

T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI

MOTOR ÜNİTE AKSİYON POTANSİYELLERİNDE
GÖZLENEN DEĞİŞİKLİKLERİNİN NİCEL İFADESİ

Kamil SAVAŞ

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nazmi YARAŞ

Bu tez Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
tarafından TDK-2019-4584 proje numarası ile desteklenmiştir.

“Kaynakça gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

2020-ANTALYA

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması sırasında, bana elinden gelen gayreti gösteren, bilgi ve tecrübelerinin benden esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Nazmi YARAŞ'a ilgi ve alakalarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalında çalışmakta olan, bilgi ve birikimlerini benden esirgemeyen başta Prof. Dr. Semir Özdemir olmak üzere tüm hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Tez çalışmalarımın bir kısmını gerçekleştirdiğim Navarra Üniversitesi'nde (UPNA) çalışmakta olan Assoc. Prof. Armando Malanda TRIGUEROS'a,

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalında çalışmakta olan, önerileri ile bana katkıda bulunan, bilgi ve birikimlerini benden esirgemeyen Prof. Dr. Hilmi UYSAL'a,

Tez çalışmalarım sürecinde katkı sağlayan arkadaşlarım Yasin GÖKÇE ve Betül DANIŞMAN'a,

Son olarak, bu tez çalışması süresince benden manevi desteklerini esirgemeyen ve beni sabırla destekleyen tüm aileme,

Teşekkürü bir borç bilir, şükranlarımı sunarım.

ÖZET

Amaç: Klinikte nöromusküler patolojilerin teşhis ve takibinde ek parametre olarak kullanılabilecek, ardışık motor ünite potansiyellerinde (MÜP) gözlenen sallantı (jiggle) olarak ifade edilen şekil değişikliklerini nicel olarak ifade etmek için etkili bir metot geliştirilmesi ve bu şekil değişikliklerine sebep olan etkenlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Jiggle terimini ifade etmek için kullanılan CAD ve CCC değerlerinin hesaplanması amacıyla MÜP medyan optimizasyonu kullanılarak otomatik analiz penceresi seçme algoritması geliştirildi. Jiggle değerinin arka plan gürültüsünden ve artefaktlardan etkilenmemesi için kayan pencereler metodu kullanılarak gürültü düzeltme algoritması geliştirildi. Geliştirilen metodun test edilmesi için klinikte ALS teşhisi konmuş hastalardan (n=190) ve herhangi bir nöromusküler patoloji bulgusu bulunmayan sağlıklı bireylerden (n=221) kaydedilen ardışık MÜP'ler kullanılmıştır. Jiggle değerini etkileyen nöromusküler faktörleri ortaya çıkarmak için hacim iletkeni metodu ile MÜP simülasyonu yapıldı.

Bulgular: Geliştirilen algoritma ile motor ünite dalga süresi, ikincil motor ünitelerden kaynaklanan artefaktların şiddeti ve gürültü seviyesi otomatik olarak saptanmaktadır. Modifiye metot % 5 eşik değer (CAD: $0,216 \pm 0,008$) ve manuel analiz penceresi (CAD: $0,218 \pm 0,006$) ile elde edilen jiggle değerleri ALS grubu için istatistiksel olarak anlamlıdır. ALS ve Kontrol grupları MÜP dalgaları %98,47 duyarlılık ve % 98,64 özgüllük ile ayırt edilmektedir. Artan kas lifleri arasındaki jitter süresi, reinervasyona uğramış kas lifi yüzdesi ve kas lifi bloklanma yüzdesi jiggle değerinde anlamlı bir artışa sebep olmaktadır. Motor son plak dağılımı genişlemesi MÜP dalga süresinde istatistiksel bir artışa sebep olmakta ancak jiggle değerini etkilememektedir.

