5.parmak) sinirin birlikte uyarımında, tek tek uyarımlarının aritmetik toplamına kıyasla anlamlı ölçüde kısa olduğunu belirledik. 3) Taraflar arasında ise iki sinirin birlikte uyarımı ile tek tek uyarımlarının aritmetik toplamı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. 4) Komşu segmentlerdeki değişim 2. ve 3. parmak uyarımı (median sinir) ile değerlendirildiğinde, yine tek tek uyarımların aritmetik toplamına kıyasla, birlikte uyarımları ile saptanan CSP süresi anlamlı ölçüde kısa saptandı. 5) Tüm CSP ve SEP parametrelerinde el dominans farkı saptanmadı. 6) Ayrıca sağlıklı bireylerde sinirlerin tek tek uyarımları sonucu elde ettiğimiz CSP latans ve süre ile N20 latans ve genlikleri literatürde çeşitli çalışmalarda bildirilen sağlıklı bireylerin verileri ile uyumlu olarak saptandı (Kofler 2003; Kofler ve Poustka, 2004; 2005; Isak ve ark. 2011; Lopercolo ve ark. 2015).

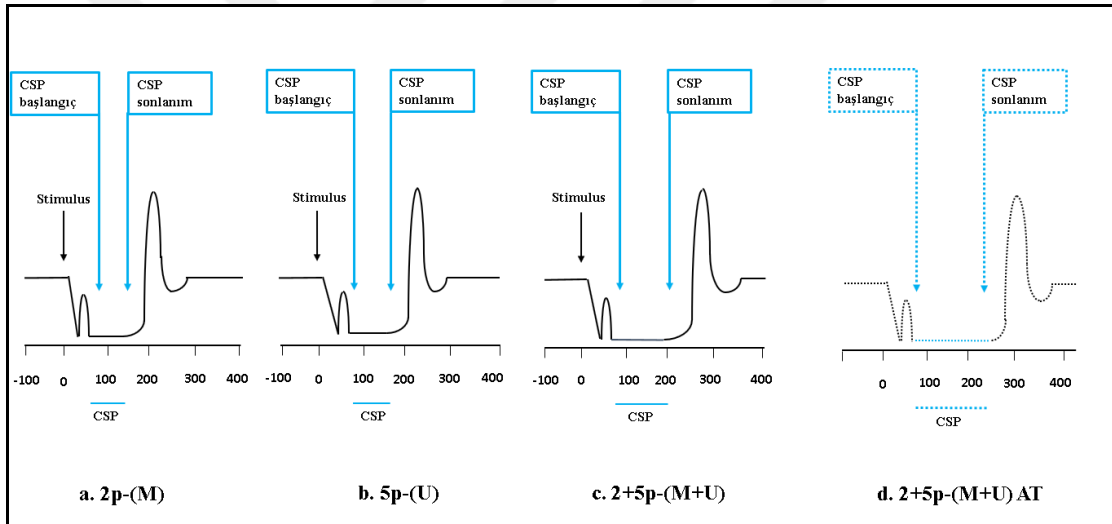
Kutanöz sessiz periyod istemli kas kontraksiyonu sırasında bir kutanöz sinirin elektriksel uyarımı ile EMG aktivasyonunda geçici olarak gelişen görece ya da mutlak supresyon olarak tanımlanır (Shahani ve Young 1973; Caccia ve ark. 1973; Kranz ve ark. 1973; Uncini ve ark. 1991; Inghilleri ve ark. 1997; Kofler ve Poustka 2005). Literatürde çeşitli hastalıklarda hem tek hem de ikili sinirin birlikte uyarım teknikleri ile

CSP çalışmaları yapılmıştır. Sözü ettiğimiz çalışmalara geçmeden önce CSP ile ilişkili bileşenler ve olası döngülere bir kez daha değinmemiz uygun olacaktır. Günümüze dek gelen literatürde CSP inhibisyonunun kesin mekanizmasının tam olarak aydınlatılmadığı ifade edilmiş, bu nedenle ekstreptif EMG inhibisyonun olası mekanizmaları presinaptik ve postsinaptik farklı bir dizi modelleme ile açıklanmaya çalışılmıştır (Shefner ve Logigian 1993; Leis ve ark. 1995; Inghilleri ve ark. 1997). Bunları sırasıyla şöyle özetleyebiliriz: Presinaptik inhibisyon modelinde (a) zararlı yüksek yoğunluktaki uyaran sonucunda duysal bilgi kutanöz A-delta (A- δ) afferent lifler aracılığı ile kortikospinal sistemin sinaptik etkinliğini kontrol eden internöronları [İ1] aktive eder ve sonrasında internöronlar, hem eksitator premotor internöronları [e] hem de la afferent lifler aracılığı ile alfa-motonöronu [MN] inhibe ederek presinaptik düzeyde EMG aktivasyonunda supresyon gerçekleşir. Farklı fonksiyonlara sahip internöronların yer aldığı modelde (b) ise inhibitör internöronlar A-delta afferent impulslar aracılığı ile, ya eksitator premotor internöron üzerinde postsinaptik inhibisyon ile ya da alfa-motonörona [MN] ulaşan la afferent lifler aracılığı ile presinaptik düzeyde inhibisyonu aktive ederek EMG aktivastonunda baskılanma gerçekleşir. Postsinaptik inhibisyon modelinde (c) ise kutanöz A- δ afferent lifler, alfa-motoneuronu [MN] postsinaptik olarak doğrudan inhibe edici interneuronun [İ2] aktivasyonu ile ekstreptif EMG baskılanması gerçekleşebilir (Şekil 7).



Şekil 7. Ekstreptif EMG baskılanmasında A-delta afferent girişinin etkileri için olası üç model; a. Klasik presinaptik inhibisyon modali, b. Farklı fonksiyonlara sahip internöronların yer aldığı model, c. Klasik postsinaptik inhibisyon modeli (Kofler ve ark. 2019a).

CSP için eksteroseptif inhibisyonun nöral mekanizması tam olarak henüz aydınlatılamamış olsa da her üç modelde de afferent kolu oluşturan A delta lifleri, sonrasında internöronal yapılar ile ön boynuz alfa-MN ve motor sinir lifleri yer almaktadır. Bizim sorumuz iki farklı/komşu sinirin aynı anda uyarılmasının inhibitör etkiyi veya sessiz evre süresini artırıp artırmayacağı idi. Hiç kuşkusuz böyle bir etkinin varlığı ya da yokluğu da yine yukarıda sözü edilen modeller üzerinden mümkün olacaktır. Elde ettiğimiz sonuçlara göre iki parmak uyarımı ile sessiz evre süresi tek tek parmakların uyarımı ile elde edilen sürenin aritmetik ortalamasına göre daha uzun bulunmadı; hatta anlamlı ölçüde kısa olması inhibisyonun sınırlandırılmış olması olarak yorumlandı (Şekil 8). Bu sınırlandırmaların nerelerde olabileceği ile ilgili yorumlarımızı da CSP' nin oluşum mekanizmaları üzerinden tartışalım:



Şekil 8. APB/ADM kayıtlı CSP yanıtlarının şematik değerlendirilmesi; a. 2p-(Median-M) uyarımı, b. 5p-(Ulnar-U) uyarımı c. 2p ve 5p birlikte [2+5p-(M+U)] uyarımı, d. tek tek uyarımların aritmetik toplamı [2+5p-(M+U)AT]

Genellikle kompleks spinal koruyucu refleks mekanizmanın bir parçası olarak kabul edilen CSP' nin afferent kolunun A- δ lifleri olduğunu destekleyen çok sayıda veri bulunmaktadır, örneğin CSP' nin benzer miyotomlu çeşitli el kaslarında yüksek tekrarlanabilirliği (Leis ve ark. 2000; Kofler 2003; Rodi ve Springer 2011), iskemi ile kalın çaplı liflerin blokajında CSP' nin korunması (Serrao ve ark. 2001), yine belirgin olarak kalın çaplı liflerin duyuşal nöropatisinde duyuşal sinir aksiyon potansiyeli (Sensory nerve action potential -SNAP) ya da SEP yanıtlarında kayıp gelişirken CSP' nin korunması (Uncini ve ark. 1991; Leis ve ark. 1992; Inghilleri ve ark. 1995) yüksek

eşikli yavaş ileten ince çaplı A- δ liflerinin CSP için inhibitör afferent girdi olduğunun en önemli belirteçleri olduğu öne sürülmüştür (Leis ve ark. 1992; Shefner ve Logigian 1993; Kofler ve ark. 2001; Kofler, 2003, Romaniello ve ark. 2004). Buna karşılık kalın lif tutulumu olan polinöropati hasta gruplarında CSP latansında saptanan gecikmenin ise muhtemelen beklenmeyen küçük çaplı lif tutulumunu gösterdiğine işaret edilmektedir (Leis 1994, Francia ve ark. 1999).

Daha önce çeşitli hasta gruplarında ikili uyarımla yapılan çalışmalarda CSP parametrelerindeki değişiklikler incelenmiş ve olası mekanizmalar tartışılmıştır. Ancak sağlıklı bireylerde ikili sinir uyarımı ile CSP süresinde gelişen değişiklikler için ileri sürülmüş olası bir mekanizma bulunmamaktadır. Sadece normal bireylerle yapılan bir çalışmada iki sinir uyarımının tek sinir uyarımına göre farklı olmadığına değinilmektedir (Svilpauskaite ve ark. 2006). Literatürde birden fazla parmağın aynı anda uyarılması rutin olarak tavsiye edilmeyen ancak mekânsal sumasyon oluşturmak, böylece de özellikle ince lif nöropatilerinde ölçülebilir bir yanıt elde etmek üzere başvurulabilir bir yöntem olarak yer almaktadır (Kofler 2003; Corsi ve ark. 2002).

Afferent kolun A- δ olduğunu destekleyen çalışmaların önemli bir bölümü yukarıda da ifade ettiğimiz gibi değişik polinöropati tablolarını içermektedir ki bunların bazılarında iki ayrı parmak uyarımı da kullanılmıştır. Örneğin, HIV ile ilişkili polinöropatili hasta grubunda yapılan çalışmada 4. ve 5. parmak ikili sinir uyarımı kullanılmış ve CSP latansında saptanan gecikmenin A- δ liflerinin kantitatif değerlendirmesi için güvenilir olabileceğini ileri sürülmüştür (Osio ve ark. 2004). Corsi ve ark. (2002) kalıtsal duyuşal ve otonom nöropatili olguda, bir parmak uyarımında CSP'de kayıp saptarken ve iki (2+3) parmağı aynı anda uyarırken gecikmiş, kısa süreli CSP'lerin bulunduğunu ve sessiz periyodun üretilmesi için A- δ liflerinin aracılık ettiği bir uzaysal toplamın gerekli olduğu kanaatine varmışlardır, buna karşılık sağlıklı bireylerde iki parmaktan gelecek uyarı toplamının etkisine dair bir yorumda bulunulmamıştır. Lopercolo ve ark. (2015), 265 sağlıklı 262 polinöropati olgusunda benzer şekilde eşzamanlı 2. ve 3. Parmak uyarımı ile CSP' nin afferent arkını oluşturan A- δ liflerinin kaybındaki artış ile orantılı olarak CSP süresinde düşme saptamışlardır ki bu yöntem ile özellikle demiyelinizan polinöropatilerde ince lif tutulumunun kolayca tespit edebileceğini ve CSP mekanizmasındaki ince miyelinli A- δ liflerinin katkısının gösterilebileceğini belirtmişlerdir. Eldeki veriler ışığında CSP süresinin, A- δ afferentlerinin fonksiyonuna ve sayısına bağlı olduğu, büyük çaplı liflerin afferent veya

effeferent fonksiyonuna bağlı olmadığı ve CSP' nin varlığının A-δ afferentlerinin varlığı ve fonksiyonu ile ilgili bilgi verebileceği öne sürölmektedir (Kofler ve ark. 2019a; Gilio ve ark. 2008). Değişik polinöropati tablolarında yapılan bu çalışmalardan CSP sonlanım latansı ve süresinin A delta afferentlerinin işlev ve sayılarına bağlı olduğun sonucu çıkmaktadır (Kofler ve ark. 2019b). Bununla birlikte farklı liflerin eş zamanlı aktivasyonunun da bu yanıtta katkıda bulunabileceği ifade edilmiştir. Çalışmalarda A-δ afferentlerinin dışında geniş çaplı afferent liflerinde ekstroseptif inhibisyonda özellikle presinaptik inhibisyon seviyesinde etkili olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Aydin ve ark. 2019; Kofler 2004).

