

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İDİYOPATİK REM UYKUSU DAVRANIŞ BOZUKLUĞU VE ATONİSİZ REM
TANISI ALAN HASTALARDA BEYİNSAPI YOLAKLARINDAKİ FONKSİYONEL
BÜTÜNLÜK VE EKŞİTABİLİTENİN NÖROFİZYOLOJİK OLARAK
İNCELENMESİ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

DR. DEMET AYGÜN

DANIŞMAN
PROF. DR. DERYA KARADENİZ
PROF. DR. MERAL E. KIZILTAN
YARDIMCI DANIŞMAN
DOÇ. DR. GÜLÇİN BENBİR ŞENEL

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI
ELEKTRONÖROFİZYOLOJİ PROGRAMI

İSTANBUL-2019

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

**İDİYOPATİK REM UYKUSU DAVRANIŞ BOZUKLUĞU VE ATONİZ REM
TANISI ALAN HASTALARDA BEYİNSAPI YOLAKLARINDAKİ FONKSİYONEL
BÜTÜNLÜK VE EKSİTABİLİTENİN NÖROFİZYOLOJİK OLARAK
İNCELENMESİ**

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

DR. DEMET AYGÜN

DANIŞMAN

PROF. DR. DERYA KARADENİZ

PROF. DR. MERAL E. KIZILTAN

YARDIMCI DANIŞMAN

DOÇ. DR. GÜLÇİN BENBİR ŞENEL

**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 Demet AYGÜN tarafından Prof. Dr. Derya KARADENİZ'in danışmanlığında hazırlanan "İdiyopatik Rem Uykusu Davranış Bozukluğu ve Atonisiz Rem Tanısı Alan Hastalarda Beyinsapı Yolaklarındaki Fonksiyonel Bütünlük ve Eksitabilitenin Nörofizyolojik Olarak İncelenmesi" başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 09/07/2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında başarılı bulunmuş ve Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri-Danışman

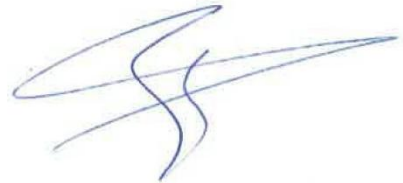
Prof. Dr. Derya KARADENİZ
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa,
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Nöroloji Anabilim Dalı

**Jüri**

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

**Jüri**

Prof. Dr. Betül BAYKAL BAYKAN
İstanbul Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
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.

İMZA**DEMET AYGÜN**

İTHAF

Tüm eğitimim boyunca her zaman yanımda olan değerli aileme ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştiği süre boyunca değerli bilgilerini benimle paylaşan ve akademik anlamda destek veren, yanında çalışmaktan onur duyduğum, saygıdeğer bilim insanı, danışman hocalarım Sayın Prof. Dr. Derya Karadeniz'e, Sayın Prof. Dr. Meral E. Kızıltan'a ve Sayın Doç. Dr. Gülçin Benbir Şenel'e, Elektronörofizyoloji Yüksek Lisans programındaki tüm değerli öğretim üyelerine, çalışmanın gerçekleştiği aşamalarda yardımlarını bizden esirgemeyen sevgili, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim dalı, Uyku ve EMG laboratuvarı çalışanlarına, karşılaştığım her zorlukta beni yönlendiren ve yanımda olan sevgili arkadaşlarıma, beni ben yapan, bugüne gelmemde büyük katkı ve emekleri olan, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

YÜKSEK LİSANS TEZİ ONAYI.....	iv
BEYAN.....	v
İTHAF.....	vi
TEŞEKKÜR.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
SEMBOLLER/ KISALTMALAR LİSTESİ	xii
ÖZET	xiv
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. REM Uykusu Davranış Bozukluğu Klinik Özellikler Epidemiyoloji.	2
2.2. Uyku Fizyolojisi.....	3
2.3. RDB Patofizyoloji.....	7
2.4. Tedavi.....	9
2.5. Kullanılan Yöntemler ile İlgili Genel Bilgiler	9
2.5.1. Atonisiz REM Uykusu ve RDB Tanı.....	9
2.5.2. Polisomnografi Çalışması	10
2.5.3. Beyin Sapı Refleksleri.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1.1. Deneklerin Seçimi.....	19
3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri	19
3.2. Çalışmada Kullanılacak Yöntemler	19
3.2.1. Polisomnografi Çalışması Yöntemi	19

3.2.2. İşitsel İrkilme Refleksi (İİR) Yöntemi	20
3.2.3. Göz kırpma refleksi yöntemi.....	20
3.2.4. Prepulse İnhibisyon (PPI) Yöntemi	21
3.2.5. GKR-Toparlanma Eğrisi (GKR-TE) Yöntemi.....	21
3.3. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	23
4.1. Demografik Özellikler	23
4.2. Elektrofizyolojik Ölçümler	23
4.2.1. Polisomnografi analizleri	24
4.2.2. İİR Olasılıklarının Analizleri	24
4.2.3. GKR analizleri	25
4.2.4. PPI analizleri	26
4.2.5. GKR R2 yanıt Toparlanma eğrisi(TE) analizi	28
5. TARTIŞMA	31
KAYNAKLAR	40
FORMLAR	47
ETİK KURUL KARARI	53
TEZLERİN ÇOĞALTILMASI VE YAYIMI İÇİN İZİN BELGESİ	54
İNTİHAL ORANI.....	56
ÖZGEÇMİŞ	57

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1 Deneklerin demografik özellikleri.....	23
Tablo 4.2 Atonisiz REM ve RDB hasta gruplarında polisomnografik özellikler	24
Tablo 4.3 İİR parametrelerinin analizleri	25
Tablo 4.4 GKR parametrelerinin analizleri	26
Tablo 4.5 GKR Prepulse modülasyonu analizleri	27
Tablo 4.6 GKR –R2 Toparlanma Eğrisi (TE) analizleri.....	28



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 İşitsel İrkilme Refleksinin Döngüsü	12
Şekil 4.1 50 ms ve 100 msde R2 alan ve R2k alan % değişimleri.....	28
Şekil 4.2 Şartlayıcı /test inhibisyon ortalamaları	30
Şekil 4.3 R2k alan yüzde ortalamaları	30



SEMBOLLER/ KISALTMALAR LİSTESİ

μv	Amplitüd
ARAS	Asendan Retiküler Aktiveedici Sistem
BNST	Best Nucleus of Stria Terminalis
EKG	Elektrokardiyografi
EMG	Elektromiyografi
EOG	Elektrookulografi
GABA	Gammaamminobutirik Asid
GKR	Göz Kırpma Refleksi
Gn.	Ganglion
IPH	İdiyopatik Parkinson Hastalığı
İİR	İşitsel İrkilme Refleksi
LCD	Lewy Cisimcikli Demans
LDTN	Lateral Dorsal Tegmental Nucleus
Ms	Milisanıye
MSA	Multi Sistem Atrofi
MSX MV	Alan
NMDA	Glutamaterjik N-metil –D-aspartik Asit
NMDA	N-Metil-D-Aspartik Asit
NRMC	Nukleus Retikularis Magno Cellularis
O. oc	Orbicularis oculi
Peri-LC	Peri-Lokus Ceruleus
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
PGO	Ponto-Genikulo-Oksipital

PPI	Prepulse İnhibisyon
PPM	Prepulse Modülasyon
PPN	Pedinkülo Pontin Nukleus
PSP	Progresif Supranükleer Felç
R1	Response 1
R2	Response 2
RAS	Retiküler Aktiviedici Sistem
RDB	REM Davranış Bozukluğu
REM	Rapid-Eye Movement, Hızlı Göz Hareketleri
SC	Superior Colliculus
SCN	Suprachiasmatic Nucleus
SNr	Substansiya Nigra
SON	Supra Orbital Sinir
SPECT	Single Photon Emission Computerized Tomography
SS	Standart Sapma
TE	Toparlanma Eğrisi
VMP	Ventral Mesopontin
VTA	Ventral Tegmental Alan

ÖZET

Aygün, D. İdiyopatik REM uykusu davranış bozukluğu ve atonisiz REM tanısı alan hastalarda beyinsapı yolaklarındaki fonksiyonel bütünlük ve eksitabilitenin nörofizyolojik olarak incelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, Elektronörofizyoloji (Yüksek Lisans) Tezi. İstanbul. 2019.

Son yıllarda motor hareketlerin oluşmasıyla ilişkili olduğu öne sürülen pedunculopontine nucleus (PPN) ve uyanıklık reaksiyonu sistem fizyolojisine olan ilgi artmış, beyin sapı refleks çalışmaları çeşitli uyku bozukluklarında uygulanmıştır. PPN'un işlevleri prepulse inhibisyon (PPI), yöntemiyle ve bulboPontin beyinsapı reflekslerinden göz kırpma refleksi (GKR), işitsel irkilme refleksi (İİR) üzerinden değerlendirilebilir. Bu çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Uyku Bozuklukları Birimi'nde polisomnografi ile izole atonisiz REM uykusu ve idiyopatik RDB tanısı alan hastalarla sağlıklı kontrol katılımcılar dahil edilmiştir. Çalışmada Atonisiz REM uykusu, iRDB hasta ve kontrol gruplarında beyin sapında eksitabilite artışını varlığını araştırmak için İİR, GKR, GKR PPI, GKR R2 -TE bakılmıştır ve bulgular şunlardır: İİR analizlerinde İİR probabiliteleri SKM kasında iRBD hasta grubu ve atonisiz REM uykusunda artmıştı. İİR total olasılıkları iRBD hasta grubunda diğer gruplara göre artmıştır. GKR analizlerinde R1 amplitüd, süre ve latansların grup içinde ve gruplar arasında normal, iRDB hasta grubunda diğer gruplara kıyasen R2 alanı artmıştır. GKR-PPI' da 100 ms uyarım aralıklarıyla; R2-PPM ve R2k-PPM atonisiz REM uykusu ve iRDB hasta grubunda sağlıklı kontrol bireylerine kıyasla artmıştır. GKR- R2 TE'de 200 ms uyarım aralığıyla R2 alanında şartlanma/ test yüzdeleri (toparlanmaları) atonisiz REM uykusu ve iRDB hasta gruplarında kontrollere kıyasen artmıştır. Bu bulguların, REM atoni yolağında bozulma ve/veya beyin sapı motor yapı jeneratörlerinde disinhibisyona bağlı olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda elde edilen patolojik bulgularla, elektrofizyolojik yöntemlerin nörodejenerasyon varlığını göstermek için kullanılabilecek erken dönem belirteçler olarak kullanılabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler : Rem Davranış Bozukluğu, Atonisiz REM, Göz Kırpma Refleksi, Pre Pulse İnhibisyon, İşitsel İrkilme Refleksi

ABSTRACT

Aygün, D. Neurophysiological examination of functional integrity and excitability of brainstem pathways in patients diagnosed with idiopathic REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia. Istanbul University Institute of Health Sciences, Department of Neuroscience, Electroneurophysiology (Master) Thesis. Istanbul. 2019.

In recent years, the interest in the physiology of pedunculopontine nucleus and pedunculopontine arousal system has increased. The functions of PPN can be evaluated by the prepulse inhibition (PPI) method by the blink reflex (BR) and auditory startle reflex (ASR). The study includes REM sleep without atony and idiopathic RDD patients diagnosed with polysomnography in the Neurology Sleep Disorders Unit of Cerrahpaşa Medical Faculty and matched healthy control subjects. In order to investigate the presence of increased excitability, the study examined ASR, BR, BR PPI, BR R2 -RC in brain stem reflexes. Main findings are: In ASR analysis with ASR probabilities; in the SCM muscle, iRBD patient group and REM sleep without atony were increased. Total ASR probabilities were increased in the iRBD patient group compared to other groups. In BR analyzes, R1 amplitude, latency, duration, R2k latency, R2k area were normal in groups; when R2 area increased in the iRDB patient group compared to the other groups. According to the results obtained in BR-PPI, with 100 ms excitation intervals; R2-PPM and R2k- PPM were increased in iRDB the patient group and REM sleep without atony compared to control subject. In BR-R2 RC, the conditioning/test percentages (recovery) in the R2 field were increased significantly at 200 ms stimulation interval compared to patient control groups in REM sleep atony and iRDB patients. These findings are thought to be due to abnormal behaviors resulting from an inability to suppress RDB, disruption of REM atony pathway and/or disinhibition of brain stem motor structure generators. In our study, pathological findings could be used as early markers that can be used to show the presence of neurodegeneration.

Keywords: Rem Behavioral Disorder, REM Sleep Without Atony, Blink Reflex, Pre Pulse Inhibition, Auditory Startle Reflex

1. GİRİŞ VE AMAÇ

“Rem uykusu Davranış Bozukluğu (RDB)”, “REM uykusu döneminde” fizyolojik kas atonisinin kaybı ile birlikte rüyalara eşlik eden motor aktiviteleri içerir¹⁻³. Bu davranışlara, elektromiyografide kas tonusu artışı (tonik) ya da fazik seyirme aktivitesi şeklinde kısa süreli kas tonusunda artma eşlik eder. RDB’de baskılanamama sonucu ortaya çıkan bu fizyolojik olmayan davranışlara, REM uyku evresindeki atoni yolağında bozulma ve/veya beyin sapı motor yapı jeneratörlerinde baskılanamamanın neden olduğu varsayılır. Son yıllarda motor hareketlerin oluşmasıyla ilgili olduğu öne sürülmüş olan “pedinkülopontin çekirdek (pedunculopontine nucleus; PPN ve retiküler aktive edici sistem ile ilişkili uyanıklık sistemi)” fizyolojisine ilgi artmış, beyin sapı refleks çalışmaları çeşitli uyku bozukluklarında uygulanmış ve patofizyolojinin anlaşılmasına katkıda bulunacak bulgular elde edilmiştir¹⁴. PPN’un işlevleri prepulse inhibisyon (PPI) yöntemi ve beyinsapı reflekslerinden göz kırpma refleksi (GKR), işitsel irkilme refleksi (İİR) üzerinden değerlendirilebilir. Bu çalışmaya “Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku Bozuklukları Birimi’nde” polisomnografi tetkiki sonucunda izole atonisiz REM uykusu ve idiyopatik RDB (iRDB) “tanısı alan hastalarla yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubunu oluşturan katılımcılar dahil edilmiştir”. Çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında GKR, PPI, İİR ve toparlanma eğrisi yanıtları kıyaslanarak atonisiz REM uykusu ve RDB patofizyolojisini oluşturan ilgili merkezlerin fonksiyonel bozuklukların araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. REM Uykusu Davranış Bozukluğu Klinik Özellikler Epidemiyoloji

RDB, 1986 yılında Schenck ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, “REM uykusu sırasında yaralanma ya da uykuda bölünmeye neden olan, rüyalara eşlik eden kompleks motor aktiviteleri içeren bir REM parasomnisidir”¹⁻³.

Bu davranışlara, elektromiyografide (EMG) kas tonusunda sürekli artış (tonik) ya da fazik seyirme şeklinde kas tonusu artışları eşlik eder. Genel popülasyonda sıklığı %0,38 olan RDB’nin erkeklerde görülme oranını Schenck ve arkadaşları “%97 oranında olduğunu” bildirmişlerdir. Bazı araştırmacılar ise bu oranın %87-90 civarında olduğunu belirtmiştir^{4,5}.

Diğer nörolojik hastalıklarla ilişkili olan semptomatik RDB, iRDB’ndaki gibi çoğunlukla erkeklerde gözlenir. RDB şiddet ve sıklığı zaman içinde artar. Uykuda rüya ilişkili davranışların; konuşma, bağırma, amaçsız el kol hareketleri, tokat tekme atma, oturma, yataktan düşme şeklinde olabilir. RDB atağı rüyasındaki davranışları çoğunlukla şiddet içerikli olduğundan yaralanma ya da yatak partnerine zarar verme ihtimali yüksektir. Nadir olgular dışında, şiddet içerikli bu davranışlar kişinin uyanık halindeki davranışlarıyla uyumsuzdur⁶.

Polisomnografileri yapılmış olan parkinson hastalarının %47’sinde ve multisistem atrofi tanı hastaların %90 ‘ında RDB görülmektedir⁷.

RDB’nun başlangıcı basamaklı ya da ani olup, ilerleyici seyirlidir. Kendiliğinden düzelme nadirdir. Altta yatan nörodejeneratif hastalıkların ileri evrelerine kadar gizli kalabilir. Hastaların uzun süreli takiplerinde, nörodejeneratif hastalıklardan çoğunlukla sinükleniopatilerin (parkinson, lewy cisimcikli demans, multisistem atrofi), taupatilerin ve amiloidopatilerin geliştiği izlenmiştir. Bu hastalıkların ilk bulgusu RDB olabilir. Klinik bulguların 10 yıl sonra ortaya çıktığı durumlar da görülebilir^{7,8}.

Progresif supranükleer paralizde parkinson hastalığında olduğu kadar RDB ve atonisiz REM uykusunun sık görüldüğü bildirilmiştir⁹.

Bazı yayınlarda, RDB’nun, olası Lewy cisimcikli demans tanı kriterlerinde yer alması gerektiği öne sürülmüştür¹⁰.

RDB görülebilen diğer hastalıklar arasında, “narkolepsi, multipl skeroz, beyin sapı tümörleri, Tourette sendromu, juvenil başlangıçlı parkinsonizm, pons iskemisi, otizm, subaraknoid hemoraji, normal basınçlı hidrosefali, spinoserebellar ataksi tip 3, mitokondrial ensefalomiyopati, grup A kseroderma, fatal familyal insomni, limbik ensefalit, beyin sapı ensefaliti” sayılabilir ¹¹.

Nörolojik hastalıklar dışında, venlafaksin, mirtazapin gibi bazı ilaçlara bağlı ‘rebound’ etkiyle REM uykusunda etkilenmeye neden olan durumlarda ve alkol, sedatif hipnotiklerin hızlı kesilmesi durumunda da izlenebilir. Parkinson tedavisinde kullanılan Selegiline’nin RDB’nu tetikleyebildiği bildirilmiştir ¹¹.

2.2. Uyku Fizyolojisi

Uyanıklık ve uyku düzenlenmesinde başta beyin sapı, bazal önbeyin, medulla, hipotalamus olmak üzere birçok merkez, nörotransmitterler görev almaktadır. Uyanıklık ve uykudan sorumlu nöronlar pons, orta hat beyinsapı, mezansefalik santral tegmentum, posterior hipotalamus, , dorsolateral meduller retiküler formasyon, anterior hipotalamik-preoptik alanlarda farklı konsantrasyonlarda yer alır. Uyanıklık; beyinsapı retiküler formasyonunca dorsal yollarla talamo-kortikal sistemi, ventral yollarla da posterior hipotalamus ile bazal önbeyni uyaran nöronlar tarafından sağlanır. Suprakiazmatik çekirdek (suprachiasmatic nucleus; SCN) retinadan uyarılar alıp ışığa duyarlı sirkadiyen düzenleyici olarak çalışmaktadır. İnsanların sirkadiyen ritimi ortalama 25 saattir. Uyanıklık için pons ve ortabeyinden çıkan uyarılar, diensefalonda paramedian ortabeyin retiküler formasyona uzanır ve burada ikiye ayrılıp talamus ve hipotalamusta ulaşırlar. Sonrasında ise talamokortikal, bazalokortikal, hipotalamokortikal yollar aracılığıyla korteksi uyarırlar. Bu iletim asendan retiküler aktiveedici sistem (ARAS) üzerinden olur. Nörotransmitter olarak çoğunlukla glutamat kullanılır. Pontomezensefalik nöronlardan kolinerjik, lokus seruleusdan noradrenerjik, posterolateral hipotalamustan hipokretinerjik, rafe nükleusundan serotoninerjik iletiler olmaktadır. Eksitator nörotransmitter olan glutamat, uyanıklıkta aktif rol oynamaktadır. ARAS’in primer nörotransmitteridir. Yavaş dalga uykusu sırasında özel glutamat reseptörleri aktive olup talamokortikal, bazal kortikal, hipotalamo-kortikal yollar aracılığıyla korteksi uyardığında EEG’de hızlı aktiviteye neden olur. Lokus seruleus’taki nöronlarca salgılanan norepinefrin beyin sapı, önbeyni de içine alacak şekilde korteksi uyarır. Buna benzer şekilde, posterior hipotalamik nöronlar histamin vasıtasıyla, posterolateral

hipotalamik nöronlar oreksin, hipokretin aracılığıyla, önbeyin ile kortekse uyarılar göndermektedirler. Asetilkolin, uyanıklık ile uykuda kortikal aktivasyon için önemli rol oynar. Korteks ve önbeyne, mezansefalik retiküler formasyonda seyreden, laterodorsal tegmental ve pedüncülopontin tegmental nukleus olarak iki kolinerjik nöron grubu yönelir. Bu kolinerjik yol özellikle orta hat ve talamik nukleuslara yönelirken, daha az miktarda lateral hipotalamusa ve bazal ön beyne uyarılar gönderir. Diğer kolinerjik yol ise bazal önbeyinde başlayıp kortekse yaygın uyarılar verir. Bu grup, beyin sapı retiküler formasyondan, ventral ekstralamik yol vasıtasıyla serebral kortekse ulaşır. Bu pontomezansefalik grup, ARAS'ın parçasıdır. Sadece uyanıklıktaki aktivasyonda değil uykuda da aktif rol alırlar ¹².