Sonuç: Yapılan modifikasyonlar ile değişen dalga süresi ve gürültü seviyesinden etkilenmeden nöromusküler jiggle hesaplaması yapılabilmektedir. Bir motor ünitenin durumunu nicel olarak ifade eden bu jiggle değeri klinikte nöromusküler patolojilerin teşhisi ve takibi için bir parametre olma potansiyeli taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: motor ünite potansiyeli, motor ünite bozuklukları, nöromusküler patoloji.

ABSTRACT

Objective: It was aimed to develop an effective method for quantification of the shape variability (expressed as jiggle) observed in consecutive motor unit potentials (MUP), which can be used as an additional parameter in diagnosis and follow-up of neuromuscular pathologies in the clinic, and to examine the factors that cause these shape changes.

Method: In order to calculate the CAD and CCC values used to quantify the jiggle term, an automatic analysis window selection algorithm was developed using the MUP median optimization. A noise correction algorithm has been developed using the sliding windows method to avoid the jiggle value from being affected by background noise and artifacts. To test the developed method, MUPs recorded from patients diagnosed with ALS (n = 190) and healthy individuals (n = 221) without any signs of neuromuscular pathology were used. In order to reveal neuromuscular factors affecting the jiggle term, MUP simulation was performed with the volume conductor model.

Results: With the developed algorithm, MUP wave duration, the noise level and the intensity of the artifacts are automatically determined. The jiggle values obtained with the Modified method 5 % threshold value (CAD: 0.216 ± 0.008) and the Manual analysis window (CAD: 0.218 ± 0.006) are statistically significant for the ALS group. ALS and Control groups MUP waves are distinguished with 98.47% sensitivity and 98.64% specificity. Increased jitter time, the percentage of re-innervation and blocking cause a significant increase in jiggle value. The expansion of the motor endplate distribution causes a statistical increase in the MUP wave duration but does not affect the jiggle value.

Conclusion: With the modifications proposed, neuromuscular jiggle can be quantified without being affected by wave duration and noise level. The jiggle value, which quantitatively expresses the state of a motor unit, has the potential to be a parameter for the diagnosis and follow-up of neuromuscular pathologies in the clinic.

Key words: motor unit potentials, neuromuscular pathology, jiggle calculation

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Nöromusküler Anatomi ve Fizyoloji	3
2.2 Kas Lifi Aksiyon Potansiyeli	6
2.3 MÜP Trasesi ve Elektromiyografi	8
2.4 İğne Elektrotlar	13
2.5 EMG Sinyal Ayırıştırma	15
2.6 Nöromusküler Jitter ve Jiggle	16
2.6.1 Nöromusküler Jitter ve Ölçümü	16
2.6.2 Jitter'ı Etkileyen Faktörler	17
2.6.3 Nöromusküler Jiggle ve Ölçümü	18
2.6.4 Jiggle'ı Etkileyen Faktörler	20
2.6.5 ALS Hastalığı ve Jiggle	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
3.1 Verilerin Toplanması	24
3.2 Verilerin Analiz İçin Hazırlanması	24
3.3 Jiggle Hesaplanması	25

