



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İZOLE OKÜLER SEMPTOMLARLA BAŞVURAN
HASTALARIN TANISAL DEĞERLENDİRİLMESİNDE
TEK LİF ELEKTROMİYOGRAFİSİNİN YERİ**

PINAR KAHRAMAN KOYTAK

ELEKTRODİYAGNOSTİK NÖROLOJİ YÜKSEK LİSANS TEZİ

NÖROLOJİK BİLİMLER ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: PROF. DR. KAYIHAN ULUÇ

İSTANBUL - 2020



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İZOLE OKÜLER SEMPTOMLARLA BAŞVURAN
HASTALARIN TANISAL DEĞERLENDİRİLMESİNDE
TEK LİF ELEKTROMİYOGRAFİSİNİN YERİ**

PINAR KAHRAMAN KOYTAK

ELEKTRODİYAGNOSTİK NÖROLOJİ YÜKSEK LİSANS TEZİ

NÖROLOJİK BİLİMLER ANABİLİM DALI

DANIŞMAN: PROF. DR. KAYIHAN ULUÇ

İSTANBUL - 2020



TEZ ONAY FORMU

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program türü : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı :
Tez Sahibi :
Sınav Tarihi ve Saati :
Tez Başlığı :

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza
Danışman		
Üye		
Üye		

ONAY

Bu tez, yukarıda isimleri bulunan jüri üyeleri tarafından "Marmara Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği" nin ilgili maddeleri uyarınca kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nuntarih vesayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

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 çalışması ile elde edilmemiş 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.

Pınar Kahraman Koytak

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

KISALTMA ve SİMGELER LİSTESİ	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iii
TABLO LİSTESİ	iv
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ ve AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	4
4.1. OKÜLER MİYASTENİA GRAVİS.....	4
4.1.1. Klinik Bulgular	4
4.1.2. Ayırıcı Tanı	6
4.2. OKÜLER MİYASTENİA GRAVİS TANISI.....	7
4.2.1. Klinik Testler	7
4.2.2. Farmakolojik Testler	8
4.2.3. Serolojik Testler	8
4.2.4. Elektrofizyolojik Testler	9
4.2.5. Diğer Testler.....	9
4.3. ARDIŞIK SİNİR UYARIMI	9
4.4. TEK LİF ELEKTROMİYOGRAFİSİ ve JITTER ANALİZİ.....	11
5. GEREÇ ve YÖNTEM	16
5.1. ARAŞTIRMANIN ÖRNEKLEMİ	16
5.2. DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER ve KLİNİK DEĞERLENDİRME	17
5.3. ELEKTROFİZYOLOJİK DEĞERLENDİRME.....	17
5.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	19
6. BULGULAR	20
6.1. DEMOGRAFİK ve KLİNİK ÖZELLİKLER	20
6.2. ELEKTROFİZYOLOJİK ve KLİNİK DEĞERLENDİRME SÜRECİ.....	22
6.3. OKÜLER MİYASTENİA GRAVİS HASTALARININ BULGULARI.....	25
6.4. GRUPLAR ARASI DEĞERLENDİRME	25
6.5. TEK LİF ELEKTROMİYOGRAFİSİNİN OKÜLER MİYASTENİDE TANISAL YARARI.....	28

7. TARTIŞMA ve SONUÇ	30
8. KAYNAKLAR.....	34
9. EKLER	41
Ek 1. ETİK KURUL ONAY YAZISI.....	41
10. ÖZGEÇMİŞ	42



KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

AChE	: Asetilkolinesteraz
AChR	: Asetilkolin reseptörü
ASU	: Ardışık sinir uyarımı
BKAP	: Bileşik kas aksiyon potansiyeli
CI	: Güven aralığı (<i>confidence interval</i>)
EDC	: Ekstansör digitorum <i>communis</i> kası
EMG	: Elektromiyografi
IPI	: İnterpotansiyel interval
KİE	: Konsantrik iğne elektrodu
KİE-jitter	: Konsantrik iğne elektrodu ile jitter analizi
MCD	: Ardışık farkların ortalaması (<i>mean consecutive difference</i>)
MG	: Miyastenia gravis
MRA	: Manyetik rezonans anjiyografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MuSK	: Kas spesifik tirozin kinaz (<i>muscle specific tyrosine kinase</i>)
MÜP	: Motor ünite potansiyelleri
NMB	: Nöromusküler bileşke
OMG	: Oküler miyastenia gravis
OO	: Orbikularis okuli kası
STARD	: Tanısal doğruluk çalışmalarını raporlama standartları (<i>standards for reporting diagnostic accuracy studies</i>)
TLEMG	: Tek lif elektromiyografi

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1a.** Nöromusküler bileşke fonksiyonu normal olan bir kasta ardışık sinir uyarımı,
1b. Nöromusküler bileşke disfonksiyonu olan (güvenlik faktörü azalmış) bir kasta ardışık sinir uyarım-dekremental yanıt.....11
- Şekil 2.** Konsantrik iğne elektrodu ile jitter analizi işleminde ekranda görülen ana potansiyel ve köle potansiyeller. ‘Ardışık farkların ortalaması’ (MCD) değerinin belirlenmesinde kullanılan interpotansiyel interval.....13
- Şekil 3.** Konsantrik iğne elektrodu ile jitter analizi sırasında elde edilen normal **(a)** ve anormal jitter **(b)** görünümü.....14
- Şekil 4.** Hastanın hafif istemli kasısı esnasında konsantrik iğne elektrodu ile frontalis kasından kayıtlanan normal (a) ve anormal (artmış) (b) jitter.....18
- Şekil 5.** Hastaların klinik ve elektrofizyolojik verilerinin değerlendirilme süreci (STARD 2015 rehberine göre).....19
- Şekil 6.** Çalışmaya dahil edilen hastaların aldıkları son tanılar.....24

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik, klinik ve elektrofizyolojik özellikleri.....	21
Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların aldıkları son tanıların gruplandırılması..	22
Tablo 3. Nöromusküler bileşke veya kas hastalığı dışlanan olguların aldıkları tanılar....	23
Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen miyastenik ve nonmiyastenik hastaların demografik, klinik, serolojik ve radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen miyastenik ve nonmiyastenik hastaların elektrofizyolojik bulgularının karşılaştırılması.....	27
Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen oküler miyasteni ve oküler başlangıçlı jeneralize miyasteni hastalarının elektrofizyolojik bulgularının karşılaştırılması.....	28
Tablo 7. Oküler miyastenia gravis olan ve olmayan hastalarda frontalis kasından konsantrik iğne elektrodu ile jitter analizi anormalliğini gösteren çapraz tablo.....	29
Tablo 8. Frontalis kasından konsantrik iğne elektrodu ile jitter analizinin oküler miyastenia gravisteki tanısal yararlılığı.....	29

1. ÖZET

İzole oküler semptomlarla başvuran hastaların tanısal değerlendirilmesinde tek lif elektromiyografisinin yeri

Öğrenci Adı: Pınar KAHRAMAN KOYTAK

Danışman Adı: Prof. Dr. Kayıhan ULUÇ

Amaç: Pitoz ve diplopi gibi oküler semptomlar acil servislere, oftalmoloji ve nöroloji kliniklerine sık başvuru nedeni olmaktadır. Bu olguların birçoğuna oküler miyasteni gravis (OMG) ön tanısı ile tek lif elektromiyografisi (TLEMG) istenmektedir. Bu çalışmada, oküler belirtilerle başvuran hastaların değerlendirilmesinde konsantrik iğne elektrodu (KİE) ile TLEMG incelemesinin klinik yararlılığını araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Son 3 yıl içerisinde izole oküler semptomlarla başvuran ve OMG ön tanısı ile KİE-TLEMG/jitter analizi için laboratuvarımıza yönlendirilen hastaların klinik ve elektrofizyolojik verileri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Toplam 122 (78 kadın, 44 erkek) hastanın %62,3'sinde izlemde miyasteni dışı nedenler saptandı. Yüzde 37,7'si OMG tanısı aldı. Pitoz ve diplopinin birlikte görülmesi, diurnal fluktuasyon ve alternan patern OMG grubunda anlamlı fazla görüldü ($p<0,001$). Frontalis kasından KİE-jitter analizinin OMG tanısında duyarlılığı %80,4, özgüllüğü %90,8, pozitif prediktif değeri %84,1 ve negatif prediktif değeri %88,5 olarak hesaplandı.

Sonuç: Bu çalışma, KİE-jitter analizinin OMG'deki tanısal yararlılığını literatürle uyumlu olarak doğrulamakla birlikte klinik pratikte OMG ön tanısının uygunsuz fazla konulduğuna ve TLEMG incelemesinin sıklıkla gereksiz istendiğine dikkati çekmektedir.

Anahtar kelimeler: Oküler miyastenia gravis, tek lif elektromiyografisi, pitoz, diplopi, yanlış tanı

2. SUMMARY

Utility of single fiber electromyography in the diagnostic evaluation of patients with isolated ocular symptoms

Student Name: Pınar KAHRAMAN KOYTAK

Name of Supervisor: Prof. Dr. Kayıhan ULUÇ

Objective: Ptosis and diplopia are frequent presentation symptoms in the emergency rooms, ophthalmology and neurology clinics. Most of these cases are referred for single fiber electromyographic (SFEMG) to confirm or rule out ocular myasthenia gravis (OMG). The aim of this study is to investigate the clinical utility of SFEMG/jitter analysis with concentric needle electrode (CNE) in the assessment of patients with ocular symptoms and signs.

Material and methods: The clinical and electrophysiological data of patients with isolated ocular symptoms, who were referred for CNE-jitter analysis to our laboratory for the last 3 years, were retrospectively reviewed.

Results: A total of 122 cases (78 female, 44 male) were included in the study. In retrospective review of the follow-up charts, 62.3% of them were found to have non-myasthenic disorders. Only 37.7% of the patients had the final diagnosis of OMG. The presence of both ptosis and diplopia, diurnal fluctuation and alternating pattern were likely to be indicative of OMG ($p<0,001$). CNE-jitter analysis in the frontalis muscle was found to have a sensitivity of 80.4%, specificity of 90.8%, positive predictive value of 84.1%, and negative predictive value of 88.5% in the diagnosis of OMG.

Conclusion: This study confirms the favorable diagnostic accuracy of CNE-jitter analysis in OMG, in concordance with the literature. However, it draws attention to the overutilization of SFEMG and frequent misdiagnosis/overestimation of OMG in clinical practice.

Key words: Ocular myasthenia gravis, single fiber electromyography, ptosis, diplopia, misdiagnosis

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Göz kapak düşüklüğü ve çift görme gibi oküler belirtiler acil servis, göz ve nöroloji kliniklerine sık başvuru nedenlerinden biridir. Ayırıcı tanıda beyinsapı hastalıklarından oküler motor sinir paralizilerine, orbita hastalıklarından miyopati ve miyastenia gravise (MG) kadar birçok hastalık yer almaktadır (Mittal ve ark., 2011; Zambelis ve ark., 2015). Bu hastalıkların tanısal değerlendirilmesinde nöroradyoloji ve elektrofizyoloji önemli yer tutmaktadır. Bu tarz izole oküler semptomlarla başvuran hastalara rutin klinik pratikte uygulanan yaklaşım, nöroradyolojik tetkikler ile yapısal nedenler dışlandıktan sonra oküler MG (OMG) açısından tek lif elektromiyografisi (TLEMG) istenmesi olmaktadır. MG, nöromusküler bileşkenin postsinaptik membranına antikorların bağlanması sonucu oluşan otoimmün bir hastalık olup sıklıkla başlangıçta oküler bulgularla prezente olur (Gilhus, 2016). MG tanısında öykü, nörolojik muayene ve laboratuvar tetkikleri yol gösterici olmakla birlikte elektrofizyolojik tanı oldukça önemlidir ve tanıda duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek olan tetkik TLEMG'dir (Morren ve ark., 2016).

Nöroradyolojik tetkikler hemen her merkezde bulunmakla beraber TLEMG çok az merkezde yapılabilmektedir. Kliniğimiz bu tetkikin yapılabildiği nadir ve önemli merkezlerden biridir. Bu nedenle, bu hastalar sıklıkla hastanemize yönlendirilmektedir. Klinik pratik tecrübemize dayanarak TLEMG gibi zaman alıcı, masraflı, invazif ve ağrılı bir işlemin gereğinden fazla istendiğini, hastalara OMG ön tanısının uygunsuz fazla (*misdiagnosis*) konulduğunu ön görmekteyiz.

Bu çalışmada, diplopi ve/veya pitoz gibi oküler semptomlarla başvuran hastaların değerlendirilmesinde TLEMG incelemesinin klinik yararlılığını araştırmak hedeflenmiştir. Bu amaçla, tarafımıza OMG ön tanısı ile konsantrik iğne elektodu (KİE) ile TLEMG yapılmak üzere yönlendirilmiş olan hastaların klinik ve elektrofizyolojik bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Böylece hem KİE-TLEMG/jitter analizinin OMG'de duyarlılık ve özgüllüğünün hesaplanması, hem de ön gördüğümüz hipotezimize dayanarak OMG yanlış tanısının (*misdiagnosis*) konulma sıklığı belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmanın ikincil amacı ise OMG ön tanısı ile gönderilip başka hastalık tanısı alan olguların sıklığı, bu hastalıkların ne olduğu ve ayırıcı klinik özelliklerinin de saptanmasıdır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Oküler Miyastenia Gravis

Miyastenia gravis (MG), nöromusküler bileşkenin (NMB) immün aracılı bir hastalığı olup ekstraoküler kaslar da dahil bütün iskelet kaslarını etkileyebilir. Hastalık çoğu olguda ekstraoküler kaslar, levator palpebra ve/veya orbikularis oküli kaslarının etkilenimine bağlı olarak oküler semptomlarla başlar. Yüzde %15-20 hastada ise semptom ve bulgular oküler kaslarda sınırlı kalır ve bu duruma oküler miyastenia gravis (OMG) denir (O'Hare ve Doughty, 2019).

MG'nin ekstraoküler kasları tercih etmesinin nedeni net olarak anlaşılmamıştır ancak bu kasların bazı fonksiyonel ve yapısal niteliklerinin ve levator palpebra superioris kasının göz açma sırasında devamlı aktif bulunmasının bu yatkınlığa yol açtığı öne sürülmektedir (Al-Haidar ve ark., 2018). Bu kasların NMB'lerinde erişkin ve fetal asetilkolin reseptör (AChR) ekspresyonu bulunmaktadır. Bu özellik diğer iskelet kaslarında görülmez. Bununla beraber, fetal reseptörlere özel immün cevap gözlenememiştir. Sinaptik katlantı sayısı ve AChR yoğunluğunun düşük olması da ekstraoküler kas son plak potansiyelinde azalmadan sorumludur ve neticede nöromusküler iletim için gereken güvenlik faktörünün düşmesine yol açar. Ayrıca bu kaslar MG'nin kompleman-aracılı hasarına duyarlıdır çünkü burada kompleman düzenleyici gen ekspresyonu diğer kaslardan farklıdır (Soltz ve ark., 2008).

4.1.1. Klinik bulgular

Çoğu hasta ilk çift görme ve/veya göz kapak düşüklüğü ile başvurur. Gün içi dalgalanmalar (*diurnal fluktuasyon*) OMG'nin belirgin özelliklerindendir. Hastanın semptomları dinlenmekle azalır, yorgunlukla ve akşama doğru ise artar (Smith ve Lee, 2017). OMG'de pupil etkilenimi, görme kaybı ve duyuşal tutulum beklenmez. Bu bulgular saptanırsa ayırıcı tanıda başka hastalıklardan şüphelenmek gerekir (Kahraman Koytak, 2019). Ancak pitoz pupili kapatmaya başlar ise o zaman görme bulanıklığı yakınması olur.