Bir diğer eksitator nörotransmitter olan glutamat uyanıklıkta aktiftir. Glutamat agonistlerinin nöbete neden olabilir. Yavaş dalga uykusunda bazı özel glutamat reseptörleri aktive olduğunda burst deşarjlar gözlenebilir ¹³.

Histamin de uyanıklıkta önemlidir. Serebral ventriküllere direkt verildiğinde uyanıklık sağlar. Histamin içerikli nöronlar, tuberomamiller nukleuslar ve posterior hipotalamusta yer alır. Lokus seruleus nöronları (noradrenerjik) gibi, beyinde kortekse uzanan diffüz uzanımlar gösterir. Uyanıklıkta kortikal aktivasyonla ilgiliyken REM uykusunda kapalıdır. Bu nörotransmitterlere ek daha küçük nörotransmitter molekülleri de aktive edici sisteme katkıdır. Bunlar P maddesi, nörotensin ve vazoaaktif intestinal peptid olup buradaki eksitator uyarıların güçlenmesine ve uzamasına destek verirler.

Uykuya geçiş için sempatikten parasempatik regülasyona kayma olur. Böylece aktivatör sistem baskılanır. NREM uyku aktivatörleri medulla ve bazal ön-beyin bölgesine lokalizedir. REM uyku jenaratörleri ise pons, bazal ön-beyin bölgesine lokalizedir. GABA-erjik (gammaamminobutirik asid, GABA) nöronlar, aktive edici sistemleri inhibe eder. Seratonerjik rafe nöronları ise uyku başlangıcını uyarır. Somatostatin ve kortikostatin gibi peptidler de aktive edici sistemi baskılar. Bunlar yavaş dalga uykusunun başlaması ve devamlılığında önemli rol oynarlar. Uykunun REM ve NREM dönemleri, gece boyunca dönüşümlü biçimde devam eder. REM uykusu ile NREM uykusu arasında birisinin etkisi zayıflarken diğeri güçlenecek şekilde zıt bir ilişki vardır.

Beyinsapı, hipotalamus ve bazal önbeyin aktive edici sistemin baskılandığında; talamokortikal sistemde hiperpolarizasyona gerçekleşir. Bu aşamadan sonra sistem hızlı, tonik deşarjların olduğu evreden EEG’de uyku içcikleri ve yavaş dalga aktivitesiyle yavaş dalga deşarjların olduğu safhaya geçer. Burada aktive edici sistemi inhibe edip süreci kuvvetlendiren, yavaş dalga uykusunun başlaması ve sürekliliğinde ön planda olan GABA’erjik sistem yanında, somatostatin ve kortikostatin gibi peptidler de rol alır. REM uykusu EEG’ de aktivasyon, kas atonisi ve epizodik hızlı göz hareketlerinin eşlik ettiği bir uyku evresidir. Fazik ve tonik bölümleri vardır ancak REM uykusu değerlendirilirken evrelere bölünmez. Kedilerde REM uykusunda EEG’de ponto-genikülo-okcipital dalgaların boşalımları (PGO), distal kaslarda sıçrama, bunlara eşlik eden hızlı göz hareketleri, orta kulak kas aktivitesi gibi fazik olaylar görülür. Bunlar insanda da kolaylıkla saptanabilir ancak PGO dalgaları insanlarda kayıtlanamadığından fazik aktivitenin belirteçleri; kas seyirmeleri, hızlı göz hareketleri, kardiyorespiratuvar düzensizliktir. REM uykusu sürecinde spinal motor nöronların inhibisyonu postural motor tonusun baskılanmasını sağlar.

Son yıllarda pons tegmentum bölgesinde bulunan PPN’un lökomotor hareketlerin oluşumu ve kontrolünde görev aldığına öne sürülmesi gerekçesiyle, çalışmalarda PPN ile uyanıklık sistemi fizyolojisine karşı olan ilgi artmıştır ¹⁴.

PPN, uyanıklıkta tonik, REM uykusunda tonik ve “burst”, yavaş dalga uykusunda azalan aktiviteye neden olur ¹⁵.

PPN, kolinerjik ve nonkolinerjik nöronlardan oluşmaktadır ¹⁶.

Nonkolinerjik olan, glutamaterjik ve GABA’erjik nöronların kolinerjik nöron grubuna göre dağılımı daha heterojendir. PPN bazal çekirdekler yanında farklı beyin alanlarıyla da bağlantılar içermektedir ¹⁷.

Akinezi tedavisinde, derin beyin stimülasyonu uygulanan bir çekirdektir ¹⁸.

PPN, substansiya nigra (SNr) pars reticulatadan üst serebellar pedünküle doğru uzanır. Kırmızı çekirdeğin altında, substansiya nigra’nın arkasında bulunur. Kaudale doğru locus coeruleus seviyesine devam eder ¹⁹.

PPN’un bazal ganglyonların bazı kısımlarını innerve eden glutamaterjik ve GABA’erjik afferentleri ile SNr, substansiya pars compacta (SNc), internal globus pallidus’un (Gpi) ile bağlantılarının olduğu gösterilmiştir ²⁰⁻²³.

PPN'dan ventral tegmental alana(VTA) glutamaterjik ve GABA'erjik uyarıları vardır. Bunun yanında STN'de ve VTA'daki dopaminerjik nöronların PPN'den gelen kolinerjik bölgelerden uyarı aldığı gösterilmiştir ²⁴.

PPN'ye bazal gangliyonlardan (SNr, Gpi) gelen iletilerin GABA'erjik etkili olduğunu, nigral GABA'erjik afferentlerin nonkolinerjik ve az oranda kolinerjik nöronlarla bağlantılarının olduğunu, SNr ve Gpi ile çift yönlü, STN'ye glutamaterjik bağlantıların olduğunu, bazal gangliyonların PPN nöronlarını doğrudan veya dolaylı yoldan etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur. PPN'nin korteks - bazal gangliyonlar- talamokortikal döngüdeki rolünün hala araştırma konusudur. PPN uykunun gelişiminde de etkilidir. Yenidoğanda REM uyku evresi toplam uykunun %50'sini (yaklaşık 8 saat), yetişkinde ise %15'ini oluşturmaktadır (yaklaşık 1 saat). REM uyku evresindeki bu azalma, doğum ve ergenlik dönemi arasında olur. REM uykusu bozukluklarını gelişimsel farklılıklar ile açıklamaya çalışan GarciaRill ve arkadaşlarının REM uyku evresinin gelişimsel dönemlere göre fizyolojisini anlamaya yönelik yaptıkları çalışmada, PPN nöronları, gelişimsel dönem boyunca GABA agonisti muskimol (GABA.A reseptörüne spesifik) ve GABA agonisti baklofen (GABA.B reseptörüne spesifik) ile module edilmiş, elde edilen bulgular REM uyku evresinde meydana gelen gelişimsel azalma boyunca GABA.A reseptörünün aktivasyonu ile eksitasyondan inhibisyona doğru kayan bir tablo ortaya çıktığını göstermiştir. GABA.B reseptörü ise daha az göze çarpan bir inhibitördür. Gelişimin erken dönemlerinde 12. ve 16. günler arasında GABA.A reseptörünün aktivasyonu PPN nöronlarının depolarizasyonuna ve REM uyku evresindeki gelişimsel azalma süresi olan 17-21. günlerde hiperpolarizasyona sebep olmaktadır. PPN, diğer mezopontin çekirdeklerden glutamaterjik lifler almaktadır. Christen Simon ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışmada postnatal 9 ile 17. günler arasındaki glutamat reseptörlerinin alt tiplerindeki gelişimsel değişikliklerin PPN nöron cevaplarına etkisi araştırılmıştır. Sonucunda da PPN hücre tiplerinin glutamaterjik uyarımındaki değişikliklerin REM uyku evresinde gelişimsel azalmaya neden olduğu gösterilmiştir ²⁵.

Kobayashi ve arkadaşları 12- 21. günlük sıçanlarda PPN nöronlarında meydana gelen nörokimyasal değişiklikleri incelemişlerdir. Bu çalışma, hücresel düzeyde uyku uyanıklık siklusu ile ilgili gelişimsel bilgiler sunmuştur. Bu bilgiler doğrultusunda, PPN'ye gelen glutamaterjik ve serotonerjik liflerdeki gelişimsel düzensizliğin REM

uyku evresinde azalmaya yol açtığı hipotezinden yola çıkarak bu düzensizliğin araştırılıp uyku inhibitör sürecine yönelik tedaviler geliştirilebilirse REM uykusu bozukluğuna bağlı, anksiyete, şizofreni, depresyon gibi hastalıkların tedavilerinde olumlu katkılar elde edilebileceği öne sürülmüştür ²⁶.

Glutamat, N-metil-D-aspartik asit (NMDA) ve kainik asit, glutamat reseptörlerini aktif hale geçirir. NMDA uyanıklığın sağlanmasında rol oynarken, kainik asit REM uykusuna geçişi sağlar. NMDA başlangıçta yüksek şiddette uyarılara cevap verirken zamanla düşük şiddette uyarılara cevap verir. Kainik asit ise başlangıçta düşük şiddette uyarılara cevap verirken, zamanla yüksek seviyede uyarılara cevap vermektedir. Böylece, NMDA daha etkin olmaya başlar ve uyanıklık durumu gerçekleşir. Bu kritik düşüşün 15 ve 16. günler arasında başladığı görülmüştür. İnsanda, REM uykusu bozukluğuna bağlı, anksiyete, şizofreni, depresyon gibi hastalıkların ortaya çıktığı dönemin 15- 25 yaşlar arasındadır. Bu durum göz önüne alınırsa yaş döneminde insanda REM uykusunun da azaldığı dönem olması anlamlıdır ²⁷.

2.3. RDB Patofizyoloji

REM uykusunda çizgili kas atonisiyle lokomotor inhibisyonun ortaya çıkması fiziksel kas inaktivitesini sağlar. Monoaminerjik lokus seruleus ve peri-lokus seruleus (peri-LC) alfa nöronları retiküler magnosellüler nükleusdaki glutamaterjik non-NMDA reseptörlerini uyarır. Glisin aracılığıyla da spinal motor nöronların hiperpolarizasyonunu sağlar. Bu REM uykusundaki atoniyi gerçekleştirir. Bununla birlikte kolinerjik pedünkülopontin ve latero-dorsal tegmental nükleuslar bir yandan talamus, genikülat çekirdek, hipotalamus, substansiya nigra, bazal ön beyin, frontal kortekse olan uyarılarıyla REM uykusuna ait ponto-genikülooksipital dikenleri ile EEG desenkronizasyonunu oluşturur. Ayrıca glutamaterjik NMDA reseptörleri aracılığıyla, spinal motor nöronlar üzerinden lokomotor inhibisyonu sağlar. Sadece atoniyi sağlayan döngünün etkilenmesi atonisiz REM uykusu ortaya çıkarır. Atoni ve lokomotor inhibisyon ilgili döngülerin etkilenmesi ise RDB'na neden olur. Pons lezyonu oluşturulan kedilerde beyinsapı motor aktivite üreticilerinin inhibisyonunun önlenmesi REM davranışlarının farklı tarzda ortaya çıkmasını sağlar. Benzer durum RDB'da davranışsal ve rüya açısından bozukluğunu oluşturmaktadır. Mesela şiddet içerikli davranış üreticisi bir taraftan inhibisyonu önlerken, diğer taraftan desendan (spinal motor nöronlara) ve asendan (ön beyindeki uyku alanlarına) yolları aktive eder.

İdiyopatik RDB'de pozitron emisyon tomografisi (PET) ve single photon emission computerized tomography (SPECT) ile yapılmış olan çalışmalarda nigrostriatal sistem üzerinde presinaptik dopamin taşıyıcılarına bağlanmada azalma izlenmiştir. Yapılan bir çalışmada nörodejenerasyonun ventral mezopontin bileşkeden veya rostroventral mezensefalondan başlayıp, rostral veya kaudale doğru ilerlediği bildirilmektedir. Eğer hasar ventral mezopontin bileşkeden başlıyorsa RDB gelişir. Eğer rostroventral mezensefalondan başlarsa önce Parkinson hastalığının gelişeceği öne sürülmektedir ²⁸.

Kediler üzerinde yapılan çalışmalarda normal REM uykusunda görevli iki sistem tanımlanmıştır. Birisi yaygın kas atonisidir. Diğer ise lokomotor aktivitenin baskılanmasıdır. Yaygın kas atonisi bulbusta bulunan retiküler çekirdek magno sellülarisdeki (nucleus reticularis magno cellularis (NRMC) inhibisyon ile gerçekleşir. Bu inhibisyon spinal motor nöronlarda sinaps yapan ventrolateral retikülospinal yol yardımı ile olur. NRMC nöronları lateral tegmentoretiküler yol ile ponttaki peri-LC alanından uyarıcı sinyaller alır. Peri-LC alanındaki nöronlarının ponttaki kolinerjik PPN ile laterodorsal tegmental nukleusu (LDTN) inhibe ettiği düşünülmektedir. PPN substansiya nigra, bazal ön beyin, hipotalamus, talamus ve frontal korteksle ilişki içindedir. Lokomasyon ise yeterince tanımlanmamıştır ancak pontin jeneratörleri etkileyip hızlı biçimde spinal motor nöronları uyarır ².

Kedi modelinde peri-LC alanındaki lezyonlar atonisiz REM uykusuna sebep olur . Bu davranışın basit ya da kompleks oluşunu lezyonun yeri ve genişliği belirler ²⁹.

Fare modellerinde kaudal ventral mesopontin (VMP)'deki kronik lezyonlar ise uyku paternini değiştirmez. Yavaş uyku ve REM uykusunda motor aktivitede artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada k-VMP 'deki fonksiyon bozukluğunun uykudaki patolojik fazik ve tonik aktiviteden sorumlu olabileceği bildirilmiştir ^{30,31}.

Alt kollikulusun işitsel ve somatosensiyel cevaplarda rolü olduğu bilinmektedir. Anormal işitsel beyin sapı uyarımı potansiyeli olan RDB hastalarında inferior kollikulusun da uykuda hareket bozukluklarında rolü olduğu gösterilmiştir. REM uykusunu ve uyanıklığı düzenleyen retiküler aktive edici sistemin kolinerjik parçası olan PPN'nin uyarılmasıyla REM uyku evresi artarken, lezyonları engeller ^{32,33}.

ARAS tutulumunda ortaya çıkan rahatsızlıklarda görülebilecek fonksiyonel bozukluklar özetlenirse;

1.Savaş ya da kaç yanıtlarına karşı reaksiyonun düzenlenmesinde görevli alan ARAS reaktif olduğu hastalıklarda örneğin göz kırpmada refleksinde abartılmış hiperaktif reflekslerle yanıt vermesine neden olur.

2. ARAS'ın tekrarlayan uyarılarla hızlı habituasyon gösterme özelliği azalabilir.

3.Uyku uyanıklık kontrol bozukluğu; gündüz aşırı uykuluk ya da uykusuzluk, REM uyku bozuklukları gelişebilir.

4.Dikkat, öğrenme, hafıza bozuklukları görülebilir.

5. Frontal lob kan akımındaki azalma veya artmadan dolayı RAS'da regülasyon bozukluğuna neden olabilir. Frontal lobdaki kan akımındaki azalma RAS'ı etkileyerek insomnia, şizofreni, bipolar hastalık gibi durumlara neden olabilir.

2.4. Tedavi

RDB tıbben ve mediko-legal açıdan tedavi edilmesi gerekli bir hastalıktır. Tedavide etkinliği kanıtlanmış olan ilaç klonazepamdır ve ömür boyu kullanılabilir. Klonazepamin, RDB'daki etkisinin serotoninerjik sistem aracılığıyla olduğu düşünülmektedir ³⁴.

Tedavisinde akşam saatlerinde 0,25-0,5 mg/gün dozundaki klonazepamin verilmesi genellikle yeterlidir. Son yıllarda klonazepam kadar olmasa da melatonin, levodopa, pramipeksol, donapezil, klozapin, triazolam ve ketiapin gibi ilaçlarla RDB tedavisinden belli oranda klinik yanıt alınmıştır ^{7,35}.

2.5. Kullanılan Yöntemler ile İlgili Genel Bilgiler

2.5.1. Atonisiz REM Uykusu ve RDB Tanı

2.5.1.1. Atonisiz REM Uykusu Tanı Kriterleri

REM uykusu sırasında monoaminerjik lokus seruleus ve peri-LC alfa nöronların retiküler magnosellüler çekirdekdeki glutamaterjik non-NMDA reseptörlerini uyarımı ve glisin aracılığıyla spinal motor nöronların hiperpolarizasyonu sonucunda atoniye neden olan döngünün etkilenmesi atonisiz REM uykusuna neden olur.

“Amerikan Uyku Akademisi’nin 2014 skorlamasına” göre “Submental EMG kas tonusunda sürekli ya da aralıklı olarak aktivite artışı (Bir REM epogunun en az %50’sinde NREM fazındaki en küçük genlikten daha büyük genlik kaydedilmesi, geçici kas aktivitesi boşalmaları (0,1-0,5 sn süreli ve hareket genliği bazal EMG aktivitesinin en az 4 katı) ya da submental ya da ekstremita EMG’sinde seğirme şeklinde fazik aktivite artışı (Otuz saniyelik bir epok üçer saniyelik dilimler halinde 10’a bölündüğünde bu dilimlerden en az beşinin (%50) geçici kas aktivitesi boşalmaları içermesi) tanı kriterlerini oluşturur.”³⁶

2.5.1.2. RDB Tanı Kriterleri

“International Classification of Sleep Disorders (ICSD), 3rd edition 2014” kriterlerine göre RDB tanısı aşağıdakilerin tümünü gerektirir.

- A. Atonisiz REM uykusu varlığı.
- B. Aşağıdakilerden en az biri bulunur:
 1. Uyku ile ilişkili yaralanma ya da potansiyel olarak yaralayıcı ve uykuyu bozucu davranışlara ait öykü varlığı
 2. Polisomnografi kaydında anormal REM uykusu davranışlarının gösterilmesi
- C. RDB, REM uykusu sırasında epileptik nöbetten ayırt edilemediğinde, REM uykusu sırasında EEG’de epilepsi benzeri aktivitenin olmaması
- D. Uyku bozukluğu başka türde uyku bozukluğu, tıbbi, nörolojik bozukluk, mental bozukluk, ilaç, madde kullanımı ile açıklanamamalıdır.”³⁷

Daha önce birçok nörolojik hastalıkta, beyin sapı refleks çalışmaları yardımıyla beyin sapında hipereksitabilite varlığı araştırılmış etyopatogeneizde önemli sonuçlar elde edilmiştir³⁶⁻³⁹.