3.3.1	Mevcut Jiggle Hesaplama Metodu	25
3.3.2	Yeni (Modifikasyonlu) Jiggle Hesaplama Metodu	26
3.4	MÜP Simülasyonu	30
3.4.1	Jiggle Hesaplamasında Kullanılacak MÜP Dalgası Sayısı	33
3.5	Motor Ünite Durumu ve Jiggle Simülasyonu	33
3.5.1	Jitter'ın Jiggle Değerine Etkisi	34
3.5.2	Reinervasyon Yüzdesinin Jiggle Değerine Etkisi	35
3.5.3	Bloklanmış Fiber Yüzdesinin Jiggle Değerine Etkisi	35
3.5.4	Sistem Gürültüsü ve Jiggle Hesaplama Metodu Performansı	36
3.5.5	Kas Lifi Yoğunluğunun Jiggle Değerine Etkisi	36
3.5.6	Son Plak Konumu Dağılımının Jiggle Değerine Etkisi	37
3.6	İstatistiksel Analiz	37
4.	BULGULAR	39
4.1	Kontrol ve ALS Gruplarının Jiggle Analizi	39
4.2	Özgüllük ve Duyarlılık	40
4.3	Jiggle Hesaplamasında Kullanılacak MÜP Sayısı	40
4.4	Simülasyon Sonuçları	41
4.4.1	Sistem Gürültüsü ve Jiggle Hesaplama Metotlarının Performansı	43
4.4.2	Jitter Süresinin Jiggle Değerlerine Etkisi	44
4.4.3	Reinervasyon Yüzdesinin Jiggle Değerlerine Etkisi	46
4.4.4	Bloklanmış Fiber Yüzdesinin Jiggle Değerlerine Etkisi	47
4.4.5	Kas Lifi Yoğunluğunun Jiggle Değerlerine Etkisi	48
4.4.6	Son Plak Konumu Dağılımının Jiggle Değerine Etkisi	50
5.	TARTIŞMA	53
6.	SONUÇ ve ÖNERİLER	60
	KAYNAKLAR	62
	ÖZGEÇMİŞ	67

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 3.1. Simülasyon modelinde kullanılan parametreler	34
Tablo 3.2. Simülasyonda kullanılan standart kas parametreleri	34
Tablo 4.1. OM, MM % 2,5-15 eşik ve MM manuel için duyarlılık ve özgüllük testi.	40



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Genel iskelet kası yapısı	4
Şekil 2.2. Motor ünite diagramı	5
Şekil 2.3. Bir kas parçasının kesiti	6
Şekil 2.4. Şematik KLAP oluşumu	7
Şekil 2.5. Kas lifi ile elektrot yüzeyi arasındaki uzaklığın KLAP genliğine etkisi	8
Şekil 2.6. MÜP oluşumunun şematik gösterimi	9
Şekil 2.7. MÜP dalga özellikleri	10
Şekil 2.8. Bir motor ünite potansiyeli dizisi modeli	11
Şekil 2.9. EMG sinyalinin oluşum modeli	12
Şekil 2.10. EMG kaydı için kullanılan iğne elektrot tipleri.	14
Şekil 2.11. İki kas lifi, elektrot ve jitter'in şematik gösterimi.	17
Şekil 2.12. Ardışık genlik farkı hesaplanmasının şematik gösterimi	20

Şekil 2.13. MÜP analiz penceresi seçimi ve gürültü parametresi (C) hesaplama penceresi	20
Şekil 2.14. KLAP'daki jitter değerinin artmasına bağlı olarak ardışık MÜP'lerdeki şekil değişiklikleri ve jiggle parametrelerinin değişimi.	21
Şekil 3.1. Motor ünite potansiyeli dizisinden MÜP dalgalarının çıkartılması.	32
Şekil 3.2. Ardışık MÜP dalgalarının hizalanması.	25
Şekil 3.3. Bir MÜP dizisi için otomatik analiz penceresi seçimi.	27
Şekil 3.4. Gürültü parametresi olan C için analiz penceresi oluşturma ve hesaplama basamakları.	28
Şekil 3.5. Patolojik bir MÜP ve jiggle hesaplamasında kullanılacak kısımlarının modifiye metot ile temini.	29
Şekil 3.6. Elektrotta KLAP oluşumu.	30
Şekil 3.7. Simülasyon ile oluşturulmuş bir örnek patolojik ardışık MÜP dizisi.	33
Şekil 3.8. Kas bölgelerine göre kas lifi yoğunluğu ve tek lif elektrot potansiyelleri.	37
Şekil 4.1. Kontrol ve ALS grupları için OM, MM analiz penceresi eşik değeri ve MM manuel analiz penceresi ile hesaplanan CAD ve CCC değerleri.	39