Göz kapak düşüklüğü unilateral de bilateral de görülebilir; bilateral ise genellikle asimetrik olur. Pitozun iki taraf arasında değişken geçiş özelliği, yani alternan olması patognomoniktir. Muayenede yukarı uzun süre bakışla pitozun artması tipik bir bulgudur ve bu teste “yorma testi” denilir. Hering kuralına göre bilateral levator palpebra kası eşit inervasyon alır. Dolayısıyla düşük göz kapağını kompanse etmek için sağlanan ekstra sinir uyarısı diğer kapağın aşırı retraksiyonuna (psödoretraksiyon) yol açabilir (Smith ve Lee, 2017). Pitotik kapak elle kaldırıldığında diğer tarafta hafif düşüş gözlenir; bu bulgu “perdelenme bulgusu” (*enhanced ptosis*) olarak adlandırılır. Diğer bir muayene bulgusu ise Cogan işaretidir. Özgüllüğü %99, duyarlılığı %75 olan Cogan bulgusu dinlenmeyle levator kuvvetsizliğinde geçici iyileşmeye ve hemen sonrasındaki ani yorgunluğa işaret eder (Singman ve ark., 2011). On saniye aşağı baktıktan sonra hastaya gözlerini aniden primer bakış pozisyonuna getirmesi söylenir. Düşük göz kapağının saniyelik yukarı sıçradığı görülür.

Çift görme oftalmopareziye bağlı binoküler diplopi şeklindedir; tek gözün kapatılmasıyla düzelir. Çift görme yakınması olan olguların %90’ında göz kapak düşüklüğü de mevcuttur (Kusner ve ark., 2006). Tüm ağrısız göz hareket bozuklukları OMG ile karışabilir. OMG’nin ayırtedici bulgusu değişken ya da asimetrik tutulum ve pupilin etkilenmemiş olmasıdır. Okülomotor sinir tarafından inerve olan kasların, özellikle de medial ve superior rektus kaslarının NMB’leri OMG’den daha çok etkilenirler (Biousse ve Newman, 2016).

OMG’de orbikularis okuli (OO) kas kuvvetsizliği sıklıkla görülmekte olup jeneralize etkilenim lehine değerlendirilmemelidir (Al-Haidar ve ark., 2018). Gözler güçlü bir şekilde kapatıldığı zaman normalde kirpikler gömülür ve göz kapakları arasında açıklık gözlenmez. Hastanın gözlerini sıkıca kapaması istenerek “zorlu göz kapama testi” yapılır. Kapaklar önce tam kapansa da OO kasının yorulması sonucu yavaşça aralanarak lagoftalmus oluşur, sklera hafifçe gözükür. Bu bulgu “dikizleme (*peek*)” bulgusu olarak adlandırılır. Ancak bu bulgu OMG’ye özgül değildir ve fasial palside de saptanabilir. OO kasının akşamüstü yorularak kuvvetsizleşmesi nedeniyle alt kapakta “ektropiyon” (kapak sarkması) görülebilir.

4.1.2. Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda göz kapağı ya da oküler motor fonksiyonları etkileyebilen tüm hastalıklar yer alır (Zambelis ve ark., 2015). Bu hastalıklar; internükleer oftalmopleji gibi beyinsapı hastalıklarından oküler motor sinir paralizilerine, kronik progresif eksternal oftalmoplejiden (KPEO) restriktif orbitomiyopatilere kadar çok geniş bir yelpazede yer alır (Smith ve Lee, 2017).

Dermatoşalazis göz kapağı üstündeki cildin sarkma ve torbalanması nedeniyle oluşan sık gözlenen bir durumdur; pitozla karışır. Yaşlılarda involusyonel olarak ortaya çıkabilen, gençlerde ise genellikle kontakt lens kullanımı veya göz cerrahisi gibi travmatik etkilenimle oluşan aponöritik pitoz da OMG ayırıcı tanısında yer alır. Bu hastalarda göz kapak çizgisinde elevasyon dikkati çeker. Levator aponörozunun ayrışması (*dehiscence*) ile ilişkilidir (Latting ve ark., 2017).

Tiroid göz hastalığı restriktif binoküler diplopiye yol açabilir. Ancak bu durumda daha çok OMG’de görülen ekzotropanyın aksine ezotropanya (medial rektus restriktif tutulumu nedeniyle) izlenir. Egzoftalmus ve ödem gözlenmesi, pitozun saptanmaması OMG’den farklarıdır. Orbitanın radyolojik görüntülemelerinde ekstraoküler kas genişleme ve kontrastlanma bulguları önemlidir. Öte yandan, tiroid göz hastalığının OMG’ye eşlik edebileceği de akılda tutulmalıdır (Kubiszewska ve ark., 2016).

Mitokondrial sitopatilerden Kearns Sayre hastalığı ve KPEO bilateral ilerleyici ve simetrik özellik gösteren oftalmoparezi ve pitoza yol açarlar (McClelland ve ark., 2016). Göz hareket bozukluğu genelde pitozdan uzun zaman sonra ortaya çıkar ve yavaş progresyon göstermesi ve simetrik olması nedeniyle OMG olgularına göre çok daha nadir diplopi yakınmasına neden olur.

Otozomal dominant geçiş gösteren miyopatilerden olan okülofarengeal musküler distrofi (OFMD) ve miyotonik distrofinin; oküler dışı spesifik kas etkilenimleri, aile öyküleri ve progresif bulguları OMG tanısından ayırdedilmesini sağlar.

Horner sendromunun OMG'den en belirgin ayırtedici özelliği pupil tutulumu ve enoftalmidir. Olgular pitoza eşlik eden ipsilateral miyozis ve alt göz kapağında elevasyon (revers pitoz) varlığı açısından dikkatli değerlendirilmelidir.

Oküler motor sinir parezileri ve beyin sapı sendromlarında eşlik edebilen fasial veya trigeminal sinirlerin etkilenimi, pupil tutulumu gibi muayene bulguları ayırıcı tanıya yardımcı olur. Guillain Barre Sendromunun variantlarından olan Miller Fisher sendromunda akut oftalmopareziye arefleksi ve ataksi bulgularının eşlik ettiği unutulmamalıdır (McClelland ve ark., 2016).

4.2. Oküler Miyastenia Gravis Tanısı

Tanı, OMG'de jeneralize MG'de olduğu gibi yukarıda özetlenen klasik klinik özelliklerin bir takım test ve tetkiklerle desteklenmesi ile konulur. Bu amaçla bir takım klinik, farmakolojik, serolojik ve elektrofizyolojik testler uygulanır (Kahraman Koytak, 2019).

4.2.1. Klinik testler

Yorma, dinlenme ve uyku testleri; miyastenik bulguların yorulmakla artması ve dinlenmekle azalması prensibine dayanır. Yorma testinde hasta 1-2 dakika yukarı baktığı zaman ekstraoküler kasların ve göz kapağının yorulması sonucu pitozun ve/veya oftalmoparezinin arttığı saptanır. Ancak unutulmamalıdır ki, yorgunlukla akşama doğru göz kapak düşüklüğünün belirginleşmesi sadece OMG'de gözlenmez, tüm pitozlarda frontalis kasının kompensasyon için sürekli kasılıp yorulması nedeniyle bütün pitozlarda gün sonuna doğru hafif artış gözlenebilir (Latting ve ark., 2017). Dinlenme testinde ise gözlerini 2-5 dakika boyunca kapatması istenen hastanın açtığı anda pitozundaki düzelme test edilir. Benzer prensiple, uyku testinde de yaklaşık 30 dakika sessiz karanlık odada gözleri kapalı dinlendirilen hastanın hemen sonrasında oftalmoparezi ve pitozunda düzelme olup olmadığı ölçülür.

Buz testi; basit, kolayca uygulanabilen etkili bir test olup MG'de %90'nın üzerinde özgül olduğu bildirilmiştir Bununla beraber nispeten düşük duyarlılıktadır (%80) ve pitozun tam olduğu miyastenik olgularda pozitif saptanmayabilir. Soğukta nöromusküler iletimin artması ilkesine dayanarak uygulanır. Bunun nedeni, düşük

sıcaklıkta asetilkolinesteraz (AChE) enzim aktivitesindeki inhibisyonun NMB'deki asetilkolinin yıkımını engellemesidir (Pasnoor ve ark., 2018). Pitotik kapak üstüne 1-2 dakika buz torbası konulur ve pitozun en az 2 mm düzelmesi pozitif olarak değerlendirilir. Hastayı rahatsız etmesi ve göz kapağının üstüne yerleşememesi sebebiyle buz kalıp ve küpleri kullanımı uygun değildir. Lateks eldivenin veya su torbasının içine doldurulmuş soğuk su içinde buz küpleri (0°C civarında olması için) tercih edilmelidir (Marinos ve ark., 2018). İki dakikadan fazla uygulanması önerilmez. Çünkü bu durum hasta için rahatsızlık verici olmakla beraber kas lifi ısısının 22°C'nin altında bulunması kasılma kuvvetini düşürerek yanlış negatif sonuçlara neden olabilir.

4.2.2. Farmakolojik testler

AChE inhibitörü ilaçlara objektif klinik yanıt MG tanısı için anlamlıdır. Bunlardan edrofonyum kısa etkili intravenöz uygulan bir ajandır. Etkisi 30-60 saniye içinde başlar ve 5-10 dakika içinde biter. Testin pozitif kabul edilmesi için toplam maksimum 10 mg.a kadar uygulama ile başlıca pitoz olmak üzere miyastenik bulguların objektif düzelmesi gerekir. Başlangıçta 1-2 mg enjekte edilip beklenilir, yan etki ya da yanıt görülmezse geri kalan miktar yavaşça verilir. Bu sırada olası muskarinik yan etkileri antagonize etmek için atropin bulundurulmalıdır (Karatas ve ark., 2007). Karında kramplar, terleme, göz yaşarması gibi muskarinik yan etkiler gözlenebilir. Çok nadir de olsa bronkospazm, hipotansiyon, bradikardi ve senkop gibi ciddi yan etkiler açısından dikkatli olunmalı, kardiyak monitorizasyon altında uygulanmalıdır.

Bahsedilen bu ciddi risklerden dolayı ve ilacın ülkemiz dahil çoğu ülkede bulunamaması nedeniyle bu test son yıllarda sık kullanılmamaktadır. Bunun yerine etkisi daha geç çıkıp ve daha uzun devam eden intramusküler prostigmin testi veya oral piridostigmin testi uygulanabilmektedir (Smith ve Lee, 2017).

4.2.3. Serolojik testler

MG'de özgüllüğü en yüksek test anti-AChR antikor pozitifliğidir. Bununla beraber duyarlılığı nispeten düşük olup jeneralize MG'de %85 olarak bildirilmekte iken OMG hastalarında %38-60 arasında pozitif saptanmaktadır (Galassi ve ark., 2018). Kasa özgü tirozin kinaz reseptörüne karşı antikorlar da (anti-MuSK, *anti-muscle specific kinase*) OMG olgularında nadir de olsa pozitif bulunmaktadırlar. Anti-MuSK antikoru

saptanan jeneralize MG olgularının oküler etkilenim paternleri diğer MG’de izlenenlerden kısmen farklı bildirilmiştir. Bu hastalarda daha çok konjuge ekstraoküler kas kuvvetsizliği ve bununla ilişkili horizontal ya da yukarı vertikal bakış parezileri gözlenebilir, ekstraoküler kas atrofisi saptanabilir (Evoli ve ark., 2017). Seropozitif olmanın (antikor pozitifliğinin) kötü prognostik işaret olabileceği, jeneralize MG’ye dönüşme riskini arttırdığı düşünülmektedir.

4.2.4. Elektrofizyolojik testler

Elektrodiagnostik incelemeler MG’nin tanısal değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Bunlardan ardışık sinir uyarım testinin (ASU) OMG’de duyarlılığı nispeten düşük olup %15-45 arasında bildirilmiştir. Ancak nöromusküler iletimi değerlendiren en duyarlı test tek lif elektromiyografi (TLEMG) tetkikidir (Padua ve ark., 2000; Mercelis ve Merckaert, 2011). Aşağıda bu tetkiklerden daha detaylı bahsedilecektir.

4.2.5. Diğer tetkikler

Radyolojik inceleme

Timik hiperplazi veya timoma açısından bütün hastalardan toraks görüntüleme istenmelidir (Nair ve ark., 2014). Oküler semptom ve bulgular OMG için atipik ise kranial görüntüleme yapılmalıdır (Kahraman Koytak, 2019).

Tiroid fonksiyon testleri

Yüzde 26,8 hastada miyasteniye eşlik eden otoimmün tiroid hastalığı bildirilmiş olup bu durumda tiroid fonksiyon bozukluğunu tedavisinin oküler semptomları da düzeltebileceği unutulmamalıdır ve bütün hastaların tiroid tetkikleri görülmelidir (Kubiszewska ve ark., 2016).

4.3. Ardışık Sinir Uyarımı

Bu tetkikin temelini, bir kasın sabit frekanslarda ardışık elektriksel uyarımı ile elde edilen motor yanıtların değerlendirilmesi oluşturur.

Normal şartlarda, NMB’nin postsinaptik alanında yer alan kas membranı, aksiyon potansiyeli oluşturacak eşik değerden çok daha yüksek değerlere kadar depolarize

olur. Bu durum *güvenlik faktörü* olarak adlandırılır (Dumitru ve Amato, 2002). ASU ile amaçlanan, NMB'deki bu güvenlik faktörünü değerlendirmektir.

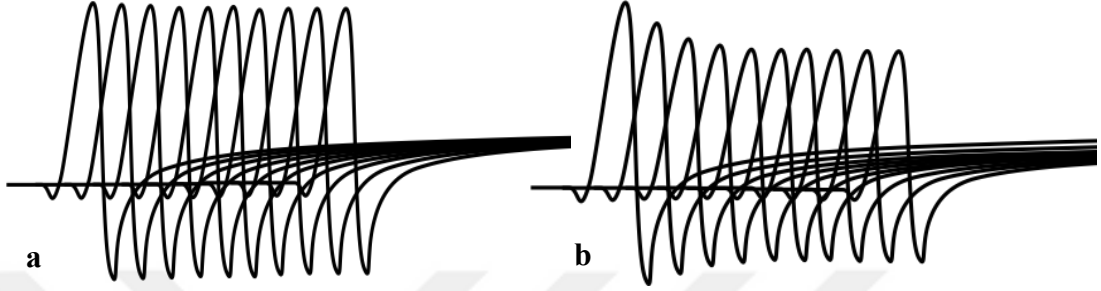
ASU yaparken ulaşılabilir bir uyarım noktası olan herhangi bir iskelet kası kullanılabilir. Günlük pratikte, en sık kullanılan kaslardan bazıları; nazalis, orbikularis oris, OO, trapez, deltoid veya hipotenar/tenar kaslardır (Alibaş ve Tanrıdağ, 2019). Kasın motor son plağa denk geldiği düşünülen en şişkin noktaya kayıt elektrodu yerleştirilir. Öncesinde test uyarımı yapılarak elektrotların ve oluşan motor yanıtın negatif faz ile başladığı belirlendikten sonra uyarım şiddeti sabit tutularak, ardışık 5-10 uyarı, 2-3 Hz frekansı ile verilir (Kimura, 2013). Kayıtlanan ardışık bileşik kas aksiyon potansiyellerinin (BKAP) alanları ve amplitütleri hesaplanır.