Atonisiz REM uykusu ve RDB tanısı için PSG tetkiki gereklidir.

2.5.2. Polisomnografi Çalışması

Polisomnografi kayıtları spontan gece uykusu sırasında yapılır. “Saçlı deriye uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilen elektrodlar kullanılarak 16 kanallı EEG ile kayıtlanır”. “Diğer polisomnografi montajları iki kanal elektrookülografi (EOG),

çene, sağ ve sol tibialis anterior, sağ ve sol biceps kasi yüzeyel EMG, vücut pozisyonu, nazal basınç sensörü, oro-nazal termal sensör, torakal ve abdominal solunum hareketleri, elektrokardiyografi (EKG), solunum sesleri kaydı oksimetri kullanılarak el parmak ucundan O₂ satürasyonu ve senkron video kaydı yapılır”. Polisomnografi tetkikleri “Amerikan Uyku Akademisi tarafından 2014’de kabul edilen uyku ve ilişkili olayları skorlama kriterlerine “göre skorlanır.”³⁶

2.5.3. Beyin Sapı Refleksleri

Beyin sapı refleksleri, vücudun dışarıdan gelen bir uyarıya verdiği düşünme sürecinden önce ortaya çıkan yanıt olup beyin sapının fonksiyonel bütünlüğü ve afferent/efferent yolları hakkında önemli bilgiler verir. Burada beyin sapı fonksiyonlarının araştırılması için çalışmamızda kullanılmış olan işitsel irkilme refleksi (İİR) ve göz kırpması refleksi (GKR), prepulse inhibisyon (PPI) ve toparlanma eğrisi hakkında bilgi verilmektedir.

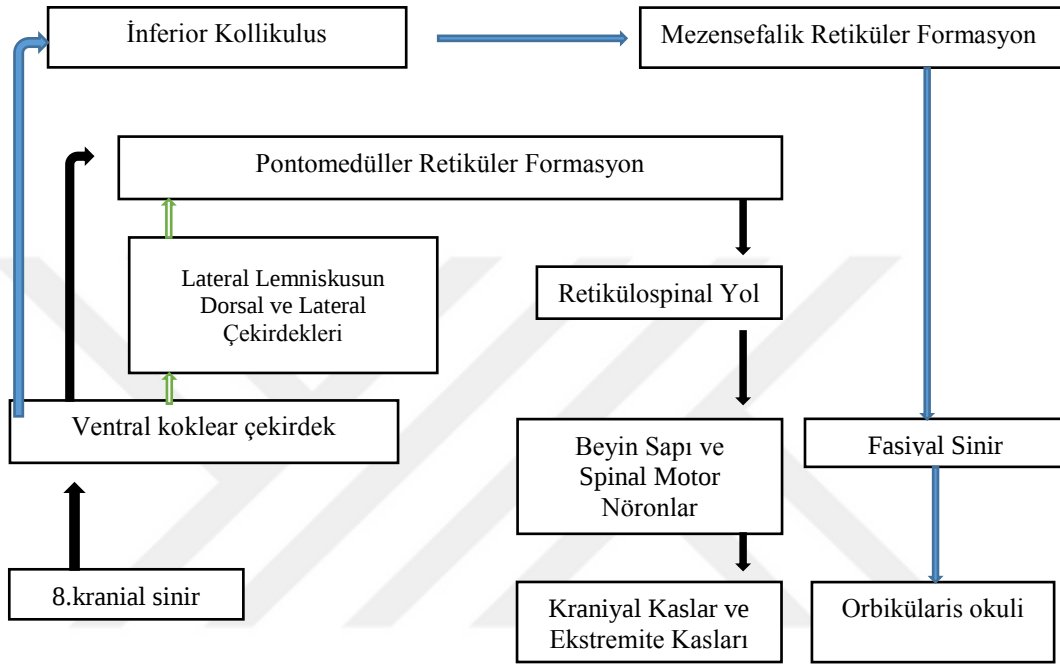
2.5.3.1. İşitsel İrkilme Refleksi

İrkilme tepkisi (startle response) veya irkilme refleksi (startle reflex) ani veya tehdit oluşturan uyarılara karşı vücudun oluşturduğu tepkilerdir. İrkilme tepkisi genellikle olumsuz duyularla ilgilidir. İrkilme refleksi sonucu ani uyarandan kaçmak veya uyum sağlamak için boyun geriye gider ve göz kırpması gerçekleşir. İrkilme tepkisi sesli, görsel ve dokunsal uyarılarla ortaya çıkabilir. Pratikte en çok İİR kullanılmaktadır. İşitsel irkilme tepkisi için işitsel uyarının 80 desibelden fazla olması gerekmektedir. Ponsta kaudal bölümünde retiküler nükleusun (nucleus pontis reticularis caudalis nPRC) refleksin merkezi yapısı olduğu kabul edilmektedir. Aynı merkez postür ve yürümenin fizyolojik kontrolünde de rol oynamaktadır. Ayrıca amigdala, best nucleus of stria terminalis (BNST), hipokampus ve anterior singulat korteksin de bu reaksiyonu etkiler. Dolayısıyla ilişkili yapılarla bağlantılı olduğu düşünülmektedir⁴⁰.

İİR’nin afferent yolunu 8. kraniyal sinir, koklear sinir ventral nükleusu ve lateral lemniskus, nukleus retikularis pontis kaudalis oluşturur. Efferent yolağı fasyal ve alt kraniyal sinirleri besleyen medüller retiküler yolak, spinal internöronlar ve kraniyal ve spinal motor nöronlardan oluşur. İİR’de yanıt ilk olarak orbikularis okülü (Ooc.) kasında ortaya çıkar. Takiben masseter, sternokleidomastoid (SKM), servikal, paraspinal ve abdominal kaslar ile üst ve alt ekstremitelerdeki kaslara yayılır. Ooc.’de

30-40 msn'de, SKM'de 55-85 msn'de, biceps braki'de 85-100 msn sonra kasılma ortaya çıkar.

Aşağıda yer alan **Şekil 2.1**'de İİR ve işitsel göz kırpma yollarının olası şeması gösterilmiştir.



Şekil 2.1 İşitsel İrkilme Refleksinin Döngüsü

(Valls-Solé ve ark. 2008'den alınmıştır).

2.5.3.2. Göz Kırpma Refleksi Çalışması

Göz kırpma istemli, spontan ve refleks olarak oluşturulabilen, gözü korumaya yönelik bir devinim kompleksidir. GKR levator palpebra kasının tonik aktivitesinin geçici gevşemesi, göz kapakları ve periorbital bölgeyi saran Ooc kasının ise hızlı-fazık kasılmasıyla oluşur⁴³.

GKR, ilk olarak Kugelberg tarafından 1952'de EMG ile analiz edilmiştir. Rushworth ise 1962'de yöntemi klinikte uygulamaya başlamıştır^{44,45}.

GKR, polisınaptik bir reflekstir. Afferent yolunu trigeminal sinirin duysal lifleri oluşturur. Efferent yolunu ise fasial sinirin motor lifleri oluşturur. Genellikle bir "supraorbital nerve (SON), bipolar yüzeyel uyarıcı elektrodlar ile tek yanlı elektrik

şoklarla” uyartılır. İki taraflı Ooc. kaslarından yüzeysel veya iğne elektrodlarla kayıtlama yapılır. SON uyarımında “0.1-0.2 ms süreli dik açılı elektriksel şoklar” kullanılır. Akım şiddeti ağrı eşiğinin altında olmalıdır ve tüm yanıtların tam, maksimal olmasını sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. SON uyarımında düzenli saniyede bir veya daha düşük frekanslı ardışık elektrik uyarılar veya düzensiz aralıklı uyarımlar verilir. “Bu uyarım ve kayıtlamada örneğin sağ SON uyarılıyorsa sağ Ooc.’de Response 1(R1) ve Response2 (R2) olarak adlandırılan 2 yanıt, karşı Ooc.’ de R2’ye benzeyen R2k adı verilen bir yanıt elde edilir”^{43,46}.

R1 adlı erken yanıtının özellikleri şöyledir; “R1 GKR, A-beta grubu, orta çaplı miyelinli trigeminal afferent sinir lifleri ile taşınır”. R1, oligosinaptik bir reflekstir. Buna göre katılan sinaps sayısının 1-3 arasındadır. Trigeminal afferentler ponsa duysal çekirdeğe varır. Oradan ipsilateral fasyal çekirdeğe taşınarak fasyal Ooc. motor nöronları uyarırlar. Refleksin motor yolu fasyal sinirdir. Ooc. kasının uyarılması ile R1 refleksi ortaya çıkar. Dolayısıyla R1’de tüm refleks çember trigeminal supraorbital sinir, pons ve fasyal sinirden oluşur ve ipsilaterale sınırlı kalır. “R1 bir çeşit “homotopikal”, segmental pontin yanıttır”. Suprasegmental etkilere kapalı veya dirençlidir^{43,46-48}.

R1’in latansı, amplitüdü, süresi ve şekli genel olarak her elektrik şokta aynı kalır. Latansı yaklaşık 10 msn kadar olup 8-12 msn arasında değişebilir. Erişkinlerde genellikle 13 msn’i geçmez. R1’in ortaya çıkışı esnasında göz kırpması hareketi olmaz. Ardışık uyarılarda habitüasyon göstermez. Normal bireylerin %50’sinde trigeminal sinirin maksiller infraorbital dalının uyarımı ile de elde edilebilir. Mental sinir uyarımıyla da GKR elde edilebildiği bildirilmiştir^{43,49}.

Kimura “R1’deki patolojik gecikmenin pons ve/ veya periferik etkilenmeden meydana geldiğini bildirmiştir”⁵⁰.

R2 adlı geç yanıtın özellikleri şöyledir; “R2 düşük eşikli A-beta trigeminal afferentleri ile taşınır”. R2’den sorumlu impulslar doğrudan fasyal çekirdeğe ulaşmazlar. Pons ve bulbusun dorsolateralindeki spinal trigeminal traktus içinde seyreder. Spinal trigeminal çekirdeğin en kaudal kısmına ulaşırlar. Buradan polisynaptik yollarla hem ipsilateral hem de kontralateral olarak yukarı ilerlerler. İmpulslar kaudal meduller bölgede orta hattı geçmiş durumdadırlar. Trigemino-fasiyal bağlantılar lateral tegmental alan üzerinden yukarı ilerlerler. Yani spinal trigeminal çekirdeğin lateralinde

seyrederler. Buradan iki yanlı fasyal çekirdeklere ulaşırlar. R1 ve R2 fasyal çekirdeklerde aynı motor nöronları eksite ederler. Aralarındaki fark R2’de impulsların aynı motor nöronlar üzerine ardı ardına gelmeleridir. Buradan da fasyal motor sinirler aracılığıyla iki yanlı GKR ve R2 yanıtı oluşur^{27,43,47,48,51}.

R2 unilateral SON uyarımından yaklaşık 30 ms (25-40 msn) sonra belirir. Yanıt hem ipsilateral hem de kontralateral Ooc. kaslarında ortaya çıkar. “İki yanlı olarak latansı 25-40 ms arasında değişir; ortalama 34 msn civarındadır. Normal bireylerde R2 latansı 40-45 msn’yi pek aşmaz”. Elektriksel uyarılarda yine bilateral olarak latansı 40 msn veya daha uzun olan R3 adı verilen bir refleks yanıt da bazen ortaya çıkabilir. R2, R1’e göre daha az stabil bir refleksdir. Ardışık, monoton elektriksel uyarımlarda habitüasyon gösterir. R2 refleksi göz kırpmaya hareketlerine uyan zaman diliminde ortaya çıkar. R2 yüzde geniş alanların uyarımı ile hatta ekstremiteler alanlarının uyarımı ile ortaya çıkabilir. R2’nin süresi R1’e göre daha uzundur. R2’nin amplitüd ve süresi şokdan şoka değişkenlik gösterir. Eğer saniyede 1 frekanslı tek şoklar düzenli aralıklarla verilirse R1’de aynı kalır. R2’de ise latans uzar, yanıtın süresinde ve amplitüdünde azalma gerçekleşir ve sonunda kaybolabilir. Buna R2 alışma fenomeni denilmektedir^{43,46}.

Kimura çalışmasında “R2 latansındaki uzamanın çoğunlukla lateral medullar lezyonlarından meydana geldiğini öne sürmüştür”⁵⁰.

2.5.3.3. Prepulse İnhibisyon

Memeli beyni ihtiyacı olan duysal uyarılara odaklanabilmek için ihtiyacı olmayanları filtreler. Duysal kapılama (sensory gating) ilgili uyarıyı kabul etmek, ilgili olmayan veya tekrarlayan uyarıları filtre etmek veya alışmaktır (habituation). Dolayısıyla alışma, bir çeşit süzme ya da kapılama işlemidir. Canlılarda duysal-motor süzme işlevi değerlendirme yöntemlerinden biri, irkilmenin ön uyarı aracılığı inhibisyonu; Prepulse inhibisyon (PPI)’dur. PPI, beynin fizyolojik bir fonksiyonudur. Kortikal ve limbik yapıların birlikte görev aldığı duysal motor süzme fonksiyonunu gösteren önemli bir yöntemdir⁵²⁻⁵⁴.

PPI başlangıçta irkilme refleksi için kullanılmıştır. Sonradan GKR dahil birçok refleksde uygulanmıştır. PPI refleksi tepkileri, zayıf bir uyarıdan sonra kolaylaştırılabilir veya inhibe edilebilir. Hayvan çalışmalarında, PPI jeneratörü,

amigdala da dahil olmak üzere çeşitli yapılar tarafından modüle edilen PPN içerir. Sensorimotor kapı denetimi ile ilişkili olan PPI'nun koşullanma ile ilişkili olmadığı, ilk ön uyarı-uyarı ikilisinde refleks azalma olduğu gösterilmiştir. PPI, bir refleksi oluşturan uyarı öncesindeki eşik altı bir uyarı ile baskılanması olarak tanımlanabilecek bir nörofizyolojik yöntemdir. PPI'nun bazal ganglia ve beyin sapı retiküler nükleus arasındaki bağlantıları kapsayan bir devrenin aracılığıyla oluştuğu, PPN ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir⁵⁵.

Superior Colliculus (SC) lezyonları, işitsel prepulse ve işitsel irkilme uyarımı ile PPI reaksiyonunun azalması nedeniyle işitsel PPI için önemlidir. Fare ve kedilerde yapılan lezyon çalışmalarında akustik uyarı ile inferior colliculus (IC) ve SC' u ve PPN'u kapsayan, kaudal pontin retiküler nükleusa inhibitör uyarı gönderen bir devrenin bulunduğu, tectoretikülospinal aksonların uyarılması gözlerin ve başın karşı tarafa dönmesine sebep olduğu gösterilmiştir^{56,57}.

Göz ve baş karşı tarafa döndüren yanıtlar, hayvanlarda SC'deki retinotopik somatotopik ve işitsel alanların hafif ya da orta seviyedeki uyarılarla uyarılmasıyla tetiklenir. Farelerde yüksek şiddetli uyarılarda derin SC tabanındaki veya bu alandan çıkan çaprazlaşmayan tectopontin aksonların uyarılması, gözün ve başın aynı tarafa dönmesine sebep olur^{57,58}.

Rostromedial SC'nin uyarımı farelerde çapraz arka taraftan gelen uyarılarda kaçma eylemine sebep olurken, kaudolateral SC'nin uyarımı yaklaşma eylemine sebep olur⁵⁹⁻⁶¹.

Bununla birlikte IC lezyonları, akustik PPI'yı tamamen bloke eder⁶².

PPN lezyonları SC lezyonlarından daha etkilidir^{63,64}.

Bu nedenle IC, SC veya PPN'nin elektriksel uyarımı, trigeminal uyarı ile ortaya çıkan irkilmeyi prepulse yoluyla inhibe etmede deneysel çalışmalarda kullanılabilir⁶⁵.

PPI için lezyon veya uyarıya bağlı bir seri sirkülasyon modeli tanımlanmıştır⁶¹.

PPI seri modellerinin iki problemi vardır. Birincisi SC'nin tam lezyonlarında işitsel PPI sadece %45 azalır. İkincisi PPI, ön testi latansları SC'den önce IC seri modellerinde tutarsızdır⁶⁵.

İrkilme cevapları, amigdaladan çıkan çaprazlaşmayan hızlı aksonların aktivasyonu ile orta beyinden çıkar^{66,67}.

Ibotenate lezyonlarında veya orta beyin seviyesinde GABA agonist infüzyonlarında korku kökenli irkilme bloke olur⁶⁸.

PPI, klinik nörofizyolojik uygulamasında 30-60, 120, 240, 480 ms gibi farklı ön uyarın- uyarın aralıkları (prepulse intervals) veya öncü aralıkları kullanılır⁶⁹.

Öncü interval, ön uyarının başlamasından uyarının başlangıcına kadar olan süre olarak sayılır. Aralık 500 ms'yi geçerse, büyük olasılıkla ön uyarın kolaylaştırması (prepulse fasilasyon) gerçekleşir yani yanıt artar. Erkeklerde daha fazla ön uyarın aracılı inhibisyon değerine sahipken, kadınlar daha yüksek ön uyarın kolaylaştırması değerlerine sahiptir.

Başta şizofreni olmak üzere bipolar bozukluk, Huntington Hastalığı, Tourette Sendromu ve obsesif- kompulsif bozukluk gibi birçok psikiyatrik hastalıkta söz konusu inhibisyonun bozulduğu gösterilmiştir^{54,70}.

PPI, indirek ve direk dopamin agonistleri (sırasıyla D-amfetamin ve bromokriptin) ile azalır. Bromokriptin ile D2 antagonist haloperidolün birlikte verilmesi bu etkiyi ortadan kaldırmaktadır.