Şekil 4.2. Ardışık MÜP sayısına göre MM ile hesaplanarak normalize edilmiş CAD ve CAD SEM değerleri.	41
Şekil 4.3. Simülasyonla oluşturulan örnek normal, patolojik ve ileri derecede patolojik 30 adet MÜP dalgalarının OM ve MM ile hesaplanan jiggle parametreleri.	42
Şekil 4.4. MM ve OM ile hesaplanan gürültü şiddetine bağlı jiggle değerleri.	44
Şekil 4.5. Jitter süresine bağlı jiggle değişimi.	45
Şekil 4.6. Reinervasyon yüzdesine göre jiggle değişimi	46
Şekil 4.7. Reinervasyona uğramış kas liflerinin bloklanma yüzdesinin jiggle değerine etkisi.	48
Şekil 4.8. Birim alandaki kas lifi yoğunluğunun jiggle değerlerine etkisi.	49
Şekil 4.9. Bir motor ünitedeki son plak dağılımının jiggle değerlerine etkisi	51
Şekil 4.10. Son plak dağılımının MÜP dalga süresine etkisi.	52

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACh	: Asetilkolin
ALS	: Amiyotrofik Lateral Skleroz
CAD	: Consecutive Amplitude Difference
CCC	: Cross-Correlation Coefficient
EMG	: Elektromiyografi
İPA	: İki Potansiyel Aralığı
KLAP	: Kas Lifi Aksiyon Potansiyeli
MÜ	: Motor Ünite
MÜP	: Motor Ünite Potansiyeli
MÜPD	: Motor Ünite Potansiyeli Dizisi
NMK	: Nöromusküler Kavşak
SEM	: Standart Error Mean

GİRİŞ

Elektromiyografi (EMG), bir kasın elektriksel özelliklerini ve aktivitesini ortaya çıkarmak için kullanılır. EMG sinyallerinin analizi, nöromusküler patolojilerin tanı ve karakterizasyonu için önemli bilgiler sağlar. Kullanılan elektrotla bağlı olarak, EMG sinyalleri temel olarak elektrotun algılama alanı içindeki bir veya birden fazla motor ünitenin (MÜ) elektriksel faaliyetlerinden oluşur ve bunlar motor ünite potansiyelleri (MÜP) olarak adlandırılır. Tek kas lifinin elektriksel aktivitesini incelemek ve nöromusküler jitter (seğirme) fenomenini araştırmak için tek lif elektrotu kullanılır. Nöromusküler jitter, nöromusküler kavşakların (NMK) iletim stabilitesini yansıtır ve NMK fonksiyonunun değerlendirilmesi için hassas bir klinik testtir. Jitter ölçümü, geleneksel olarak tek lif elektrotları kullanılarak yapılır. Ancak tek lif elektrotlarının kullanılması, deneyimli bir hekimin el becerisi ve hastanın işbirliğini gerektirdiği için zaman alıcıdır. Ek olarak, tek lif elektrotları pahalıdır ve yeniden kullanımları bulaşıcı ajanların olası bulaşma riskini artırır. Bu yüzden, kullanımı kolay ve bir MÜ'ye ait daha fazla kas lifinin aktivitesini tespit edebilen konsantrik (eş merkezli) iğne elektrotu kullanmak nöromusküler bağlantı bozukluklarının incelenmesini ve teşhisini büyük ölçüde kolaylaştıracaktır. Konsantrik elektrot ile kaydedilen MÜP dalgasının analizi bir MÜ'nin özelliklerini ve aktivitesini ortaya çıkarabilir.