Bir ve 4. yanıtın amplitüdü ya da alanı karşılaştırılarak yüzdelik değişim hesaplanır (Dumitru ve Amato, 2002). Bu yüzdelik değişim üzerinden inkrement veya dekrement varlığı belirlenir: $[(Yanıt_1 - Yanıt_4) \div Yanıt_1] \times 100$

Bir – beş Hz aralığındaki uyarımlar, düşük frekanslı uyarımlar olarak kabul edilir. NMB disfonksiyonu olmayan sağlıklı bireylerde, ASU esnasında sinaptik boşluğa salgılanan ACh sayısı her bir uyarıda gittikçe azalıyorsa da güvenlik faktörü sayesinde, Yanıt₁ ve Yanıt₄'ün amplitüt/alanları %1-2'den fazla değişiklik göstermez (Şekil 1A). Güvenlik faktörü azalmış olan kişilerde (NMB disfonksiyonu olanlarda) ise, ASU sırasında NMB'de sayıca giderek azalan ACh'nin postsinaptik kas membranında oluşturduğu depolarizasyon yeterli olamaz ve nihayetinde iletim bloğu meydana gelir (Dumitru ve Amato, 2002). Daha fazla kas lifinde iletim bloğu oluştukça BKAP amplitüdü düşer. BKAP amplitüdünde %10'dan fazla düşme (dekremental yanıt) patolojik olarak değerlendirilir (Şekil 1b).

ASU'nun duyarlılığını seçilen kas belirler. Anormallik bulma olasılığı, muayenede kuvvetsiz olan proksimal kaslarda veya yüz kaslarında daha yüksektir (Kimura, 2013). Daha fazla kasta çalışılması da duyarlılığı artırabilir. Okülobulbar MG'de, yüz kaslarında ASU'nun anormal bulunma oranı ekstremit kaslarına göre yüksektir. Jeneralize MG'de ASU'nun tanısal duyarlılığı %43-100 iken, oküler MG'de bu değer %10-17 olarak bildirilmiştir (AAEM, 2001).

Düşük frekanslı ASU sırasında MG hastalarının BKAP amplitütlerinde, Yanıt₁'den Yanıt₄-Yanıt₅'e kadar aşamalı bir düşüş görülür. Daha sonraki yanıtların amplitütleri sabit kalır (Şekil 1b) ya da az miktarda artar (Kimura, 2013). Bu durum, 4-5. uyarımlardan sonra presinaptik alanda depo edilen ACh'lerin salınmaya başlanması sonucunda gerçekleşir.



Şekil 1a. Nöromusküler bileşke fonksiyonu normal olan bir kasta ardışık sinir uyarımı, **1b.** Nöromusküler bileşke disfonksiyonu olan (güvenlik faktörü azalmış) bir kasta ardışık sinir uyarım-dekremental yanıt (Alibaş ve Tanrıdağ, 2019'dan izinle değiştirilerek kullanılmıştır).

4.4. Tek Lif Elektromiyografisi ve Jitter Analizi

Rutinde kullandığımız EMG iğneleri bir motor sinirin inerve ettiği kas liflerinin aksiyon potansiyelinin tamamını kayıtlarken TLEMG iğnesi, tek bir kasın bireysel aksiyon potansiyelini kayıtlayabilir. TLEMG sayesinde rutin EMG'de ölçülemeyen lif yoğunluğu ve jitter değerleri belirlenebilir. Birinci değer, yani lif yoğunluğu, bir iğne elektrodunun kayıt sahasında yer alan kas liflerinin bireysel aksiyon potansiyellerinin sayısıdır. Jitter değeri ise bir motor ünite tarafından inerve edilen iki ya da daha fazla bireysel kas lifinin aksiyon potansiyellerinin ateşlenme sürelerinin birbirlerine göre değişiminin ölçümüdür (Kimura, 2013).

TLEMG elektrodu ve bu protokol ilk kez 1960'lı yıllarda Stålberg ve Ekstedt tarafından kullanılmaya başlanmıştır. İki farklı yöntem ile TLEMG yapmak mümkündür. İlkinde, hastanın kooperasyonuna ihtiyaç duyulur, istemli kası sırasında kayıtlanan tek lif aksiyon potansiyelleri değerlendirilir; ikinci yöntemde ise motor sinire elektriksel uyarı verilerek ilgili kastan aksiyon potansiyelleri kayıt edilir. İş birliği sağlayabilen hastalarda uygulanabilecek olan istemli kası sırasında TLEMG yönteminde, hastadan hafif kası yapması istenir ve EMG ekranında ayrılmış olarak

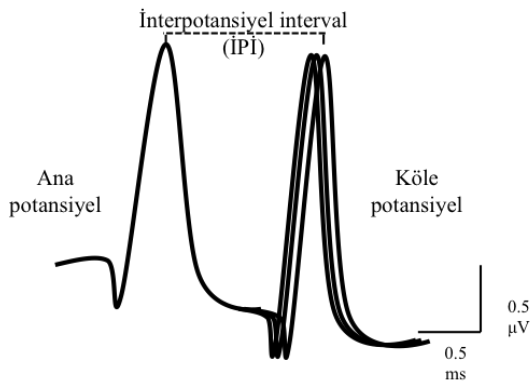
görülebilien motor ünite potansiyelleri (MÜP) değerlendirmeye alınır (Kimura, 2013). Uyarılmış TLEMG yönteminde ise elektriksel uyarı iğne elektrodu ile motor son plağa verilir ve motor nöronun yalnızca birkaç terminal dalı aktive edilir. Bu yöntemde kas lifinden MÜP kayıt etmek için TLEMG elektrodu kullanılır. Günümüzde en sık tercih edileni istemli kası sırasındaki yöntemdir. Bundan sonraki kısımda TLEMG yöntemi olarak bu yöntem anlatılmaya devam edilecektir.

TLEMG iğnesi pahalı bir iğne olduğu için sterilize edilerek yeniden kullanılmaktadır. Bu durum da enfeksiyon endişesi doğurmaktadır. Bu nedenlerle, jitter analizi için yeni yöntemler geliştirilmiştir. Rutin EMG işleminde tercih edilen, konsantrik iğne elektrotları (KİE) tek kullanımlıktır. Uygun teknik ve cihaz ayarlamaları ile jitter analizinin bu iğne elektrotları ile de yapılabilir olduğu ortaya konmuş olup, KİE ile jitter analizinin TLEMG ile benzer duyarlılık ve güvenilirlikte olduğu ispatlanmıştır (Benatar ve ark., 2006; Sirin ve ark., 2018).

TLEMG elektrodunun yarımküre şeklinde olan kayıt alanı, 0.000491 mm^2 genişliğinde olup KİE'ye göre oldukça küçüktür. Günlük kullandığımız kayıt alanı en dar elektrot olan, 30G fasial KİE'nin kayıt alanı 0.019 mm^2 'dir (Stalberg ve ark., 2016). KİE'nin jitter analizinde kullanılması için belirli şartların sağlanması gerekmektedir. TLEMG elektrodu ile KİE arasındaki kayıt alanı farkları sebebiyle KİE ile jitter analizi yapılırken güvenilirliği sağlamak için bu standartlara mutlaka uyulması gerekmektedir. Önerilen bu şartlar şöyle sıralanabilir;

1. En dar kayıt alanına sahip fasial KİE tercih edilmesi
2. Yüksek ve alçak geçiş filtrelerinin 1000 Hz - 10 000 Hz aralığında olması,
3. Yükselme fazı 2-3 ms'den küçük olan, birbirine paralel ve sabit olan ardışık deşarjların MÜP'lerin analize alınması,
4. MÜP'lerin yükselme fazında çentik ya da dirsek yer almaması,
5. MÜP genliğinin $>50 \mu\text{V}$ olması,
6. İki potansiyel arasındaki sürenin $> 150 \mu\text{s}$ olması
7. Potansiyellerin sonrası ve öncesinde ekranda yer alan temel izoelektrik hattın stabil olması.

KİE ile istemli kası sırasında jitter analizi için belirlenen filtre aralığı ayarlandıktan sonra seçilen kasın analizine başlanır. KİE giriş yeri, hastaya hafif kası yaptırıldığı sırada inspeksiyon veya palpasyon ile belirlenir. İğne girişi sonrasında hastaya EMG ekranında yukarıda belirtilen özelliklere sahip olan, aynı motor ünitenin inerve ettiği, tiz sesi olan iki tane sabit zamanlı MÜP ortaya çıkartmaya yetecek seviyede minimal ve stabil kası yapması söylenir. KİE'yi minik hareketlerle yer değiştirmek, kendi eksenini boyunca çevirme hareketleri yaptırmak ekrandaki MÜP kalitesini artıracaktır. Yukarıda belirtilen niteliklere sahip MÜP'ler ekranda görüntülendiğinde hastadan aynı şiddette istemli kasıyı devam ettirmesi ve işlemi yapanın elini hareketsiz tutması gerekmektedir. Elektrot yerindeki küçük sapmalar, dalga yapısında ve genliğinde büyük değişikliklere sebep olabilir. Bu şartlar altında imleci ilk MÜP'ün yükselme periyoduna sabitleyerek potansiyel çifti, buradan tetiklenir. Bu şekilde ana (tetik) potansiyeller üst üste sıralanarak (süperimpozisyon), her yeni ateşlemede köle (ikinci) potansiyelin zamansal değişimi değerlendirilebilir. Ekranda görülen iki potansiyellin arasındaki süre, aynı motor ünitenin iki terminal dalının aktive olma zamanının farkını ifade eder (Kimura, 2013). Bu yöntemle, aynı motor sinir tarafından ateşlenen iki farklı kas lifinin aksiyon potansiyelinin arasındaki zamansal aralığın (interpotansiyel interval, İPİ) ardışık deşarjlarla değişimi jitteri oluşturur (Şekil 2). Elektriksel iletimin sinir lifinden kasa geçişini aksatan her şey jitteri değiştirebilir. Ancak NMB'deki iletim, jitteri belirleyen en önemli parametredir (Şekil 3). Potansiyel çiftlerinin jitter değeri çok arttığında ikinci (köle) potansiyel düşer ve iletim bloğu oluşur.



Şekil 2. Konsantrik iğne elektrodu ile jitter analizi işleminde ekranda görülen ana potansiyel ve köle potansiyeller. ‘Ardışık farkların ortalaması’ (MCD) değerinin belirlenmesinde kullanılan interpotansiyel interval (Alibaş ve Tanrıdağ, 2019’dan izinle değiştirilerek kullanılmıştır).



Şekil 3. Konsantrik iğne elektrodu ile jitter analizi sırasında elde edilen normal **(a)** ve anormal jitter **(b)** görünümü (Alibaş ve Tanrıdağ, 2019’dan izinle değiştirilerek kullanılmıştır).

Jitter hesaplarırken genelde ‘ardışık farkların ortalaması’ (*mean consecutive difference*, MCD) değeri kullanılır. MCD hesaplarırken motor sinirin her bir uyarımı sonucu oluşan kas lifi potansiyel çiftlerinin İPİ’leri ile bir sonraki potansiyel ikilisinin zamansal farkı toplanır ve potansiyel ikilisi sayısının (n) bir eksiğine bölünür.

$$MCD = \frac{|IP1 - IP2| + |IP2 - IP3| + + |IP_{n-1} - IP_n|}{n-1}$$

Ardışık potansiyel çiftleri, en az 50-100 kez kayıtlanırsa, jitterin hesaplaması güvenilir olacaktır (Baslo ve ark., 2003; Benatar ve ark. 2006). NMB’ye ait fizyolojinin veya patolojinin değerlendirebilmesi için en az 20 ardışık potansiyel çiftinin kayıt edilmesi, ardından gerekli ölçümlerin yapılması önerilir. Sık bir uygulama da birden fazla noktadan iğne girişi yapmak suretiyle kasın farklı bölgelerini incelemektir (Stalberg ve ark., 2016). Beş mikrosaniyeden küçük olan jitter ölçümleri, tek bir kas lifinin ikiye bölünmesi sonucu oluşmuş olma olasılığı nedeniyle göz ardı edilmelidir. İşlemden önce eğer kullanılıyorsa AChE inhibitörü tedavisi kesilir.

Literatürde, KİE ile analiz edilen jitter değerinin klinik pratikte kullanılan çoğu kas için sağlıklı kişilerden kayıtlanmış referans değerleri mevcuttur (Stalberg ve ark., 2016). Her kas değerlendirilirken iki değişken (ortalama ve bireysel jitter) kullanılır. Ortalama jitter, kayıtlanan tüm potansiyel çiftlerine ait jitterlerin aritmetik ortalamasıdır. Bireysel jitter ise tek bir potansiyel çiftine ait jitter değeridir. KİE ile jitter analizinin sonucunun patolojik olarak değerlendirilmesi için elde edilen ortalama

jitterin mevcut ise çalışılan laboratuvarın o kas için referans ortalama jitter değerinden, mevcut değilse o kasın literatürde yer alan referans ortalama jitter değerinden daha yüksek olması gerekir. Bireysel jitterin anormallik kriteri ise yine varsa ilgili laboratuvarın, yoksa literatürde yayınlanmış olan o kasa ait bireysel jitter üst limitinden daha büyük olmasıdır. Bu şekilde her seferinde KİE'nin kas içindeki yeri değiştirilerek, en az 20 farklı potansiyel çifti kayıt edilir. Bu 20 potansiyel çiftinden birinin o kas için referans kabul edilen bireysel jitter değerinden yüksek olması normal kabul edilebilir; 2'sinin bu limiti geçmesi "sınırdan" değerlendirilebilirken 3'ünün referans bireysel jitteri aşması patolojik olarak değerlendirilir (AAEM, 2001; Stalberg ve ark., 2016).

Genellikle, bireysel jitter değerinin 100-150 μ s'yi geçmesine iletim bloğu da eşlik eder (Kimura, 2013). Kayıt edilen bütün potansiyel çiftlerinin %10'undan daha fazlasında blok saptanması da patolojiyi gösterir.

MG tanısı için kullanılan KİE ile jitter analizi ve TLEMG tetkiklerinin duyarlılığı; hastalığın yayılımına (oküler/jeneralize), antikör varlığına (AChR antikoru/anti-MuSK antikoru/seronegatif), tercih edilen kasa (ekstremiteler/yüz) ve hastalık evresine göre değişir. Aynı MG hastasına ait bir kasta normal jitter saptanırken, başka bir kasta patolojik jitter değerleri bulunabilir. İşlem için kas seçimi yaparken hastanın semptomları göz önüne alınmalıdır (Alibaş ve Tanrıdağ, 2019). Muayenede kuvvetsiz bulunan kastan elde edilen jitter değerlerinin normal olması NMB patolojisini neredeyse dışlarken, muayenede normal olan bir kastan elde edilen jitterin normal olması NMB anormalliği ihtimalini ne dışlayacak ne de tanı koyduracaktır (Kimura, 2013).