2.5.3.4. GKR-R2 Toparlanma Eğrisi

GKR; fasyal sinir, trigeminal sinir ve bunlarla ilgili beyin sapındaki bağlantıların fonksiyonel bütünlüğünü yansıtmaktadır. Bir refleks çemberinin eksitabilitesi tek bir uyarı zor değerlendirilir. Reflekslerin bir özelliği bir uyarından sonra verilen ikinci uyarana yanıt küçülme eğiliminde olmasıdır. Kimura 1973'te değişen uyarı aralıkları ile ardışık ayrı iki uyarının vererek beyinsapı internöronlarının eksitabilitesini ölçen bir yöntem geliştirmiştir. Çift uyarı tekniğiyle, bilinen bir refleksin toparlanma eğrisini (TE) (veya eksitabilite siklusu) elde etmek mümkündür. Fasyal sinir motor nöronları ve beyin sapındaki internöronların eksitabilitesi, TE ile tayin edilmektedir. Bu teknikte uyarım ve kayıt şartları rutin incelemelerdekilerle aynıdır. TE, ilki şartlayıcı ikincisi test uyarını olmak üzere birbirinin ardısına verilen uyarınlarla elde edilen yanıt genliklerinin/alanlarının birbirlerine oranı dikey koordinata ve uyarınlar arasında geçen zamanın yatay koordinata yerleştirilmesiyle oluşturulmaktadır. GKR-TE incelenirken "100 ms altında 10 ms aralıklarla ve 100-1500 ms arasında 100 ms aralıklarla elde

edilen değerler” hesaplanır. Klinik uygulamalarda bu aralıkların tümünü kullanmak şart değildir. Tipik bulgu 200 ms altında ikinci uyarı sonrası yanıt izlenmemesidir. 200 ms üzeri aralıklarla verilen uyarılarda ise R2’nin artma eğiliminde olmasıdır. “Test R1 kısa interstimulus intervallerde (60-70 ms’ye kadar) şartlanmış R1 veya R2 ile sumasyon olur. Görünür fasilitasyon 30-40 ms intervallerde %250’ye kadar ulaşır”. Uzun intervallerde, R1 şartlandırılmış uyarıdan çok az etkilenir. Hafifçe azalabilir (100 ms intervalde %80) . 200-500 ms’lik intervallerde şartlandırılmış yanıtın %90-100’ne kadar yavaşça toparlanır. Test R2, 200 ms’den daha kısa interstimulus intervallerde genellikle tamamen ortadan kalkar; sonra yavaşça toparlanır. 500 ms intervalde %40-50’ye kadar ve 1500 ms intervalde %70-90’a kadar ulaşır. Kişiler arasında amplitüd değerleri 50-1500 mV gibi geniş aralıkta değişebilir. Bu nedenle amplitüdün önemli olmadığı ve alan değerlerinin kullanıldığı vurgulanmaktadır.⁷¹

GKR’nin R2 yanıtı, eksitabilite değişikliklerine en fazla duyarlı olanıdır. Bu nedenle R2 TE, araştırmalarda ve klinik uygulamalarda önemli bilgiler sağlar. Bu eğrinin düşük uyarı aralıklarında yüksek değerlere ulaşması GKR-R2 komponentinin yolu üzerinde yer alan internöronları eksitabilite artışı göstermektedir. GKR eksitabilitesi çeşitli periferik ve santral kökenli hastalıklarda değişebilmektedir. Bu reflekslerin başlıca etkilendiği alanlar fasyal ve trigeminal sinir lezyonları ile pons ve bulbus ya da ekstrapiramidal alandır. Hemifasyal spazm hastalarında GKR R2 yanıtının arttığı gösterilmiştir. Bu fasyal motor nöronlar ile birlikte beyin sapında internöronlar düzeyinde de bir hipereksitabilite olduğunu düşündürmüştür. Parkinson hastalığında R2 süresi uzamış toparlanması artmıştır. Kraniyal distonilerde de GKR özellikleri parkinson hastalığında görülenlere benzerdir. Çift stimulus tekniği ile yapılan R2 toparlanma eğrisi, kraniyal ve servikal distonilerde çok artar. Buna karşılık fokal distonilerde R2 toparlanma eğrisi normal bulunmuştur⁴².

Refleks yolak sağlam olduğu halde bazı durumlarda GKR eksitabilitesinde değişiklikler olduğu saptanmıştır. Periferik yüz felcinde, hemifasyal spazmda, bazı fokal distonilerde (örn. blefarospazm, tik, servikal distoni), parkinson hastalığında, uykuda periyodik bacak hareketi bozukluğunda GKR-TE’de eksitabilite artışı olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir^{38,72}.

Tersi durum Huntington hastalığında gösterilmiş, R2 GKR’de eksitabilite azalması saptanmıştır. Huntington koresi ve hatta hemiplejide görülen R2 habitasyonun,

substansiya nigra pars compactadaki dopamin içeren hücre kaybına bağlı bazal gangliadaki dopamin azalmasına ve post santral kortikal bölgeden beyin sapı internöron havuzuna gelen tonik fasilitasyonun kaybına bağlı olduğu düşünülmektedir ⁶³.

Dolayısıyla dopaminerjik santral aktiviteyi değerlendirmek için GKR değerli bir yöntem olarak kullanılabilir ^{60,61,63}.

GKR-R2 TE'nin düşük interstimulus intervallerinde yüksek değerlere ulaşması FSMN ve GKR-R2 komponentinin yolu üzerinde yer alan internöronlarında eksitabilite artışı olarak yorumlanmıştır ⁷³.

Yukarıda sözü edilen ve GKR döngüsünde eksitabilite artışından söz edilen çalışmalarda R2 yanıtının toparlanmasının 500 hatta 300 ms değerlerinin altında başladığı görülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.1. Deneklerin Seçimi

Çalışmamızda, “Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyku ve Bozuklukları Birimine”, 2012-2015 yılları arasında, çeşitli nedenlerle başvurup polisomnografi tetkiki sonucunda iRDB, atonisiz REM uykusu tanısı alan hastalar alınmıştır. Kontrol grubu hasta gruplarının yaş ve cinsiyeti ile uyumlu olacak şekilde herhangi bir uyku hastalığı semptomu olmayan sağlıklı gönüllü bireylerden oluşmaktadır. Hasta ve kontrol grubundaki bireyler “Helsinki Deklarasyonu normlarına” göre hazırlanmış olur formuyla bilgilendirildikten sonra çalışmaya alındı. Çalışma grubu; yaşları 30-65 arasında değişen 10 iRDB, 9 atonisiz REM uykusu tanılı erkek ve kadın olgudan, kontrol grubu ise hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuna yakın ve öncesinde herhangi bir dahili veya nörolojik hastalığı olmayan 17 sağlıklı gönüllü katılımcıdan oluşturuldu. Tüm katılımcılara ayrıntılı tıbbi görüşme ve nörolojik muayene yapıldı.

3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri

İRDB dışında uykuda periyodik hareket bozukluğu veya narkolepsi gibi diğer uyku hastalığı tanısı olan, apne/hipopne indeksi 15 'den büyük olan hastalar, iRDB veya atonisiz REM uykusuna neden olan diğer hastalıkları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ek olarak, katarakt veya işitme kaybı olan ya da çalışmada yapılması planlanan GKR ve İİR gibi nörofizyolojik testlerin yapılabilmesi için kontrendikasyon oluşturan anevrizma klipsleri, kohlear implant, kemik plakalar veya kalp pili gibi metal objeleri olan ya da elektrofizyolojik değerlendirmeyi etkileyecek nörolojik veya sistemik hastalığı olan hastalar da çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Çalışmada Kullanılacak Yöntemler

3.2.1. Polisomnografi Çalışması Yöntemi

Polisomnografi kayıtları “Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Uyku laboratuvarında” akşam 23:00 ve sabah 07:00 saatleri arasında, “spontan gece uykusu sırasında, saçlı deriye uluslararası 10-20 sistemine göre yerleştirilen elektrodlar kullanılarak 16 kanallı EEG ile” yapıldı. Diğer “polisomnografi montajları iki kanal

EOG, çene, sağ ve sol tibialis anterior, sağ ve sol biceps kası yüzeyel EMG, vücut pozisyonu, oro-nazal termal sensör, nazal basınç sensörü, torakal ve abdominal solunum hareketleri, EKG, solunum sesleri kaydı oksimetri kullanılarak el parmak ucundan O₂ satürasyonu ve senkron video kaydı” yapıldı. Polisomnografi tetkikleri “Amerikan Uyku Akademisi tarafından 2014’de” kabul edilen uyku ve ilişkili olayları skorlaması kriterlerine göre skorlandı. .”³⁶

3.2.2. İşitsel İrkilme Refleksi (İİR) Yöntemi

Postür ve gürültü İİR’nin oluşumunu ve dışa vurumunu etkileyebildiğinden, inceleme çalışmaya alınan bireyler sessiz bir odada muayene koltuğunda rahat bir şekilde oturur pozisyonda iken yapıldı. Her bir katılımcının “kulaklıkla ile her iki kulaktan eş zamanlı verilen akustik uyarıyla sol O.oc, sternokleidomastoid (SKM), biceps brachi kaslarında motor nokta yakınına 2’şer cm ara ile” yerleştirildi . “Toprak elektrod ise sternum üzerine yerleştirildi”. Hastalardan tetkik süresince gözlerini açık tutmaları ve uyumamaları istendi. “İrkilme refleksi 105-dB, 1 KHz tonlarda bilateral olarak cihazın kulaklığı yolu ile verilen ses ile” oluşturuldu. “Elektrofizyolojik incelemeler aynı araştırmacı tarafından, aynı odada, oda ısısı 22⁰C–24⁰C iken” yapıldı. “Habitüasyonu engellemek için farklı uzunlukta ve tizlikteki üç çeşit sesli uyaran serisi bir ya da üç dakikalık aralar ile toplamda 8 kez” verildi. “Elli mikrovolt ve üzeri defleksiyonlar yanıt olarak” kabul edildi. Elde edilen yanıtların başlangıç latansları, başlangıç ve bitiş süreleri, tepeden tepeye amplitüdleri ve uyarı sonucunda kasların toplamındaki eksitabilitenin probabilitası hesaplandı. Elde edilen sonuçlar iRDB, atonisiz REM uykusu ve kontrol gruplarında kıyaslandı.

3.2.3. Göz kırpma refleksi yöntemi

Tüm katılımcıların GKR’leri, “Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Elektromiyografi laboratuvarında” sessiz bir odada oturur pozisyonda “Neuropack Sigma MEB–9100 instrument (Nihon Kohden, Tokyo, Japan) cihazı” ile gündüz koşullarında 10.00-15.00 saat aralıklarında değerlendirildi. GKR yanıtları “Ag-AgCl yüzeyel kutanöz bipolar elektrotları kullanılarak supraorbital sinirin O.oc kası üzerinden elektriksel uyarı” elde edildi. “Aktif kayıt elektrodu inferior O.oc kasının orta kısmına, referans elektrodu rima oculinin 2 cm lateraline, toprak elektrot altına” yerleştirildi. Supraorbital sinir “supraorbital foramenden çıktığı bölgede cilt üzerinden, R2 yanıtı

eşik değeri 3 katı şiddetiyle (8-14 mA)” uyarıldı. Filtreler “yüksek frekans 3kHz ve alçak frekans 20 Hz olarak” ayarlandı. “Analiz zamanı 30 ms/div amplitüd sensitivitesi 200 μ V olarak” ayarlandı, yanıt boyutuna göre değiştirildi.

Habitüasyonu önlemek için “rastgele en az 20 saniye aralıklarla 5 ardışık uyarı” verildi. Refleks yanıtlar, keskin bir negatif sapma ile başlayan belirgin bir yanıt olduğunda kabul edildi. Beş uyarıdan her birini takip eden R1, R2, R2k yanıtlarının başlangıç latansı (ms), amplitüd (μ V) ve alanı (ms μ V) ölçüldü; R2 alanı (msX μ V) rektifiye edilip ortalamaları alındı ve değerleri hesaplandı, tüm gruplar için ortalama ile standart sapmalar (SS) değerleri hesaplandı. Yanıtların latansları, süreleri ve amplitüdü imleçler kullanılarak ölçülürken, alan ise yanıt genişliğini işaretledikten sonra otomatik olarak cihazın programı ile hesaplandı.

3.2.4. Prepulse İnhibisyon (PPI) Yöntemi

GKR bazal koşullarda çalışıldıktan sonra, GKR metodolojisinde tarif edilen konumda iken PPI testine geçildi. Supraorbital sinire uygulanan test uyarısından 50 ve 100 ms öncesinde “işaret parmağından median sinire algılama eşiğinin 1,5-2 katı şiddetinde 0,2 ms süreli şartlayıcı elektriksel uyarı verilir 5 ardışık yanıt” alındı. Yanıtlar her seferinde önce rektifiye sonra averaj edildi. Stimülasyon için 50- 100 uyarı aralıkları ile “50 ms / div' ye ayarlanan analiz süresi” haricinde, tüm ayar parametreleri GKR araştırması ile aynıydı. “İlk uyarı (şartlayıcı) ve ikinci uyarı (test) sonrasında R2, R2k yanıt alanları (ms X μ V) ölçülmesi için kursörler yanıtın başlangıç ve bitişine” konuldu. R2 ve R2k yanıt alanı otomatik olarak cihazın programı ile hesaplandı. R2 alanındaki azalma miktarı PPI olarak tanımlandı. PPI analizi için cevapların ortalamaları alındı. PPI varlığı, her bir grup için bazal değere göre test yanıtta ortaya çıkan değişiklikler spesifik GKR parametreleri açısından (R1, R2, R2k bileşenlerinin latans, amplitüd, alanı) ile karşılaştırıldı. GKR R2, R2K yanıtındaki alan boyut küçülmesi değerlendirildi. Elde edilen inhibisyon/eksitasyon değerleri gruplar arasında karşılaştırıldı.

3.2.5. GKR-Toparlanma Eğrisi (GKR-TE) Yöntemi

GKR-TE’ni elde etmek için, uyarı supraorbital bölgeden verildi. “Analiz zamanı 200 ms aralıkla uyarımda 50 ms/div, 300-500 ms aralıkla uyarımda 0,1 s/div olarak” ayarlandı. “Birinci şartlayıcı ve ikinci test uyarısı olmak üzere” ikili uyarılar aynı

şiddette 200-300-500 ms aralıklarda minimum 20 sn aralar ile 5'er kez uygulandı ve elde edilen "R2 ve R2k yanıtlarına ait alan (ms X μ V) otomatik olarak cihazının programı" ile hesaplandı. Ayrıca, herbir uyarı aralığında ikinci uyarıyla elde edilen yanıtın ilk uyarıyla elde edilen yanıtlara oranlanmasıyla elde edilen yüzdesel değerler toparlanma oranı olarak kaydedildi. "TE; yatay koordinatında; uyarılar arasında geçen zaman, dikey koordinatında ise ikinci uyarıyla elde edilen yanıtın, ilk uyarıyla elde edilen yanıtla oranlanmasıyla elde edilen yüzdesel değerlerin yer aldığı bir fonksiyon doğrusu şeklinde" oluşturuldu.

Tüm katılımcıların İİR, GKR, PPI ve TE incelemeleri, aynı araştırmacı tarafından, aynı odada ve benzer çevresel şartlar altında, "Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Elektromiyografi laboratuvarında" sessiz bir odada rahat bir koltukta oturur pozisyonda "Neuropack Sigma MEB-9100 instrument (Nihon Kohden, Tokyo, Japan) cihazı" ile gündüz koşullarında (10.00-15.00 saat aralıklarında) değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Latans, süre ve amplitüd değerleri depolandıkları EMG cihazından kursörle okunarak hesaplandı. Çalışmanın istatistiksel çözümlemesinde, ele alınan ölçütler "ortalama, standart sapma (SD), frekans ve yüzde değerleri" ile tanımlandı. Atonisiz REM uykusu, iRDB ve kontrol gruplarında demografik veriler tanımlayıcı istatistiksel yöntemler ile analiz edildi. Gruplar arası ve içi GKR analizleri, GKR PPI'nun 50- 100 ms'de analizleri, 200-300- 500 ms'deki toparlanma yüzdeleri, R1/R2 latans amplitüd ve alanları, İİR analizleri, "Kruskal-Wallis test, MannWhitney U test, independent samples t- test" ile kıyaslandı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi " $p<0,05$ " olarak kabul edildi Verilerin değerlendirilmesinde "SPSS for Windows 17,5 istatistik programından" yararlanıldı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Özellikler

Kontrol grubunda 17 sağlıklı birey (erkek/kadın:8/9: 47%/53%), atonisiz REM uykusu grubunda 9 birey (M/F:6/3:66%/34%), iRDB hasta grubunda ise 10 birey (erkek/kadın 3/7:30%/70%) mevcuttur. Ortalama yaş grubu; kontrol grubunda $42,8 \pm 9,5$, atonisiz REM uykusu grubunda $49,0 \pm 8,3$, iRDB hasta grubunda $43,5 \pm 8,2$ idi. iRDB hasta grubunda hastalık süresi ortalaması $3,4 \pm 0,8$ yıl idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark bulunmadı ($p < 0,05$, T-Test, Mann-Whitney U testi).

4.2. Elektrofizyolojik Ölçümler

Tablo 4.1’de grupların demografik özellikleri gösterilmektedir.

Tablo 4.1 Deneklerin demografik özellikleri

	Kontrol grubu (N:17)	Atonisiz REM Uykusu Grubu (N: 9)	Yaş için P değeri	Cins için P değeri	iRDB hasta grubu (N:10)	Yaş için P değeri	Cins için P değeri
Yaş (ort±ss)	43,5±8,2	49,0± 8,3	0,128		48,9±8,2	0,121 * 0,979 #	
Cins (erkek: kadın)	8:9	6.3		0,079	3:7		0,941* 0,120 #

N: Kişi sayısı, ort: ortalama, ss: standart sapma

* Kontroller ile RDB hasta grubu arasındaki p değeri

#Atonisiz REM uykusu ile iRDB hasta grubu arasındaki p değeri

4.2.1. Polisomnografi analizleri

Atonisiz REM uykusu ve iRDB hasta gruplarına ait polisomnografik karakteristik özellikler Tablo 4.2’de gösterilmektedir.

Tablo 4.2 Atonisiz REM ve RDB hasta gruplarında polisomnografik özellikler

Uyku Parametreleri	Atonisiz REM uykusu (N:9)	iRDB (N:10)
Total uyku süresi ort.(dk)	434,75	390,25
Uyku latansı ort. (dk)	12,53	17,94
REM uyku evresi latansı ort.(dk)	88,31	113,27
Uyku etkinliği ort. (%)	89,26	82,8
W evresi ort. (%)	8,22	14,24
N1 uyku evresi ort.(%)	11,75	10,68
N2 uyku evresi ort.(%)	46,18	47,01
N3 uyku evresi ort. (%)	16,58	14,38
REM uyku evresi ort. (%)	22,41	15,51
AHI ort.(n/h)	6,8	4,13
Ortalama SpO2 (%)	95,78	94,81
Minimum SpO2 ort. (%)	88	90,44

N: hasta sayısı, ort: ortalama, dk: dakika

4.2.2. İİR Olasılıklarının Analizleri

Kruskal-Wallis test analizlerine göre gruplar arasında her bir kasa ait İİR latans, amplitüd, süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. İİR alanları değerlendirildiğinde iRDB hasta grubunda diğer gruplara kıyasen Ooc kasında İİR alanı istatistiksel anlamlılık sınırına yakın oranda artmış olduğu (Ooc İİR amplitüd p:0,067) bulundu. İİR probabiliteleri değerlendirildiğinde SKM kasında probabilitedeki istatistiksel anlamlı farkın sağlıklı kontrol bireyler ve iRBD (p=0,041, Mann-Whitney U test) ile atonisiz REM uykusu ve iRBD hasta grubu (p=0,017, Mann-Whitney U test) arasındaki farktan olduğunu gösterildi. İİR total ASR olasılıkları değerlendirildiğinde sağlıklı kontrol bireyler ve iRBD hasta grubu (p=0,036, Mann-Whitney U test) ile atonisiz REM uykusu ve iRBD hasta grubu (p=0,022, Mann-Whitney U test) arasında

istatistiksel anlamlı fark olduğu gösterildi . Diğer bir ifade ile **iRDB grubunda toplam İİR olasılığı atonisiz REM uykusu ve kontrol grubuna kıyasen anlamlı düzeyde artmış bulundu.** Tablo 4.3’ de İİR parametrelerinin analizleri gösterilmektedir.