Demiyelizasyon ve motor nöron hasarına sebep olan sinir hastalıklarının (Amyotrofik lateral skleroz (ALS), Charcot Marie Tooth, Spinal Atrofi, Multiple Sclerosis, Diyabetik Nöropati vs.) sonucu olarak bazı kas lifleri uyarılamaz veya geç uyarılır hale gelmektedir. Sağlam durumda olan motor nöronlar komşu uyarılamayan kas liflerine yeni terminal uçlar ile NMK'lar oluştururlar. Reinervasyon diye adlandırılan bu durumda kas lifleri ardışık uyarılmalarda normalden geç uyarılır veya bloklanarak hiç uyarılmaz. MÜ'deki bu değişiklikler konsantrik iğne elektrotlar ile kaydedilebilir ve ardışık MÜP dalgalarının başında, ortasında veya sonunda küçük şekil değişiklikleri olarak gözlenir. Bu küçük değişimleri ifade etmek için literatürde jiggle (sallantı) terimi kullanılmaktadır. Bu jiggle terimini nicel olarak ifade etmek için iki parametre önerilmiştir: ardışık genlik farklarının normalize edilmiş değeri (CAD) ve ardışık deşarjların çapraz korelasyon katsayısı (CCC). CAD değeri ardışık potansiyeller arasındaki şekil (genlik ve süre) değişikliği farkını belirtirken CCC

değeri ise doğrulama parametresi olarak kullanılmaktadır. Bu parametreleri hesaplamak için matematiksel metot geliştirilmiştir. Çeşitli çalışmalar ile bu metot geliştirilmeye çalışılmıştır. Ancak, bu metot klinikte sıklıkla karşılaşılan arka plan gürültüsüne ve uzun MÜP süresine sahip dalgalarda etkili bir hesaplama yapamamaktadır. Ayrıca bu metot için güvenilirlik ve tekrarlanabilirlik çalışmaları yapılmamıştır.

Bu çalışmada, ardışık MÜP dalgalarında ortaya çıkan şekil değişikliklerini nicel olarak ifade etmek için orijinal metoda ek olarak iki adet matematiksel algoritma geliştirilmiştir. Birincisi, değişken MÜP dalga süresini otomatik olarak algılayarak jiggle analiz penceresi oluşturan bir algoritmadır. İkincisi ise, arka plan gürültüsü ve ikincil MÜ'lerden kaynaklanan artefakt şiddetini etkili bir şekilde hesaplayan algoritmadır. Ayrıca, klinikte normal ve ALS teşhisi konmuş hastalardan alınan MÜP dalgaları kullanılarak bu metodun özgüllük ve duyarlılık testleri ile klinik çalışmalara uygunluğu araştırılmıştır.

Ardışık MÜP dalgalarında gözlenen bu şekil değişikliklerine sebep olan etkenleri belirlemek için detaylı simülasyon çalışması yapılmıştır. Güvenilir bir jiggle hesaplaması için gerekli minimum MÜP dalga sayısı da patolojik MÜP'ler oluşturularak belirlenmiştir.

Geliştirilen bu metot ve simülasyon çalışmaları ile elde edilen sonuçlar jiggle oluşumuna sebep olan etkenlerin belirlenmesine ve yorumlanmasına yardımcı olmuştur. Ayrıca, bu yeni metot ile hesaplanan jiggle değerinin MÜ hasarına sebep olan hastalıkların teşhisi ve tedavi süreçlerinin izlenmesi için önemli bir ek parametre olacağı düşünülmektedir.