OO ve frontalis kaslarında uygulandığında TLEMG incelemesinin OMG'de duyarlılığı %80-97'ye yükselmektedir (Padua ve ark., 2000; Mercelis ve Merckaert, 2011). Bununla beraber bu testin özgüllüğü düşüktür ve miyopatiler, periferik nöropatiler ve motor nöron hastalığı gibi hastalıklarda da anormal bulunabilir. Uzun ve zahmetli bir işlem olması, her merkezde yapılamaması gibi dezavantajlarına rağmen özellikle seronegatif olguların değerlendirilmesinde klinik önemi büyüktür.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Araştırmanın Örneklemi

Araştırma projesi için 26.07.2019 tarihinde 09.2019.739 protokol numaralı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu onayı alındı. Ardından Ağustos 2016 ile Ağustos 2019 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Elektromiyografi (EMG) 1 laboratuvarına oküler miyastenia gravis (OMG) ön tanısı ile tek lif elektromiyografi (TLEMg) incelemesi için yönlendirilen izole oküler semptomlu hastaların klinik ve elektrofizyolojik verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri ‘TLEMg incelemesi yapıldığı esnadaki’ özelliklerine göre aşağıdaki şekilde belirlendi.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri;

- 15-75 yaş arasında olmak,
- Göz kapak düşüklüğü ve/veya çift görme gibi izole oküler semptomlarla başvurmak,
- Bu semptomlar nedeniyle olası OMG ön tanısı ile TLEMg/jitter analizi uygulanmış olması,
- TLEMg/jitter analizinin frontalis kasından konsantrik iğne elektrodu (KİE) ile gerçekleştirilmiş olması,
- Bulber ve ekstremiteler kas gücünün tam olması,
- Klinik izlem verilerinin ulaşılabilir olması.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Bu semptomları açıklayacak bilinen nörolojik ve/veya oftalmolojik hastalığın olması,
- Belirtilen oküler semptomlar dışında nörolojik yakınma olması,
- Oküler kaslar dışında motor güçsüzlüğünün olması,
- Nöromusküler bileşke iletimini etkileyebilecek ilaç kullanımı, botulinum toksin uygulaması, aynı taraf fasiyal paralizi öyküsü olması.

5.2. Demografik Özellikler ve Klinik Değerlendirme

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, boy ve kiloları, hangi merkez tarafından laboratuvarımıza yönlendirildikleri (dış merkez veya kliniğimiz), başvuru yakınmaları, bu yakınmaların süresi ve özelliği (fluktuasyon veya alternan patern olup olmaması), muayene bulguları ve eşlik eden hastalıkları kaydedildi. Mevcut olan laboratuvar bulguları (serolojik testler, tiroid fonksiyon testleri) ve mediasten görüntüleme raporları incelendi; timus patolojileri ve timektomi olup olmadıkları öğrenildi. Varsa nörogörüntüleme bulguları [kranial ve orbita manyetik rezonans görüntüleme (MRG), kranial ve servikal manyetik rezonans anjiyografi (MRA)] raporları eşliğinde retrospektif olarak değerlendirildi. Hastanemizde takip edilen olguların Göz Hastalıkları, Göğüs Cerrahisi, Plastik Cerrahi not ve tanılarına ulaşıldı. Klinik seyirleri ve aldıkları son tanıları not edildi.

Hastalar OMG tanısı alanlar ve almayanlar olarak gruplandırıldı. OMG tanısı almayan hastaların son tanıları not edildi. OMG tanısı için *referans standardı* aşağıdaki şekilde belirlendi;

Hastanın öykü, semptom ve nörolojik muayene bulguları ile klinik olarak OMG ile uyumlu olması ve aşağıdakilerden en az biri;

- Serolojik [Asetilkolin reseptör (AChR) ve kas spesifik tirozin kinaz (MuSK) antikolları] testlerle MG tanısının desteklenmiş olması,
- Asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörleri ile objektif klinik yanıt alınması

TLEMG incelemesi değerlendirilen *indeks test* olduğu için OMG tanı kriterleri arasında kabul edilmedi (Benatar, 2006).

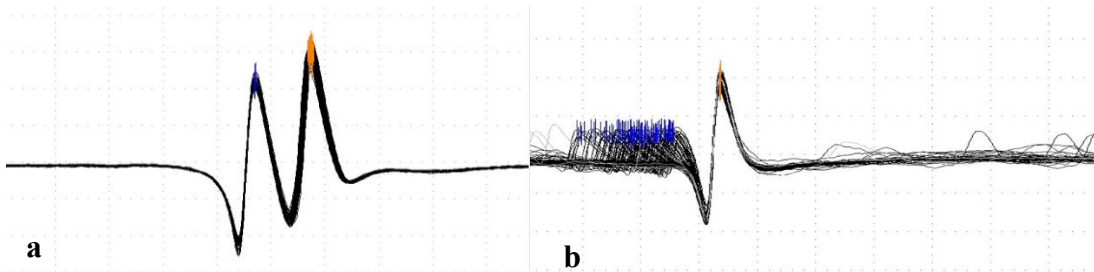
Çalışmanın tasarımı, veri toplanması ve sonuçların raporlanması ‘tanısal doğruluk çalışmalarını raporlama standartları’ (*standards for reporting diagnostic accuracy studies*, STARD) 2015 rehberlerine uygun olarak gerçekleştirildi (Bossuyt ve ark., 2015; Cohen ve ark., 2016).

5.3. Elektrofizyolojik Değerlendirme

Hastaların TLEMG/jitter analizi Keypoint Net 5 kanallı elektronöromiyografi (ENMG) cihazında (Natus Medical, Inc., San Carlos, California) KİE ile frontalis kasından gerçekleştirildi. KİE olarak 25 x 30 mm.lik *Ambu Neuroline Concentric*

fasial iğne elektrodu tercih edildi. Amplifikatör filtre aralığı 1 kHz – 10 kHz olarak ayarlandı. Ekran süpürme hızı 0,5 ms/divizyon, duyarlılık ise 0,2 mV – 0,5 mV/divizyon olarak düzenlendi. Jitter ölçümleri literatürde tanımlandığı üzere, hafif istemli kası altında kaydedilen iki bireysel aksiyon potansiyelinin arasındaki süre farkının zamansal değişimi olup her kas için en az 20 jitter alındı (Stalberg ve Sanders, 2009). KİE-jitter analizi ile elde edilen potansiyel sayısı, ortalama, minimum ve maksimum jitter değerleri kaydedildi. Hepsi için bireysel ve ortalama jitter, ‘ardışık farkların ortalaması’ (*mean consecutive difference*, MCD), ‘sıralanmış farkların ortalaması’ (*mean sorted difference*, MSD) değerleri hesaplandı. Hiçbir analizde MCD/MSD> 1.25 olmadığından, MCD değerleri jitter olarak kullanıldı.

Sağlıklı bireylerden elde edilmiş olan literatürdeki referans normal değerler ile karşılaştırılarak anormal potansiyel çifti sayısı tespit edildi; dolayısıyla bireysel jitter için üst sınır 38 µs, ortalama jitter için üst sınır 28 µs kabul edildi (Stalberg ve ark., 2016). Hesaplanan 20 jitterden %10’dan fazlasının bireysel jitter üst sınırını aşması veya ortalama jitter değerinin normalin üst sınırını aşması halinde TLEMG/KİE jitter analizi sonucu “anormal” olarak kabul edildi (AAEM, 2001; Stalberg ve ark., 2016). Bazı hastalarda 20 jittire ulaşmadan 3 veya daha fazla sayıda bireysel yüksek jitter hesaplanması durumu nöromusküler bileşke patolojisi olarak kabul edilerek kayıtlama sonlandırılmıştı. Cihazın tetik noktasının düzgün belirlenmediği yanlış jitter sonuçlarından, sumasyonlardan kaçınmak için jitter analizleri retrospektif olarak 2 elektrofizyolog (P.K. ve K.U.) tarafından hastaların son aldıkları tanıya kör olarak manuel olarak da tek tek analiz edildi (Şekil 4). Ardından kaydedilen elektrofizyolojik veriler hastaların takipte aldıkları kesin tanılarına göre sınıflandı.



Şekil 4. Hastanın hafif istemli kasısı esnasında konsantrik iğne elektrodu ile frontalis kasından kayıtlanan normal (a) ve anormal (artmış) (b) jitter.

5.4. İstatistiksel Analiz

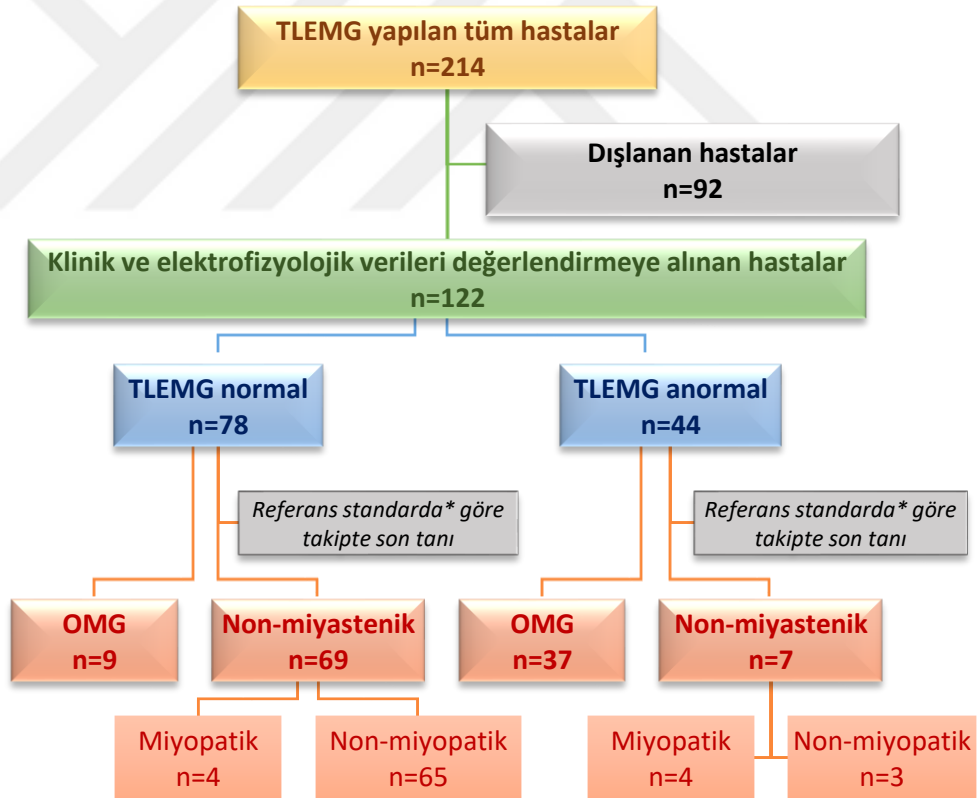
Verilerin kaydı ve istatistiksel analizi için SPSS versiyon 20.0 (*Statistical Package for Social Sciences*, Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Numerik değişkenlerin tanımlayıcı analizlerinde aritmetik ortalama ve standart sapma değerleri, kategorik değişkenlerin analizlerinde yüzde oranları kullanıldı. İki bağımsız kategorik değişkenin ilişkisi ki-kare testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında; normal dağılım mevcut ise student T testi, değil ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım analizi Shapiro-Wilk testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p \leq 0,05$ olması şartı arandı.



6. BULGULAR

6.1. Demografik ve Klinik Özellikler

İzole oküler semptomlar nedeniyle oküler miyastenia gravis (OMG) ön tanısı ile elektromiyografi (EMG) laboratuvarımıza son 3 yıl içerisinde yönlendirilen toplam 214 hastanın tek lif EMG (TLEMGE) bulguları retrospektif olarak incelendi ve klinik verileri araştırıldı. Bu hastaların 92'sinin takibi hastanemizde olmadığı ve/veya klinik verilerine ulaşılamadığı, kesin tanı konulamadığı için çalışmadan çıkarıldı (Şekil 5). Geriye kalan 122 hasta (78 kadın, 44 erkek) çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $48,5 \pm 16,5$ olup yaklaşık yarısı dış merkezden yönlendirilmişti (Tablo 1).



OMG, oküler miyastenia gravis; TLEMGE, tek lif elektromiyografisi.

*Hastanın tanısının klinik olarak OMG ile uyumlu olması VE tanının serolojik testlerle VEYA kolinesteraz inhibitörlerine objektif yanıt ile desteklenmiş olması.

Şekil 5. Hastaların klinik ve elektrofizyolojik verilerinin değerlendirilme süreci (STARD 2015 rehberine göre).

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik, klinik ve elektrofizyolojik özellikleri.

Tüm hastalar (n=122)	
Demografik özellikler	
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	78/44
Yaş (yıl)*	48,5 ±16,5
Boy (cm)*	164,7 ±8,7
Ağırlık (kg)*	74,1 ±13,6
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)*	27,34 ±4,78
İstem - dış merkez**	50/109 (%45,9)
Başvuru yakınmaları	
Semptom süresi (ay)*	32,9 ±49,6
İzole pitoz**	52/122 (%42,6)
İzole diplopi**	36/122 (%29,5)
Pitoz + diplopi**	34/122 (%27,9)
Diurnal fluktuasyon**	65/122 (%53,2)
Alternan patern**	33/122 (%27,0)
Serolojik testler	
AChR Ak (+)**	19/70 (%27,1)
MuSK Ak (+) (n)	2
Timus patolojisi	
Timoma**	4/59 (%6,8)
Timik hiperplazi**	9/59 (%15,2)
Timektomi (n)	8
Elektrofizyolojik testler	
ASU'da anormal dekrement**	3/108 (%2,8)
KİE-jitter anormalliği**	44/122 (%36,1)
Ortalama jitter (µs)*	25,50 ±13,66
Bireysel anormal jitter oranı†	240/2399 (%10,0)
İletim bloğu oranı†	35/2399 (%1,5)

AChR Ak, asetilkolin reseptör antikoru; ASU, ardışık sinir uyarımı; KİE-jitter, konsantrik iğne elektrodu ile jitter analizi; MuSK Ak, kas spesifik kinaz antikoru

*aritmetik ortalama ± standart sapma, **n/verisi-tetkiki mevcut hasta sayısı, †yüksek bireysel jitter gösteren potansiyel çifti sayısının veya iletim bloğu sayısının toplamı/incelenen toplam jitter sayısı

Çalışmaya dahil edilen hastaların semptom başlangıç süresi ortalama $32,9 \pm 49,6$ ay idi ve 1 hafta ile 20 yıl arasında değişmekte idi. En sık görülen semptom izole pitoz (%42,6 hastada) olup hastaların yarıdan fazlası yakınmalarında gün içi değişkenlik (diurnal fluktuasyon) tarif etmekteydi (Tablo 1).

6.2. Elektrofizyolojik ve Klinik Değerlendirme Süreci

Değerlendirilmeye alınan 122 hastanın 44'ünün (%36,1) konsantrik iğne elektrodu (KİE) ile TLEMG/jitter analizi incelemesi anormal, 78'inin (%63,9) normal sınırlarda saptandı. Hastaların verileri 'tanısal doğruluk çalışmalarını raporlama standartları' (*standards for reporting diagnostic accuracy studies*, STARD) 2015 rehberlerine uygun olarak değerlendirildi (Bossuyt ve ark., 2015; Cohen ve ark., 2016). Değerlendirme sürecindeki akış şeması Şekil 5'te gösterilmiştir.

Laboratuvarımızda OMG ön tanısı ile KİE-jitter analizi yapılmış 122 hastanın 46'sının (%37,7) takipte OMG tanısının doğrulandığı öğrenildi. Diğer 76 hastanın 8'inde miyopati, 68'inde non-miyojenik diğer nedenler tespit edildi (Tablo 2 ve Tablo 3). Yüzde 62,3 hastanın yanlış ön tanı (*misdiagnosis*) ile yönlendirildiği saptandı.

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların aldıkları son tanıların gruplandırılması.