Tablo 4.3 İİR parametrelerinin analizleri

	Sağlıklı n=17	Atonisiz REM n=9	RBD n=10	p
O.oc				
Latans (ms)	38,3±10,0	37,9±5,9	36,7±5,3	0,885 ^{kw}
Amplitüd (µV)	285,9±191,1	209,2±127,2	342,3±168,6	0,279 ^{kw}
Süre (ms)	87,3±58,5	94,2±88,7	161,2±146,6	0,206 ^{kw}
Alan (mV xms)	1,2±1,4	3,1±0,5	5,0±0,8	0,067^{kw}
Probabilite (%)	100±0	98,6±4,2	90,0±31,6	0,420 ^{kw}
SCM				
Latans (ms)	76,7±16,2	104,0±14,1	94,9±40,7	0,425 ^{kw}
Amplitüd (µV)	350,0±355,8	227,5±243,9	298,1±296,2	0,907 ^{kw}
Süre (ms)	114,4±61,0	59,0±33,9	111,2±44,9	0,358 ^{kw}
Alan (mV xms)	1,7±0,2	1,7±0,4	2,4±1,8	0,861 ^{kw}
Probabilite (%)	17,9±27,4	9,7±24,8	46,2±32,3	0,021^{kw*}
BB				
Latans (ms)	97,7±24,5	104,0±30,2	106,3±32,3	0,931 ^{kw}
Amplitüd (µV)	151,7±97,5	100,0±26,1	185,0±90,1	0,456 ^{kw}
Süre (ms)	45,0±13,2	120±	200,0±80,2	0,202 ^{kw}
Probabilite (%)	3,9±8,8	2,8±8,3	10,0±12,9	0,261 ^{kw}
Total ASR olasılık (%)	39,3±13,1	37,0±11,3	52,1±13,1	0,030^{kw**}

Kw, Kruskal-Wallis test

*p<0,05, post-hoc analiz anlamlı farkın sağlıklı kontrol bireyler ve iRBD (p=0,041, Mann-Whitney U test) ile atonisiz REM uykusu ve iRBD hasta grubu (p=0,017, Mann-Whitney U test) arasındaki farktan olduğunu gösterdi.

**p<0,05, post-hoc analiz anlamlı farkın sağlıklı kontrol bireyler ve iRBD hasta grubu (p=0,036, Mann-Whitney U test) ile atonisiz REM uykusu ve iRBD hasta grubu (p=0,022, Mann-Whitney U test) arasındaki farktan olduğunu gösterdi .

4.2.3. GKR analizleri

Kontrol, atonisiz REM uykusu, iRDB hasta gruplarında sağ ile sol göz arasında ortalama GKR R1, R2 ve R2 latansı, amplitüd, alan, (T-test) değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. . GKR R2 alanı sağlıklı bireyler ve RBD arasındaki farktan olduğunu gösterdi (p=0,002). Tablo 4.4’de Gruplarda GKR parametrelerinin analizleri gösterilmektedir.

Tablo 4.4 GKR parametrelerinin analizleri

	Sağlıklı n=17	Atonisiz REM n=9	RBD n=10	P
R2 eşik (mA)	3,9±1,1	3,1±1,1	3,4±1,0	0,223 ^{kw}
Intansite (mA)	13,6±2,5	13,6±3,7	12,3±3,0	0,600 ^{kw}
R1 latans (ms)	10,6±0,9	11,3±0,7	10,5±0,8	0,065 ^{kw}
R1 amplitüd (µV)	229,7±133,5	142,8±67,8	243,3±116,7	0,133 ^{kw}
R2 latans (ms)	32,9±3,4	34,8±3,8	34,3±3,9	0,486 ^{kw}
R2 amplitüd (µV)	135,8±75,1	136,1±71,1	178±82,3	0,284 ^{kw}
R2 Alan (mVXms)	1,6±0,7	2,9±3,0	3,2±1,6	0,029^{kw*}
R2k latans (ms)	34,1±3,8	37,3±2,4	35,7±3,9	0,090 ^{kw}
R2k Alan, mV ms	1,2±0,7	1,4±1,4	1,8±1,2	0,410 ^{kw}

Kw, Kruskal-Wallis test

*p<0,05, pos-hoc analiz anlamlı farkın sağlıklı bireyler ve RBD arasındaki faktan olduğunu gösterdi (p=0,002, Mann-Whitney U test)

4.2.4. PPI analizleri

PPI (R1 genliği artıp, R2 alanı küçüldüğü için) pre pulse modülasyon :PPM da denilebilir. Kruskal-Wallis (Kw) test sonuçlarına göre **50 ms uyarım aralıklarıyla**; ortalama GKR R1 latans, R1 amplitüd, R2 latans, R2 amplitüd, R2 alan, R2k latans, R2k alan yanıtları gruplar arasında kıyaslandığında, istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.(Gruplarda şartlayıcı uyarandan sonra R2 alanında azalma, R2- PPI izlendi.) **100 ms uyarım aralıklarıyla**; gruplar arasında R1 latans ve amplitüplerinde anlamlı fark izlenmedi. R2-PPM atonisiz REM uykusu ve iRDB hasta grubunda sağlıklı kontrol bireylerine kıyasla artmış bulundu, yani inhibisyon defisiti saptandı. (Sağlıklı kontrol ve atonisiz REM p=0,027; sağlıklı kontrol ve iRBD hasta grubu p=0,020, Mann-Whitney U). Atonisiz REM uykusu ve iRDB hasta grubunda sağlıklı kontrol bireylerine kıyasla R2k-PPM artmış bulundu, yani inhibisyon defisiti saptandı (sağlıklı vs atonisiz REM p=0,001; sağlıklı vs RBD p=0,001, Mann-Whitney U)

Tablo 4.5’de GKR Prepulse modülasyonu analizleri, Grafik 4.1’de 50 ms ve 100 ms uyarım aralıklarıyla R2 alan ve R2k alan % değişimleri gösterilmektedir.

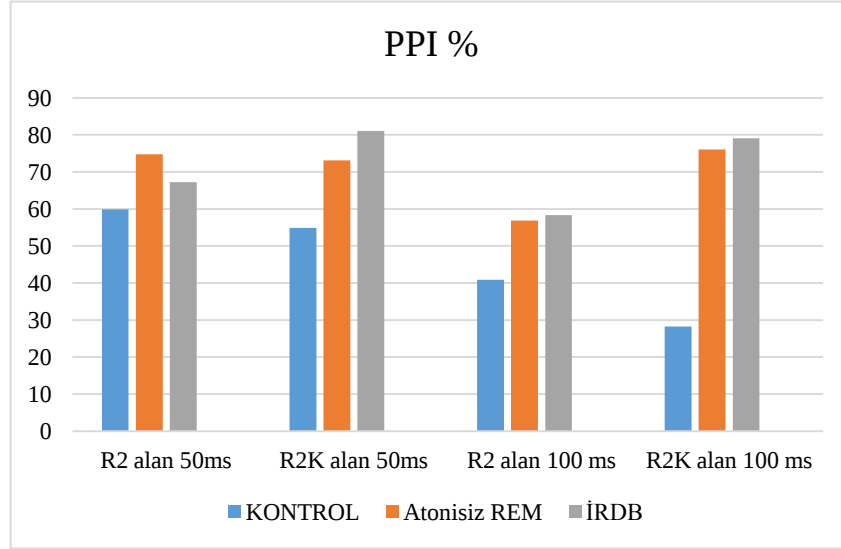
Tablo 4.5 GKR Prepulse modülasyonu analizleri

	Sağlıklı kontrol n=17	Atonisiz uykusu n=9	REM iRBD hasta grubu n=10	p
50 ms				
R1-PPM%	130,7±54,7	123,3±97,5	151,4±121,8	0,930 ^{kw}
R2-PPM%	59,9±22,9	74,8±28,4	67,3±32,4	0,132 ^{kw}
R2k-PPM%	54,9±26,7	64,6±33,2	81,1±36,1	0,235 ^{kw}
100 ms				
R1-PPM%	158,2±92,1	161,5±100,7	178,1±243,7	0,550 ^{kw}
R2-PPM%	40,9±31,1	56,9±19,8	58,3±23,5	0,023 ^{kw*}
R2k-PPM%	28,2±32,5	76,1±28,5	79,2±39,2	0,001 ^{kw**}

Kw, Kruskal-Wallis test

*p<0,05 posthoc analize göre atonisiz REM uykusu ve iRBD hasta grubunda sağlıklı kontrol bireylere kıyasla R2-PPM artmış bulundu, yani inhibisyon defisiti saptandı (sağlıklı vs atonisiz REM p=0,027; sağlıklı vs RBD p=0,020, Mann-Whitney U)

**p<0,005 posthoc analize göre atonisiz REM uykusu ve iRBD hasta grubunda sağlıklı kontrol bireylere kıyasla R2k-PPM yüksek, yani inhibisyon defisiti var (sağlıklı vs atonisiz REM p=0,001; sağlıklı vs RBD p=0,001, Mann-Whitney U)



Şekil 4.1 50 ms ve 100 msde R2 alan ve R2k alan % değişimleri

4.2.5. GKR R2 yanıt Toparlanma eğrisi(TE) analizi

200 ms uyarım aralığı ile yani kısa uyarı aralığında şartlanma/ test yüzdeleri (toparlanmaları) değerlendirildiğinde; Kruskal-Wallis test analizine göre atonisiz REM uykusu ve İRDB hasta grubunda sağlıklı kontrol bireylere kıyasla R2-TE yüksek (sağlıklı kontrol ve atonisiz REM uykusu $p=0,011$; sağlıklı kontrol ve İRDB hasta grubu $p=0,019$, Mann-Whitney U) ve İRDB grubunda sağlıklı kontrol bireylere kıyasla R2k-RC yüksek (sağlıklı kontrol ve İRDB, $p=0,025$ Mann-Whitney U) bulundu. Gruplar arası 300 ms ve 500 ms uyarım aralığında anlamlı fark bulunmadı. Tablo 4.6’da GKR – R2 TE analizleri gösterilmektedir. Şekil 4.2’de R2 alan sartlayıcı/test inhibisyon yüzde ortalamaları, Şekil 4.3’de ise R2k alan yüzde ortalamaları gösterilmektedir.

Tablo 4.6 GKR –R2 Toparlanma Eğrisi (TE) analizleri

	Sağlıklı n=17	Atonisiz REM n=9	RBD n=10	p
200 ms				
R2-RC %	12,5±19,8	39,4±32,2	33,3±26,2	0,012 ^{kw*}
R2k-RC %	12,9±23,7	29,4±40,9	39,8±36,7	0,042 ^{kw**}
300 ms				
R2-RC %	37,7±66,2	41,5±32,9	27,3±19,8	0,475 ^{kw}

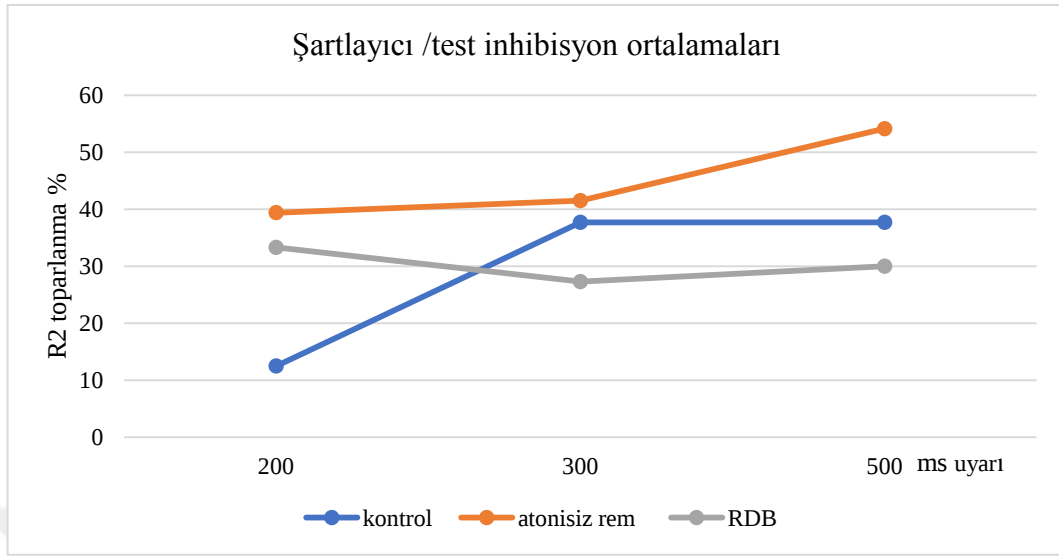
R2k-RC %	20,2±24,3	56,2±68,9	27,6±24,9	0,392 ^{kw}
500 ms				
R2-RC %	37,7±22,8	54,1±44,4	30,0±20,3	0,188 ^{kw}
R2k-RC %	29,6±16,8	51,6±36,6	30,1±21,2	0,357 ^{kw}

Kw, Kruskal-Wallis test

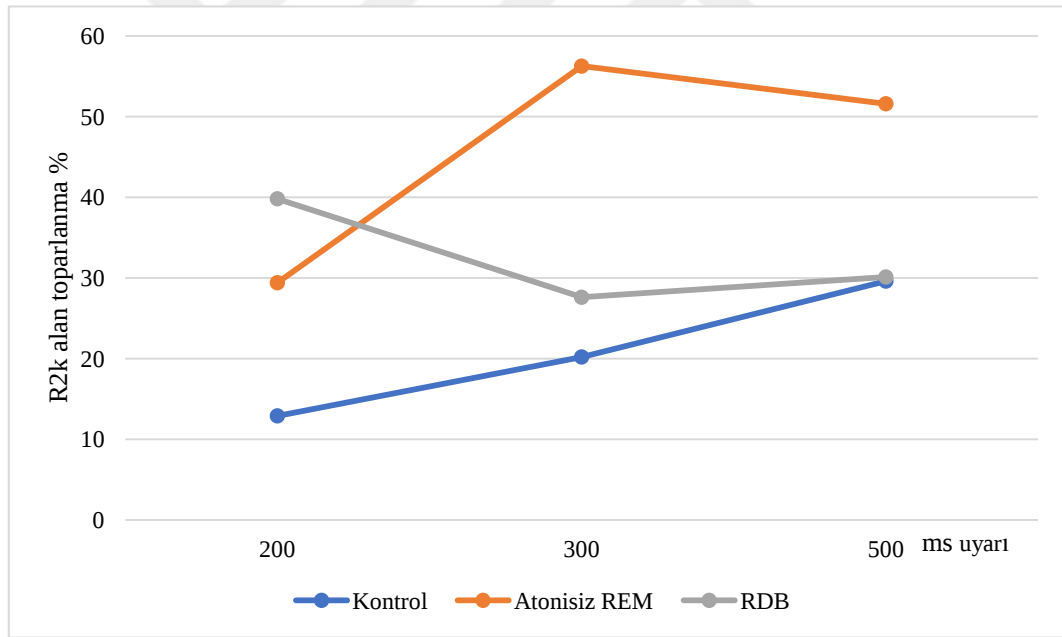
*p<0,05 posthoc analize göre atonisiz REM uykusu ve iRDB hasta grubunda sağlıklı kontrol bireylere kıyasla R2-TE yüksek (sağlıklı kontrol ve atonisiz REM uykusu p=0,011; sağlıklı kontrol ve iRBD hasta grubu p=0,019, Mann-Whitney U)

**p<0,05 posthoc analize göre iRBD grubunda sağlıklı kontrol bireylere kıyasla R2k-RC yüksek (sağlıklı kontrol ve iRBD, p=0,025 Mann-Whitney U)





Şekil 4.2 Şartlayıcı /test inhibisyon ortalamaları



Şekil 4.3 R2k alan yüzde ortalamaları

5. TARTIŞMA

Atonisiz REM uykusu, iRDB hasta ve kontrol gruplarında beyin sapı düzeyinde eksitabilite artışını varlığını araştırmak için beyin sapı reflekslerinden İİR, GKR, GKR PPI, GKR R2 -TE ve bakılan bu çalışmada başlıca bulgularımız şunlardır:

1. İİR analizlerinde İİR probabiliteleri SKM kasında iRBD hasta grubu ve atonisiz REM uykusu artmış bulundu. İİR total olasılıkları iRBD hasta grubunda atonisiz REM uykusu ve “kontrol grubuna kıyasen anlamlı düzeyde artmış bulundu”.

2.GKR analizlerinde R1 amplitüd, süre ve latansların grup içinde ve gruplar arasında normal sınırlar içinde olduğu, R2 alan, R2k latans, R2 k alan yanıtları kıyaslandığında ise iRDB hasta grubunda kontrol ve atonisiz REM uykusu grubuna kıyasen R2 alanının artmış olduğu bulundu.

3. GKR-PPI’da elde edilen sonuçlara göre 100 ms uyarım aralıklarıyla; R2-PPM atonisiz REM uykusu ve iRDB hasta grubunda sağlıklı kontrol bireylerine kıyasla artmış bulundu, yani inhibisyon defisiti saptandı. Atonisiz REM uykusu ve iRDB hasta grubunda sağlıklı kontrol bireylere kıyasla R2k-PPM artmış bulundu, yani inhibisyon defisiti saptandı.

4- GKR- R2 TE’de 200 ms uyarım aralığıyla R2 alanında şartlanma/ test yüzdeleri (toparlanmaları) atonisiz REM uykusu ve iRDB “hasta gruplarında kontrollere kıyasen anlamlı düzeyde artmış bulundu”.

Verilerimizin yorumuna geçmeden önce uyku-uyanıklık mekanizmaları ile ARAS ve ona dahil olan belli başlı çekirdeklerin işlevlerine bir kez daha değinmekte yarar görmekteyiz. Uyanıklık için rostral pons ve kaudal ortabeyin bölgesinden çıkan uyarılar, diensefalonda paramedian ortabeyin retiküler formasyona ulaşmakta ve sinyaller burada ikiye ayrılıp talamus ve hipotalamusta sonlanmaktadır. Sonrasında talamokortikal, hipotalamokortikal, bazalokortikal yolların korteksi uyarmaları gerekmektedir. Bu uyarımlar, ARAS üzerinden olup, nörotransmitter olarak çoğunlukla glutamat kullanılır. Pontomezensefalik tegmental nöronlardan kolinerjik, lokus seruleusdan noradrenerjik, rafe nükleusundan serotoninerjik, posterolateral hipotalamustan hipokretinerjik iletiler olmaktadır. Eksitator nörotransmitter olan glutamat, uyanık beyinde aktif rol oynamakta ve ARAS’ın primer nörotransmitteri olarak davranmaktadır. Lokus seruleus’taki nöronlardan salgılanan norepinefrinle beyin

sapından, önbeyni de içine alarak kortekse uyarır. Benzer şekilde, histamin içeren posterior hipotalamik nöronlar oreksin, hipokretin içeren posterolateral hipotalamik nöronlar, önbeyin ve kortekse uzanımlar göndermektedirler. Asetilkolin, hem uyanıklıkta, hem de paradoksal uykuda kortikal aktivasyonda önemli rol oynar. Korteks ve önbeyne, iki ana kolinerjik nöron grubu yönelir. Birincisi, pontin- kaudal mezansefalik retiküler formasyon içinde seyreden, PPN'dir. Bu kolinerjik yol özellikle orta hat ve intralaminar talamik nukleuslara yönelirken, aynı zamanda daha az oranda lateral hipotalamus ve bazal ön beyne projeksiyon verir. Diğer kolinerjik yol, bazal önbeyinde (nukleus bazalis, substansiya innominata, diyagonal bant nukleusları ve septum) başlayıp kortekse yaygın uzanımlar gösterir. Bu grup, beyin sapı retiküler formasyondan, ventral ekstratalamik yolla da serebral kortekse ulaşmaktadır. Bu pontomezansefalik grup, ARAS'ın parçası olup, sadece uyanıklıkta değil paradoksal uykuda da aktif olarak rol alırlar ¹². Glutamat, beyin sapı retiküler formasyonda çok yüksek konsantrasyonlarda bulunur ve ARAS'ın primer nörotransmitteri olarak davranır. Kortikal hücrelerden de uyanıklık sırasında ya da mezensefalik retiküler formasyonun uyarılmasıyla fazla miktarlarda salgınır. Histamin de uyanıklıkta önemli rol oynar. Serebral ventriküllere direkt verildiğinde uyanıklık sağlar. Histamin içeren nöronlar, tuberomamiller nukleuslar ve posterior hipotalamusta yer alır. Lokus seruleus nöronları (noradrenerjik) gibi, beyinde kortekse uzanan diffüz uzanımlar gösterir. Uyanıklıkta kortikal aktivasyonla ilgiliyken REM uykusunda kapalıdır. Bu nörotransmitterlere ilave daha küçük nörotransmitter molekülleri de aktive edici sisteme katkıda bulunur. Bunlar P maddesi, nörotensin, vazoaaktif intestinal peptid olup buradaki eksitator uyarıların güçlenmesine ve uzamasına destek verirler. PPN aynı zamanda REM uykusunda etkili olup, atonisiz REM uykusu ve iRDB patofizyolojisinde önemli rol oynayan yapılardandır. Çalışmamızda kullandığımız yöntemlerin bu yapıların fonksiyonu hakkında doğrudan veya dolaylı olarak fikir verdiği söylenebilir.