Spinal ve supraspinal düzeyde CSP oluşumu ve refleksin davranışını etkileyebilecek durumlar konusunda yapılan çalışmalara bakıldığında, Leis ve arkadaşları servikal radikülopatide (C6, C7, C8) CSP' nin korunmuş olmasını farklı segmentlerden A-δ liflerince gelen verilerin omurilikteki bir internöronal ağa iletilmesi ve gelen sinyalin güçlenerek motornöron havuzlarını derin bir şekilde inhibe edilmesine bağlı olabileceğini ileri sürmüştür (Leis ve ark. 2011). Diğer bir çalışmada ise Vasko ve ark. (2017) duyuusal ve motor liflerin etkilendiği C6-C8 arasında parsiyel kök avülsyonları olan olgularda CSP' nin varlığını, kısmen korunmuş A-δ lifler aracılığı ile birden fazla segmentten gelen nosiseptif girdinin güçlenerek daha küçük ince afferent liflerin aktivasyonu sonucunda sağlam propriospinal nöronal devrenin işlevini sürdürmesi ile açıklamışlardır. Bu veriler Leis ve arkadaşlarının daha önce de belirttiği gibi CSP' deki ekstroseptif supresyonda oligosinaptik internöronal bağlantıların daha etkin olduğu fikrini destekler niteliktedir (Leis ve ark. 1995; 1996). Bununla birlikte CSP jeneratörü üzerinde spinal döngülerin olası etkisinin incelendiği kortikospinal traktusun etkilendiği 13 inme ve 21 amiyotrofik lateral skleroz (ALS) hastasında yapılan çalışmada ikili sinir (2p+3p) uyarımı ile CSP süresinde değişiklik saptanmadığı, CSP başlangıç latansında saptanan gecikmede A-δ lifleri aracılığı ile oluşan oligosinaptik propriospinal devre ile birlikte aynı zamanda büyük çaplı liflerin hakim olduğu farklı merkezi polisaptik nöral yapıların katkısı olabileceği ileri sürölmüştür (Gilio ve ark. 2008). Bu çalışmada da olası oligosinaptik propriopsinal döngünün temsilinde farklı segmental girdiler için farklı parmaklara (2p/3.p+ 5.p) uyarımlar kullanılmıştır.

Çeşitli nörofizyolojik yöntemler ile 21 servikal miyelopatiili hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada özellikle üst ekstremitede CSP anormalliklerinin

MEP anormallikleri kadar hassas olduğu saptanmış ve bu durumun yüksek oranda spinotalamik disfonksiyon ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca CSP anormalliklerinin kortikospinal sistem disfonksiyonu ile yüksek korelasyonu CSP üzerindeki supraspinal etki ile ilişkilendirilmiştir (Stetkarova ve Kofler 2009). Propriospinal internöronların, kortikospinal sistemin ya presinaptik ya da postsinaptik inhibisyonu ile CSP oluşumunda da rol aldığı düşünülmektedir. İnce miyelinli A-δ afferentlerinin kollateral ve terminal dalları, muhtemelen spinal kord merkezine yakın olarak dorsal boynuzda yerleşmiş Rexed'in laminası I ve V te sonlanır ve spinotalamik yollar ile yükselen veya inen propriospinal projeksiyonlar sonucunda spinal motor çekirdeklerde motor aktiviteyi baskılamak için çalışır. Bu refleks yolu anatomik kesintiye uğratan durumlarda CSP yokluğu veya gecikmesi gözlenebilir. Daha önce çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi siringomyeli, intramedüller omurilik lezyonları ve omurganın diğer yapısal anormallikleri nedeniyle oluşan myelopatiler dahil olmak üzere spinotalamik yolu tutan sınırlı spinal lezyonları olan hastalarda motor aktivitenin baskılanmasında yetersizlik gelişebilmektedir (Kaneko ve ark. 1998; Stetkarova ve ark. 2001; Kofler 2003; Lo ve ark. 2007; Roser ve ark. 2008; Stetkarova ve Kofler 2009). Hatta küçük sentromedüller lezyonlarda somatosensoriyel ve motor uyarılmış potansiyeller etkilenmeden sadece CSP' de kayıp izlenebilmektedir (Kofler 2003; Stetkarova ve ark.2001; Stetkarova ve Kofler 2009). Çalışmamıza katılan sağlıklı bireylerde bu yollar ve bağlantıların sağlam olduğunu kabul etmekteyiz. Ancak yukarıda sözü edilen yapılardan en azından bir bölümü inhibisyonun sınırlandırılmasında da rol almalıdır.

Sessiz periyod üzerine suprasegmanter etkiler bunlarla sınırlı olmayıp hareket bozuklukları ve ilişkili durumlarda da bir dizi değişiklik olduğu görülmektedir ki bunlar bir ölçüde refleks yolak farmakolojisine yaklaşım sağlanması bakımından da değerlidir. Serrao ve arkadaşları İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH) ve diğerleri olmak üzere ekstrapiramidal hastalıkları iki grupta incelemişler ve tüm hastalarda CSP süresinde uzama saptamış ve bunun spinal düzeyde ekstrapiramidal modülasyonun bozulması sonucunda spinal inhibitör interneuronların hiperaktivitesine bağlı olabileceği ileri sürmüşlerdir (Serrao ve ark. 2002). Çalışmalarda L-Dopa' nın huzursuz bacaklar sendromu (HBS) (Öz ve ark. 2012; Han ve ark. 2007) ve İPH' da (Fuhr ve ark. 1992; Clouston ve ark.1996; Serrao ve ark. 2002) CSP süresini kısalttığı ancak ilerleyici MSA, kortikobazal dejenerasyon ve süpranükleer felç sendromunda CSP süreleri üzerinde hiçbir etkiye sahip olmadığı saptanmıştır (Serrao ve ark. 2002; Stetkarova ve

ark. 2015). İPH' da gözlenen bu düzelme aslında bazal gangliya seviyesinde etkin olduğu bilinen L-Dopa' nın motor nöron aktivitesini modüle eden spinal internöronların uyarılmasını arttıran ya da inhibisyonunu azaltacak şekilde spinal seviyede indirekt bir etki yaratabileceği şeklinde yorumlanmıştır. Bu etkinin muhtemelen propriospinal internöronlar üzerinden etkisini gösterdiği kanaati ifade edilmiştir (Serrao ve ark. 2002). Ayrıca artmış uyarılabilirlik ya da azalmış inhibisyona neden olan bu spinal inhibitör devre için bazal gangliya ve omurilik arasında retikülospinal sistem içinde yerleşmiş ortak bir bağlantı olabileceği ileri sürülmüştür (Stetkarova ve ark. 2015).

Risk faktörleri ve semptom paterni ile ince lif polinöropatilerine benzerlik gösteren HBS (Polydefkis ve ark. 2000; Gemignani ve ark. 2006) patofizyolojisinde bozulmuş dopaminerjik kontrol ile birlikte periferik olarak bozulmuş duyuusal modülasyonun etkili olabileceği ön görülerek yapılan sayılı çalışma bulunmaktadır; ancak değişik çalışmacıların sonuçları oldukça farklıdır. Han ve arkadaşları (2007) en geniş serinin incelendiği çalışmalarında sağlıklı kontrollere göre 157 idiyopatik HBS tanılı hastada CSP sürelerinde uzama saptanmış ve dopaminerjik tedavi ile dopaminerjik hipotalamospinal yolun hipofonksiyonu telafi edilerek CSP süresinde neredeyse normale dönerek iyileşmenin sağlanabildiğini belirtmişlerdir. Bununla birlikte CSP başlangıç latanslarında bir fark olmadığını dolayısı ile HBS' de A-δ liflerin etkilenmediğini, bu durumun C lif etkilenimi için bir gösterge olabileceğini vurgulamışlardır. Ayrıca ağırlı afferent uyaranlara cevap olarak motor ünite potansiyeli inhibisyonunda, inen lifler uygun şekilde modüle edilmezse CSP süresinin uzayabileceği, spinal devre üzerindeki inen modüle edici liflerin sensorimotor semptomlardan sorumlu olabileceği, hipotalamik dopaminerjik projeksiyonların omurilik ile yakından ilişkili olduğu ve dopaminerjik hipotalamospinal yolun hipofonksiyonu sonucu oluşan CSP süresindeki uzamanın ön boynuz hücrelerinin interneuronal inhibisyonunun eşzamanlı olmayışı ile açıklamışlardır (Han ve ark. 2007). Isak ve arkadaşları özellikle HBS' nin erken evresinde Renshaw hücre işlev bozukluğunun, yavaş iletken MN' ların disinhibisyonu ile sonuçlanacağını ve bu durumun elektrofizyolojik olarak CSP süresinde ki kısalma ile ölçülebileceğini, ayrıca sürecin erken evresinde Renshaw hücreleri, sonraki aşamalarda ise Ib-interneuron gibi internöronların etkilenimi söz konusu olabileceğini öne sürmüşlerdir (Isak ve ark. 2011).

CSP' nin son çıktısının motor nöronlar düzeyinde olduğu konusunda elbette bir tartışma bulunmamaktadır, o nedenle konuya motor nöronlar açısından da bakmakta yarar var. Motor nöron hastalarında yapılan kısıtlı sayıda ki çalışmada sağlıklı gönüllülere göre CSP başlangıç latansında uzama saptanmıştır (Gilio ve ark 2008; Cengiz ve ark. 2018). Ancak CSP süre ve diğer değişkenler ile ilgili anlamlı bir fark izlenmemiştir (Cengiz ve ark. 2018). Bu sonuç spinal internöronların aracılık ettiği motor nöronların postsinaptik inhibisyonunu desteklemektir (Kaneko ve ark. 1998; Guzulaitis ve ark. 2012). Ancak ALS de kutanöz afferentlerin dejenerasyonu, hatta lateral kortikospinal yolların etkilediği de bilinmektedir (Mulder ve ark. 1973; Cohen-Adad ve ark. 2013). Bu nedenle CSP gecikmesi temel olarak ince miyelinli kutanöz afferentlerin ve inhibe edici internöronların iletim hızına bağlı olduğundan, bu internöronların katılımı temelinde de açıklanabilir (Cengiz ve ark. 2018). Stiff person ve stiff limb sendromu olgularında CSP' nin ya hiç alınmadığı ya da ileri derecede kısaldığı bilgisi mevcuttur (Kofler ve ark. 2019b). Bu tabloda GABA öncülü glutamik asit dekarboksilaza karşı oluşan antikorlar nedeniyle motor nöron eksitabilitesi presinaptik GABA aktivitesinin azalmasına bağlı olarak artmakta, eksitasyonla şekillenen reflekslerin ileri derece arttığı bilinmektedir (Bocek ve ark. 2016; Thaler ve ark. 1998).