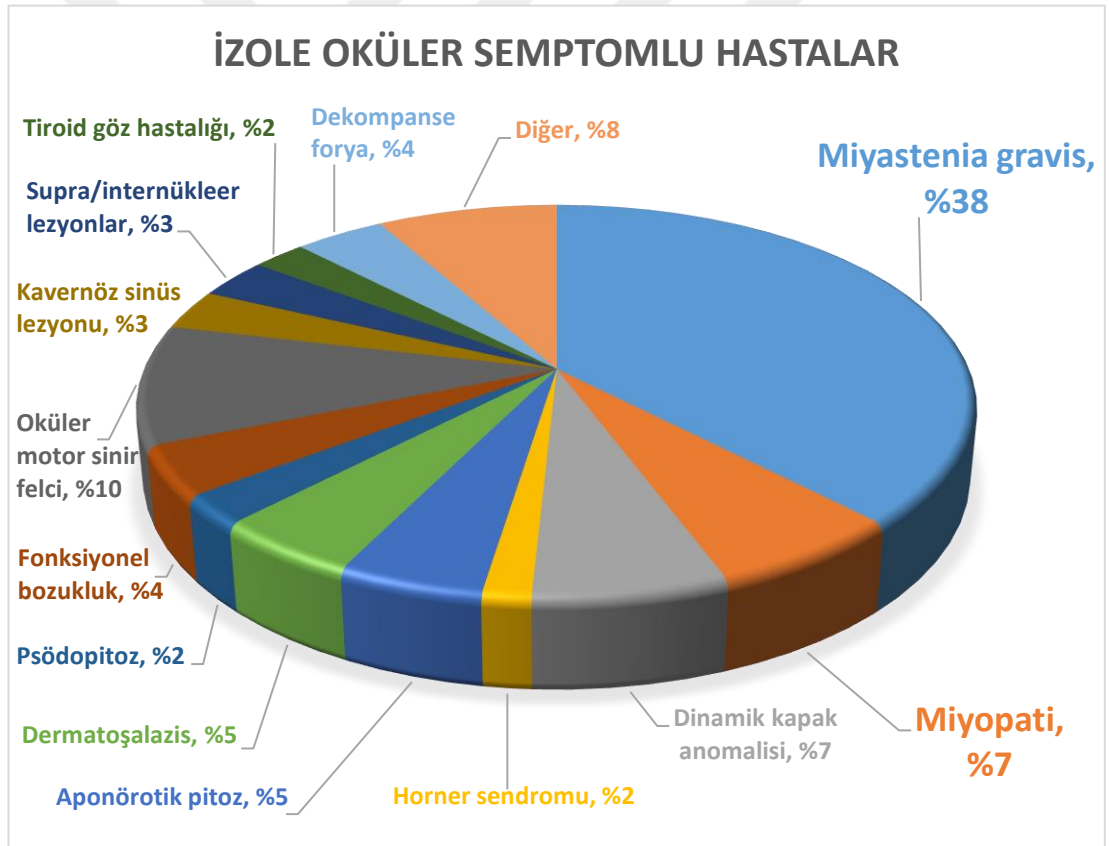
Hastalar	n
TÜM HASTALAR	122
Miyastenia gravis	46
Oküler miyastenia (klinik izlemde)	38
Oküler başlangıçlı jeneralize miyasteni (klinik izlemde)	8
Non-miyastenik	76
Miyopatik	8
Kronik progresif eksternal oftalmoparezi	5
Okülofarengeal musküler distrofi	3
Non-miyojenik	68

Tablo 3. Nöromusküler bileşke veya kas hastalığı dışlanan olguların aldıkları tanılar.

Non-miyojenik hastalar	n=68
Dinamik göz kapağı anomalileri	8
Blefarospazm	1
Hemifasial spazm	1
Sinkinetik pitoz (Marcus Gunn fenomeni)	1
Göz kapağı miyokimisi	5
Horner	2
Konjenital pitoz (biri BPEİS)	2
Aponöritik pitoz	6
Oküler cerrahi sonrası	3
Kronik kontakt lens kullanımı	3
Mekanik pitoz	3
Blefaröşalazis	2
Göz kapağında kitlesel lezyon (patoloji sonuç bekleniyor)	1
Dermatoşalazis	6
Psödopitoz	3
Kaş pitozu	2
Kontralateral lagoftalmi (fasial paralizi sekeli)	1
Fonksiyonel/nonorganik bozukluklar	5
Fonksiyonel pitoz	3
Fonksiyonel diplopi (konverjans spazmı)	2
Diğer verjans anormallikleri	3
Konverjans yetmezliği (Parkinson hastalığı)	2
Diverjans yetmezliği	1
Dekompanse forya	5
Superior oblik miyokimisi	1
Tiroid göz hastalığı	3
Rekürren ağırlı oftalmoplejik nöropati	1
Oküler motor sinir felci	12
CN III (iskemik)	3
CN IV (çoğu konjenital)	6
CN VI (2 iskemik, 1 posttravmatik)	3
Kavernöz sinüs lezyonları	4
Supra/internükleer lezyonlar	4
Pons (INO, 2 konjuge bakış parezisi)	3
Skew deviasyon (servikomedüller bileşke anomalisi)	1

BPEİS, blefarofimosis pitozis epikantus inversus sendromu; CN, kranial sinir; INO, internükleer oftalmoparezi

Yüzde 55,7 hastada (68 hasta) nöromusküler bileşke veya kas hastalığı saptanmadı. Bu hastaların yarısından fazlasının yakınmalarının nedeni oftalmolojik problemlerdi. Dekompanse foryalar, konverjans spazmı ve non-nörojenik ve non-miyojenik pitozlar dikkati çekmekte idi. Bu hastaların klinik izlemde aldığı tanıları Tablo 3'teki şekilde gruplandırıldı. Dermatoşalazis nispeten sık saptandığı için vurgulanması amacıyla psödopitoz grubuna dahil edilmedi. Bunun yanı sıra 5 hastanın fonksiyonel/nonorganik bozukluklar nedeniyle OMG ön tanısı ile uzun yıllar tetkik edildiği öğrenildi. Öte yandan toplam 8 hastanın intrakranial lezyona bağlı oküler semptomu olduğu ve bu hastaların başlangıçta izole oküler semptom tarif etmesi nedeniyle OMG'den şüphelenilerek tarafımıza yönlendirildiği belirlendi (Şekil 6).



Şekil 6. Çalışmaya dahil edilen hastaların aldıkları son tanıları.

6.3. Oküler Miyastenia Gravis Hastalarının Bulguları

Kırk altı OMG hastasının 8'inin izleminde jeneralize bulgular ortaya çıktığı gözlemlendi (oküler başlangıçlı jeneralize MG). Bu hastaların 6'sında ilk değerlendirme esnasında pitoz ve diplopi beraber mevcut olup biri izole pitoz, biri ise izole diplopi ile başvurmuştu.

OMG grubunda otoimmün komorbiditeler incelendiğinde 2 olgunun romatoid artrit tanısı olduğu ve 7 olgunun ise tiroid hastalığı bulunduğu, bu hastaların da 3'ünün izlemde tiroid göz hastalığı bulguları da ortaya çıkardığı öğrenildi.

OMG hastalarının 18'i asetilkolin reseptör (AChR) antikoru pozitif, 2'si kas spesifik tirozin kinaz (*muscle specific tyrosine kinase*, MuSK) antikoru pozitif ve biri seronegatif saptandı. Diğer hastalara MuSK antikoru bakılıp bakılmadığı net öğrenilmedi, muhtemelen bakılmadığı düşünüldü. Yirmi iki hastanın AChR antikoru negatif saptandı. Üç hastaya ise AChR antikoru bakılmadığı öğrenildi. Bu durumda antikoru bakılan hastaların 18/43'ünde AChR antikor pozitifliği (%41,9) saptandı.

Timus patoloji açısından incelendiğinde hastaların 7'sinin mediasten görüntülemesine ulaşamadı. Kalan 39 hastanın 23'ünün mediasten görüntülemesi normal sınırlarda iken 3 olguda rezidüel timus dokusu izlendiği öğrenildi. Dokuz hastada timik hiperplazi, 4 hastada ise timoma saptandı.

Hastaların 7'si izlemde timektomi operasyon geçirdi. Patolojik incelemeleri; 4'ünde timoma (yukarıda belirtildi), 3'ünde timik hiperplazi olarak sonuçlandı.

Ardışık sinir uyarım (ASU) tetkiki incelemesi yapılan 39 hastanın yalnızca 3'ünde (%7,7) anormal dekremental patern izlendi. Otuz altı hastanın ASU incelemesi normal sınırlarda saptandı.

6.4. Gruplar Arası Değerlendirme

Hastalar aldıkları nihai tanıya göre miyastenik ve nonmiyastenik olarak ayrılarak incelendiklerinde hastaların yaş, cinsiyet ve boy, ağırlık gibi demografik verileri arasında istatistiksel anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 4). Klinik verilerden ise pitoz ve diplopinin birlikte görülmesi, diurnal fluktuasyon ve alternan patern OMG grubunda istatistiksel olarak anlamlı fazla görülmekte iken izole diplopi yakınması non-miyastenik grupta daha fazla izlendi ($p<0,001$). Öte yandan non-miyastenik hastaların da 1/3'ünün de diurnal fluktuasyon tarif etmesi dikkat çekmekteydi.

Hangi merkezden (dış merkez veya kliniğimiz) yönlendirildiği bilgisine ulaşılabilen 109 hastanın 50'si dış merkezden yönlendirilmişti. Bu 50 hastanın yalnızca 9'unda (%18) izlemde MG tanısı doğrulandı, %82'si MG tanısı almadı. Diğer bir açıdan değerlendirildiğinde ise laboratuvarımızda OMG ön tanısı ile TLEMG incelemesi yapılan ancak MG dışı tanılar alan hastaların %60,3'ü dış merkezden yönlendirilmişti.

Tablo 4. Çalışmaya dahil edilen miyastenik ve nonmiyastenik hastaların demografik, klinik, serolojik ve radyolojik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Miyastenik (n=46)	Non-miyastenik (n=76)	p
Demografik özellikler			
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	28/18	50/26	0,583 ¹
Yaş (yıl)*	52,5 ±17,5	46,1 ±15,5	0,042 ²
Boy (cm)*	164,7 ±8,5	164,7 ±8,8	0,984 ³
Ağırlık (kg)*	74,7 ±12,7	73,8 ±14,2	0,716 ³
Vücut kitle indeksi (kg/m2)*	27,55 ±4,49	27,21 ±4,98	0,763 ²
İstem-dış merkez**	9/41 (%21,9)	41/68 (%60,3)	<0,001 ¹
Başvuru yakınmaları			
Semptom süresi (ay)*	23,1 ±36,8	38,9 ±55,3	0,055 ²
İzole pitoz**	16/46 (%34,8)	36/76 (%47,4)	0,173 ¹
İzole diplopi**	5/46 (%10,8)	31/76 (%40,8)	<0,001 ¹
Pitoz + diplopi**	25/46 (%54,3)	9/76 (%11,8)	<0,001 ¹
Diurnal fluktuasyon**	43/46 (%93,5)	22/76 (%28,9)	<0,001 ¹
Alternan patern**	28/46 (%60,9)	5/76 (%6,6)	<0,001 ¹
Serolojik testler			
AChR Ak (+)**	18/43 (%41,9)	1/27 (%3,7)	<0,001 ¹
MuSK Ak (+) (n)	2	0	
Timus patolojisi			
Timoma**	4/39 (%10,2)	0/20 (%0)	0,138 ¹
Timik hiperplazi**	9/39 (%23,0)	0/20 (%0)	0,020 ¹
Timektomi (n)	7 (4 timoma, 3 timik hiperplazi)	1 (rezidüel timüs dokusu)	

AChR Ak, asetilkolin reseptör antikoru; ASU, ardışık sinir uyarımı; MuSK Ak, kas spesifik kinaz antikoru

*aritmetik ortalama ± standart sapma, **n/verisi-tetkiki mevcut hasta sayısı

¹Ki-kare testi, ² Mann-Whitney U test, ³ Student's t test

Hastaların serolojik özellikleri incelendiğinde non-miyastenik hastaların birinde AChR antikor pozitifliği mevcuttu. Ancak bu hastanın klinik izlemde 2 farklı laboratuvara gönderilen antikor testinin negatif saptandığı öğrenildi, dolayısıyla ‘yanlış pozitiflik’ olarak değerlendirilmedi (Tablo 4). MG grubunda timektomi yapılan 7 hastanın 4’ünde timoma, 3’ünde timik hiperplazi saptandı. Non-miyastenik grupta olan ve klinik izlemde okülofarengeal musküler distrofi tanısı alan bir hastaya ise dış merkezde timektomi yapıldığı belirlendi. Patolojisinde rezidüel timus dokusu saptandığı öğrenildi (Tablo 4).

Bu iki grubun elektrofizyolojik verilerinin karşılaştırılması Tablo 5’te özetlenmiş olup KİE-jitter analizinin tüm değerlerinin MG grubunda anlamlı olarak anormal olduğu görülmektedir (tüm değerler için $p<0,001$). OMG hastalarının %80,4’ünde KİE-jitter analizinde anormallik saptanmış olup bu hastaların ortalama jitter değerinin ortalaması $35,45 \pm 17,18 \mu s$ olarak yüksek hesaplanmıştır. OMG grubunda anormal bireysel jitter gösteren potansiyel çifti oranlarının oranı %22,6, iletim bloklarının oranı ise %4,1 olarak bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışmaya dahil edilen miyastenik ve nonmiyastenik hastaların elektrofizyolojik bulgularının karşılaştırılması.

	Miyastenik (n=46)	Non-miyastenik (n=76)	p
ASU’da anormal dekrement**	3/39 (%7,7)	0/69 (%0)	0,019 ¹
KİE-jitter anormalliği**	37/46 (%80,4)	7/76 (%9,2)	<0,001 ¹
Ortalama jitter (μs)*	35,45 $\pm$ 17,18	19,48 $\pm$ 5,11	<0,001 ²
Bireysel anormal jitter sayısı*	4,1 $\pm$ 2,5	0,7 $\pm$ 1,4	<0,001 ²
Bireysel anormal jitter oranı†	187/827 (%22,6)	53/1572 (%3,4)	<0,001 ¹
İletim bloğu oranı†	34/827 (%4,1)	1/1572 (%0,1)	<0,001 ¹

ASU, ardışık sinir uyarımı; KİE-jitter, konsantrik iğne elektrodu ile jitter analizi

*aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, **n/verisi-tetkiki mevcut hasta sayısı, †yüksek bireysel jitter gösteren potansiyel çifti sayısının veya iletim bloğu sayısının toplamı/incelenen toplam jitter sayısı

¹Ki-kare testi, ² Mann-Whitney U test, ³ Student’s t test

Çalışmaya dahil edilen miyastenik hastalar izlemlerindeki klinik durumlarına göre oküler MG ve oküler başlangıçlı jeneralize MG olarak ikiye ayrıldıklarında; jeneralize MG grubunda ortalama jitter, bireysel anormal jitter oranı ve iletim bloğu oranı değerlerinin ortalamasının jeneralize grupta anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,008$, $p<0,001$ ve $p=0,003$).

Tablo 6. Çalışmaya dahil edilen oküler miyasteni ve oküler başlangıçlı jeneralize miyasteni hastalarının elektrofizyolojik bulgularının karşılaştırılması.