Çalışmamızda incelediğimiz beyin sapı kökenli reflekslerden biri İİR dir. İİR probabiliteleri SKM kasında iRBD hasta grubu ve atonisiz REM uykusu artmış bulundu. İİR total olasılıkları iRBD hasta grubunda atonisiz REM uykusu ve “kontrol grubuna kıyasen anlamlı düzeyde artmış bulundu”. İrkilme doğal bir savunma mekanizması olup, ani ve tehlikeli uyarılar karşısında aktiflenerek bedeni kaçışa hazırlamaktadır. İİR en fazla yüz, boyun ve omuz kaslarında, en az ise alt ekstremitelerde belirgindir. Normalde işitsel GKR hariç irkilme yanıtının ilk SKM kasında oluşması

sonra kaudal yolla yayılması beklenir ⁷⁴. Ooc kasından sonra, SKM kasındaki aktivite irkilme yanıtında güvenilir, sık kullanılan ölçümüdür ⁷⁵. Çalışmamızda kontrol, atonisiz REM uyku ve iRDB hasta grubunda en fazla yanıt Ooc kasından kaydedildi, bunu sırasıyla SKM, BB kasları izledi. “Ponsta kaudal bölümdeki retiküler nukleusun” (“nukleus reticularis pontis caudalis; n.RPC”) irkilme refleksinin merkez anatomik yapısı olduğu kabul edilir ⁴⁰. Bu merkez postür, yürümenin fizyolojik kontrolünde de rol oynar. Kortikal-subkortikal ve omurilikte etkilenme olan hastalıklarda İİR’de değişiklik olduğu gösterilmiştir. Kısaca RAS’ın aktivitesinin arttığı durumlarda hiperaktif İİR elde edilirken özellikle n.RPC’i içeren lezyonların olduğu durumlarda İİR hipoaktif veya hiç elde edilememektedir. PSP deki durum örnek gösterilebilir. Kofler ve arkadaşları, “Lewy cisimcikli demans (LCD), parkinson hastalığı, progresif supranükleer felç(PSP), multisistem atrofi (MSA), LCD’li hastalarda normallere göre daha düşük amplitüdü ve anormal düzeyde gecikmiş İİR yanıtları elde etmişlerdir”. LCD olan hastalarda “İİR latanslarını parkinson hastalığı olanlara göre anlamlı olarak daha uzun bulmuşlar; MSA’lı hastalarda amplitüdü daha yüksek ve süresini daha uzun bulmuşlardır”. “LCD olan hastalarda amplitüdüleri daha düşük bulmalarını LCD’de pontin retiküler formasyonu da içine alan daha geniş bir etkilenmeye bağlı olabileceğini ileri sürerek açıklamaya çalışmışlardır” ⁴⁰. Vallderiola ve arkadaşları, “MSA’li hastalarda Ooc ve SKM kaslarında İİR olasılığının normal olduğunu bildirmişlerdir” ⁷⁶. İnme hastalarında hemiplejik tarafta sağlam tarafa göre irkilme yanıt latansının daha kısa, olasılık oranının ise daha yüksek ve şiddetli olduğu çalışmalarda dikkati çekmiştir ^{77,78}. İİR’nin plejik tarafta şiddetlenmesinin, beyin sapı üzerinde kortikal inhibisyonun azalmasından ileri geldiği öne sürülmüştür ⁷⁷. Kofler ve arkadaşları, “İİR’ni en fazla MSA’da elde etmişler, bunu azalan oranda Parkinson, LCD ve PSP hastalarının izlediğini” belirtmişlerdir. Bu hastalarda İİR olasılığındaki azalma; polisinaptik “pontomedullar ağlardaki temporo-spasyal hasarlanma ve rostrokaudal inen retikulo spinal yol boyunca ilk etkilenen yapı olan n.RPC’teki hasarlanma ve santral patern jeneratör sistemindeki etkilenme” ile açıklanabilir. Habitüasyon polisinaptik reflekslerin karakteristik özelliklerindendir. İİR’de habitüasyon pontine retiküler formasyondaki internöronların sinaptik depresyonundan kaynaklanmaktadır. Bunun tersine MSA hastalarında İİR olasılığında artış habitüasyon kaybı izlenir. Ponstaki patoloji MSA’da İİR’de fasilitasyona (ya da disinhibisyona) sebep olabilir. Beyin sapındaki İİR merkezlerine kortikoretiküler girdilerin yanı sıra spinoretiküler afferentler de bağlanmakta ve irkilme

üzerinde modülatör etki oluşturmaktadır. Bu afferentlerin hasar görmesi ile beyin sapında İİR'den sorumlu çekirdeklerde zaman içerisinde reorganizasyon olmakta ve hipereksitabiliteye yol açabilmektedir. Yapılan bir çalışmada kortikospinal yol hasarına bağlı olarak motor gücü veya kontrolü azalmış hastalarda kompensatör olarak İİR canlandığı ve hasarlı bölgeler nedeniyle kaybedilen fonksiyonları tehlike anında yerine koymayı amaçladığı ileri sürülmüştür ⁷⁹. Başka bir çalışmada kronik parsiyel spinal kord hasarı olanlarda sağlıklı kontrollere göre SKM ve BB kaslarında İİR olasılığı ile büyüklüğünün arttığı, servikal spinal hasarı olanlarda torakolomber lezyonu olanlara göre daha belirgin olduğu ve bu artışın lezyonun kronikliği ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir ⁸⁰. İİR yanıtları Tourette sendromu, Huntington hastalığı, şizofreni ve parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıklarda da değişkenlik gösterebilmektedir ^{81,82}. Garcia Rill ve arkadaşlarının makalelerinde “PPN'nin insomnia üzerindeki rolünü incelemişler uyanıklık ve REM uykusunun PPN hücrelerindeki iki farklı hücre içi yolak ve kanal tipi kaynaklı yüksek frekans aktivitesi tarafından kontrol edildiğini bulmuşlardır. İnsomniada retiküler aktivite edici sistemin (RAS) savaşı ya da kaç cevabında ani uyarılara karşı RAS'ın normalden fazla cevap vereceği bunun irkilme yanıtlarında artma ya da GKR yanıtlarında hiperaktif refleks yanıtlarına neden olacağını” belirtmişlerdir. Diğer bir RAS sistemine ait değişikliğin tekrarlayan uyarılara hızlı habituasyon göstermesidir. Bu RAS'ın duysal geçirgenlik kapasitesinde azalma göstergesidir. RAS'ı etkileyen durumlarda uyku ve uyanık kontrolü düzenlenmesi etkilenir. Eğer RAS regülasyonunda azalma olursa gündüz uykululuk hali ve total uyku süresinde artmaya neden olacağı gibi regülasyonunda artma durumunda da uykuya dalma ve uykuyu sürdürmede zorluk gelişeceğini belirtmişlerdir. Bu durum klinik olarak karşımıza insomnia, kâbus veya sık uyanmalar, uyanırken rüya görme şeklinde çıkabilir. RAS etkilenmesinde uyanma regülasyonunda azalmada dikkat, öğrenme ve hafıza gibi fonksiyonlarla ilgili EEG'de gamma band aktivitesinde azalma, regülasyonda artmada örmeğin insomniada gamma band aktivitesinde artış izlenir. Frontal kan akımı azalmasında da insomni, şizofreni gibi birtakım hastalıklar görülebilir. Böyle bir durumda uyanıklık sırasında bilinçli refleks reaksiyonlarının ve habituasyonda ve duysal geçirgenlikte azalmaya neden olabileceğini belirtmişlerdir ⁸³.

Çalışmamızda elde edilen bulgulara göre iRDB hasta grubunda atonisiz REM uykusu ve kontrol grubuna kıyasen toplam İİR olasılığındaki habituasyonda azalma tespit edilmiştir. Bu bulgu insomni, anksiyete, posttravmatik stres bozukluğu gibi

fonksiyonel bir hipereaktivite dışında kortikoretiküler yolları ve beyin sapı düzeyinde de nRPC, RAS gibi İİR'nin kontrolünde önemli olan yapıların atonisiz REM uykusunda etkilenmeyip iRDB hastalarında etkilenmiş olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda kullanılan incelemelerden biri olan GKR sonuçlarına göre GKR R1 amplitüd, süre ve latansları grup içinde ve gruplar arasında normal sınırlar içinde olduğu, R2 alan, R2k latans, R2 k alan yanıtları kıyaslandığında ise iRDB hasta grubunda kontrol ve atonisiz REM uykusu grubuna kıyasen R2 alanının artmış olduğu bulundu. GKR afferentini trigeminal sinirin, efferentini ise fasyal sinirin olusturduğu ve O.oc kasının kontraksiyonu ile oluşan polisinnaptik bir reflekstir. İlgili kranial sinirler ve bağlantıları, bazal ganglionlar, talamusa inhibitör girdiler sayesinde inen kortikal projeksiyonlar aracılığıyla ve SC üzerine inhibitör girdiler ile tektoretiküler projeksiyonlar vasıtasıyla bu yolağın eksitabilitesinin modülasyonu üzerinde rol oynar⁸⁴. SC'un ise nukleus Rafe magnaşa eksitator etkisi vardır, serotonerjik n. Rafe magnaşa göz kırpma refleksi üzerine inhibitör etkiye sahiptir. Bu verilere dayanarak refleks döngüde yer almasa da serebral yapıların GKR döngüsü üzerinde etkisi olduğu ileri sürülmüştür³⁹. Kimura'nın GKR ile ilgili çalışmalarıyla "beyin sapı internöronlarındaki artmış uyarılabilirliği yansıması açısından bu refleks önemli bir elektrofizyolojik inceleme niteliğini" kazanmıştır. GKR, çeşitli hastalıklarda eksitabilite artışı açısından incelenmiş, periferik yüz felci, hemifasyal spazm, blefarospazm, fokal distoniler, parkinsonizm, uykuda periyodik bacak hareketi bozukluğu gibi periferik ve santral kökenli hastalıklarda eksitabilite artışının varlığı gösterilmiştir^{38,72,73}. Yapılan çalışmalarda, oromandibular distoni, blefarospazm olan hastalarında GKR R2 süresi uzun, amplitüd yüksek bulunmuş, GKR R2 yanıtının amplitüdündeki büyüme FSMN'in artmış uyarılabilirliğine kanıt olarak gösterilmiştir⁸⁵. Bulber yollar üzerindeki inen kolaylaştırıcı etki muhtemelen korteksin geniş alanlarından kaynaklanmakta fakat en sık yüzün duysal temsiline karşılık gelen alt postsantral alandan kaynaklanmaktadır. Bu fasilitasyon, spinal motor nöronlar üzerindeki etkilenme gibi FSMN üzerindeki kortikobulbar inhibitör etkinin ortadan kalkmasıyla açıklanabilir⁸⁶.

Çalışmamızda ise tek supraorbital sinir elektrik uyarısıyla elde edilen R1 amplitüd ve latansları grup içinde ve gruplar arasında normal ve benzerdi. Bu bulguya dayanarak atonisiz REM uykusu, iRDB hasta grubunda GKR döngüsünün normal olduğunu, GKR döngüsü boyunca yer alan yapıların etkilenmediğini yani sağlam

olduğunu söyleyebiliriz. R2 alan, R2k latans, R2 k alan yanıtları kıyaslandığında ise RDB grubunda kontrol ve atonisiz REM uykusu grubuna kıyasen R2 alanı artmış olması RAS'ın artmış eksitabilitesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda kullanılan diğer bir yöntem olan GKR-PPI' da elde edilen sonuçlara göre 100 ms uyarım aralıklarıyla; R2-PPM atonisiz REM uykusu ve iRDB hasta grubunda sağlıklı kontrol bireylerine kıyasla artmış bulundu, yani inhibisyon defisiti saptandı. Atonisiz REM uykusu ve iRDB hasta grubunda sağlıklı kontrol bireylere kıyasla R2k-PPM artmış bulundu, yani inhibisyon defisiti saptandı. PPI, bir refleksi oluşturan uyarı öncesindeki eşik altı bir uyararla baskılanması olarak tanımlanabilecek bir nörofizyolojik yöntem olup, substansiya nigra pars retikülata ve beyin sapı retiküler nükleus arasındaki bağlantıları kapsayan bir PPN merkezli devre yoluyla oluştuğu düşünülmektedir ^{55,61}. PPN mezensefalonda bulunup talamus ve bazal ganglia ile bağlantılıdır ⁵⁵. Bununla birlikte bazal ganglia ve limbik yapılarda pons ve spinal kordtaki motor yönetici sistemler ile stratejik anatomik pozisyonu vardır. Bu bağlantılardan ötürü PPN'nin davranış çeşitliliğinin düzenlenmesi ve yönetiminde rolü önemlidir. R2-PPI deki azalma veya kayıp, inhibitör internöronların aktivitesindeki azalma anlamına gelir ^{87,88}. Diğer bir deyişle spesifik beyinsapı nöronları tarafından yayılan nöropeptidlerdeki artış beyinsapı inhibitör internöronlarında depresyona yol açıp beyinsapının filtre edici etkisini ve modulator görevini ortadan kaldırır. Yapılan bir çalışmada patofizyolojisinde hipokretinin önemli bir rol oynadığı bilenen narkolepsi-katapleksi hastalarında hipokretinerjik projeksiyonların PPN'ye direkt katılması ve patolojisinde kas atonisine neden olduğu gerekçesi ile PPN'yi incelemek amacıyla . GKR-PPI'ya bakılmış, bu hastalarda R2 ve R2k latanslarının uzun, R2 ve R2k alanlarında azalmanın olduğu ancak R2 ve R2k alanlarındaki baskılanmanın kontrollere göre daha az olduğu bulunmuştur ⁸⁹.

Çalışmamızda elde edilen PPI bulgularına göre atonisiz REM uykusu ve iRDB hastalarında PPN ve substansiya nigra pars retikülata beyin sapı retiküler nükleus arasındaki bağlantıları etkilenmenin varlığını desteklemektedir.

Çalışmamızda GKR eksitabilitesi GKR- R2 TE ile değerlendirildi. GKR R2 TE'de 200 ms uyarım aralığıyla R2 alanında şartlanma/ test yüzdeleri(toparlanmaları) atonisiz REM uykusu ve iRDB hasta gruplarında kontrollere kıyasen anlamlı düzeyde artmış bulundu. "İternöron ve fasyal motor nöronların eksitabilitesini göstermede R2

toparlanması sık kullanılan bir elektrofizyolojik yöntemdir. Çift uyarı tekniği, GKR eksitabilitesi değerlendirilmesinde kullanılmaktadır”⁸⁹. Bu teknikte, ilk verilen şartlayıcı uyaran fasyal motor nöronlara ulaşan girdiyi yansıtan refleks yanıtı oluşturur, ikinci test uyarını ise şartlayıcı uyaran nedeniyle eksitabilitesi değişen internöronların ikinci uyarıyı iletebilme kapasitesini gösterir. R2 yanıtında eksitabilite eğrisindeki değişim beyin sapındaki R2 yanıtında rol oynayan internöronların eksitabilitesini yansıtmaktadır. Kimura’nın çalışmasında parkinsonlu hastalarda R1 TE normal olmasına rağmen R2 toparlanmasının artmış bulunmasına dayanılarak beyin sapı internöronlarında hipereksitabilite olabileceği belirtilmiştir³⁸. GKR’nin ikili uyaran tekniği ile elde edilen toparlanma fonksiyonun incelendiği çeşitli çalışmalara bakıldığında; parkinson hastalığında, düzelmemiş periferik yüz felci, hemifasyal spazm, olivo-ponto- serebellar atrofi, küme başağrılarında da R2 yanıtının hızla erken toparlandığı bildirilmiştir. İkili uyaranla elde edilen toparlanma fonksiyonundaki artışın ise GKR döngüsü, dolayısıyla da FSMN üzerine olan suprasegmanter inhibisyonun azalmasına diğer bir deyişle aynı taraf R2 alan değerlerindeki büyümenin GKR döngüsü içinde yer alan FSMN’nin toparlanmasındaki artışın bu döngü üzerinde etkili olan internöronların yönlendirici nitelikleri ile ilgili olduğu ileri sürülmektedir⁹⁰. R2 toparlanması ile gösterilen GKR geç yanıt eksitabilite artışı periferik etkilenmenin olduğu periferik yüz felci veya hemifasiyal spazm gibi hastalıkların yanında suprasegmanter düzeydeki bozukluklara bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir. Valls-Solé ve arkadaşlarının “parkinson hastalığı, MSA, kortikobazal dejenerasyon, progresif supranükleer felç (PSP) olan hastalarda yapmış oldukları çalışmada GKR latans ve boyutları tüm hastalarda normal bulunmuş; 200 ms aralıklı çift uyarımla elde edilen GKR R2 toparlanma yüzdesinin kortikobazal dejenerasyon hastaları haricinde diğer hastalarda yüksek bulunduğu “belirtilmiştir⁹¹. Eekhof ve arkadaşları, “tortikollis, blefarospazm ve hemifasyal spazmlı hastalarda R2 TE’sini artmış” bulmuşlardır. “Bu artışın blefarospazmlı hastalarda 1000 ms ve daha kısa aralıklarla, tortikollis grubunda 500 ms ve 300 ms, hemifasyal spazmlı hastalarda ise 500’den 200 ms’ye kadar olan aralıkla uyarım yapıldığında anlamlı artış gösterdiğini” belirtmişlerdir⁹². Kızıltan ve arkadaşları, “periferik fasyal paralizili genç yaş grubu hastalarda 200 ms ve 600 ms uyarı aralıklarında semptomatik ve asemptomatik tarafta; yaşlı grupta ise 200 ms aralıklı uyarımlarda artmış GKR-TE olduğunu saptamışlardır”⁷⁵. Substansiya nigra’daki dopaminin azalması, rafe çekirdeğindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırarak

R2 eksitabilitesine neden olur. Dopaminin sirkadyen ritmi vardır ⁹³. Dopaminin sirkadyen modülasyonunun bozulmasının neden olduğu RLS hastalarındaki gece boyu semptomlarındaki belirginleşme ve kötüleşmenin altında yatan patofizyolojik sebeptir. Bu hastalar üzerinde yapılan çalışmada gündüze göre gece R2’de eksitabilite artışı olduğu saptanmıştır ^{72,94}. Başlıca hareket sistemi bozukluklarında olduğu gibi PPI ve R2 toparlanması her zaman paralel değildir, örneğin Valls-Sole ve arkadaşlarının parkinson ve huntingtonlu hastalarda GKR-PPI ve GKR toparlanması ile ilgili çalışmalarında, her iki hastalıkta da azalmış GKR-PPI yanıtlarının huntingtonlu hastalarda her zaman artmış bir GKR toparlanması ile birlikte olmadığını göstermişlerdir. Her iki test de belirli ve farklı beyin sapı işlevlerini değerlendirir. GKR- PPI duysal uyarıların yaygın bir bütünleştirici işleminin sonucu yanıtını, GKR-toparlanması beyin sapı nöronlarının uyarılabilirliğini yansıtmaktadır ⁹⁵. Bu bulgu da her iki refleksin birbirinden bağımsız mekanizmalarla ortaya çıktığına işaret etmektedir.