Yukarıda değinilen çalışma sonuçlarından anlaşılabileceği üzere diğer refleks faaliyetlerde olduğu gibi CSP döngüsü de doğrudan ya da dolaylı olarak çok sayıda fizyolojik/patolojik nedenle etkilenmekte, değişmektedir. Burada spinal ara nöronlar, önemli rolü olan elemanlar olarak görülmektedir. Ekstremit hareketlerini kontrol eden spinal devreler motor nöronları yönlendiren internöronlar nedeniyle avantajlıdır. Zira duysal geri bildirimler ve inen yolların yönlendirmesi bu ara nöronlar tarafından aktarılır (Arber 2012). İnhibitör ara nöronlar motor çıktının şekillenmesinde majör rol oynamaktadır, ancak ilgili mikro devrelerin organizasyonu net değildir ve işlevlerine göre değişik kas grupların motor havuzları için farklı mimari özellikte mikro devreler mevcuttur (Bikoff ve ark. 2016). İlgili mikro devrelerin içerdiği ara nöronlar da tek tip olmayıp, işlevlerine göre farklılık gösteren ve bugün için bilinen en az birkaç tipi olduğu anlaşılmaktadır (Goulding ve ark. 2014). Yine işlevlerine göre kullandıkları transmitterlerde de farklılıklar vardır. Duyusal girdiler için presinaptik inhibisyon GABA aracılığı ile sağlanmaktadır (Brooks 1981 pp. 509-595). Bugüne kadar CSP oluşumuna katılan nörotransmitterler hakkında çok az şey bilinmektedir. Merkezi sinir

sistemi boyunca güçlü inhibe edici bir nörotransmitter olan GABA' nın yapısal bir analogu olan baklofenin antispastik spinal seviyedeki mono ve polisaptik reflekslerin pre-ve postsaptik inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir (Gracies ve ark. 1997). Ancak bu güçlü GABA agonisti ile CSP' nin modüle edilmediği de gösterilmiştir (Stetkarova ve Kofler 2013). Baklofen dışında opioid (fentanil), antihistaminikler (setirizin) ve botulinum toksininin de etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Pullman ve ark. 1996; Inghilleri ve ark. 2002; Floeter 2003; Kofler ve ark. 2009). Ancak HBS (Han ve ark. 2007; Öz ve ark. 2012) ve İPH' da (Fuhr ve ark.1992; Clouston ve ark. 1996; Serrao ve ark. 2002) CSP üzerindeki dopaminerjik modülasyona dair tartışmalı sonuçlar bulunmaktadır ki bunun düşük ve yüksek eşikli afferentlerin eş zamanlı uyarımından kaynaklanabileceği ifade edilmiştir.

Özetle aksonal PNP' de yapılan çalışmalarda CSP ya alınmıyor ya da süre kısaltmakta, bu çalışmalar ile akson sayısının CSP süresinin oluşumunda başlıca faktör olduğu sonucuna varılmaktadır. CSP süresinin kısaldığı ve uzadığı durumlar içinde servikal miyelopati (CSP süresi kısaltmış veya hiç alınmamış - internöronal presinaptik / postsinaptik inhibisyon kaybı) (Kaneko ve ark. 1998; Stetkarova ve ark. 2001; Kofler 2003; Lo ve ark. 2007; Roser ve ark. 2008; Stetkarova ve Kofler 2009), stiff person sendromu (CSP tam kayıp veya süre kısaltması- presinaptik inhibisyon kaybı) (Bocek ve ark. 2016; Thaler ve ark. 1998), İPH ve diğer ekstrapiramidal hastalıklar (CSP süresinde uzama- presinaptik inhibisyon artışı) (Serrao ve ark. 2002; Stetkarova ve ark. 2015), HBS (CSP süresinde uzama veya kısalma- internöronal presinaptik disinhibisyon) (Han ve ark. 2007; Isak ve ark. 2011) gibi durumlar sayılabilir. Normal bireylerde ise geniş bir aralıkta saptanan CSP süresi (Kim JY ve ark. 2009; Serrao ve ark. 2002) habitüasyona dirençlidir ve uyarı şiddeti arttıkça CSP süresinin uzadığı, buna karşılık CSP latansının kısaldığı bilinmektedir (Uncini ve ark. 1991; Shefner ve ark. 1993).

Çifte uyarımla CSP derlenmesini inceleyen Yoon ve ark. (2010) 60ms'den 200ms'ye kadar artan uyarı aralıklarını uyguladıkları çalışmalarında 100 ms altındaki uyarı aralıklarında ikinci yanıtın başlangıç latansının uzadığı ve inhibitör sürenin kısaldığını saptadılar ve bu durumu 100ms altında spinal inhibitör döngünün refrakter oluşuna bağlamaktadırlar. Bu sonuç bir anlamda inhibisyonun kısıtlanması olarak yorumlanabilir mi sorusunu akla getirmektedir (Yoon ve ark. 2010).

Ara nöronlarla ilgili yukarıda sözünü ettiğimiz “çok sayıda bilinmeyen” faktörü saklı tutarak önce iyi tanınan ara nöron sistemleri üzerinden ikili uyarın etkisinin

nerelerden kaynaklanabileceğini gözden geçirelim. Afferent arkını A- δ liflerince oluşturduğu düşünülen CSP de iki komşu sinir dalı veya sinirin (2p+3p veya 2p+5p) ayrı ayrı uyarımlarının aritmetik toplamına kıyasla birlikte uyarım ile CSP süresinin kısa olması çevresel inhibisyonun somatosensoriyel entegrasyonunda etkili olası mekanizma için bir gösterge olabileceği düşünülebilir mi? Daha önce Vasko ve ark. (2017) ile Leis ve ark. (2011)' nın çalışmalarında ileri sürdükleri gibi ikili uyarım ile farklı spinal segmentlerden A- δ liflerince taşınan duyuşal girdi hem unilateraleal hem de kontrlateraleal kısa ve uzun propriospinal projeksiyonlarca henüz tanımlanmamış olası farklı internöronal yapıların aktivasyonu ve motor nöron havuzu üzerinde görece artması beklenen inhibisyonda azalmaya yol açmış olabilir. CSP ile kutanöz çekinme refleksi arasında her ikisinin de A- δ lifleri ile taşınması ve anatomik olmaktan çok işlevsel bir organizasyonlarının olması gibi bazı ortak noktalar tanımlanmıştır. Bu iki refleksi döngünün omurilikte bir araya geldiği alan “Wide Dynamic Range” (WDR) nöronlarıdır. Bu hücrelerin kapı kontrol mekanizmasında yer aldıkları bilinmektedir. Kapı kontrol mekanizmaları nosiseptif (C, A- δ) ve nosiseptif olmayan (A- α , A- β) lifler arasında bilgi akışında bir dengenin sağlanması için önemlidir. Bu mekanizmada WDR nöronları nosiseptif ve nosiseptif olmayan her iki tür bilgi için duyuşal girdi alır ve yanıt üretir (Melzack ve Wall 1965). WDR nöronları spinal dorsal kökte hem yüzeysel tabakalarda hem de lamina V'in merkezinde daha derin tabakalarda yer alır. Ayrıca polisinaptik reflekslerde yer alan internöron ile spinotalamik ve spinoretiküler yollarda projeksiyonlardan sorumlu nöronları da içerirler (Willis ve Coggeshall 2004). WDR nöronun segmental alıcı alanı deri üzerinde bir eksitatör ve bir inhibitör alandan oluşur. Eksitatör alanın merkezi hem zararsız hem de nosiseptif uyarılar ile çevresi sadece nosiseptif uyarılar ile aktive olur (Le Bars ve Chitour 1983). WDR nöronları, nosiseptif bilgilerin omurilik seviyesindeki iletimi ve modülasyonu için önemlidir. Genellikle A- δ lif havuzunun aktivasyonu hem bu eksitatör reseptif alanlar ile hem de inhibitör reseptif alanlar ile örtüşen WDR nöronlarını aktif hale gelecektir (Chung ve ark. 1984). WDR nöronları ilginç şekilde uyarıcı ve inhibe edici etkilerin birleştiği bir alan oluştururlar ve bu doğal özelliği değişken yanıtların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (Le Bars 2002). Öte yandan aynı yoğunlukta tekrarlayıcı nosiseptif uyarılara cevapta artış sergileyebilirler (Guan ve ark. 2006; Li ve ark. 1999). Bu temel özellikleri ile WDR nöronlarının hem ağrı fizyolojisinde önemli olan kapı kontrol

mekanizması hem de çevresel inhibisyon mekanizmasında ortak nokta olabileceği düşünülebilir.

Omuriliğin sağlıklı motor işlevi için kortikospinal yol boyunca farklı omurilik segmentleri arası ile aynı segmentlerde lokal nöronal devrelerin fonksiyonel koordinasyonu gerekmektedir. Bu işlevsel yapı için en önemli görevi propriospinal internöron (PN) olarak adlandırılan nöronlar üstlenmektedir. Omurilikte santral kanal dorsalinde yerleşen bu hücrelerin moleküler, hücresel ve fonksiyonel yapıtaşları henüz net bilinmemektedir. Ancak omurilikten gelen nosiseptif ve viseroseptif bilgiler ile modüle olduğu, omurilik boyunca farklı segmentler arası ilişkiyi sağladığı ve kompleks motor ve sensorimotor refleksler için gerekli olduğu düşünülmektedir (Sherrington ve Laslett 1902; 1903, Chung ve Coggeshall 1983; Ni ve ark. 2014). Birçok araştırmacının Yapılan çalışmalarda supraspinal ve segmenter nöronlar arasındaki bu ilişki özellikle hareketin hedefe yönelik ve denge içinde olması, ekstremiteler arası koordinasyon ve postür için önemli olduğu kanaati mevcuttur (Miller ve ark. 1973; Skinner ve ark. 1980; Cowley ve ark. 2010). PN' ler daha önce tanımlanmış Renshaw hücreleri (Alvarez ve Fyffe, 2007), kolinerjik bölüm hücreleri (Miles ve ark. 2007) ve Ia internöron (Wang ve ark. 2008) hücrelerinden farklı yapılardır. Servikal PN' lerin çoğu torasik lamina internöronları ile torasik omurilikteki çok sayıda PN ise lomber motor kontrolünün aktivitesini kontrol etmek için lomber lamina internöronları ile ilişkili olabileceği belirtmiştir. Motor nöronlara propriyoseptif geri bildirime aracılık eden Ia ve Ib internöronlarına benzer şekilde (Willis 2004), aynı spinal segmentte torasik PN' lerin bir kısmı gövde kaslarından direkt propriyoseptif girdiler alıp aksonlarını lomber motor nöronlara projeksiyonları sonucunda gövde ve arka bacak koordinasyonunun kontrolünü sağlayan bir yol olabileceği daha önce tanımlanmıştır (Ni ve ark. 2014). Yukarıda atıfta bulunduğumuz yazarlar CSP oluşumunda PN ve propriospinal sistemin önemine değinmişlerdir. Biliyoruz ki motornöron Ia afferent eksitator girdiler üzerinde A- α afferentlerince gerçekleşen presinaptik inhibisyon ile EMG aktivitesi azalabilir, ancak bu segmental eksitator girdilerin kas aktivitesi üzerindeki rolü tam olarak açıklanmamıştır. Ayrıca A- δ afferentleri tarafından α -motonöronların inhibisyonunu açıklamak için yeterli olup olmadığı hala açık değildir. Kutanoz afferentler aracılı olası Renshaw hücre inhibisyonu içinde yeterince veri bulunmamaktadır. İkili sinir uyarımı ile farklı segmentlerden gelen duyuşal girdinin oluşturduğu güçlü afferent veri sonucunda gerçekleşen ekstroseptif inhibisyonadaki sınırlanma bu iki döngü için ortak

bir nokta olabilir. Bu ortak döngüde önemli bir görevin hem suprasegmanter hem de spinal seviyede yoğun projeksiyonlar aracılığı ile PN tarafından karşılandığı söylenebilir.