	Oküler MG (n=38)	Oküler başlangıçlı jeneralize MG (n=8)	p
ASU'da anormal dekrement**	2/32 (%6,2)	1/7 (%14,3)	0,470 ¹
KİE-jitter anormalliği**	29/38 (%76,3)	8/8 (%100)	0,125 ¹
Ortalama jitter (µs)*	32,81 ±15,01	48,00 ±22,14	0,008 ²
Bireysel anormal jitter sayısı*	3,8 ±2,3	5,2 ±2,9	0,296 ²
Bireysel anormal jitter oranı†	145/706 (%20,5)	42/121 (%34,7)	<0,001 ¹
İletim bloğu oranı†	23/706 (%3,3)	11/121 (%9,1)	0,003 ¹

ASU, ardışık sinir uyarımı; KİE-jitter, konsantrik iğne elektrodu ile jitter analizi; MG, miyastenia gravis
*aritmetik ortalama ± standart sapma, **n/verisi-tetkiki mevcut hasta sayısı, †yüksek bireysel jitter gösteren potansiyel çifti sayısının veya iletim bloğu sayısının toplamı/incelenen toplam jitter sayısı

¹Ki-kare testi, ² Mann-Whitney U test, ³ Student's t test

6.5. Tek Lif Elektromiyografisinin Oküler Miyastenide Tanısal Yararı

Frontalis kasından KİE-jitter analizi 46 OMG hastasının 37'sinde (%80,4'ünde) anormal saptandı ve 76 MG olmayan hastanın 69'unda (%90,8'inde) normal bulundu (Tablo 7). Bu durumda testin OMG tanısında duyarlılığı %80,4 [%95 güven aralığı (*confidence interval*, CI) 0,66-0,90] ve özgüllüğü %90,8 (%95 CI, 0,81-0,96) olarak hesaplandı (Tablo 8).

Aynı zamanda, testi anormal olan 44 hastanın 37'si (%84,1) OMG tanısı aldı ve testi normal olan 78 hastanın 69'unda (%88,5) izlemde MG saptanmadı (Tablo 7). Bu durumda da testin pozitif prediktif değeri %84,1 (%95 CI, 0,72-0,91) ve negatif prediktif değeri %88,5 (%95 CI, 0,80-0,93) olarak hesaplandı (Tablo 8).

Tablo 7. Oküler miyastenia gravis olan ve olmayan hastalarda frontalis kasından konsantrik iğne elektrodu ile jitter analizi anormalliğini gösteren çapraz tablo.

	OMG (+)	OMG (-)	Toplam
KİE-jitter anormal	37	7	44
KİE-jitter normal	9	69	78
Toplam	46	76	122

KİE-jitter, konsantrik iğne elektrodu ile jitter analizi; OMG, oküler miyastenia gravis.

Tablo 8. Frontalis kasından konsantrik iğne elektrodu ile jitter analizinin oküler miyastenia gravisteki tanısal yararlılığı.

KİE-jitter	Değer	%95 CI
Duyarlılık	%80,4	0,66-0,90
Özgüllük	%90,8	0,81-0,96
Pozitif prediktif değer	%84,1	0,72-0,91
Negatif prediktif değer	%88,5	0,80-0,93

CI, güven aralığı (*confidence interval*); KİE-jitter, konsantrik iğne elektrodu ile jitter analizi.

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada, konsantrik iğne elektrodu (KİE) ile tek lif elektromiyografi (TLEMG) tetkikinin oküler miyastenia graviste (OMG) tanısal yararı incelenmiş olup bu tetkikin duyarlılık ve özgüllüğü literatürle uyumlu olarak yüksek bulunmuştur. Bununla beraber, TLEMG'nin klinik pratikte aşırı ve uygunsuz kullanımı (*over-utilization*) gösterilmiştir. Bu durum oküler semptomların değerlendirilmesinde bazı önyargılar nedeniyle OMG klinik ön tanısının fazla konulduğuna (*misdiagnosis, over-estimation*) işaret etmektedir. Nitekim, çalışmamızda OMG ön tanısı ile laboratuvarımıza yönlendirilen hastaların yalnızca %37,7'sinde şüphelenilen hastalık saptanmış olup %62,3'ü klinik izlemde başka tanılar almıştır. Sadece dış merkezden OMG ön tanısı ile yönlendirilen hastalar değerlendirildiğinde ise hastaların %82'sinin OMG dışı tanılar aldığı belirlenmiştir.

Miyastenia gravis (MG), nöromusküler bileşkenin (NMB) postsinaptik membranına antikörlerin bağlanması sonucu oluşan otoimmün bir hastalık olup, başlangıçta genellikle pitoz ve diplopi gibi oküler semptom ve bulgularla prezente olur. Hastaların bir kısmında ise, hastalık seyri boyunca oküler kaslarla sınırlı kalır. Bu grup, OMG olarak adlandırılır. MG, bu yönüyle -özellikle ilk prezentasyonda- oküler semptomlu diğer hastalıklarla karışabilir (O'Hare ve Doughty, 2019). Öte yandan, pitoz ve diplopi acil servislere, oftalmoloji ve nöroloji kliniklerine sık başvuru sebebidir ve ayırıcı tanıda OMG'den beyin sapı hastalıklarına kadar birçok hastalık yer alır. Bu hastalıkların birçoğu hayati öneme sahip olup erken tanı ve tedavi gerekmektedir. Nitekim, bir çalışmada acil servise bu yakınmalarla başvuran hastaların %45'inin akut inme olduğu saptanmıştır (Nazerian ve ark., 2014). Bu nedenle oküler semptomlarla başvuran olguların ayırıcı tanısı klinik açıdan elzemdir; tanısal değerlendirmede nöroradyolojik tetkikler ve elektrofizyolojik yöntemler, özellikle de TLEMG incelemesi önemli yer tutar.

TLEMG ile jitter analizi, iki bireysel kas lifi aksiyon potansiyeli arasındaki süre farkının zamansal değişimini göstermektedir (Sanders ve ark., 2019). MG tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek tetkik olarak bilinmekle beraber özel yazılım ve tecrübe gerektiren, zaman alıcı ve invazif bir işlemdir. Bu yönüyle, uygun hastalarda ve uygun durumlarda istenmesi önem arz etmektedir. Bir çalışmada, MG ön tanısı ile

elektrofizyolojik tetkike yönlendirilen 79 hastanın %45,6'sının başka tanıları aldığı, yalnızca %38'inin MG tanısı aldığı vurgulanmaktadır (Zambelis ve ark., 2015). Bu çalışmanın sonucu bizim çalışmamızla neredeyse birebir benzerlik göstermektedir. Bununla beraber, bu çalışmada tanısı netleşmemiş %16,5 hasta da bildirilmiştir. Oysa bizim çalışmamıza tanısı netleşmemiş olan olgular dahil edilmemiştir. Bu, çalışmamızın bir eksikliği olmakla beraber dahil edilmesi durumunda OMG oranının çok daha düşük olması muhtemeldir. Yine başka bir çalışmada, OMG ön tanısı ile bir nörooftalmoloji kliniğine yönlendirilen hastaların yalnızca %27'sinde MG saptandığı bildirilmiştir (Mittal ve ark., 2011). Bahsedilen bu iki çalışmanın metodolojisinin bizim çalışmamızdan farkı TLEMG incelemesinin OMG tanısı için referans standarda dahil edilmesidir. Böyle bir durumda bu tetkikin tanısal duyarlılığını araştırmak 'birleştirme yanlılığı' (*incorporation bias*) nedeniyle güvenilir olmayacaktır çünkü 'referans standart' ile 'indeks test' örtüşecektir (Benatar, 2006; Bossuyt ve ark., 2015; Cohen ve ark., 2016).

Bizim çalışmamızda ise literatürde önerilen standart rehberlere (STARD 2015) uygun olarak OMG tanısı için yalnızca klinik ve serolojik özellikler referans standart olarak kabul edilmiştir; TLEMG incelemesi indeks test olarak belirlenmiştir. Böylece yanlış yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerinin raporlanması engellenmiştir.

Çalışmamızda ardışık sinir uyarımı tetkikinin (ASU) OMG'de tanısal duyarlılığı yalnızca %6,2 bulunmuştur. Bu değer literatürde bildirilen değerlerden daha düşük olup muhtemelen hasta seçimi ile ilgilidir (AAEM, 2001 ; Peeler ve ark., 2015). Çünkü bu hastaların büyük bir kısmı ASU normal sınırlarda saptandığı tarafımıza TLEMG incelemesi isteği ile yönlendirilmiştir. Öte yandan frontalis kasında KİE ile gerçekleştirilen TLEMG/jitter analizinin OMG tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü ise sırasıyla %80 ve %91 saptanmıştır. Literatürde KİE kullanılarak gerçekleştirilen TLEMG jitter analizindeki duyarlılık ekstansör digitorum communis ve orbikularis okuli kasları bir arada değerlendirildiğinde OMG'de %86, jeneralize MG'de %94 saptanmıştır (Farrugia ve ark., 2009). KİE ile yapılan jitter analizi frontalis kası kullanılarak gerçekleştirildiğinde OMG için duyarlılık %62 ve özgüllük %92 olarak ölçülmüştür. Aynı çalışmada KİE kullanılarak yapılan jitter değerlendirmesinin pozitif prediktif değeri %93, negatif prediktif değeri %76'dır (Benatar ve ark., 2006). Bizim

çalışmamızda da frontalis KİE-jitter analizinin OMG’de pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %84 ve %88 bulunmuştur.

KİE-jitter analizinin tanısal yararı bu kadar yüksek olmakla beraber invazif ve zaman alıcı bir tetkiktir. Çalışmamızda gösterildiği üzere, OMG tanısı almayan %62 hastanın böylesine invazif, pahalı ve zaman alıcı bir tetkike uygunsuz olarak maruz kalması hem hastaların tanı alma sürecini uzatmakta, hem de hekim işgücü kaybına neden olmaktadır. Üstelik bu hastaların bir çoğunda da klinik izlemde basit oftalmolojik problemler saptanmıştır. Klinik pratikte, izole oküler bulgular varlığında OMG ön tanısı konulmasına yatkınlık dikkati çekmektedir. Unutulmamalıdır ki, semptomların diurnal fluktuasyonu gibi özellikler OMG’de sık görülse de OMG’ye özgü değildir. Nitekim çalışmamızda da MG hastalarının %93’ü gün içi dalgalanma belirtmekle beraber MG tanısı almayan hastaların da üçte biri belirtilerinin akşama doğru artmasından yakınmaktaydılar. Bu azımsanamayacak bir oran olup diurnal fluktuasyonu değerlendirirken ön yargılı olmamız gerektiğini vurgulamaktadır. Öte yandan alternan patern ve pitoz ile diplopinin bir arada görünmesi MG tanısına yaklaştırmak, izole diplopi nonmiyastenik nedenlere yönlendirmektedir.

Çalışmanın bir takım kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlardan en önemlisi retrospektif tasarlanmış olmasıdır. Bu nedenle hastaların bulgularının buz testi, yorma testi gibi klinik testlerle korelasyonu incelenememiştir. Bazı testlere ait verilere ise ulaşılamamış veya bu testlerin hiç yapılmadığı öğrenilmiştir. Örneğin, kas spesifik tirozin kinaz (*muscle specific tyrosine kinase*, MuSK) antikoruna -ücretli ve temin edilmesi zor bir test olması nedeniyle- yalnızca 3 hastada bakılabilmektedir. Öte yandan, izole oküler semptomlu MG’de MuSK antikor pozitifliğinin zaten düşük olduğu bilinmektedir (Karni ve ark., 2016). Bununla beraber, literatürde bildirilen %40-%70 duyarlılık oranlarıyla uyumlu olarak çalışmamızda da asetikolin reseptör (AChR) antikoru OMG hastalarının %41,9’unda pozitif saptanmıştır (Benatar, 2006; Peeler ve ark., 2015).

Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise yukarıda belirtildiği gibi tanısı kesin olmayan hastaların dahil edilmemiş olmasıdır. Bunun nedeni tanı belirsizliğinin olası veri eksikliği ile ilişkili olabileceği endişesidir. İleride verilerin eksiksiz ve uygun kaydedildiği prospektif çalışmaların tasarlanması OMG tanısındaki tüm bu belirsizliklere ışık tutacaktır.

Çalışmanın güçlü yanı, araştırma örnekleminin izole oküler semptomlu olgular gibi çok spesifik bir grubu içermesine rağmen oldukça geniş olmasıdır. Ayrıca yukarıda değinildiği gibi ‘tanısal doğruluk çalışma rehberlerine’ uygun tasarlanmış olması çalışmamızın bir diğer güçlü yanındır. Merkezimizin hem EMG laboratuvarı olarak elektrofizyolojik değerlendirme açısından, hem de nöromusküler hastalıklar ve nörooftalmoloji alanında klinik değerlendirme açısından bir referans merkezi olması örneklem sayısını ve bu olgularda tanısal güvenilirliği arttırmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma ile KİE ile frontalis kasından TLEMG/jitter analizinin OMG değerlendirilmesindeki tanısal değeri gösterilmiştir ancak bu tetkikin klinik pratikte aşırı ve uygunsuz istemi de vurgulanmıştır. İzole oküler semptomlu hastaların değerlendirilmesinde tanısal hatalardan (*diagnostic errors*) kaçınmak için OMG taklitçisi hastalıkların klinik ipuçları ile ilgili farkındalık oluşturulmalıdır (Schiff ve ark., 2005). Detaylı anamnez ve klinik muayene, ayırıcı tanının oftalmolojik hastalıkları da içine alarak önyargısız yapılması, OMG tanısının yanlış konulmasını (*misdiagnosis*) önleyecek ve hastaların vakit kaybetmeden doğru tanı ve tedaviye yönlendirilmelerini sağlayacaktır.

8. KAYNAKLAR

AAEM Quality Assurance Committee. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve*. 2001;24(9):1239-47.

Al-Haidar M, Benatar M, Kaminski HJ. Ocular myasthenia. *Neurol Clin*. 2018;36(2):241-51.

Alibaş H, Tanrıdağ T. Nöromusküler kavşak hastalıklarında elektrofizyoloji. Tanrıdağ T, ed. *Nöromusküler Kavşak Hastalıkları*. 1. baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019, p:27-33.

Baslo MB, Yalınay P, Yıldız N, Ertuş M. Optimum trace count necessary for jitter calculation in single-fiber electromyography. *Acta Neurol Scand*. 2003;108:262-6.

Baysal Kiraç L, Kocasoy Orhan E, Günderten S, Baslo MB, Öge AE. Jitter values on voluntary active periocular muscles of healthy subjects with conventional (37 mm) concentric needle electrode. *Noro Psikiyatr Ars*. 2016;53(2):126-9.

Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 2006;459-67.

Benatar M, Hammad M, Doss-Riney H. Concentric-needle single-fiber electromyography for the diagnosis of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2006;34(2):163-8.

Biousse V, Newman NJ. Diplopia. In: Lamsback W, ed. *Neuro-ophthalmology illustrated*. 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers; 2016, p:377.

Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HC, Kressel HY, Rifai N, Golub RM, Altman DG, Hooft L, Korevaar DA, Cohen JF; STARD Group. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ*. 2015;351:h5527.

Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, Irwig L, Levine D, Reitsma JB, de Vet HC, Bossuyt PM. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open*. 2016;6(11):e012799.

Dumitru D, Amato AA. Neuromuscular junction disorders. In: *Electrodiagnostic Medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Hanley&Belfus, Inc; 2002, p:1127-227.

Evoli A, Alboini PE, Iorio R, Damato V, Bartoccioni E. Pattern of ocular involvement in myasthenia gravis with MuSK antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(9):761-3.

Farrugia ME, Kennett RP, Newsom-Davis J, Hilton-Jones D, Vincent A. Single-fiber electromyography in limb and facial muscles in muscle-specific kinase antibody and acetylcholine receptor antibody myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2006;33(4):568-70.

Galassi G, Mazzoli M, Ariatti A, Kaleci S, Valzania F, Nichelli PF. Antibody profile may predict outcome in ocular myasthenia gravis. *Acta Neurol Belg*. 2018;118(3):435-43.

Gilhus NE. Myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(26):2570-81.

Hendricks TM, Bhatti MT, Hodge DO, Chen JJ. Incidence, epidemiology, and transformation of ocular myasthenia gravis: a population-based study. *Am J Ophthalmol*. 2019;205:99-105.