Çalışmamızda elde edilen bulgular da atonisiz REM uykusu ve iRDB hastalarında R2’de eksitabilite artışı varlığını desteklemektedir. Bu eksitabilite artışının varlığı, GKR refleks ağındaki etkilenme, FSMN üzerindeki inhibitör etkinin kalkması sonucu olabileceğini destekliyor olabilir.

Literatürlerde atonisiz REM uykusu, iRDB hastaları ve sağlıklı bireyler üzerinde İİR, GKR, GKR-PPI, GKR-TE incelemelerinin birlikte değerlendirildiği benzer bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Sonuç olarak; incelediğimiz refleksler için ana merkezler; genel olarak İİR için pontstaki nukleus retikularis pontin kaudalis, kortikoretiküler yollar ve bazal gangliyon yapıları, GKR için GKR döngüsü boyunca yer alan yapılar, GKR-PPI için PPN ve substansiya nigra pars retikülata beyin sapı retiküler nükleus arasındaki bağlantılar, GKR-TE için ise GKR ağı ve dolaylı olarak locus coeruleus (LC), substantia nigra ve son ortak yolu olan fasyal motor nukleus olmakla birlikte bunlar farklı yollarla ilgili ve farklı etkiler altında olan reflekslerdir. Uyanıklıktan sorumlu sistemlerden ARAS’ı oluşturan norepinefrin sentezleyen hücreler; LC, serotonin sentezleyen; raphe nukleusu, asetilkolin sentezleyen hücreler; PPN, glutamat sentezleyen hücreler; orta beyin, dopamin sentezleyen hücreler; substantia nigra compacta ve ventral tegmental alan yapılarından oluşmaktadır. PPN aynı zamanda REM uykusunda etkili olup, atonisiz REM uykusu ve iRDB patofizyolojisinde önemli rol oynayan yapılardandır. Bu bilgiler

doğrultusunda çalışmamızda elde edilen bulgulara göre GKR- PPI baskılanması ve GKR- TE'deki eksitasyon birlikteliği atonisiz REM uykusu ve iRDB hastalarında PPN'deki etkilenmenin yanında GKR refleks döngüsü boyunca yer alan yapılarda etkilenme, FSMN üzerindeki inhibitör etkinin kalkmasını ve İİR' deki olasılık artışı da nukleus retikularis pontin kaudaliste ve pontin retiküler sistemdeki eksitasyonun dolayısıyla uyanıklık reaksiyonuna yatkınlığın varlığını desteklemektedir. Çalışmamızda nörodejenerasyon varlığı bilinen iRDB hastalarında olduğu gibi atonisiz REM uykusunda da beyin sapı refleks incelemeleriyle elde edilen patolojik bulgularla, elektrofizyolojik olarak nörodejenerasyon varlığını göstermek için kullanılabilecek erken dönem belirteçler olarak değerlendirilebileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızın kısıtlamaları arasında; hasta sayımızın az oluşu, kontrol gruplarının polisomnografilerinin olmaması sayılabilir. Bundan sonraki çalışmalarda beyin sapı düzeyindeki eksitabilite değişikliklerinin daha net ortaya konulması için daha geniş seride ve prospektif olarak aralıklı polisomnografi takiplerinin yapılması, sağlıklı kontrol bireylerin polisomnografilerinin yapılmış olması daha uygun olabilir.

KAYNAKLAR

1. Schenck CH, Bundlie SR, Ettinger MG, Mahowald MW. Chronic Behavioral Disorders of Human REM Sleep: A New Category of Parasomnia. *Sleep*. 1986;9(2):293–308.
2. Schenck CH, Mahowald MW. REM Sleep Behavior Disorder: Clinical, Developmental, and Neuroscience Perspectives 16 Years After its Formal Identification in SLEEP. *Sleep*. 2002;25(2):120–138.
3. Lapierre O, Montplaisir J. Polysomnographic features of REM sleep behavior disorder: Development of a scoring method. *Neurology*. 1992;42(7):1371–1371.
4. Gagnon J-F, Bedard M-A, Fantini ML, vd. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;59(4):585–589.
5. Ohayon MM, Morselli PL, Guilleminault C. Prevalence of Nightmares and Their Relationship to Psychopathology and Daytime Functioning in Insomnia Subjects. *Sleep*. 1997;20(5):340–348.
6. Mahowald MW, Schenck CH. Insights from studying human sleep disorders. *Nature*. 2005;437(7063):1279–1285.
7. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*. 2000;123(2):331–339. doi:10.1093/brain/123.2.331
8. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord*. 2001;16(4):622–630.
9. Arnulf I. Excessive daytime sleepiness in parkinsonism. *Sleep Med Rev*. 2005;9(3):185–200.
10. Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 2003;54(S5):S15–S19.
11. Mahowald MW, Bornemann MC, Schenck CH. Parasomnias. *Semin Neurol*. 2004;24(3):283–292.
12. Jones BE. Arousal systems. *Front Biosci*. 2003;8:s438-51.
13. Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and Practice of Sleep Medicine*.; 2005.
14. Pahapill PA. The pedunculo pontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain*. 2000;123(9):1767–1783.
15. Steriade M, Datta S, Paré D, Oakson G, Curró Dossi RC. Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *J Neurosci*. 1990;10(8):2541–2559.
16. Garcia-Rill E. The pedunculo pontine nucleus. *Prog Neurobiol*. 1991;36(5):363–

389.

17. Mena-Segovia J, Ross HM, Magill PJ, Bolam JP. The Pedunculopontine Nucleus. İçinde: *The Basal Ganglia VIII*. Boston: Kluwer Academic Publishers; 2005:533–544.
18. Pereira EA, Muthusamy KA, De Pennington N, Joint CA, Aziz TZ. Deep brain stimulation of the pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease. Preliminary experience at Oxford. *Br J Neurosurg*. 2008;22(sup1):S41–S44.
19. Mena-Segovia J, Micklem BR, Nair-Roberts RG, Ungless MA, Bolam JP. GABAergic neuron distribution in the pedunculopontine nucleus defines functional subterritories. *J Comp Neurol*. 2009;515(4):397–408.
20. Semba K, Reiner PB, Fibiger HC. Single cholinergic mesopontine tegmental neurons project to both the pontine reticular formation and the thalamus in the rat. *Neuroscience*. 1990;38(3):643–654.
21. Semba K, Reiner PB, McGeer EG, Fibiger HC. Brainstem afferents to the magnocellular basal forebrain studied by axonal transport, immunohistochemistry, and electrophysiology in the rat. *J Comp Neurol*. 1988;267(3):433–453.
22. Lavoie B, Parent A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: Distribution of cholinergic and monoaminergic neurons in the mesopontine tegmentum with evidence for the presence of glutamate in cholinergic neurons. *J Comp Neurol*. 1994;344(2):190–209.
23. Clarke NP, Bevan MD, Cozzari C, Hartman BK, Bolam JP. Glutamate-enriched cholinergic synaptic terminals in the entopeduncular nucleus and subthalamic nucleus of the rat. *Neuroscience*. 1997;81(2):371–385.
24. Bolam JP, Francis CM, Henderson Z. Cholinergic input to dopaminergic neurons in the substantia nigra: a double immunocytochemical study. *Neuroscience*. 1991;41(2–3):483–494.
25. Simon C, Hayar A, Garcia-Rill E. Responses of developing pedunculopontine neurons to glutamate receptor agonists. *J Neurophysiol*. 2011;105(4):1918–1931.
26. Kobayashi T, Good C, Mamiya K, Skinner RD, Garcia-Rill E. Development of REM sleep drive and clinical implications. *J Appl Physiol*. 2004;96(2):735–746.
27. Garcia-Rill E, Charlesworth A, Heister D, Ye M, Hayar A. The Developmental Decrease in REM Sleep: The Role of Transmitters and Electrical Coupling. *Sleep*. 2008;31(5):673–690.
28. Lai Y-Y, Siegel JM. Physiological and Anatomical Link Between Parkinson-Like Disease and REM Sleep Behavior Disorder. *Mol Neurobiol*. 2003;27(2):137–152.
29. Hendricks JC, Morrison AR, Mann GL. Different behaviors during paradoxical sleep without atonia depend on pontine lesion site. *Brain Res*. 1982;239(1):81–105.
30. Ebert U, Ostwald J. The mesencephalic locomotor region is activated during the auditory startle response of the unrestrained rat. *Brain Res*. 1991;565(2):209–

217.

31. Willott JF, Shnerson A, Urban GP. Sensitivity of the acoustic startle response and neurons in subnuclei of the mouse inferior colliculus to stimulus parameters. *Exp Neurol*. 1979;65(3):625–644.
32. Thakkar M, Portas C, McCarley RW. Chronic low-amplitude electrical stimulation of the laterodorsal tegmental nucleus of freely moving cats increases REM sleep. *Brain Res*. 1996;723(1–2):223–227.
33. Webster HH, Jones BE. Neurotoxic lesions of the dorsolateral pontomesencephalic tegmentum-cholinergic cell area in the cat. II. Effects upon sleep-waking states. *Brain Res*. 1988;458(2):285–302.
34. Mahowald MW, Bundlie SR, Hurwitz TD, Schenck CH. Sleep violence--forensic science implications: polygraphic and video documentation. *J Forensic Sci*. 1990;35(2):413–432.
35. Schenck CH, Mahowald MW. Polysomnographic, neurologic, psychiatric, and clinical outcome report on 70 consecutive cases with REM sleep behavior disorder (RBD): sustained clonazepam efficacy in 89.5% of 57 treated patients. *Cleve Clin J Med*. 1990;57(Supplement):S-9-S-23.
36. AASM. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events Summary of Updates*. C 2.1.; 2014.
37. AASM. *International Classification of Sleep Disorders*. 3. baskı. AASM; 2014.
38. Kimura J. Disorder of interneurons in Parkinsonism. The orbicularis oculi reflex to paired stimuli. *Brain*. 1973;96(1):87–96.
39. Kimura J, Wilkinson JT, Damasio H, Adams HR, Shivapour E, Yamada T. Blink reflex in patients with hemispheric cerebrovascular accident (CVA). Blink reflex in CVA. *J Neurol Sci*. 1985;67(1):15–28.
40. Kofler M, Müller J, Wenning GK, vd. The auditory startle reaction in parkinsonian disorders. *Mov Disord*. 2001;16(1):62–71.
41. Kofler M, Wenning GK, Poewe W. Cortical and brain stem hyperexcitability in striatonigral degeneration. *Mov Disord*. 1998;13(3):602–607.
42. Carella F, Ciano C, Musicco M, Scaioli V. Exteroceptive reflexes in dystonia: A study of the recovery cycle of the R2 component of the blink reflex and of the exteroceptive suppression of the contracting sternocleidomastoid muscle in blepharospasm and torticollis. *Mov Disord*. 2004;9(2):183–187.
43. Ertekin C, Ertekin N. Göz Kırpma Refleksleri: I-Normal subjeler ve fizyopatolojik anlamı. *Ege Üniv Tıp Fak Mecm*. 1975;14:31–43.
44. Kugelberg E. FACIAL REFLEXES. *Brain*. 1952;75(3):385–396.
45. Rushworth G. OBSERVATIONS ON BLINK REFLEXES. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1962;25(2):93–108.
46. Ertekin C, Ertekin N. Göz Kırpma Refleksleri: II-Periferik fasiyal ve trigeminal sinir lezyonları. *Ege Üniv Tıp Fak Mecm*. 1975;14:45–59.

47. Hopf HC. Topodiagnostic value of brain stem reflexes. *Muscle Nerve*. 1994;17(5):475–484.
48. Holstege G. Descending motor pathways and the spinal motor system: limbic and non-limbic components. *Prog Brain Res*. 1991;87:307–421.
49. Milanov I, Bogdanova D, Ishpekova B. The trigemino-cervical reflex in normal subjects. *Funct Neurol*. 2001;16(2):129–134.
50. Kimura J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle*. 1989.
51. Cruccu G, Deuschl G. The clinical use of brainstem reflexes and hand-muscle reflexes. *Clin Neurophysiol*. 2000;111(3):371–387.
52. Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR. Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;156(2–3):117–154.
53. Braff DL, Geyer MA. Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(2):181–188.
54. Uzbay T. Şizofreni tedavisinde yeni bir hedef agmatin ve poliamin sistemi: Derleme. *Klin Psikiyatr*. 2009;12:188–196.
55. Inglis WL, Winn P. The pedunculo-pontine tegmental nucleus: where the striatum meets the reticular formation. *Prog Neurobiol*. 1995;47(1):1–29.
56. Fendt M, Fanselow MS. The neuroanatomical and neurochemical basis of conditioned fear. *Neurosci Biobehav Rev*. 1999;23(5):743–760.
57. Redgrave P, Westby GW, Dean P. Functional architecture of rodent superior colliculus: relevance of multiple output channels. *Prog Brain Res*. 1993;95:69–77.
58. Yeomans JS. Two substrates for medial forebrain bundle self-stimulation: Myelinated axons and dopamine axons. *Neurosci Biobehav Rev*. 1989;13(2–3):91–98.
59. Dean P, Redgrave P, Sahibzada N, Tsuji K. Head and body movements produced by electrical stimulation of superior colliculus in rats: effects of interruption of crossed tectoreticulospinal pathway. *Neuroscience*. 1986;19(2):367–380.
60. de Tommaso M, Sciruicchio V, Spinelli A, vd. Features of the blink reflex in individuals at risk for Huntington's disease. *Muscle Nerve*. 2001;24(11):1520–1525.
61. Szmidt-Salkowska E, Gawel M, Jamrozik Z, Salkowska-Wanat J, Gawel D, Kaminska A. Diagnostic value of blink reflex in multisystem atrophy, progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *Neurol Neurochir Pol*. 2016;50(5):336–341.
62. Li L, Priebe RP, Yeomans JS. Prepulse inhibition of acoustic or trigeminal startle of rats by unilateral electrical stimulation of the inferior colliculus. *Behav Neurosci*. 1998;112(5):1187–1198.

63. Esteban A, Giménez-Roldán S. Blink reflex in Huntington's chorea and Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1975;52(2):145–157.
64. Swerdlow NR, Geyer MA. Prepulse inhibition of acoustic startle in rats after lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus. *Behav Neurosci.* 1993;107(1):104–117.
65. Li L, Yeomans JS. Using intracranial electrical stimulation to study the timing of prepulse inhibition of the startle reflex. *Brain Res Brain Res Protoc.* 2000;5(1):67–74.
66. Hitchcock J, Davis M. Lesions of the amygdala, but not of the cerebellum or red nucleus, block conditioned fear as measured with the potentiated startle paradigm. *Behav Neurosci.* 1986;100(1):11–22.
67. Yeomans JS, Pollard BA. Amygdala efferents mediating electrically evoked startle-like responses and fear potentiation of acoustic startle. *Behav Neurosci.* 1993;107(4):596–610.
68. Meloni EG, Davis M. Muscimol in the deep layers of the superior colliculus/mesencephalic reticular formation blocks expression but not acquisition of fear-potentiated startle in rats. *Behav Neurosci.* 1999;113(6):1152–1160.
69. Graham FK. The More or Less Startling Effects of Weak Prestimulation. *Psychophysiology.* 1975;12(3):238–248.
70. Braff D, Stone C, Callaway E, Geyer M, Glick I, Bali L. Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology.* 1978;15(4):339–343.
71. Esteban A. A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* 1999;29(1):7–38.
72. Briellmann RS, Rösler KM, Hess CW. Blink reflex excitability is abnormal in patients with periodic leg movements in sleep. *Mov Disord.* 1996;11(6):710–714.
73. Kiziltan ME, Uzun N, Kiziltan G, Savrun FK. The influence of age in peripheral facial palsy on brainstem reflex excitability. *Neurol India.* 2005;53(3):318–322; discussion 322.
74. Brown P, Rothwell JC, Thompson PD, Britton TC, Day BL, Marsden CD. The hyperekplexias and their relationship to the normal startle reflex. *Brain.* 1991;114 (Pt 4):1903–1928.
75. Davis M, Menkes DB. Tricyclic antidepressants vary in decreasing alpha 2-adrenoceptor sensitivity with chronic treatment: assessment with clonidine inhibition of acoustic startle. *Br J Pharmacol.* 1982;77(2):217–222.
76. Valldeoriola F, Valls-Solé J, Tolosa E, Nobbe FA, Muñoz JE, Martí J. The acoustic startle response is normal in patients with multiple system atrophy. *Mov Disord.* 1997;12(5):697–700.
77. Voordecker P, Mavroudakakis N, Blecic S, Hildebrand J, Zegers de Beyl D. Audiogenic startle reflex in acute hemiplegia. *Neurology.* 1997;49(2):470–473.

doi:10.1212/wnl.49.2.470

78. Jankelowitz SK, Colebatch JG. Galvanic evoked vestibulospinal and vestibulocollic reflexes in stroke. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(8):1796–1801.
79. Turpin G. Effects of stimulus intensity on autonomic responding: the problem of differentiating orienting and defense reflexes. *Psychophysiology.* 1986;23(1):1–14.
80. Kumru H, Vidal J, Kofler M, Benito J, Garcia A, Valls-Solé J. Exaggerated auditory startle responses in patients with spinal cord injury. *J Neurol.* 2008;255(5):703–709.
81. Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL. Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology (Berl).* 2001;156(2–3):194–215.
82. Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl).* 2001;156(2–3):234–258.
83. Garcia-Rill E, Luster B, Mahaffey S, Bisagno V, Urbano FJ. Pedunculopontine arousal system physiology - Implications for insomnia. *Sleep Sci (Sao Paulo, Brazil).* 2015;8(2):92–99.
84. Basso MA, Powers AS, Evinger C. An explanation for reflex blink hyperexcitability in Parkinson's disease. I. Superior colliculus. *J Neurosci.* 1996;16(22):7308–7317.
85. Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. The corneal reflex and the R2 component of the blink reflex. *Neurology.* 1985;35(6):797–801.
86. Aramideh M, Ongerboer de Visser BW. Brainstem reflexes: electrodiagnostic techniques, physiology, normative data, and clinical applications. *Muscle Nerve.* 2002;26(1):14–30.
87. Abel KM, Allin M, van Amelsvoort T, Hemsley D, Geyer MA. The indirect serotonergic agonist d-fenfluramine and prepulse inhibition in healthy men. *Neuropharmacology.* 2007;52(4):1088–1094.
88. O'Neill B, Croft R, Mann C, vd. High-dose glycine impairs the prepulse inhibition measure of sensorimotor gating in humans. *J Psychopharmacol.* 2011;25(12):1632–1638.
89. Frauscher B, Löscher WN, Ehrmann L, vd. Narcolepsy-cataplexy: deficient prepulse inhibition of blink reflex suggests pedunculopontine involvement. *J Sleep Res.* 2012;21(5):495–501.
90. Valls-Solé J, Tolosa ES. Blink reflex excitability cycle in hemifacial spasm. *Neurology.* 1989;39(8):1061–1061.
91. Valls-Solé J, Tolosa ES, Nobbe F, vd. Neurophysiological investigations in patients with head tremor. *Mov Disord.* 1997;12(4):576–584.
92. Eekhof JL, Aramideh M, Bour LJ, Hilgevoord AA, Speelman HD, Ongerboer de

- Visser BW. Blink reflex recovery curves in blepharospasm, torticollis spasmodica, and hemifacial spasm. *Muscle Nerve*. 1996;19(1):10–15.
93. Poceta JS, Parsons L, Engelland S, Kripke DF. Circadian rhythm of CSF monoamines and hypocretin-1 in restless legs syndrome and Parkinson's disease. *Sleep Med*. 2009;10(1):129–133.
94. Napolitano A, Bonuccelli U, Rossi B. Different effects of levodopa and apomorphine on blink reflex recovery cycle in essential blepharospasm. *Eur Neurol*. 1997;38(2):119–122.
95. Valls-Solé J, Muñoz J, Valldeoriola F. Abnormalities of prepulse inhibition do not depend on blink reflex excitability: a study in Parkinson's disease and Huntington's disease. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(7):1527–1536.