Santral sinir sisteminde nöronal aktivitenin daha düzgün, net, hatasız, hedefe yönelik şekilde düzenlenmesinde katkısı olan fizyolojik bir mekanizma olarak kabul edilen Çİ için duysal girdilerin önemi büyüktür. Duyusal yollarda bilgi bir nöron dan ilgili duysal yolağa geçerken şekil değiştirebilir. En sık transformasyon biçimlerinden biri komşu nöronların aktivitesinde farklılıkların amplifikasyonudur ki kontrast artırılması olarak da bilinir. Kontrast artırma somatosensoriyel sistem dahil, duysal yolların bilgi işlemedeki genel özelliğidir. Kontrast artırma ile ilgili genel mekanizmalardan birinin de özetle komşu hücrelerden birinin yanındakine inhibitör etkisi olarak adlandırabileceğimiz lateral inhibisyon ya da çevresel inhibisyon olduğunu biliyoruz. Somatosensoriyel sistemde afferentler arası artan konverjans kutanöz afferent girdi alan boyutu ile ilişkili şekilde motor uyarılabilirliği etkileyebilir (Tamburin ve ark. 2005). Somatosensoriyel sistemde Çİ' nin SEP yöntemi kullanılarak gösterildiği Tinazzi ve arkadaşlarının çalışmasında normal bireylerde SEP genliklerinde iki komşu sinirin aynı anda uyarımı ile elde edilen yanıtlarda iki sinirin ayrı ayrı uyarımlarının aritmetik toplamına kıyasla daha küçük bulunmuştur. Gözlenen SEP supresyonunun somatosensoriyel sistemin birçok seviyesinde mevcut olan Çİ fenomeniden kaynaklandığı ileri sürülmüştür. (Tinazzi ve ark. 2000). Ancak bu supresyonda etkili olabilecek olası mekanizmalar üzerinde net bir kanaat bildirilmemiştir. Ayrıca Tinazzi, diskriminatif duysal yapının yetersiz olduğu ve hareketin anormal algılandığı fokal distonik elli hastalarda komşu vücut bölgelerinden gelen koruyucu afferent girdilerin inhibitör bütünleşmesinde gelişen yetersizliği, Çİ' nin verimsiz entegrasyon ve anormal motor yanıt çıkışı ile açıklamış ve bu durumun distonili bireylerde motor yetersizliğe katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir (Tinazzi ve ark. 2000). Bu çalışmada da sağlıklı bireylerde SEP N20 genliklerinin tek tek uyarımlarının aritmetik toplamına kıyasla birlikte uyarıldıklarında elde edilen veriler istatistiksel anlamlılıkta daha düşük olarak saptandı. Duyusal korteks ile ilgili olarak Çİ mekanizmasına değinen çalışmaların varlığına karşın omurilik düzeyi için bu konuda literatür zengin değildir.

Çevre kasların istenmeyen aktivasyonu hassas görev performansını engelleyebilir ki Çİ' nin tam da bu noktada önemli bir rol oynadığı ileri sürülmektedir.

di Lazzaro ve ark. (2004), istemli hareket sırasında sorumlu kasta MEP artışını omurilik ve interneronların uyarılabilirliğindeki artış ile açıklarken, Kassavetis ve ark. (2014) istemli kası sırasında çevre kaslardaki MEP 'in azalmasını Çİ için güçlü bir kanıt olduğunu ifade etmişlerdir (di Lazzaro ve ark. 2004; Kassavetis ve ark. 2014). Oysa el kaslarında Çİ'nin, kortikal sessiz periyod süresi ile ölçülen GABA-B aracılı intrakortikal inhibisyonundan bağımsız olduğu, yani en azından motor işlevler açısından bakıldığında çevre kas aktifken kortikal sessiz periyodda bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (Poston ve ark. 2012).

Öte yandan Sripati ve ark. (2006) primatlarda yaptıkları çalışmalarda Çİ'nin santral ve periferde aynı şekilde temsil edilmediği sonucuna varmışlardır. Primatlarda daha önce yapılan çalışmalarda, hareketin zamansal ve mekansal formu ile ilgili bilgilerin yavaş ve hızlı uyumlu afferentlerce (Johnson 2001) öncelikli olarak 3b, 1 ve 2. korteks alanlarına taşındığı ve işlendiği (Jones ve Powell, 1970), yavaş ve hızlı uyumlu afferentlerin taktıl algının farklı yönlerinden sorumlu olduğu belirtilmiştir (Johnson 2001). Periferde yavaş uyumlu afferentler küçük alıcı alanlara sahip ve sabit girdilere karşı sürekli cevap üretirken, hızlı uyum afferentleri ise daha büyük alıcı alanlara sahip ve girdi başlangıcı ve geri çekilmeye geçici tepkilerden sorumlu olduğu bilinmektedir (Johnson 2001). Oysaki korteksin cevapları perifer ile karşılaştırıldığında çok daha karmaşıktır. Literatürde 3b ve 1 bölgeleri arasındaki diğer fonksiyonel farklılıklara ilişkin farklı sonuçlar bildirilmiştir. Ortak kanı 3b ve 1 alanlarındaki nöronların, farklı seçicilik sergiledikleri şeklindedir. Alan 3b'de ön planda yönelim seçiciliği (Pubols ve LeRoy, 1977; Gardner 1988; Hsiao ve ark. 2002), ve alan 1'de ise hareket seçiciliği ön plandadır (Warren ve ark. 1986). Ayrıca taktıl bilginin çevre alandan önce alan 3b'ye ve sonra alan 1'e aşamalı bir dönüşümünü göstermektedir (Sripati ve ark. 2006). Sripati eksitasyon ve inhibisyon zaman dilimi arasındaki mekansal-zamansal ilişkiyi sorguladığı çalışmasında hızlı uyum afferentlerinin daha büyük uyarıcı ve toplam mekansal-zamansal alıcı alana sahip oldukları, ayrıca yavaş uyum afferentleri çevresel inhibisyon sergilerken hızlı uyum afferentlerinde bu durumun gözlenmediğini ifade etmiştir. Bu durum periferde çevresel inhibisyonu üretebilecek sinaptik mekanizma olmadığını düşündürmektedir (Sripati ve ark. 2006).

İkili uyarımın uygulandığı önceki çalışmalar incelendiğinde ekstreptif inhibisyon süresi üzerindeki etkisine dair henüz fikir birliği mevcut değil. Kranz (1973) ekstreptif motornöron inhibisyonunun fizyolojik temeli ile ilgili tek motor ünite

kayıtları üzerine yaptığı çalışmasında herhangi bir motornöron için inhibisyon başlama zamanının değişken olduğunu gözlemlemiştir. Bu değişkenliğin motornöronun deşarjını sağlayan afferent inhibe edici uyarının zamanlaması, efferent alfa-motonöronun iletim hızı ve motonöronun deşarj hızına bağlı olabileceğini, dolayısı ile birbirini takip eden aynı uyarıların aynı motornöron üzerinde bile farklı etkiler gösterebileceğini öne sürmüştür (Kranz ve ark. 1973). Daha önce özellikle polinöropatili olgularda ileri sürüldüğü gibi, eş zamanlı ikili sinir uyarımı zayıf ya da hiç elde edilemeyen ekstroseptif supresyonu belirginleştirebilir. Bu teoriye göre ikili sinir uyarımı, sağlam A- δ lif ve kollateralleri aracılığı ile zayıf sinapsın kuvvetliyi destekleyici ya da Hebbian etkisi (Hebb 1949) ya da bir başka deyişle sinaptik pekiştirme sonucunda motor nöron havuzu üzerindeki inhibisyona katkıda bulunabilir. Bununla birlikte ikili uyarım ile oluşan ekstroseptif inhibisyondaki sınırlanma da motor nöronun eksitasyon ya da inhibisyon kapasitesi de etkili olabilir. Bir network aktivitesinin stabilize olması eksitator ve inhibitör sinapsların relatif gücüyle resiprokal olarak düzenlenir ve inhibisyon aktivitedeki uzun süreli değişiklikler ve duysal yönlendirme ile sağlanır. Çeşitli çalışmalar inhibitör sinaptik pekiştirmenin eksitator sinapslardan farklı olarak Hebbian platisite ile değil homeostatik olarak düzenlendiği olasılığını güçlendirmiştir (Turrigiano 2011). Nöral devrelerin işlevsel stabilitesini sağlayan homeostatik plastisitedir ve intrinsik eksitabilite, sinaptik dayanıklılık, networkun eksitasyon ve inhibisyonu arasındaki dengenin ve devrenin bağlantısındaki değişikliklerin koordinasyonunu sağlamaktadır. Bu açıdan bakıldığında inhibisyonun olması gerektiği bir optimum seviyede sınırlandığı sonucunu çıkarabiliriz.

Çalışmamızın en önemli limitasyonu CSP parametreleri içinde sadece geç başlangıçlı kısmın kullanılmasıdır. Bazen, LLR, CSP başlangıç segmenti üstüste gelebilir ve CSP başlangıç latansını etkileyerek görece CSP başlangıç segmenti uzar ve süre kısalabilir. Bu nedenle, Kofler (2003) CSP başlangıç latansının “erken başlangıç” ve “gecikmeli başlangıç” olarak sınıflandırmayı önermiştir (Kofler 2003). LLR, ya I1 ve I2 olarak CSP yi kesintiye uğratar ki bu “erken başlangıçlı” olarak tanımlanır ya da CSP başlangıcı ile superimpose olur ki “geç başlangıç” olarak tanımlanır (Kofler ve ark. 2008). Çalışmada ekstroseptif inhibisyonun daha net değerlendirebilmek için sadece CSP geç başlangıç parametresi kullanılmıştır. Bir sonraki aşamada ikili uyarının CSP derinliği, fazların ayrı ayrı özellikleri ve sonlanım sırasında ortaya çıkan rebound üzerine etkilerinin araştırılması uygun olacaktır.

Sonuç olarak sağlıklı bireylerde motor sisteme gelen afferent bilgiler nöral elemanların ince ayarlı aktivasyonuna yol açar ve nihayetinde hareketin doğru yürütülmesiyle sonuçlanır ki birçok deneysel ve klinik kanıtlar motor sisteme gelen duyuşal geribildirimlerin önemini doğrulamaktadır. İkili uyararla oluşturulan CSP yanıt süresinin her bir sinirin ayrı ayrı uyarılması ile elde edilen yanıt sürelerinden farklı olmaması ve normal bireylerde bunların toplamına ulaşmaması fenomeniye çevresel inhibisyon penceresinden bakmaya çalıştığımız çalışmamızda bu öngörümüzü ispatlamaktan uzak olduğumuz görölmektedir. Ancak hem refleks mekanizma ile ilgili sadece kesin olmayan bir dizi modelin olması, gerekse spinal devreler ve inhibitör sistemleri hakkında bilgilerin yetersiz kalması bunun nedeni olabilir; ancak sistemin tanınmasına yönelik bir pencere açabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

- Alvarez, F.J., Fyffe R.E. (2007). The continuing case for the Renshaw cell. *J Physiol*, 584, 31-45.
- Andersen, P., Hagan, P.J, Phillips, C.G., Powell TP. (1975). Mapping by microstimulation of overlapping projections from area 4 to motor units of the baboon's hand. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 21,188(1090), 31-36.
- Angelucci, A., Levitt, J.B., Lund, J.S. (2002). Anatomical origins of the classical receptive field and modulatory surround field of single neurons in macaque visual cortical area V1. *Prog Brain Res*, 136, 373-388.
- Arber, S. (2012). Motor circuits in action: specification, connectivity, and function. *Neuron*, 21, 74(6), 975-989.
- Aydın, Ş., Kofler, M., Bakuy, Y., Gündüz, A., Kızıltan, M.E. (2019). Effects of vibration on cutaneous silent period. *Exp Brain Res*, 237(4), 911-918.
- Baker, S. N., Olivier, E., Lemon, R. N. (1998). An investigation of the intrinsic circuitry of the motor cortex of the monkey using intra-cortical microstimulation. *Experimental Brain Research*, 123, 397-411.
- Baldissera, F., Hultborn, H., Illert, M. (1981). Integration in spinal neuronal systems. İçinde Brooks, V.B. (ed.): *Handbook of Physiology, The Nervous System*. Bethesda, USA: Am Physicol Soc; pp 509-595.
- Barlow, H.B. (1953) Summation and inhibition in the frog's retina. *J. Physiol*, 119, 69-88.
- Beck, S., Richardson, S.P., Shamim, E.A., Dang, N., Schubert, M., Hallett, M. (2008). Short intracortical and surround inhibition are selectively reduced during movement initiation in focal hand dystonia. *J Neurosci*, 28(41), 10363-10369.
- Beck, S., Schubert, M., Richardson, S.P., Hallett, M. (2009). Surround inhibition depends on the force exerted and is abnormal in focal hand dystonia. *J. Appl. Physiol.* 107, 1513-1518.
- Beck, S., Hallett, M. (2010). Surround inhibition is modulated by task difficulty. *Clin Neurophysiol*, 121(1), 98-103.