Juel VC. Single fiber electromyography. *Handb Clin Neurol*. 2019;160:303-10.

Kahraman Koytak P. Oküler miyastenia gravis. Tanrıdağ T, ed. *Nöromusküler Kavşak Hastalıkları*. 1. baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019, p:15-20.

Karatas H, Nurlu G, Kansu T. Is there still a role for edrophonium in diagnosing ocular myasthenia. *Eur J Neurol*. 2007;14(3):e4-5.

Karni A, Asmail A, Drory VE, Kolb H, Kesler A. Characterization of patients with ocular myasthenia gravis - a case series. *eNeurologicalSci*. 2016;4:30-3.

Kimura J. Repetitive nerve stimulation and exercise tests. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle Principles and Practice*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2013, p:449-74.

Kubiszewska J, Szyluk B, Szczudlik P, Bartoszewicz Z, Dutkiewicz M, Bielecki M, et al. Prevalence and impact of autoimmune thyroid disease on myasthenia gravis course. *Brain Behav*. 2016;6(10):e00537

Kusner LL, Puwanant A, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnosis, treatment, and pathogenesis. *Neurologist*. 2006;12(5):231-9.

Latting MW, Huggins AB, Marx DP, Giacometti JN. Clinical evaluation of blepharoptosis: distinguishing age-related ptosis from masquerade conditions. *Semin Plast Surg.* 2017;31(1):5-16.

Li F, Hotter B, Swierzy M, Ismail M, Meisel A, Rückert JC. Generalization after ocular onset in myasthenia gravis: a case series in Germany. *J Neurol.* 2018;265(12):2773-82

Machado FCN, Kouyoumdjian JA, Marchiori PE. Diagnostic accuracy of concentric needle jitter in myasthenia: prospective study. *Muscle Nerve.* 2017;55(2):190-4.

Marinos E, Buzzard K, Fraser CL, Reddel S. Evaluating the temperature effects of ice and heat tests on ptosis due to myasthenia gravis. *Eye.* 2018;32:1387-91.

McClelland C, Manousakis G, Lee MS. Progressive external ophthalmoplegia. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16:53.

Mercelis R, Merckaert V. Diagnostic utility of stimulated single-fiber electromyography of the orbicularis oculi muscle in patients with suspected ocular myasthenia. *Muscle Nerve.* 2011;43(2):168-70.

Mittal MK, Barohn RJ, Pasnoor M, McVey A, Herbelin L, Whittaker T, Dimachkie M. Ocular myasthenia gravis in an academic neuro-ophthalmology clinic: clinical features and therapeutic response. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2011;13(1):46-52.

Morren JA, Levin KH, Shields RW. Diagnostic accuracy of single fiber electromyography for myasthenia gravis in patients followed longitudinally. *J Clin Neurophysiol.* 2016;33(5):469-74.

Nair AG, Patil-Chhablani P, Venkatramani DV, Gandhi RA. Ocular myasthenia gravis: a review. *Indian J Ophthalmol.* 2014;62(10):985-91.

Nazerian P, Vanni S, Tarocchi C, Portaccio E, Vannucci N, Para O, Giannazzo G, Gigli C, Grifoni S. Causes of diplopia in the emergency department: diagnostic accuracy of clinical assessment and of head computed tomography. *Eur J Emerg Med.* 2014;21(2):118-24.

Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R, Bradley RJ, Dwyer D. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 1992;15(6):720-4.

O'Hare M, Doughty C. Update on ocular myasthenia gravis. *Semin Neurol.* 2019;39(6):749-60.

Padua L, Stalberg E, LoMonaco M, Evoli A, Batocchi A, Tonali P. SFEMG in ocular myasthenia gravis diagnosis. *Clin Neurophysiol.* 2000;111:1203-7.

Padua L, Caliandro P, Di Iasi G, Pazzaglia C, Ciaraffa F, Evoli A. Reliability of SFEMG in diagnosing myasthenia gravis: sensitivity and specificity calculated on 100 prospective cases. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(6):1270-3.

Pasnoor M, Dimachkie MM, Farmakidis C, Barohn RJ. Diagnosis of myasthenia gravis. *Neurol Clin.* 2018;36(2):261-74.

Peeler CE, De Lott LB, Nagia L, Lemos J, Eggenberger ER, Cornblath WT. Clinical utility of acetylcholine receptor antibody testing in ocular myasthenia gravis. *JAMA Neurol.* 2015;72(10):1170-4.

Sanders DB, Arimura K, Cui L, Ertas M, Farrugia ME, Gilchrist J, Kouyoumdjian JA, Padua L, Pitt M, Stålberg E. Guidelines for single fiber EMG. Clin Neurophysiol. 2019;130(8):1417-39.

Schiff GD, Kim S, Abrams R. Diagnosing diagnosis errors: lessons from a multi-institutional collaborative project. In: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI, eds. Advances in Patient Safety: From Research to Implementation. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005, p:255-78.

Sciacca G, Reggio E, Mostile G, Nicoletti A, Drago F, Salomone S, Zappia M. Clinical and CN-SFEMG evaluation of neostigmine test in myasthenia gravis. Neurol Sci. 2018;39(2):341-5.

Singman EL, Matta NS, Silbert DI. Use of the Cogan lid twitch to identify myasthenia gravis. J Neuroophthalmol. 2011;31:239–40.

Sirin NG, Kocasoy Orhan E, Durmus H, Deymeer F, Baslo MB. Repetitive nerve stimulation and jitter measurement with disposable concentric needle electrode in newly diagnosed myasthenia gravis patients. Neurophysiol Clin. 2018;48:261-7.

Smith SV, Lee AG. Update on ocular myasthenia gravis. Neurol Clin. 2017;35(1):115-23.

Soltys J, Gong B, Kaminski HJ, Zhou Y, Kusner LL. Extraocular muscle susceptibility to myasthenia gravis: unique immunological environment? Ann N Y Acad Sci. 2008;1032:220-4.

Stalberg E, Sanders DB. Jitter Recordings with concentric needle electrodes. Muscle Nerve. 2009;40(3):331-9.

Stalberg E, Sanders DB, Ali S, Cooray G, Leonardis L, Leoseth S, et al. Reference values for jitter recorded by concentric needle electrodes in healthy controls: a multicenter study. *Muscle Nerve*. 2016;53(3):351-62.

Zambelis T, Pappas V, Kokotis P, Zouvelou V, Karandreas N. Patients with ocular symptoms referred for electrodiagnosis: how many of them suffer from myasthenia gravis? *Acta Neurol Belg*. 2015;115(4):671-4.



9. EKLER

Ek 1. ETİK KURUL ONAY YAZISI



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

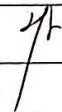
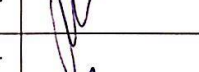
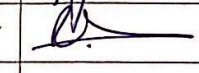
BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2019.739
	PROJE ADI	İzole Oküler Semptomlarla Başvuran Hastaların Tanısal Değerlendirilmesinde Tek Lif Elektromiyografisinin Yeri
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Kayıhan ULUÇ

KARAR BİLGİLERİ

Tarih : 26. 07. 2019

Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeligi	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Atilla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Pınar	Soyadı	Kahraman Koytak
Doğum Yeri	Ağrı	Doğum Tarihi	31.07.1977
Uyruğu	T.C.	Tel	0505 482 80 64
E-mail	pinarkahraman@yahoo.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AbD	2009
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü – Nörolojik Bilimler AbD – Elektrodyagnostik Nöroloji	
Lisans	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi	2001

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1 Uzman doktor	Tekirdağ Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği	2010-2011
2 Uzman doktor	Fatih Sultan Mehmet Eğt.ve Arş. Hastanesi	2011-2012
3 Dr öğretim üyesi	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AbD	2013-2019
4 Gözlemci (<i>visiting scholar</i>)	Emory Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöro-oftalmoloji Departmanı	2017-2017
5 Doçent doktor	Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AbD	2019 - halen

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi

Yabancı Dil Sınav Notu #								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
90,00								

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	71,59	74,47	70,51

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office programları	Çok iyi

Akademik İlgil Alanları

Nöromusküler Hastalıklar ve Klinik Elektromiyografi
Nörooftalmoloji

Doçentlik Ünvanı: 12.10.2017 - Üniversiteler Arası Kurul - Doçentlik Sözlü Sınavı

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler

Türk Nöroloji Derneği
American Academy of Neurology
North American Neuro-Ophthalmology Society

Yayın Kurulu Üyeliği/Editörlüğü: Türk Nöroloji Dergisi, yardımcı editörlük

Ulusal ve Uluslararası Yeterlik Sertifikaları

Türk Nöroloji Derneği Yeterlik Sınavı (14.11.2008)
European Board Examination in Neurology (24.9.2010)

Yüksek Lisans Tez Çalışmasından Üretilen Yayın

Sözel bildiri:

Kahraman Koytak P, Alibaş H, Tanrıdağ T, Uluç K. İzole oküler semptomlarla başvuran hastaların tanısall değerlendirilmesinde tek lif elektromiyografisinin yeri. III. TND Nöromusküler Hastalıklar Kongresi. Sözel Bildiri. 10-12 Nisan 2020, Antalya.

Davetli konuşmacı:

Pınar Kahraman Koytak. Oküler bulgular gerçekten miyastenik mi? III. TND Nöromusküler Hastalıklar Kongresi. 10-12 Nisan 2020, Antalya.

Tıpta Uzmanlık Tezi

“Diabetes mellitus hastalarında kutanöz sessiz periyot ve otonomik test parametreleri değerlendirilerek ince lif nöropatisi varlığının araştırılması” (İstanbul, 2009)

Tez danışmanı: Prof. Dr. Tülin Tanrıdağ, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Yönetimi:

Dr. Shahla Goyushova. Kronik demiyelinizan polinöropatilerde optik sinir tutulumu varlığının araştırılması. Tıpta uzmanlık tezi, İstanbul, 2019.

Dr. Ezgi Keskiner Öztürk. Kronik demiyelinizan polinöropatilerde ince lif nöropatisi varlığının korneal konfokal mikroskopisi ile araştırılması. Tıpta uzmanlık tezi, İstanbul, 2019.

ESERLER

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

1. **Kahraman-Koytak P**, Bruce BB, Peragallo J, Newman NJ, Biousse V. Diagnostic errors in initial misdiagnosis of optic nerve sheath meningiomas. *JAMA Neurol* 2019;76(3):326-32 (SCI).
2. Ozbek D, Cincin A, **Kahraman Koytak P**, Kepez A, İnce Günel D, Agan K. Heart rate variability in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018;24:64-68 (SCIE).
3. Gokyigit MC, Ekmekci H, Durmus H, Karlı N, Koseoglu E, Aysal F, Kotan D, Ali A, **Koytak PK**, Karasoy H, Yaman A, Sengun İS, Sayin R, Tiftikcioglu BI, Soysal A, Tutkavul K, Bayrak AO, Kısabay A, Elci MA, Yayla V, Yılmaz İA, Ozdamar SE, Erdogan C, Tasdemir N, Serdaroglu Oflazer P; Turkish Study Group for Late Onset Pompe Disease. A database for screening and registering late onset Pompe disease in Turkey. *Neuromuscul Disord* 2018;28(3):262-7 (SCI).
4. Kocoglu C, Gundogdu A, Kocaman G, **Kahraman-Koytak P**, Uluc K, Kiziltan G, Caglayan AO, Bilguvar K, Vural A, Basak AN. Homozygous *CAPN1* mutations causing a spastic-ataxia phenotype in 2 families. *Neurol Genet* 2018;4(1):e218 (ESCI).
5. Kilinc O, Sencan S, Ercalik T, **Koytak PK**, Alibas H, Gunduz OH, Tanridag T, Uluc K. Cutaneous silent period in myofascial pain syndrome. *Muscle Nerve* 2018;57(1):E24-8 (SCI).
6. Alibas H, Uluc K, **Kahraman Koytak P**, Uygur MM, Tuncer N, Tanridag T, Gogas Yavuz D. Evaluation of depressive mood and cognitive functions in patients with acromegaly under somatostatin analogue therapy. *J Endocrinol Invest* 2017;40(12):1365-72 (SCI).
7. Cerman E, Akkaya Turhan S, Eraslan M, **Kahraman Koytak P**, Kilinc O, Tanridag T. Topiramate and accommodation: does topiramate cause accommodative dysfunction? *Can J Ophthalmol.* 2017;52(1):20-5 (SCI).
8. Alibas H, Gogas Yavuz D, **Kahraman Koytak P**, Uygur M, Tanridag T, Uluc K. Peripheral nervous system assessment in acromegaly patients under somatostatin analogue therapy. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(1):33-40 (SCI).
9. Korkmaz FN, Ozen G, Unal AU, **Kahraman Koytak P**, Tuncer N, Direskeneli H. A case report of severe neuro-Behcet's disease treated with a combination of immunosuppressives and a TNF-inhibitor: A difficult therapeutic choice. *Acta Rheumatol Port.* 2016;41(4):367-71 (SCIE).

10. Salcini C, Bastan B, Sunter G, **Kahraman Koytak P**, Yilmaz O, Tanridag T, Us O, Uluc K. Brainstem reflexes in systemic lupus erythematosus patients without clinical neurological manifestations. *Arch Neuropsychiatry*. 2017; 54(1):78-81 (SCIE).
11. **Kahraman Koytak P**, Alibas H, Omercikoglu Ozden H, Tanridag T, Uluc K. Medial plantar-to-radial-amplitude ratio: does it have electrodiagnostic utility in distal sensory polyneuropathy? *Int J Neurosci*. 2017;127:356-60 (SCIE) (E-pub ve DOI 2016 Apr 12:1-5).
12. Yilmaz O, Sunter G, Salcini C, **Kahraman Koytak P**, Tanridag T, Us O, Uluc K. Motor unit number estimation is sensitive in detecting motor nerve involvement in patients with carpal tunnel syndrome. *J Clin Neurol*. 2016;12:166-71 (SCIE).
13. Kilinc O, Caferov K, **Koytak PK**, Gunal DI, Uluc K. Wernicke's encephalopathy in two different clinical settings: one after whipple surgery and the other due to alcohol abuse. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2015;27:e71-2 (SCI).
14. Keskin G, **Kahraman Koytak P**, Bastan B, Tanridag T, Us O, Uluc K. The reliability of medial and lateral plantar nerve recordings in healthy elderly individuals. *Neurol Sci*. 2015;36:883-8 (SCI).
15. Uluc K, Aktas I, Sunter G, **Kahraman Koytak P**, Akyuz G, Isak B, Tanridag T, Us O. Palmar cutaneous nerve conduction in patients with carpal tunnel syndrome. *Int J Neurosci*. 2015;125(11):817-22 (SCIE).
16. Alibas H, Ceferova S, **Kahraman Koytak P**, Uluc K, Midi I, Tuncer Elmaci N, Aktan S, Tanridag T. Headache during air travel: an unusual cause of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Headache* 2015;55:174-5 (SCI).
17. Alibas H, **Koytak PK**, Ekinci G, Uluc K. A case with leukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and elevated lactate (LBSL) with its characteristic clinical and neuroimaging findings. *Clin Neuroradiol*. 2014 Sep;24(3):297-300 (SCIE).
18. **Koytak PK**, Alibas H, Ekinci G, Uluc K. Progressive dysarthria and dysphagia in an otherwise healthy girl. *Neuromuscul Disord* 2013;23:1026-7 (SCI).
19. Gozke E, Tastekin Toz H, **Kahraman Koytak P**, Alparslan F. Postcoital internal carotid artery dissection presenting as isolated painful Horner syndrome: a case report. *Case Rep Neurol Med* 2013;2013:403647 (ESCI).
20. **Kahraman Koytak P**, Isak B, Borucu D, Uluc K, Tanridag T, Us O. Assessment of symptomatic diabetic patients with normal nerve conduction studies: Utility of cutaneous silent periods and autonomic tests. *Muscle Nerve* 2011;43(3):317-323 (SCI).
21. Uluc K, Kocak M, **Koytak PK**, Borucu D, Isak B, Aktan S, Us O. Paraneoplastic pandysautonomia as a manifestation of non-small cell lung cancer. *Neurol Sci* 2010; 31(6):813-816 (SCI).
22. Uluc K, Isak B, Borucu D, Temucin CM, Cetinkaya Y, **Koytak PK**, Tanridag T, Us O. Medial plantar and dorsal sural nerve conduction studies increase the sensitivity in the detection of neuropathy in diabetic patients. *Clin Neurophysiol* 2008;119(4):880-885 (SCI).