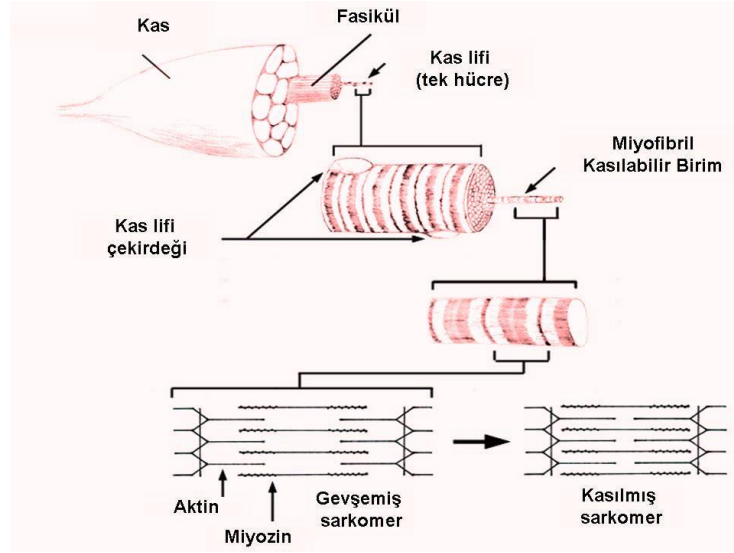
GENEL BİLGİLER

2.1 Nöromusküler Anatomi ve Fizyoloji

İskelet kası, kas lifleri olarak adlandırılan çok sayıda paralel ve silindirik kas hücresinden oluşur. Kas lifi, 10 ila 100 μm çapında ve birkaç mm'den 30 cm'ye kadar uzunluğa sahip çok çekirdekli bir hücredir (Basmajian, 1985). Her kas lifi, hücrenin çizgili görüneceği şekilde hücrenin uzunluğu boyunca hizalanan kasılma proteinlerinin uzun ince dizileri olan miyofibriller içerir (Şekil 2.1). Bağ dokusu ile bir demet halinde düzenlenirler ve tendonlar ile kemiklere bağlanırlar. Kas lifleri uyarıldığında, kas kasılır ve kuvvet üretir. EMG sinyalleri iskelet kasından alınır.

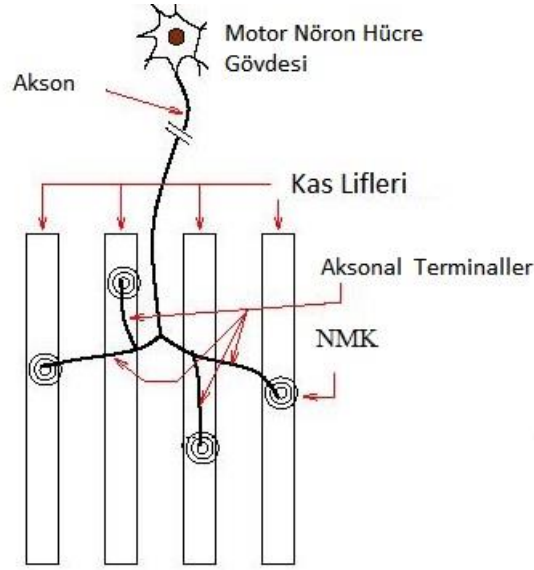
Hem kas hem de sinir sistemlerinin dokuları uyarılabilir hücrelerden oluşur. Tüm hücreler, hücre gövdesi içindeki ve dışındaki çeşitli iyon türlerinin bağlı konsantrasyonunu kontrol eden bir hücresel zar ile çevrilidir. Birçok iyonun konsantrasyonu, hücre zarının bir tarafında diğer taraftan oldukça farklıdır. Bunun sonucunda elektrik yükü farkı oluşur. Sinirden gelen elektriksel sinyal kas lifine ulaştığında, kas lifi hücre zarı uyarılır (depolarizasyon). Daha sonra bir aksiyon potansiyeli oluşarak hücre zarı boyunca yayılır ve kas lifi kasılır.

Normal iskelet kasında lifler asla kendiliğinden kasılmaz. Bunun yerine, bireysel kas lifleri, nöromusküler sistemin temel fonksiyonel birimleri olan motor nöronlar ile uyarılır. Bir motor ünite, bir alfa motor nöron ve uyardığı tüm kas liflerinden oluşur. Bir motor nöronun omuriliğin ön boynuzunda bulunan gövdesi ve kas liflerine kadar uzanan bir aksonu vardır. Kas liflerine ulaşmadan önce akson terminalleri adı verilen birçok dallara ayrılır. Bu akson terminalleri kas liflerinde son bulur. Akson terminallerinin ve kas liflerinin temas ettiği bölgeye son plak veya nöromusküler kavşak (NMK) denir. Normalde lif başına sadece bir bağlantı vardır ve genellikle kas lifinin ortasına yakın bir yerde bulunur (bkz. Şekil 2.2) (Basmajian, 1985).