- Beck, S., Hallett, M. (2011). Surround inhibition in the motor system. *Exp. Brain Res*, 210, 165-172.
- Benarroch, E.E. (Ed), Daube, J.R. (Ed), Flemming, K.D. (Ed), Westmoreland, B. F. (Ed). (2008). *Mayo Clinic Medical Neurosciences: Organized by Neurologic System and Level*. (5. ed.). Florence, USA: Mayo Clinic Scientific Press.
- Bikoff, J.B., Gabitto, M.I., Rivard, A.F., Drobac, E., Machado, T.A., Miri, A. ve ark. (2016). Spinal Inhibitory Interneuron Diversity Delineates Variant Motor Microcircuits. *Cell*, 24, 165(1), 207-219.
- Blakemore, C., Carpenter, R.H., Georgeson, M.A. (1970). Lateral inhibition between orientation detectors in the human visual system. *Nature*, 228, 37-39.
- Bocek, V., Cvickova, B., Peisker, T., Stetkarova, I. (2016). Left-side asymmetry in cortical and spinal inhibitory circuits in stiff-person syndrome: a case report. *Clin Neurophysiol*, 127-e62.
- Burke, D., Gandevia, S.C., McKeon, B., Skuse, N.F. (1982). Interactions between cutaneous and muscle afferent projections to cerebral cortex in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 53(4), 349-360.
- Caccia, M.R., McComas, A.J., Upton, A.R.M., Blogg, T. (1973). Cutaneous reflexes in small muscles of the hand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 36, 960-977.
- Cengiz, B., Mercan, M., Kuruoğlu, R. (2018). Spinal excitability changes do not influence the mechanisms of split-hand syndrome in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*, 58(4), 503-508.
- Chung, J.M., Fang, Z.R., Hori, Y., Lee, K.H., Willis, W.D. (1984). Prolonged inhibition of primate spinothalamic tract cells by peripheral nerve stimulation. *Pain*, 19(3), 259-275.
- Chung K., Coggeshall, R.E. (1983). Propriospinal fibers in the rat. *J Comp Neurol*, 217, 47-53.
- Clouston, P.D., Lim, C.L., Sue, C., Morris, J.G.L., Yiannikas, C. (1996). Apomorphine can increase cutaneous inhibition of motor activity in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 101, 8-15.
- Cohen-Adad, J., El Mendili, M.M., Morizot-Koutlidis, R., Lehericy, S., Meininger, V., Blanco, S. ve ark. (2013). Involvement of spinal sensory pathway in ALS and specificity of cord atrophy to lower motor neuron degeneration. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 14, 30-38.

- Collins, R.C., McCandless, D.W., Wagman, I.L. (1987). Cerebral glucose utilization: comparison of [14C] deoxyglucose and [6-14C] glucose quantitative autoradiography. *J Neurochem*, 49(5), 1564-1570.
- Conte, A., Gilio, F., Iezzi, E., Frasca, V., Inghilleri, M., Berardelli, A. (2007). Attention influences the excitability of cortical motor areas in healthy humans. *Exp Brain Res*, 182(1), 109-117.
- Corsi, F.M., Fausti, S., Serrao, M., Casali, C., Parisi, L., Piazza, G. (2002). Electromyographic mixed nerve and cutaneous silent period in evaluating the A-delta fibres in a patient with hereditary sensory-autonomic neuropathy. *Funct Neurol*, 17, 31-34.
- Cowley, K.C., Zaporozhets, E., Schmidt, B.J. (2010). Propriospinal transmission of the locomotor command signal in the neonatal rat. *Ann N Y Acad Sci*, 1198, 42-53.
- De Leonni Stanonik, M., Licata, C.A., Kofler, M. (2010). The influence of age and sex on cutaneous silent periods. *Clin Neurophysiol*, 121, 272.
- Denny-Brown, D. (1967). The fundamental organization of motor behavior. Yahr, M.D., and Purpura, D.P., (eds.) *In: Neurophysiological Basis of Normal and Abnormal Motor Activities*. Hewlett, N.Y.: Raven Press; 415-442.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., Mazzone, P. ve ark. (2004). The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol*, 115(2), 255-266.
- Floeter, M.K., Gerloff, C., Kouri, J., Hallett, M. (1998). Cutaneous withdrawal reflexes of the upper extremity. *Muscle Nerve*, 21(5), 591-598.
- Floeter, M.K. (2003). Cutaneous silent periods, *Muscle Nerve*, 28, 391-401.
- Francia, A., Restante, R., Mistura, L., Fabri, P., Mamarella, A., Pennisi, E. ve ark. (1999). Cutaneous silent period (CSP) in peripheral neuropathies represents the temporary suppression of the intentional electromyographic activities. *J Peripher Nerv Syst*, 4(1), 86
- Fuhr, P., Zeffiro, T., Hallett, M. (1992). Cutaneous reflexes in Parkinson's disease. *Muscle Nerve*, 15, 733-739.
- Gandevia, S.C., Burke, D., McKeon, B.B. (1983). Convergence in the somatosensory pathway between cutaneous afferents from the index and middle fingers in man. *Exp Brain Res*, 50(2-3), 415-425.

- Gardner, E.P. (1988). Somatosensory cortical mechanisms of feature detection in tactile and kinesthetic discrimination. *Can J Physiol Pharmacol*, 66, 439-454.
- Gemignani, F., Brindani, F., Negrotti, A., Vitetta, F., Alfieri, S., Marbini, A. (2006). Restless legs syndrome and polyneuropathy. *Mov Disord*, 21(8), 1254-1257.
- Gentilucci, M., Toni, I., Daprati, E., Gangitano, M. (1997). Tactile input of the hand and the control of reaching to grasp movements. *Exp Brain Res*, 114(1), 130-137.
- Gilio, F., Bettolo, C.M., Conte, A., Iacovelli, E., Frasca, V., Serrao, M. ve ark. (2008). Influence of the corticospinal tract on the cutaneous silent period: a study in patients with pyramidal syndrome. *Neurosci Lett*, 433, 109-113.
- Goulding, M., Bourane, S., Garcia-Campmany, L., Dalet, A., Koch, S. (2014). Inhibition downunder: an update from the spinal cord. *Curr Opin Neurobiol*, 26, 161-166.
- Gracies, J.M., Nance, P., Elovic, E., McGuire, J., Simpson, D.M. (1997). Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part II: General and regional treatments. *Muscle Nerve Suppl*, 6, 92-120.
- Graybiel, A.M., Aosaki, T., Flaherty, A.W., Kimura, M. (1994). The basal ganglia and adaptive motor control. *Science*, 23,265(5180), 1826-1831.
- Guan, Y., Borzan, J., Meyer, R.A., Raja, S.N. (2006). Windup in dorsal horn neurons is modulated by endogenous spinal mu-opioid mechanisms. *J Neurosci*, 19, 26(16), 4298-4307.
- Guzulaitis, R., Hounsgaard, J., Alaburda, A. (2012). Inhibition of motoneurons during the cutaneous silent period in the spinal cord of the turtle. *Exp Brain Res*, 220, 23-28.
- Hallett, M., Khoshbin, S. (1980). A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain*, 103(2), 301-314.
- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 13, 406(6792), 147-150.
- Hallett, M. (2003). Surround inhibition. *Clin Neurophysiol*, 56, 153-159.
- Hallett, M. (2004). Dystonia: abnormal movements result from loss of inhibition. *Adv Neurol*, 94, 1-9.
- Hallett, M. (2006) Pathophysiology of dystonia. *J Neural Transm Suppl*, 70, 485-488.
- Han, J.K., Oh, K., Kim, B.J., Koh, S.B., Kim, J.Y., Park, K.W. ve ark. (2007). Cutaneous silent period in patients with restless leg syndrome. *Clin Neurophysiol*, 118, 1705-1710.

- Hartline, H.K. (1949). Inhibition of activity of visual receptors by illuminating nearby retinal areas in the LimuMs eye (abstract). *Fed. Proc*, 8, 69.
- Hebb, D.O. (Ed.) (1949). *The Organization of Behavior; A Neuropsychological Theory*. New York: Wiley; xix, 335.
- Hoover, J.E., Strick, P.L. (1993). Multiple output channels in the basal ganglia. *Science*, 5, 259(5096), 819-821.
- Hsiao, S.S., Lane, J.W., Fitzgerald, P. (2002). Representation of orientation in the somatosensory system. *Behav Brain Res*, 135, 93-103.
- Hsieh, C.L., Shima, F., Tobimatsu, S., Sun, S.J., Kato, M. (1995). The interaction of the somatosensory evoked potentials to simultaneous finger stimuli in the human central nervous system. A study using direct recordings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 96(2), 135-142.
- Huntley, G.W., Jones, E.G. (1991). Relationship of intrinsic connections to forelimb movement representations in monkey motor cortex: a correlative anatomic and physiological study. *J Neurophysiol*, 66(2), 390-413.
- Huttunen, J., Ahlfors, S., Hari, R. (1992). Interaction of afferent impulses in the human primary sensorimotor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 82(3), 176-181.
- Inghilleri, M., Berardelli, A., Cruccu, G., Manfredi, M., Priori, A., Rothwell, J.C. (1995). Inhibition of hand muscle motoneurons by peripheral nerve stimulation in the relaxed human subject. Antidromic versus orthodromic input. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 97, 636-638.
- Inghilleri, M., Cruccu, G., Argenta, M., Polidori, L., Manfredi, M. (1997). Silent period in upper limb muscles after noxious cutaneous stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 105, 109-115.
- Inghilleri, M., Conte, A., Frasca, V., Berardelli, A., Manfredi, M., Cruccu, G. (2002). Is the cutaneous silent period an opiate-sensitive nociceptive reflex? *Muscle Nerve*, 25(5), 695-659.
- Isak, B., Uluc, K., Salcini, C., Agan, K., Tanridag, T., Us, O. (2011). A neurophysiological approach to the complex organisation of the spine: F-wave duration and the cutaneous silent period in restless legs syndrome. *Clin Neurophysiol*, 122, 383-390.
- Johnson, K.O. (2001). The roles and functions of cutaneous mechanoreceptors. *Curr Opin Neurobiol*, 11, 455- 461.