FORMLAR

Form 1: Gönüllü Takip Formu

Hasta ve Kontrol Adı Soyadı:

Yaş : Cinsiyeti: Adres :

Telefon: Tarih: Tanı:

Elektrofizyolojik İnceleme

Göz kırpma refleksi eşiği:

Göz kırpma refleksi şiddeti:

RR1 Lat / R1 Amp / RR2 Lat / R2 Amp / R2 Alan / R2k Lat / R2k Alan

LR1 Lat / R1 Amp / LR2 Lat / R2 Amp / R2 Alan / R2k Lat / R2k Alan

Pre pulse İnhibisyon 2. Parmak uyarım ile

Başlangıç ms R2 Alan -50 ms R2 Alan -100 ms R2 Alan oranları

Başlangıç ms R2k Alan-50 ms R2k Alan- 100 ms R2k Alan oranları

200 ms R2 Alan Şartlayıcı / Test:%

R2k Alan Şartlayıcı/ Test :%

300 ms R2 Alan Şartlayıcı / Test:%

R2k Alan Şartlayıcı / Test:%

500 ms R2 Alan Şartlayıcı / Test:%

R2k Alan Şartlayıcı / Test %

Akustik İrkilme Refleksi: Uyarılabilirlik Probabilite %

Polisomnografi tetkiki sonuçları Atonisiz REM ve RDB hasta grupları için :

Tetik Gece Tarihi:

Kayıt Süresi:

Total Uyku Süresi:

Uyku Latansı:

REM latansı:

Uyku Etkinliği:

Uyku Evreleri: W:% N1:% N2:% N3:% REM:%

AHI: RERA:

Ortalama Oksijen Değeri: Minimum Oksijen değeri:

Atonisiz REM : RDB:

Yakınma : Tedavi:



Form 2- Gönüllü Bilgilendirme Formu

Değerli katılımcımız,

‘İdiyopatik REM uykusu davranış bozukluğu ve atonisiz REM tanısı alan hastalarda beyinsapı yollarındaki fonksiyonel bütünlük ve eksitabilitenin nörofizyolojik olarak incelenmesi’ başlıklı çalışmamız cilt üzerine yerleştirilmiş elektrotlar, ve kulaklık yardımıyla düşük şiddette elektrikle ve ses uyarısıyla, bizim bu uyarıları algılayıp yanıt vermemizi sağlayan göz kırpma refleksi ve akustik irkilme refleksi adı verilen refleks yollarındaki hasta ve kontrol grupları arasındaki etkileri araştırmayı amaçlamıştır. Bu çalışma ile atonisiz REM ve RDB patofizyolojisini oluşturan uyanıklık merkezindeki fonksiyonel bozuklukların ortaya konulması, beyin sapı refleks çalışmaları ile beyin sapı hipereksitabilite varlığının araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışma özgündür ve ilk kez yapılacaktır.

Çalışma, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, Uyku Bozukluğu Birimi’nde Prof. Dr.Derya Karadeniz, Doç Dr.Gülçin Benbir Şenel ve Elektromiyografi Laboratuvarı’nda Prof. Dr. Meral.E. Kızıltan, Dr. Demet Aygün tarafından yürütülecektir.

Bu inceleme sırasında gönüllü, sessiz ve sakin bir odada sandalyede oturtulup, kulaklık yardımıyla verilen düşük şiddette ses uyarısı ile sol göz dış ve alt orta kenarı, sol boyun kası, sol kol kası cilt üzerine yerleştirilen küçük elektrotlar vasıtasıyla kaslardaki kasılma değerlendirilip refleks yanıtları ölçülecektir. Daha sonra her iki gözün dış ve alt orta kısmına cilt üzerine yerleştirilen elektrotlardan düşük şiddette verilen elektriksel uyarım sonrası her iki gözün göz kırpma refleks yanıtlarına bakılacaktır Ardından sol el işaret parmak ucundan düşük şiddette elektrik uyarımı verilerek göz kırpma refleksindeki cevap değerlendirilecektir.

Bu çalışmaya; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Uyku Bozuklukları biriminde polisomnografi testi ile tanı alan, yaşları 30-65 arasında değişen idiyopatik REM davranış bozukluğu ile atonisiz REM nedeniyle takipli hasta ve herhangi bir hastalığı olmayan, 30-60 yaş arasında sağlıklı gönüllüler alınacaktır.

Bu çalışmada uygulanacak olan araştırma yöntemlerin sizin üzerinizde herhangi bir zararı daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmemiştir.

Kişisel bilgileriniz bu araştırma sırasında, araştırma sonuçlarının kullanılması sırasında ve sonrasında gizli tutulacaktır. Bu çalışma ile ilgili herhangi bir parasal sorumluluğunuz olmayacak, tarafınıza bir ödeme yapılmayacaktır.

İncelemeyi reddetmeniz, sürdürmemeniz ya da araştırmacı tarafından çalışmadan çıkarılmanız halinde şimdi ya da gelecekte ihtiyacınız olan tıbbi bakımı almanız hiçbir şekilde etkilenmeyecektir. Bu durumlarda hiçbir sorumluluk altına girmeyeceksiniz.



Form 3- Gönüllü Onay Formu

Sayın Dr. Demet AYGÜN tarafından İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı”(denek) olarak davet edildim.

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

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

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

İster doğrudan ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim). Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Demet Aygün'ü 05326086573 numaralı telefondan ve 'İstanbul Tıp Fakültesi Cerrahpaşa Nöroloji Anabilim Dalı' adresinden arayabileceğimi biliyorum.

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

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

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

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

Gönüllünün Adı-Soyadı, İmzası, Adresi, tel/fax:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-Soyadı, İmzası,

Adresi, tel/fax:

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı, İmzası:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-

Soyadı, İmzası, Görevi

ETİK KURUL KARARI

Tarih ve Sayı: 01/11/2016-393888



T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-
Konu :Yüks.Lis.Öğr. Demet Aygün'nün
etik kurul kararı A-13

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi :23.09.2016 tarihli, 339599 sayılı yazı

Anabilim Dalınız öğretim üyesi **Prof.Dr.Derya KARADENİZ'in** danışmanlığında **Yüksek Lisans Öğrencisi Dr.Demet AYGÜN'ün** yürütücülüğünde **Prof.Dr.Meral KIZILTAN ve Doç.Dr.Gülçin Benbir ŞENEL'in** yardımcılıklarında "**Rem Uykusu Davranış Bozukluğu ve Atonisiz Rem Tanısı Alan Hastalarda Beyinsapı ve Kortikal Yolaklardaki Fonksiyonel Bütünlük ve Eksitabilitenin Nörofizyolojik Olarak İncelenmesi**" başlıklı **Yüksek Lisans Tezi** hakkında ilgi yazınız ve ekleri **01 Kasım 2016** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim,

e-İmzalı
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

e-İmzalı
Prof. Dr. Hüsnüye YÜKSEL
Bölüm Başkanı

EK :
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak için: <http://194.27.128.66/envision.Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BENULR8L7>

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER Dahili : 22300

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL

Tel : 0 (212) 414 30 00 21107- 21108 Fax : 0 (212) 632 00 33

e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
Yayın ve Dokümantasyon Dairesi Başkanlığı
Tez Merkezi

TEZLERİN ÇOĞALTILMASI VE YAYIMI İÇİN İZİN BELGESİ

(Telif Hakkı Tez Yazarına ait olan tezler için)

Tez Yazarının

Soyadı : AYGÜN Adı: DEMET

Uyruğu : TC T.C. Kimlik No: 60928373716

Sürekli Adresi: Karlıtepe Mah. Şehit Önder Ateş Sok. Geniş Yürek Apt.
Daire:9/G.O.Paşa. İSTANBUL

Telefon No: 05326086573 E-Posta: demetaygun@yahoo.com

Üniversite Adı : İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enstitü / Eğitim Hastanesi Adı : Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Fakülte, Bölüm/Yüksekokul: Elektronöröfizioloji

Tez Türü: Doktora ☐ Yüksek Lisans ☒ Tıpta Uzmanlık ☐ Sanatta Yeterlik ☐

Mezuniyet Tarihi: 09.07.2019

Tezin Başlığı: İdiyopatik rem uykusu davranış bozukluğu ve atonisiz rem tanısı alan hastalarda beyinsapı yollarındaki fonksiyonel bütünlük ve eksitabilitenin nörofizyolojik olarak incelenmesi

Tez yazarı aşağıdaki seçeneklerden birini işaretleyerek imzalamalıdır.

Not: Yükseköğretim Kurulu'nun kabul ettiği ilke tüm tezlerin, makul gerekçeler dışında (patent başvurusu, yayınlanma sürecinde oluşu vb.) hiçbir kısıtlama olmaksızın tüm araştırmacıların erişimine açık olmasıdır. (Tezin kopyalanması endişesi, tezin erişime açılmasının engellenmesi için bir gerekçe olarak kabul edilemez.)

- a) Yukarıda başlığı yazılı olan tezimin, ilgilenenlerin incelemesine sunulmak üzere Yükseköğretim Kurulu Tez Merkezi tarafından arşivlenmesi, kâğıt, mikroform veya elektronik formatta, İnternet dahil olmak üzere her türlü ortamda tamamen veya kısmen çoğaltılması, ödünç verilmesi, dağıtımı ve yayımı için, tezimle ilgili fikri mülkiyet haklarım saklı kalmak üzere hiçbir ücret (royalty) ve erteleme talep etmeksizin izin verdiğimi beyan ederim.

İmza

Tarih

- b) Tezimin Yükseköğretim Kurulu Tez Merkezi tarafından çoğaltılması veya yayımının 2020 tarihine kadar ertelenmesini talep ediyorum. Bu tarihten sonra (a) maddesindeki koşulların geçerli olacağını kabul ve beyan ederim. (Erteleme süresi formun imzalandığı tarihten itibaren en fazla 3 (üç) yıldır.)

İmza

Caner Aygün

Tarih

09.07.2019

İNTİHAL ORANI

IDIYOPATİK REM UYKUSU DAVRANIŞ BOZUKLUĞU VE ATONİSİZ REM TANISI ALAN HASTALARDA BEYİNSAPI YOLAKLARINDAKİ FONKSİYONEL BÜTÜNLÜK VE EKSİTABİLİTENİN NÖROFİZYOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 16	% 15	% 5	% 3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	% 4
2	doczz.net İnternet Kaynağı	% 2
3	www.tkneed.org İnternet Kaynağı	% 2
4	dergipark.ulakbim.gov.tr İnternet Kaynağı	% 1
5	www.jns.dergisi.org İnternet Kaynağı	% 1
6	parkinsondernegi.com İnternet Kaynağı	% 1
7	www.parkinsondernegi.org İnternet Kaynağı	% 1
8	www.marmaramedicaljournal.org	

ÖZGEÇMİŞ

Adı	DEMET	Soyadı	AYGÜN
Doğ.Yeri	İSTANBUL	Doğ.Tar.	28.05.1980
Uyruğu	TC	TC Kim No	60928273716
Email	demetaygun@yahoo.com	Tel	05326086573

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji ABD.	2011
Lisans	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	2004
Lise	İstanbul Şehremini Anadolu Lisesi	1998

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1. Nöroloji Uzmanı	Istanbul Medicine Hospital	2013-Halen
2. Uzmanlık Mecburi Hizmeti	Horasan Devlet Hastanesi	2011-2013

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	iyi	iyi	iyi		YÖKDİL: 79

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
EXCEL	

TEZ- SEMİNER –SUNUM

- TEZ: uzmanlık: Çölyak Hastalığında nörolojik tutulum

İhtisas süresince ve sonrası seminer sunumlar:

- McLeod Sendromu
- Akut Dissemine Ensefalomyelit (Olgu Sunumu)
- Elektroensefalografide paroksizmal aktivite bozuklukları
- Serebral venöz tromboz olgu örnekleri
- Mitokondriyal sitopatiler
- Akut parkinsonizm- Ekstrapontine Myelinolizis
- Sistemik Hastalıklarda Periferik Nöropatiler
- Paraneoplastik Sendromlar
- Gebelik ve inme
- Nörolojik aciller ve hastaya yaklaşım (Horasan Devlet Hastanesi sağlık personeli)
- Ubider 5. Uygulamalı Polisomnografi Uyku teknoloj Kursu 2015
- PSG’de Bacak Hareketleri ve Skorlama Kuralları
- Ubider 6. Uygulamalı Polisomnografi Uyku teknoloj Kursu 2016 OSAS da hangi cihaz hangi durumda kullanılır
- Ubider 7. Uygulamalı Polisomnografi Uyku teknoloj Kursu
- Ekim 2016 OSAS da hangi cihaz hangi durumda kullanılır, Polisomnografi Raporlama

KURS-KONGRE KATILIM

- Epilepsi Course-Cleveland Clinic 6-8 Eylül 2007
- 8. Nöbiva Sempozyumu 18-21 Ekim 2007
- MSS Akademisi 23-25 Kasım 2007
- 22. İstanbul Üniv.nöroloji mezuniyet sonrası eğitim kursu -2007
- Baş ağrısı kış okulu- 2008
- 23. İstanbul Üniv. nöroloji mezuniyet sonrası eğitim kursu-2008
- Kognitif nörobilim sempozyumu -2008

- 24. İstanbul Üniv.nöroloji mezuniyet sonrası eğitim kursu 21-22 Mayıs 2009
- 8.Ulusal Parkinson ve Hareket Bozuklukları Kongresi 30-Eylül-4Ekim 2009
- Ulusal Distoni Sempozyumu -2009
- Epilepsi Günleri -2009
- Organ temininde yeni adımlar yoğun bakım eğitimi-2010
- 2.MS Bahar Sempozyumu 24-26 Mart 2010
- 46.Ulusal Nöroloji Kongresi 2010
- Nöroimmunoloji Derneği 10. yıl toplantı 3 Mayıs 2011
- 47.Ulusal Noroloji Kongresi -25 Kasım- 1 Aralık 2011
- Türk Nöropsikiyatri Derneği 4. Nöropsikiyatri günleri 26-27 Mart 2011
- 49.Ulusal Nötoloji Kongresi -2013
- Pratikte EEG yorumlama kursu – 2013
- The 8th international congress on vascular dementia –Greece 2013
- 17.Ulusal uyku tıbbi hekimliği kongresi -2014
- Türkiye Nörofizyoloji EEG-EMG derneği EMG temel eğitim kursu - 2014
- European Neurology Congress -2014
- Elektronörofizyoloji Kongresi- 2014
- 30. Ulusal Türkiye Nörofizyoloji EMG temel eğitim kursu- 2014
- World Congress of the World Sleep Federation -2015
- 16. Ulusal Uyku tıbbi kongresi -2015
- Uyku akademisi 8-10 mayıs 2015
- 3.yürüme ve denge bozuklukları –düşme kursu -23 mayıs 2015
- Ubider 5. Uygulamalı Polisomnografi Uyku Teknolog kursu 2015
- Ubider 6. Uygulamalı Polisomnografi Uyku Teknolog kursu 2016
- Ulusal elektronörofizyoloji kongresi 2016
- Ubider 7. Uygulamalı Polisomnografi Uyku Teknolog Kursu 2016
- 88.etkinlik Ağrıya multidisipliner yaklaşım -25 kasım 2016
- 2.Davranış Nörolojisi-Demans Okulu 2016- İstanbul
- Ubider 8. Uygulamalı Polisomnografi Uyku Teknolog Kursu 2017

- Ankara Üniversitesi 14. Botulinum Toksini Güz Sempozyumu 3 Kasım 2017
- Vakıf Gureba Botox Uygulama Kursu 2017
- 34. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EMG-EEG Kongresi 2018
- Uluslararası karadeniz aile hekimliği kongresi diagnostic approach to impaired consciousness in emergency department Neurologist. Dr. Demet Aygün, Medicine Hospital, Istanbul, Turkey

ULUSLARARASI YAYINLAR -POSTER

- Erdheim Chester Disease Presenting as Slowly Progressive Cerebellar Syndrome and Asymptomatic Widespread Skeletal Involvement. European Journal of Neurology: MS EJoN-10-0999 17. Dec. 2010. F.T., Demet Aygun, NK, BM, Prof. Dr. Hasmet Hanagasi, Prof. Hakan Gurvit, Prof. Murat Emre, Prof. Sevgi Besisik, Prof. Sevgi Kalayoglu
- Acute parkinsonism due to extrapontine myelinolysis: case report European Journal of Internal Medicine 20S 2009, S1-S283 PO392 F.T., Demet Aygün, Y.A., Prf. Dr. Haşmet Hanağası
- Silent neurological involvement in biopsy defined coeliac patients. Official Journal of the Italian Neurological Society 2013. ISSN 1590-1874 DOI 10.1007/s10072-013-1448-z Neurological Sciences Basar Bilgic, Demet Aygun, Ali Bilgin Arslan, Ali Bayram, Filiz Akyuz, Serra, Sencer & Hasmet A. Hanagasi
- Mitokondritil Hastalık olgu sunumu e-poster- 47. Ulusal Noroloji Kongresi 25 Kasım- 1 Aralık 2011. D.Aygün, P. Tektürk, M. Eraksoy
- Çölyak Hastalığında Nörolojik Tutulum 49. Ulusal Nötoloji Kongresi - Tartışmalı poster sunumu – 2013 D. Aygün, B. Bilgiç, H. Hanağası
- Retinal Nerve Fibre Layer Thickness in Migraine Patients with or without Aura –Neuro-Ophtalmology Vol:0 Issue:0 Pages 1-5 -2014 İ. Şimşek –D. Aygün

- Ulusal Elektronörofizyoloji Kongresi 2016– Poster sunumu – Unilateral multipl kranial sinir tutulumu ile seyreden atipik guillain barre sendromu ve ayırıcı tanılar M. İke, D. Aygün,
- Ulusal Elektronörofizyoloji Kongresi 2016- Poster sunumu –Spondiloz nedeniyle operasyon planlanan diyabetik hastada KIDP teşhisi, D. Aygün, M. İke
- 52. Ulusal Nöroloji Kongresi 2016 Poster Sunumu. NREM uyku evresi ilişkili parasomnilerde işitsel irkilme refleksi. Fi. Ertaş, D. Aygün, G. Benbir, D. Karadeniz, M. Kızıltan,
- 34. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EMG- EEG Konresi-İzole Atonisiz REM ve idiyopatik REM davranış bozukluğunda işitsel irkilme refleksi. Sözel sunum F. İnci Ertaş, D. Aygün, Gülçin Benbir Şenel, Ayşegül Gündüz, Derya Karadeniz, Meral E. Kızıltan. 2018
- 34. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EMG-EEG Kongresi- NREM uyku evresi ilişkili parasomnilerde göz kırpma refleksi modülasyonunun değerlendirilmesi –Sözel Sunum. F. İnci Ertaş, D. Aygün, Gülçin Benbir Şenel, Ayşegül Gündüz, Derya Karadeniz, Meral E. Kızıltan. 2018
- Persiste Karotis ve Vertebral Arter Anastomozları. Türkiye Klinikleri Nöroloji Dergisi Olgu Sunumu. 2018. D. Aygün
- 34. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EMG-EEG Kongresi 2018 7. uluslararası karadeniz aile hekimliği kongresi. Sözel sunum diagnostic approach to impaired consciousness in emergency department Neurologist. Dr. Demet Aygün, Medicine Hospital, Istanbul, Turkey

ÜYELİK

- Türk Tabipleri Birliği
- Türk Nöroloji Derneği
- Türk Uyku Tıbbı Derneği
- Türkiye Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği
- European Journal of Neurology
- İstanbul Tabip Odası