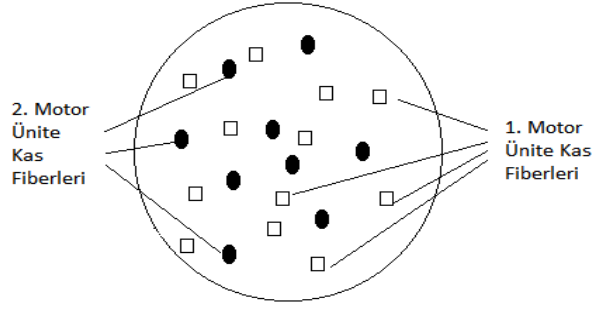
Şekil 2.1. Genel iskelet kası yapısı (Randall, 1998).

Bir motor nöronun her deşarjı, ilerleyen bir aksiyon potansiyeli üretir. Aksiyon potansiyeli NMK'ya ulaştığında, kas lifi zarında yeni bir aksiyon potansiyeli başlatılır ve kas lifi aktive edilir. Bu aksiyon potansiyeli daha sonra her iki yönde kas lifinin uyarılabilir zarı üzerinde kas lifinin uçlarına doğru yayılır ve çevresindeki hücre dışı dokuda potansiyel bir alan oluşturur. Bu nedenle, kas lifi aksiyon potansiyelleri (KLAP) uygun bir elektrot kullanılarak tespit edilebilir. Bir kas lifi boyunca yayılan aksiyon potansiyeli, mekanik kasılmayı başlatır. Bir motor ünitesindeki tüm fiberler hemen hemen aynı anda etkinleştirilir, ancak farklı birimler arasındaki aktivite bağımsızdır (Antoni ve ark., 1983). Bir motor ünitesindeki tüm liflerin KLAP'larının üst üste binmesi bir motor ünite potansiyeli (MÜP) oluşturur. Belirli bir motor ünitesinin tekrarlayan deşarjı (ateşleme), motor ünite potansiyel dizisi (MÜPD) olarak bilinen bir potansiyel dizisi oluşturur. Bir EMG sinyali, tüm aktif motor ünitelerinin elektriksel aktivitesinin saptanmasından kaynaklanır. Aşağıdaki iki bölümde KLAP'ların, MÜP'lerin, MÜPD'lerin ve EMG sinyallerinin üretimi ve özellikleri daha ayrıntılı olarak ele alınmıştır.



Şekil 2.2. Motor ünite diagramı (Basmajian, 1985).

Motor ünitelerinin boyutları büyük ölçüde değişir ve hem üniteadaki kas liflerinin sayısına hem de liflerin bireysel çapına bağlıdır. Küçük bir motor ünite 10'dan az kas lifi olabilir. Bu tip motor ünite, gözlerin daraltma hareketleri gibi hassas kontrol için gereken çok ince hareketlerden sorumludur. Büyük bir motor ünite ise birkaç bin kas lifi bulunabilir. Böyle bir motor ünitesi, bacakların kasılması veya duruşun korunması gibi kaba hareketlerden sorumludur (Basmajian, 1985). Spesifik bir motor ünitenin lifleri, motor ünite bölgesi (2-15 mm çapında) olarak adlandırılan spesifik (yaklaşık dairesel) kasın bir bölgesinde rastgele dağılır (Brown, 1984). Motor ünitelerin bölgeleri kasın tüm bölgesinde rastgele dağılır. Bu nedenle, motor ünite bölgeleri birbirine karışır veya üst üste biner ve bir motor üniteye ait kas lifleri birbirine yakın şekilde paketlenmez, ancak kasın küçük bir bölgesine yayılır ve diğer motor ünitelerine ait liflerle karışır (bkz. Şekil 2.3). 5-10 mm çapında bir alan 15-30 motor biriminden kas lifleri içerebilir (Brown, 1984). Bununla birlikte, bir motor ünitesindeki tüm kas lifleri aynı biyokimyasal ve fizyolojik tiptedir (yani, aynı seğirme ve yorgunluk özelliklerine sahiptir). Sınıflandırmaları histokimyasal ve kasılma özelliklerine göre değerlendirilir (Basmajian, 1985).