- Jones, E.G., Powell, T.P.S. (1970). Connexions of the somatic sensory cortex of the rhesus monkey. III. Thalamic connexions. *Brain*, 93, 37-56.
- Kaneko, K., Kawai, S., Taguchi, T., Fuchigami, Y., Yonemura, H., Fujimoto, H. (1998). Cortical motor neuron excitability during cutaneous silent period. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 109, 364-368.
- Kassavetis, P., Sadnicka, A., Saifee, T.A., Belvisi, D., van den Bos, M., Pareés, I. ve ark. (2014). Motor 'surround inhibition' is not correlated with activity in surround muscles. *Eur J Neurosci*, 40(3), 2541-2547.
- Kato, G., Kosugi, M., Mizuno, M., Strassman, A. M. (2011). Separate inhibitory and excitatory components underlying receptive field organization in superficial medullary dorsal horn neurons. *J Neurosci*, 31(47), 17300-17305.
- Kranz, H., Adorjani, C., Baumgartner, G. (1973). The effect of nociceptive cutaneous stimuli on human motoneurons. *Brain*, 96, 571-90.
- Kim, J.Y., Han, S.J., Yoon, T.S. (2009). Minimal electrical stimulation intensity and duration to elicit maximal cutaneous silent period in hand. *Neurophysiol Clin*, 39, 291-294.
- Kimura, J. (2006). *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle. Principles and practice*. New York: Oxford University Press.
- Kobayashi, M., Pascual-Leone, A. (2003). Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*, 2(3), 145-56.
- Kofler, M., Fuhr, P., Leis, A.A., Glocker, F.X., Kronenberg, M.F., Wissel, J., ve ark. (2001). Modulation of upper extremity motor evoked potentials by cutaneous afferents in humans. *Clin Neurophysiol*, 112, 1053-1063.
- Kofler, M. (2003) Functional organization of exteroceptive inhibition following nociceptive electrical fingertip stimulation in humans. *Clinical Neurophysiology*, 114, 973-980.
- Kofler, M., Kronenberg, MF., Brenneis, C., Felber, A., Saltuari, L. (2003). Cutaneous silent periods in intramedullary spinal cord lesions. *J Neurol Sci*, 216, 67-79.
- Kofler, M. (2004). Influence of transcutaneous electrical nerve stimulation on cutaneous silent periods in humans. *Neuroscience Letters*, 360, 69-72.
- Kofler, M., Poustka, K. (2004). Interside comparison of cutaneous silent periods in thenar muscles of healthy male and female subjects. *Clin Neurophysiol*. 115(9), 2123-2127.

- Kofler, M., Poustka, K. (2005). Ipsi- and contralateral exteroceptive EMG modulation in uni- and bilaterally activated thenar muscles. *Clin Neurophysiol*, 116(2), 300-307.
- Kofler, M., Valls-Sole, J., Fuhr, P., Schindler, C., Zaccaria, B.R., Saltuari, L. (2008). Sensory modulation of voluntary and TMS-induced activation in hand muscles. *Exp Brain Res*, 188, 399-409.
- Kofler, M., Kumru, H., Stetkarova, I., Rüegg, S., Fuhr, P., Leis, A.A. (2009). Cutaneous silent periods are not affected by the antihistaminic drug cetirizine. *Clin Neurophysiol*, 120(5), 1016-1019.
- Kofler, M., Leis, A.A., Valls-Sole, J. (2019a). Cutaneous silent periods.- Part 1: Update on physiological mechanisms. *Clin Neurophysiol*, 130(4), 588-603.
- Kofler, M., Leis, A.A., Valls-Sole, J. (2019b). Cutaneous silent periods.- Part 1: Update on pathophysiology and clinical utility. *Clin Neurophysiol*, 130(4), 604-615.
- Koo, Y.S., Park, H.R., Joo, B.E., Choi, J.Y., Jung, K.Y., Park, K.W. ve ark. (2010). Utility of the cutaneous silent period in the evaluation of carpal tunnel syndrome. *Clin Neurophysiol*, 121, 1584-1588.
- Kujirai, T., Sato, M., Rothwell, J.C., Cohen, L.G. (1993). The effect of transcranial magnetic stimulation on median nerve somatosensory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 89(4), 227-234.
- Landgren, S., Phillips, C.G., Porter, R. (1962). Cortical fields of origin of the monosynaptic pyramidal pathways to some alpha motoneurons of the baboon's hand and forearm. *J Physiol*, 161, 112-125.
- Le Bars, D., Chitour, D. (1983). Do convergent neurones in the spinal dorsal horn discriminate nociceptive from non-nociceptive information? *Pain*, 17(1), 1-19.
- Le Bars, D. (2002). The wholebody receptive field of dorsal horn multireceptive neurones. *Brain Res Brain Res Rev*, 40(1-3), 29-44.
- Leis, A.A., Kofler, M., Ross, M.A. (1992). The silent period in pure sensory neuronopathy. *Muscle Nerve*, 15, 1345-1348.
- Leis, A.A. (1994). Conduction abnormalities detected by silent period testing. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 93, 444-449.
- Leis, A.A., Stetkarova, I., Beric, A., Stokic, D.S. (1995). Spinal motor neuron excitability during the cutaneous silent period. *Muscle Nerve*, 18, 1464-1470.

- Leis, A.A., Stetkarova, I., Beric, A., Stokic, D.S. (1996). The relative sensitivity of F wave and H reflex to changes in motoneuronal excitability. *Muscle Nerve*, 19, 1342-1344.
- Leis, A.A. (1998). Cutaneous Silent Period. *Muscle Nerve*, 21, 1243-1245.
- Leis A.A, Stokic, D.S., Fuhr, P. Kofler, M., Kronenberg, M.F., Wissel, J., ve ark. (2000). Nociceptive fingertip stimulation inhibits synergistic motoneuron pools in the human upper limb, *Neurology*, 55, 1305-1309.
- Leis, A.A., Kofler, M., Stetkarova, I., Stokic, D.S. (2011). The cutaneous silent period is preserved in cervical radiculopathy: significance for the diagnosis of cervical myelopathy. *Eur Spine J*, 20, 236-239.
- Li, J., Simone, D.A., Larson, A.A. (1999). Windup leads to characteristics of central sensitization. *Pain*, 79(1), 75-82.
- Liepert, J., Classen, J., Cohen, L.G., Hallett, M. (1998). Task-dependent changes of intracortical inhibition. *Exp Brain Res*, 118(3), 421- 426.
- Lo, Y.L., Tan, Y.E., Dan, Y.F., Leoh, T.H., Tan, S.B., Tan, C.T. ve ark. (2007). Cutaneous silent periods in the evaluation of cord compression in cervical spondylosis. *J Neurol*, 254, 14-19.
- Lopergolo, D., Isak, B., Gabriele, M., Onesti, E., Ceccanti, M., Capua, G. ve ark. (2015). Cutaneous silent period recordings in demyelinating and axonal polyneuropathies. *Clin Neurophysiol*, 126, 1780-1789.
- Melzack, R., Wall, P.D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 150, 971-979.
- Miles, G.B., Hartley, R., Todd, A.J., Brownstone, R.M. (2007). Spinal cholinergic interneurons regulate the excitability of motoneurons during locomotion. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 2448-2453.
- Miller, S., Reitsma, D.J., van der Meche', F.G. (1973). Functional organization of long ascending propriospinal pathways linking lumbo-sacral and cervical segments in the cat. *Brain Res*, 62, 169-188.
- Mink, J.W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol*, 50, 381-425.
- Mota, I.A., Fernandes, J.B., Cardoso, M.N., Sala-Blanch X, Kofler, M., Valls-Sole, J. (2015). Temporal profile of the effects of regional anesthesia on the cutaneous reflexes of foot muscles. *Exp Brain Res*, 233, 2587-2596.

- Mulder, D.W., Bushek, W., Spring, E., Karnes, J., Dyck, P.J. (1983). Motor neuron disease (ALS): evaluation of detection thresholds of cutaneous sensation. *Neurology*, 33, 1625-1627.
- Ni, Y., Nawabi, H., Liu, X., Yang, L., Miyamichi, K., Tedeschi, A. ve ark. (2014). Characterization of long descending premotor propriospinal neurons in the spinal cord. *J Neurosci*, 34(28), 9404-9417.
- Okajima, Y., Chino, N., Saitoh, E., Kimura, A. (1991). Interactions of somatosensory evoked potentials: simultaneous stimulation of two nerves. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 80(1), 26-31.
- Osio, M., Zampini, L., Muscia, F., Valsecchi, L., Comi, C., Cargnel, A. ve ark. (2004). Cutaneous silent period in human immunodeficiency virus-related peripheral neuropathy. *J Peripher Nerv Syst*, 9, 224-231.
- Öz, O., Erdogan, C., Yucel, M., Akgun, H., Kutukcu, Y., Gokcil, Z., Odabaşı, Z. (2012). Effect of pramipexole on cutaneous-silent-period parameters in patients with restless legs syndrome. *Clin Neurophysiol*, 123, 154-159.
- Parent, A., De Bellefeuille, L. (1982). Organization of efferent projections from the internal segment of globus pallidus in primate as revealed by fluorescence retrograde labeling method. *Brain Res*, 245(2), 201-213.
- Priori, A., Berardelli, A., Inghilleri, M., Pedace, F., Giovannelli, M., Manfredi, M. (1998). Electrical stimulation over muscle tendons in humans: evidence favoring presynaptic inhibition of Ia fibers due to activation of group III tendon afferents. *Brain*, 121, 373-380.
- Pirio Richardson, S., Bliem, B., Voller, B., Dang, N., Hallett, M. (2009). Long-latency afferent inhibition during phasic finger movement in focal hand dystonia. *Exp Brain Res*, 193(2), 173-179.
- Polydefkis, M., Allen, R.P., Hauer, P., Earley, C.J., Griffin, J.W., McArthur, J.C. (2000). Subclinical sensory neuropathy in late-onset restless legs syndrome. *Neurology*, 55(8), 1115-1121.
- Poston, B., Kukke, S.N., Paine, R.W., Francis, S., Hallett, M. (2012). Cortical silent period duration and its implications for surround inhibition of a hand muscle. *Eur J Neurosci*, 36(7), 2964-2971.
- Pubols, L.M., LeRoy, R.F. (1977). Orientation detectors in the primary somatosensory neocortex of the raccoon. *Brain Res*, 129, 61-74.

- Pullman, S.L., Ford, B., Elibol, B., Uncini, A., Su, P.C., Fahn, S. (1996). Cutaneous electromyographic silent period findings in brachial dystonia. *Neurology*, 46(2), 503-508.
- Rabin, E., Gordon, A.M. (2004). Tactile feedback contributes to consistency of finger movements during typing. *Exp Brain Res*, 155(3), 362-369.
- Richardson, S.P., Bliem, B., Lomarev, M., Shamim, E.A., Dang, N., Hallett, M. (2008). Changes in short afferent inhibition during phasic movement in focal dystonia. *Muscle Nerve*, 37(3), 358-363.
- Rodi, Z., Springer, C. (2011). Influence of muscle contraction and intensity of stimulation on the cutaneous silent period. *Muscle Nerve*, 43(3), 324-328.
- Romaniello, A., Truini, A., Galeotti, F., De Lena, C., Willer, J.C., Cruccu, G. (2004). Cutaneous silent period in hand muscle is evoked by laser stimulation of the palm, but not the hand dorsum. *Muscle Nerve*, 29, 870-872.
- Roser, F., Ebner, F.H., Liebsch, M., Dietz, K., Tatagiba, M. (2008). A new concept in the electrophysiological evaluation of syringomyelia. *J Neurosurg Spine*, 8, 517-523.
- Rossi, P., Pierelli, F., Parisi, L., Perrotta, A., Bartolo, M., Amabile, G. ve ark. (2003). Effect of painful heterotopic stimulation on the cutaneous silent period in the upper limbs, *Clin. Neurophysiol*, 114 (1), 1-6.
- Schieber, M.H. (1991). Individuated finger movements of rhesus monkeys: a means of quantifying the independence of the digits. *J Neurophysiol*, 65(6), 1381-1391.
- Schieber, M.H., Hibbard, L.S. (1993). How somatotopic is the motor cortex hand area? *Science*, 23, 261(5120), 489-492.
- Schieber MH, Poliakov AV. (1998). Partial inactivation of the primary motor cortex hand area: effects on individuated finger movements. *J Neurosci*, 18(21), 9038-9954.
- Schwartz, T., Bonhoeffer, T. (2001). "In vivo optical mapping of epileptic foci and surround inhibition in ferret cerebral cortex,". *Nat Med*, 7(9), 1063-1067.
- Serrao, M., Parisi, L., Pierelli, F., Rossi, P. (2001). Cutaneous afferents mediating the cutaneous silent period in the upper limbs: evidences for a role of low-threshold sensory fibres. *Clin Neurophysiol*, 112, 2007-2014.
- Serrao, M., Parisi, L., Valente, G., Martini, A., Fattapposta, F., Pierelli, F. ve ark. (2002). L-Dopa decreases cutaneous nociceptive inhibition of motor activity in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 105, 196-201.