Ulusal hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

1. Genç D, Zibandeh N, Uluç K, **Kahraman Koytak P**, Gökalp M, Tanrıdağ T, Akkoç T. Dental follicle mesenchymal stem cells enhance CD4Foxp3 regulatory T cells in the lymphocytes of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Clin Exp Health Sci* 2017;7:85-90 (ESCI).
2. Suer D, Keskin G, **Kahraman Koytak P**, Uluc K. Hemichorea in a patient with systemic lupus erythematosus: association with antiphospholipid antibodies. *Türk Klinikleri J Neur* 2013;8(1):16-19.
3. İşak B, **Koytak P**, Bilgin O, Horozoglu H, Sarıtemur M, Denizbaşı A, Günel D. An unpredicted side effect of biphosphonates in a patient with chronic renal failure due to multiple myeloma: Reversible parkinsonism. *Türk Nörol Derg* 2010;16:141-143.
4. Midi İ, Bilgin Ö, **Kahraman Koytak P**, Tanrıdağ T. Myopathy due to concomitant use of statin and gemfibrozil in a patient with chronic renal failure: case report. *Marmara Medical Journal* 2004;17(3):129-132.

Uzmanlık alanında ulusal kitaba yazılan bölümler

1. **Kahraman Koytak P**. Oküler miyastenia gravis. Tanrıdağ T, ed. Nöromusküler Kavşak Hastalıkları. 1. baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019, p:15-20.
2. **Kahraman Koytak P**, Uluç K. Nöropatik ağrıda tedavi algoritmaları. NATA (Nöropatik Ağrı Tedavi Algoritmaları). Ed. Kurt CE, Tan E. s. 117, İstanbul Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2019.
3. **Kahraman Koytak P**, Tuncer N. Vasküler demans. Davranış Nörolojisi. Ed. Tanrıdağ O. s. 207-217, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2015.
4. **Kahraman Koytak P**, Uluç K, Us Ö. Kalp naklinde nörolojik komplikasyonlar. Kalp Nakli. Ed. Balkanay M. s216-26, Koşuyolu Kitapları Serisi, İstanbul, 2014.
5. **Kahraman Koytak P**, Us Ö, Tanrıdağ T. Spinal sinir kökü (radiks) lezyonları. Nöroloji Temel Kitabı. Ed. Emre M. s. 468-475, Güneş Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2012.
6. **Kahraman Koytak P**, Tanrıdağ T. Nöropatik ağrı nedenleri. Nöropatik Ağrı. Ed. Tan E. s. 69-85, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2009.

Kitap bölümü çevirileri

1. **Kahraman Koytak P**. Periferik sinir sistemi. ICT Neuroanatomy. Çeviri Ed: Midi İ ve Kurşun O. 4. Baskı. s. 33-42, Büyükharf Tıp Yayınları, Ankara, 2011.

2. Us Ö, **Kahraman Koytak P**. Klinik elektromyografi. Neurology in Clinical Practice. Çeviri Ed: Tan E ve Erdem Özdamar S. 5. baskı. s. 483-509, Veri Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2008.
3. Sunter G, **Kahraman Koytak P**, Uluc K. Erişkin ve çocuklarda primer sinir sistemi tümörlerine yaklaşım. Neurology in Clinical Practice. Çeviri Ed: Tan E ve Erdem Özdamar S. 5. baskı s. 1357 – 1383, Veri Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2008.

Kitap çeviri editor yardımcılığı:

Elektromiyografiye Pratik Yaklaşım: Klinisyenler İçin Resimli Kılavuz. Çeviri Ed: Uluç K, Çeviri Ed Yrd: Kahraman Koytak P. Ada Basın Yayın, 2014.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

1. **Koytak PK**, Vasseneix C, Peragallo J, Bruce BB, Newman NJ, Biousse V. Misdiagnosis of optic nerve sheath meningiomas: a serious problem. 44th Annual North American Neuro-Ophthalmology Society Meeting, Hawaii, USA, 2018.
2. Lacin T, **Kahraman Koytak P**, Cimsit C, Cimsit NÇ, Eryuksel SE, Gunduz OH, Uluc K, Karakurt S, Ceyhan B, Tanridag T, Yuksel M. Diaphragm pacing improves survival in a select group of amyotrophic lateral sclerosis. Milan, Italy, 2017. Clinical Respiratory Physiology, Exercise and Functional Imaging 2017 50: PA 2196.
3. Ünver O, Öztürk Thomas G, Kutlubay B, Sağer SG, **Kahraman Koytak P**, Uluç K, Ekinci G, Türkdoğan D. A rare variant of Guillain-Barre syndrome: Miller Fischer syndrome, evaluation of five patients. 12th European Paediatric Neurology Society Congress, 2017.
4. Bastan B, **Kahraman Koytak P**, Alibas H, Uluc K. Mystery beneath the abductor pollicis brevis atrophy: a case series (P3121). 1st Congress of the European Academy of Neurology, Berlin, Germany, 2015. European Journal of Neurology 2015;22 (Suppl 1):p335.
5. Ozbek D, Cincin A, **Kahraman Koytak P**, Kepez A, Agan K. Heart rate variability analysis in recently diagnosed patients with multiple sclerosis (P699). ACTRIMS-ECTRIMS MS, Boston, USA, 2014. Multiple Sclerosis Journal 2014; 20(S1):374.
6. Karlı N, Durmus H, Aysal F, Köseoglu E, Ali A, Gundogdu-Celebi L, **Kahraman Koytak P**, Kotan D, Sengün I, Tiftikcioglu I, Yaman A, Sayın R, Bayrak AO, Tutkavul K, Erdogan C, Erdem-Ozdamar S, Secil Y, Yayla V, Gozke E, Koy HR, Mulayim S, Ekmekci H, Oflazer-Serdaroglu P and LOPD Study Group of Turkey. Interim results of the “national database study in late-onset pompe disease” of Turkey. XI Congress of Mediterranean Society of Myology, Athens, Greece, October 31 - 2 November 2, 2013.

7. Borucu D, Uluc K, **Kahraman Koytak P**, Isak B, Us O, Tanridag T. The utility of conduction studies of distal branches of the superficial peroneal nerve studies in diabetic patients (P2-12). 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, October 28 - November 1, 2010. Clinical Neurophysiology 2010;121(Suppl 1):S110.
8. Isak B, Uluc K, **Kahraman Koytak P**, Sunter G, Borucu D, Tanridag T, Us O, Dengler R. Clinical utility of F-wave duration parameters in diabetic patients with distal symmetric polyneuropathy (P2-1). 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, Japan, October 28 - November 01, 2010. Clinical Neurophysiology 2010;121(Suppl 1):S107-S108.
9. Horozoglu H, **Koytak PK**, Midi I, Afsar N, Yilmaz N, Direskeneli H, Aktan S. Behcet's disease and neurological symptoms. 13th Congress of the European Federation of Neurological Societies, Florence, Italy, September 12-15, 2009. European Journal of Neurology 2009;16:568-568.
10. İnce Gunal D, Agan K, Horozoglu H, **Kahraman Koytak P**. Manganese-induced extrapyramidal symptoms: Methcathinone encephalopathy. 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Paris, France, June 07-11, 2009. Movement Disorders 2009;24:S66-S66.
11. Sunter G, Agan K, Uluc K, Midi İ, **Kahraman Koytak P**, Us O. Levetiracetam is effective in nonconvulsive status epilepticus: a case report. 13th European Congress of Clinical Neurophysiology, Istanbul, Turkey, May 04-08, 2008. Clinical Neurophysiology 2008;119:S82.

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

1. Akkan Suzan A, **Kahraman Koytak P**, Uluç K, Tanrıdağ T. Miyastenia graviste fiziksel ve mental yorgunluk ve bunun diğer motor ve nonmotor semptomlarla ilişkisi. SS-110. 55. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2019, Antalya.
2. Keskiner Öztürk E, Akkaya Turhan S, Toker E, Uluç K, Alibaş H, Tanrıdağ T, **Kahraman Koytak P**. Kronik demiyelinizan polinöropatilerde korneal konfokal mikroskopi. SS-113. 55. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2019, Antalya.
3. Erdil E, Vural E, **Kahraman Koytak P**, Tuncer EN. Nadir bir olgu: tedavi ile düzelen akut influenza B ilişkili nekrotizan ensefalit. SS-148. 54. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2018, Antalya.
4. Görken Şirin N, Eker N, Tokuç AG, Öztürk Thomas G, **Kahraman Koytak P**, Ünver O, Türkdogan D, Uluç K. Pediatrik onkoloji hastalarında vinkristin kullanımına bağlı nöropati: klinik ve elektrofizyolojik özellikler. SS-56. 54. Ulusal Nöroloji Kongresi, 2018, Antalya.
5. Kula E, Alibaş H, **Kahraman Koytak P**, Tanrıdağ T, Uluç K. Sağlıklı bireylerde sternokleidomastoid kası referans jitter değerlerinin hafif istemli kası sırasında konsantrik iğne elektrodu ile belirlenmesi ve bu kasın miyastenia gravis tanısındaki duyarlılığının araştırılması. 34. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, Antalya, 2018.

6. Şirin NG, **Kahraman Koytak P**. Subklinik hipotiroidili hastalarda elektrofizyolojik bulgular. 53. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 2017
7. Laçın T, **Kahraman Koytak P**, Cimşit C, Uluç K, Cimşit NÇ, Eryüksel SE, Karakurt S, Ceyhan B, Tanrıdağ T. Amiyotrofik lateral skleroza bağlı solunum yetmezliği gelişen hastalarda diyafram pilinin yaşam kalitesi ve solunuma etkisi: Ön çalışma. 51. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 27 Kasım – 3 Aralık 2015. Bildiri Özetleri Kitabı, sayfa 43.
8. Süer D, **Kahraman Koytak P**, Keskin G, Alibaş H, Özkan E, Uluç K, Tanrıdağ T. Orta beyin lezyonu olmaksızın vertikal bakış parezisi ile prezente olan iki olgu (EP-68). 50. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 21-27 Kasım 2014. Bildiri Özetleri Kitabı, sayfa 248.
9. Gülatar B, Özbek Çetinkaya D, Tanrıdağ T, **Kahraman Koytak P**, Uluç K. Osmotik demyelinizasyon sendromu (EP-160). 49. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 15-21 Kasım 2013. Bildiri Özetleri Kitabı, sayfa 220.
10. Süer D, **Kahraman Koytak P**, Tanrıdağ T, Uluç K. Meme kanser tanısı olan hastada Ramsay-Hunt sendromu (EP-156). 49. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 15-21 Kasım 2013. Bildiri Özetleri Kitabı, sayfa 218.
11. Kılınç Ö, Gülatar B, **Kahraman Koytak P**, Midi İ, Tanrıdağ T. Genç erkek hastada egzersiz sonrası iyi prognozlu intrakranial kanama (EP-50). 49. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 15-21 Kasım 2013. Bildiri Özetleri Kitabı, sayfa 180-1.
12. Midi İ, Alibaş H, Öztürk Ö, Kılınç Ö, **Kahraman Koytak P**, Aktan S. Nörolojik komplikasyonla başvuran enfektif endokardit hastaları. Ali Özeren Beyin Damar Hastalıkları Okulu, Antalya, 3-4 Mayıs 2013. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2013;19(Ek 1):8.
13. Keskin Kaya G, **Kahraman Koytak P**, Baştan B, Tanrıdağ T, Us Ö, Uluç K. Altmış beş yaş üstü bireylerde medial ve lateral plantar duyu sinirlerinin normal elektrofizyolojik değerlerinin saptanması. 29. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, Antalya, 3-7 Nisan 2013.
14. Chabou B, **Kahraman Koytak P**, Erbölükbaş R, Tanrıdağ T, Yıldırım Y, Esemeli T, Us Ö, Uluç K. Klinik olarak bulgu vermeyen pes planovalguslu olgularda ayak tabanı ve ayak bileği bölgesi sinirlerinin elektrofizyolojik olarak incelenmesi ve pes planovalgus derecesi ile elektrofizyolojik bulgular arasındaki ilişkinin araştırılması. 29. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, Antalya, 3-7 Nisan 2013.
15. Ömercikoğlu Özden H, **Kahraman Koytak P**, Gülatar B, Caferov K, Midi İ, Ağan K. Baş ağrısı ve afazi atağı ile kendini gösteren hiperglisemik hiperozmolar sendrom. 48. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 16-22 Kasım 2012.
16. İşak B, Uluç K, **Kahraman Koytak P**, Sunter G, Tanrıdağ T, Us O, Dengler R. Diyabetik polinöropatili hastalarda F dalgası süresinin kullanımı. 26. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, Antalya, 31 Mart-04 Nisan 2010.

17. Chabou B, Ağan K, Horozoğlu H, **Kahraman Koytak P**, Çalış M, Ergün A, İnce Günel D. Efedron ensefalopatisi. 44. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 11-16 Kasım 2008.
18. Koçak M, Sünter G, **Kahraman Koytak P**, Horozoğlu H, Midi İ, Afşar N, Aktan S. Multipl ön sistem infarktları: Etiyoloji ve lokalizasyon. 44. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 11-16 Kasım 2008.
19. **Kahraman Koytak P**, Horozoğlu H, Sünter G, Koçak M, Midi İ, Afşar N, Aktan S. Multipl arka sistem infarktları. 44. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 11-16 Kasım 2008.
20. Horozoğlu H, **Kahraman Koytak P**, Koçak M, Sünter G, Midi İ, Ağan K, Aktan S, Afşar N. Saf serebellar infarktlar: bir olgu serisi. 44. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 11-16 Kasım 2008.
21. Sünter G, Koçak M, **Kahraman Koytak P**, Horozoğlu H, Midi İ, Afşar N, Aktan S. Orta serebral arter (OSA) sınırlı kortikal infarktlarda klinik özellik ve risk faktörlerinin dağılımı. 44. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 11-16 Kasım 2008.
22. Sünter G, Koçak M, Horozoğlu H, **Kahraman Koytak P**, Midi İ, Aktan S, Afşar N. Anterior serebral arter infarktları: Etiyolojik ve klinik değerlendirme. 44. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 11-16 Kasım 2008.
23. **Kahraman Koytak P**, Midi İ, Şahin N, Aktan S, Afşar N, Direskeneli H. Behçet hastalığı ve nörolojik belirtiler (P46). 4. Ulusal Beyin Damar Hastalıkları Kongresi, Muğla, 28-31 Mayıs 2008.
24. Koçak M, **Kahraman Koytak P**, Uluç K, İnce Günel D. Spontan intrakraniyal hipotansiyon: radyolojik görüntüler eşliğinde bir olgu sunumu. 42. Ulusal Nöroloji Kongresi, Antalya, 12-17 Kasım 2006.