- Shahani, B.T., Young, R.R. (1973). Studies of the normal human silent period. İçinde Desmedt J.E., (ed). *New developments in electromyography and clinical neurophysiology*. Basel: Karger; pp: 589-602.
- Shefner, J.M., Logigian, E.L. (1993). Relationship between stimulus strength and the cutaneous silent period. *Muscle Nerve*, 16, 278-282.
- Sherrington, C.S., Laslett, E.E. (1902). Note upon descending intrinsic spinal tracts in the mammalian cord. *Proc R Soc Lond*, 71, 115-121.
- Sherrington, C.S., Laslett, E.E. (1903). Observations on some spinal reflexes and the interconnection of spinal segments. *J Physiol*, 29, 58-96.
- Shin, H.W., Kang, S.Y., Sohn, Y.H. (2007). Disturbed surround inhibition in preclinical parkinsonism. *Clin Neurophysiol*, 118, 2176-2179.
- Shin, H.W., Sohn, Y.H., Hallett, M. (2009). Hemispheric asymmetry of surround inhibition in the human motor system. *Clin. Neurophysiol*, 120, 816-819.
- Skinner, R.D., Adams, R.J., Rummel, R.S. (1980). Responses of long descending propriospinal neurons to natural and electrical types of stimuli in cat. *Brain Res*, 196, 387-403.
- Sohn, Y.H., Hallett, M. (2004a). Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann. Neurol*, 56, 595-599.
- Sohn, Y.H., Hallett, M. (2004b). Surround inhibition in human motor system. *Exp Brain Res*, 158, 397- 404.
- Sripati, A.P., Yoshioka, T., Denchev, P., Hsiao, S.S., Johnson, K.O. (2006). Spatiotemporal receptive fields of peripheral afferents and cortical area 3b and 1 neurons in the primate somatosensory system. *J Neurosci*, 26(7), 2101-2114.
- Stetkarova, I., Kofler, M., Leis, A.A. (2001). Cutaneous and mixed nerve silent periods in syringomyelia. *Clin Neurophysiol*, 112, 78-85.
- Stetkarova, I., Kofler, M. (2009). Cutaneous silent periods in the assessment of mild cervical spondylotic myelopathy. *Spine*, 34, 34-42.
- Stetkarova, I., Kofler, M. (2013). Differential effect of baclofen on cortical and spinal inhibitory circuits. *Clin Neurophysiol*, 124(2), 339-345.
- Stetkarova, I., Kofler, M., Majerova, V. (2015). Cutaneous silent periods in multiple system atrophy. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 159(2), 327-332.

- Stinear, C.M., Byblow, W.D. (2004). Modulation of corticospinal excitability and intracortical inhibition during motor imagery is task-dependent, *Exp Brain Res*, 157, 351-358.
- Svilpauskaite, J., Truffert, A., Vaiciene, N., Magistris, M.R. (2006). Electrophysiology of small peripheral nerve fibers in man. A study using the cutaneous silent period. *Medicina (Kaunas)*, 42(4),300-313.
- Tamburin S, Fiaschi A, Andreoli A, Marani S, Zanette G. (2005). Sensorimotor integration to cutaneous afferents in humans: the effect of the size of the receptive field. *Exp Brain Res*, 167(3), 362-369.
- Thaler, C., Kiechl, S., Kofler, M., Willeit, J., Wissel, J., Poewe, W. (1998). Stiff leg syndrome – a focal form of stiff man syndrome? *Mov Disord*,13,308.
- Tinazzi M, Priori A, Bertolasi L, Frasson E, Mauguière F, Fiaschi A. (2000) Abnormal central integration of a dual somatosensory input in dystonia. Evidence for sensory overflow. *Brain*, 123(1), 42-50.
- Turrigiano, G. (2011). Too many cooks? Intrinsic and synaptic homeostatic mechanisms in cortical circuit refinement. *Annu Rev Neurosci*, 34, 89-103.
- Uncini, A., Kujirai, T., Gluck, B., Pullman, S. (1991). Silent period induced by cutaneous stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 81, 344-352.
- Wang, Z., Li, L., Goulding, M., Frank, E. (2008). Early postnatal development of reciprocal Ia inhibition in the murine spinal cord. *J Neurophysiol*, 100, 185-196.
- Warren, S., Hamalainen, H.A., Gardner, E.P. (1986). Objective classification of motion and direction-sensitive neurons in primary somatosensory cortex of awake monkeys. *J Neurophysiol*, 56, 598-622.
- Willis, W.D. (Ed.), Coggeshall, R.E. (Ed.) (2004). *Sensory mechanisms of the spinal cord: primary afferent neurons and the spinal dorsal horn*, Vol. 1. (3.ed.) New York: Kluwer Academic/ Plenum Publishers.
- Vasko, P., Bocek, V., Mencl, L., Haninec, P., Stetkarova, I. (2017). Preserved cutaneous silent period in cervical root avulsion. *J Spinal Cord Med*, 40(2), 175-180.
- Yaman, M., Uludüz, D., Solak, O., Pay, G., Kiziltan, M.E. (2007). The cutaneous silent period in carpal tunnel syndrome. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 47, 215-220.
- Yoon, T.S., Han, S.J., Lee, J.E., Park, D.S., Jun, A.Y. (2011). Changes in the cutaneous silent period by paired stimulation. *Neurophysiol Clin*, 41, 67–72.

Zatsiorsky, V.M., Li, Z.M., Latash, M.L. (2000). Enslaving effects in multi-finger force production. *Exp Brain Res*, 131(2), 187-195.

Ziemann, U., Rothwell, J.C., Ridding, M.C. (1996). Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol*, 496(3), 873-881.



ETİK KURUL KARARI



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
DAHİLİ TIP BİLİMLERİ
BÖLÜM BAŞKANLIĞI



Sayı : 19451483/ 2942
Konu:

T.C.
İ.Ü.CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
DEKANLIĞI
Sayı:.....13596
Geldiği Tarih:.....26 Nisan 2013

İstanbul//
26/04/2013

A-10

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığının 26.04.2013 tarih ve 963 sayılı yazısı hk.

Nöroloji Anabilim Dalı Başkanlığının 26.04.2013 tarih ve 963 sayılı yazısı bölüm başkanlığımızca uygun görülmüştür.

Gereğini saygılarımla arz ederim.

Prof.Dr.Tanju BEĞER
Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkan
Vekili

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: A-10	Tarih:04 Haziran 2013
	Prof.Dr. Meral ERDEMİR KIZILTAN'ın danışmanlığında Uzm. Dr. Şenay AYDIN'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ÇALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof. Dr. Fatih ALTINDAŞ	

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. Fatih ALTINDAŞ (başkan)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Öner SÜZER (başkan yardımcısı)	Tıbbi Farmakoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR (raportör)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Rıza ALTIPARMAK	İç Hastalıkları	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mahmut Reha BAYAR	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Sebattin SAIP	Nöroloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Fahri ERDOĞAN	Ortopedi ve Travmatoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Faik ÖZÇELİK	Genel Cerrahi	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Nuran Şenel BEŞE	Radyasyon Onkolojisi	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Suphi VEHİD	Halk Sağlığı	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Ertan YURDAKOŞ	Fizyoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Hatun Hanzade DOĞAN	Deontoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Muhlis Cem AR	İç Hastalıkları	İst. Eğitim ve Araştırma Hast.	E	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat Ayfer DIKMEN	Ticaret ve Sağlık Hukuku	Serbest Hukuk Bürosu	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Zümrüt GAMLI	Emekli Öğretmen	Sivil Üye	K	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ÇEVRESEL İNHİBİSYON FENOMENİNİN KUTANÖZ SESSİZ PERİYOD YÖNTEMİYLE TEST EDİLMESİ

ORIJINALLIK RAPORU

% 2	% 1	% 1	% 1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
2	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<% 1
3	studylibtr.com İnternet Kaynağı	<% 1
4	www.ftrdergisi.com İnternet Kaynağı	<% 1
5	Heidi Haavik Taylor, B. A. Murphy. "Altered cortical integration of dual somatosensory input following the cessation of a 20 min period of repetitive muscle activity", Experimental Brain Research, 2006 Yayın	<% 1
6	Spinal Cord Monitoring and Electrodiagnosis, 1991. Yayın	<% 1

Giorgia D'Innocenzo, Claudia C. Gonzalez,

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Şenay	Soyadı	Aydın
Doğ.Yeri	İstanbul	Doğ.Tar.	1977
Email	aydin.senay@hotmail.com	Uyruğu	T.C.

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	-	
Yük.Lis.	-	
Lisans	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi	2000
Lise	Nişantaşı Kız Lisesi	1993

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Uzman Doktor	S.B.Ü. Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi EAH. Nöroloji	2010-
2.	Uzman Doktor	Acıbadem Maslak Hastanesi	2008-2009
3.	Uzman Doktor	Ağrı Duğubayazıt Devlet Hastanesi	2007-2008
4.	Asistan Doktor	Şişli Etfal EAH. Nöroloji Kliniği	2002-2007

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜD S Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi	78,5	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer)Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft office	İyi
SPSS	İyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Uluslararası Yayın ve etkinlikleri:

1. Pazarcı KN, Örken DN, Çelik MG, Çelebi LG, **Aydın Ş** Post-injection Sciatic Neuropathy: Clinical and Electrophysiological Findings. Archives of Neuropsychiatry 2010; 47: 207-12.
2. Sinem Nedime Sökücü, Levent Karasulu, Levent Dalar, Cengiz Özdemir, Ekrem Cengiz Seyhan, **Senay Aydın**, Sedat Altin. Effect of Hypoxia on Glucose Metabolism in Nondiabetic Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome; Arch Bronconeumol. 2013;49(8):321–32.
3. Sinem Nedime Sökücü, Cengiz Özdemir, Levent Dalar, Levent Karasulu, **Senay Aydın**, Sedat Altin. Is Mean Platelet Volume Really a Severity Marker for Obstructive Sleep Apnea Syndrome without Comorbidities? Pul Med 2014;2014:754839. doi: 10.1155/2014/754839.
4. Sinem Nedime Sökücü, Cengiz Özdemir, Levent Dalar, Levent Karasulu, **Senay Aydın**, Sedat Altin. Complete blood count alterations after six months of continuous positive airway pressure treatment in patients with severe obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 2014 Aug 15;10(8):873-8.
5. M Sunbul, EA Sunbul, B Kanar, O Yanartas, **S Aydın**, A Bacak, H Gulec, I Sari. The association of neutrophil to lymphocyte ratio with presence and severity of obstructive sleep apnea Bratisl Lek Listy 2015; 116 (11); 654 – 658.
6. Çikrikcioglu MA, Sekin Yahya, Halaç G, Kilic E, Kesgin S, **Aydın S**, Ozaras N, Akan O, Çelik K, Hamdard J, Zorlu M, Karatoprak C, Cakirca M, Kiskac M. Reduced Bone Resorption and Increased Bone Mineral Density in Women with Restless Legs Syndrome. Neurology 2016 Mar 29;86(13):1235-41.
7. Gürer R, **Aydın Ş**, Gökçe D, Ayaz T, Işık N. The role of ceruloplasmin in the neurodegeneration in Parkinson's disease Turkish Journal Of Neurology 2016;22:1 19-25. DOI:10.4274/tnd.58751
8. G Halac, E Kilic, MA Cikrikcioglu, K Celik, A Toprak-Erek, S Keskin, İ Gultepe, RS Celik, N Ozaras, A Yıldız, **S Aydın**, O Akan, C Karatoprak, Y Sekin, T Asil. Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels in patients with restless legs syndrome Bratisl Lek Listy 2016; 117(6):316-320.
9. T Mandal, **S Aydın**, Kanmaz D, Karasulu AL, Aras G, Tuncay E. To What Extent and Why Are COPD and Willis-Ekbom Disease Associated? Sleep and Breath 2016 Sep;20(3):1021-7.
10. Nevin Kuloğlu Pazarcı, Nihan Parasız Yükselen, **Şenay Aydın**, Zeynep Unlusoy Acar, Dilek Necioğlu Örken Validation and Reliability Study of Turkish Version of Stigma Scale of Epilepsy.. Noro Psikiyatrs Ars. 2017 Dec;54(4):295-300.
11. Esra Ertan Yazar, **Şenay Aydın**, Gülşah Günlüoğlu, Sadettin Kamat, Adil Can Gürgen, Pınar Yıldız Clinical effects of cognitive impairment in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chronic Respiratory Disease. 2018 Aug;15(3):306-314.
12. **Şenay Aydın**, Cengiz Özdemir, Sinem Nedime Sökücü, Murat Giriş, Uğur Akcan, Cem İsmail Küçükali, Erdem Tüzün Reduced peripheral blood mononuclear cell ROCK1 and ROCK2 levels in obstructive sleep apnea syndrome. İn Vivo 2018 Mar-Apr;32(2):319-325.
13. **Aydın Ş**, Kofler M, Bakuy Y, Gündüz A, Kızıltan ME. Effects of vibration on cutaneous silent period. Exp Brain Res. 2019 Apr;237(4):911-918.

14. **Aydın Ş**, Pazarcı N, Akan O, Büyükkale S, Bakan ND, Sayar A. A Case Report of A Drop Foot Developed After Common Femoral Artery Cannulation for Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Noro Psikiyatr Ars.* 2019 Mar;56(1):75-78.
15. Sinem Nedime Sökücü, **Şenay Aydın**, Erdal İn, Levent Dalar Association between titration method and outcomes of first night satisfaction and CPAP compliance. *Arch Neuropsychiatry* 2019;56:123–126. doi: 10.5152/npa.2017.19467
16. **Şenay Aydın**. Huzursuz Bacaklar Sendromu ve Bilissel Fonksiyonlar. *J Turk Sleep Med* 2019; 6: 22-28. DOI: 10.4274/jtsm.galenos.2019.92485.
17. **Şenay Aydın**, Cengiz Özdemir, Sinem Nedime Sökücü. Huzursuz bacaklar sendromu ve kardiyovasküler risk faktörleri ilişkisi. *J Turk Sleep Med.* 2019; 6: 22-28. DOI: 10.4274/jtsm.galenos.2019.25733.
18. Özdemir C, Sökücü SN, **Aydın Ş**, Önür ST, Kara K Response of Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio to CPAP treatment in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Arch Neuropsychiatr. doi: 10.29399/npa.23011
19. Özdemir C, Sökücü SN, **Aydın Ş**, Önür ST, Kara K Response of Neutrophil to Lymphocyte Ratio, Platelet to Lymphocyte Ratio to CPAP treatment in Obstructive Sleep Apnea Syndrome *Noro Psikiyatr Ars.* doi: 10.29399/npa.23011
20. Gurer R., **Aydın Ş.**, Ozkara Ç. Outcomes of low-dose valproic acid treatment in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2019 Jun 22;70: 43-48 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.06.021>

Ulusal Yayın ve etkinlikleri:

1. Kenangil G, Örken DN, Ur E, **Aydın Ş**, Forta H. Parkinson Hastalarında Depresyon, Yorgunluk ve Apati Gibi Motor Olmayan Semptomlar. *Türkiye Klinikleri J Neur* 2009;4(3):101-5.
2. Kürtüncü M, **Aydın Ş**. Geçici Bilinç Kaybı: Ayırıcı Tanı ve Klinik Yaklaşım *Klinik Gelişim Dergisi* 2010; 1, 28-34.
3. **Aydın Ş**, Satılmış Borucu ZI, Pazarcı N, Örken DN, Forta H Posterior Serebral Arter Enfarktlarında İnme Mekanizmaları, Klinik Özellikler ve Risk Faktörleri *Turkish Journal Of Neurology* 2015;21(2): 49-54 doi: 10.4274/tnd.45477.
4. Borucu IS, **Aydın Ş**, Pazarcı NP, Gökyiğit M. Altuntaş Y. Diyabetes mellitusta iyi glisemik kontrol ile nöropati gelişimi önlenbilir mi? *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni* 2015;49(4):243-7 Issue:4.000 doi: 10.5350/SEMB.20151119115534.
5. **Aydın Ş**, Sohtaoglu M. Akciğer Kanseri Eşlik Eden Nörolojik Sorunlar. *Toraks Cerrahisi Bülteni* 2015 DOI: 10.5152/tcb.2015.076.
6. Dilvin Gökçe, **Şenay Aydın**, İlknur Cantürk Aydın, Reyhan Gürer, Nihal Işık Multipl Sklerozda Femur Başı Avasküler Nekrozu. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni.* 2017; 51(1): 82-7 doi:10.5350/SEMB.20161029023529
7. **Aydın Ş**. Özdemir C. Obstruktif uyku apne sendromu tanı ve tedavisinde güncel güçlükler. “Uyku ve Uyku Bozukluklarında Güncel Gelişmeler Özel Sayısı” *Türkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics* 2018;11(2):161-7.
8. **Şenay Aydın**, Cengiz Özdemir. The Relationship Between Restless Legs Syndrome and Anxiety, Depression, and Quality of Life. *South. Clin. Ist. Euras.* 2019; 30(2):124-129. DOI:10.14744/scie.2019.93511.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan bildiriler

1. Sinem Nedime Sökücü, Cengiz Özdemir, Levent Dalar, **Şenay Aydın**, Levent Karasulu CPAP Titrasyon Yöntemi ya da Titrasyon Gecesi Memnuniyeti Uzun Dönem Cihaz Uyumunu Etkiler mi? 15. Ulusal Uyku Tıbbı Kongresi & 3. Ulusal Uyku Tıbbı Teknisyenliği Kongresi 1-5 Kasım 2014, Dalaman
2. Esra Ertan Yazar, **Şenay Aydın**, Gülşah Günlüoğlu, Pınar Yıldız, Sadettin Kamat, Veysel Yılmaz “Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kognitif disfonksiyon ve ilişkili faktörler.” 18. Ulusal Türk Toraks Derneği Kongresi 1-5 Nisan 2015
3. **Şenay Aydın**. “Yatan Hastalarda Ani Gelişen Nörolojik Değişiklikler” Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD) 38. Ulusal Kongresi- TÜSAD Göğüs Hastalıkları Hemşireliği Kampı
4. **Şenay Aydın** “Nörolojik Hastalıklarda Solunum Problemleri ve Yönetimi” Akademik Solunum Derneği “3. Solunum Okulu 28 Nisan-01 Mayıs 2017
5. **Şenay Aydın** “Uyku Bozuklukları Sınıflandırılması” Akademik Solunum Derneği “4. Solunum Okulu 28 Nisan-01 Mayıs 2018
6. **Şenay Aydın**, Cengiz Özdemir “3. Basamak Göğüs Hastalıkları Hastanesinde Yatan Hastalarda Nöroloji Konsültasyon Sonuçları" UASK 2018 – Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi 14-18 Mart 2018
7. **Şenay Aydın** "Akciğer Kanseri tedavisinde kemoterapiye bağlı polinöropati olgularında elektrofizyolojik ve klinik bulgular" Türk Toraks Derneği 21. Yıllık Kongresi 11- 15 Nisan 2018
8. Suna Aşkın Turan, **Şenay Aydın**. Karpal tünel sendromu tedavisinin uyku hijyeni üzerindeki etkisi” 15.Ulusal Ağrı Kongresi 15-18 Kasım 2018
9. **Şenay Aydın** "Huzursuz Bacaklar Sendromu ve Bilişsel Fonksiyonlar" TÜSAD 40. Ulusal Kongresi- Solunum 2018 /Antalya
10. Didem Görgün Hattatoğlu, **Şenay Aydın**, Cihan Aydın, Birsen Pınar Yıldız “Vardiyalı Çalışan Sağlık Personelinde Uyku Hijyeni Ve Uyku Bozukluğunun Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi” 54. Ulusal Nöroloji Kongresi 30 Kasım-6 Aralık2018
11. **Şenay Aydın**, Cengiz Özdemir. “Huzursuz Bacaklar Sendromu ve kardiyovasküler Morbiditeler” 19. Ulusal Uyku Tıbbı Kongresi ve 6. Ulusal Uyku Tıbbı Tekniker ve Teknisyenliği Kongresi 26-30 Eylül 2018/İstanbul
12. **Şenay Aydın**, Suna Aşkın Turan “Deliryum ve Akciğer Hastalıkları” 54. Ulusal Nöroloji Kongresi 30 Kasım-6 Aralık2018
13. Suna Aşkın Turan, **Şenay Aydın** “Kemoterapi Alan Akciğer Kanseri Hastalarında Nöropatik Ağrı ile Depresyon, Anksiyete ve yaşam kalitesi ilişkisi.” UASK 2019 – Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi 14-17 Mart 2019

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan bildiriler

1. G. Halaç, **Ş. Aydın**, D. Meral Sezer Headache Induced By Intracranial Hypotension The 7th World Congress On Controversies In Neurology (Cony) Istanbul, Turkey April 11-14 2013 İstanbul, Turkey
2. **Aydın Ş**, Kızıltan M, Pazarcı N, Gürer R, Bakuy Y. Surround Inhibition Phenomenon Tested by The Method of Cutaneous Silent Period 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN) March 20- 23, 2014, Berlin
3. Pazarcı N, Kızıltan M, Yeni Naz, **Aydın Ş**. Auditory Startle Response in Patients with Epilepsy. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN), March 20-23, 2014, Berlin

4. **Aydın Ş**, Bakuy Y, Kızıltan M. Effect of short term vibration on cutaneous silent periyod 1. Congress of the European Academy of Neurology (EAN) Berlin, Germany, 20 – 23 June 2015 29 JUN 2015 | DOI: 10.1111/ene.12807
5. **Ş. Aydın**, Y. Bakuy, M. Kızıltan Effects of Short-Term Vibration on Mixed Nerve Silent Period 15th European Congress on Clinical Neurophysiology (ECCN), 30 September to 3 October 2015. Brno, Czech.
6. **Senay Aydın**, Cengiz Özdemir, Seda Tural, Sinem Nedime Sökücü, Erdoğan Çetinkaya Increased prevalence of restless legs syndrome in sarcoidosis- preliminary results? 7th World Congress of the World Sleep Federation, 31 October- 3 November 2015.
7. Seda Tural Onur, Imran Onur, Sinem Sokucu, **Senay Aydın**, Ekrem Karaayvaz · Samim Emet, Erdogan Cetinkaya. Tp-E Interval in Sarcoidosis. *Chest*. 2015;148(4_MeetingAbstracts):399A. doi:10.1378/chest.2276210
8. Özdemir C, Sökücü SN, **Aydın Ş**, Önür ST, Kara K. Effect of CPAP therapy on neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in patients with obstructive sleep apnea September 2017 DOI 10.1183/1393003.congress-2017.PA2275 Conference: ERS International Congress 2017 abstracts
9. **Şenay Aydın** “Pulmonary Disease and Seizure” International Scientific Researches Congress; 09 – 13 May 2018 / Mardin-Turkey