Şekil 2.3. Bir kas parçasının kesiti (Randall, 1998)

Bir motor ünite lifleri henüz mekanik olarak rahatlamamış olsa bile elektriksel olarak yeniden uyarılabilir. Bunun amacı, bir motor ünitenin katkıda bulunduğu kuvveti kasın oluşturduğu toplam güce ulaştırmaktır. Kas kuvveti iki faktöre bağlıdır; aktif motor ünitelerinin sayısı ve motor ünitesi aktivasyonunun frekansı.

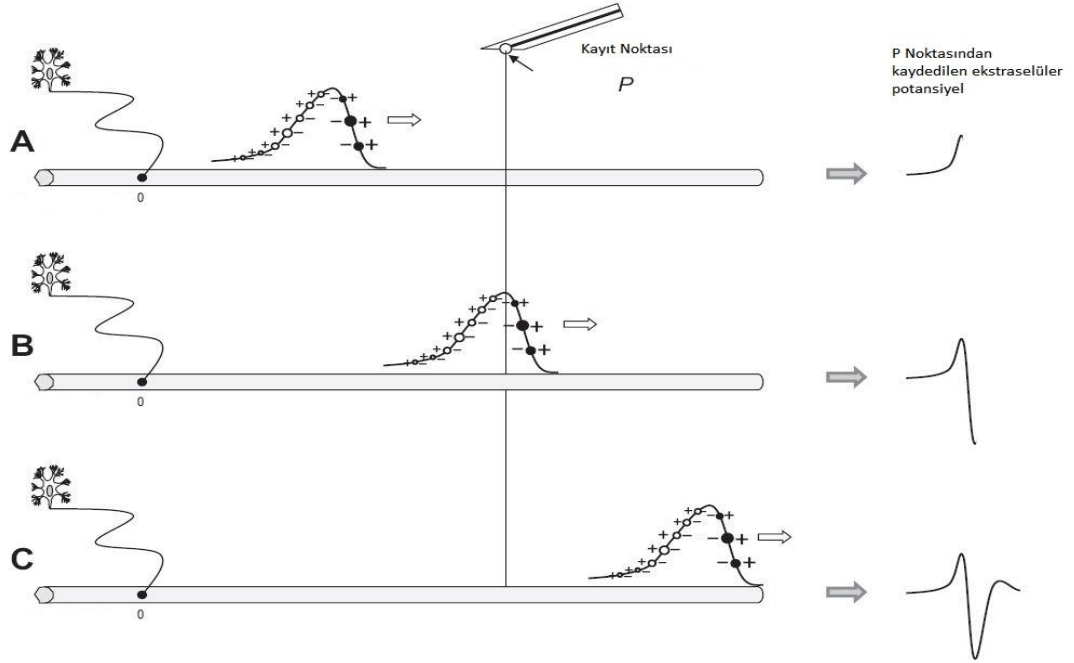
2.2 Kas Lifi Aksiyon Potansiyeli

Daha önce de belirtildiği gibi, motor nöronlar ve kas lifleri uyarılabilir hücrelerdir, yani aktive olduktan sonra ilerleyen bir transmembran aksiyon potansiyeli üretme kabiliyetine sahiptirler. Membran voltajındaki geçici bir değişiklik uyarılabilir hücre tarafından yayılır. Eşik değer üzeri bir uyarı ile uyarıldığında, aksiyon potansiyeli oluşarak şiddeti azalmadan sinir ve kas lifleri boyunca yayılır. Depolarize bölgeden akan yerel akımlar, bitişik inaktif bölgeyi uyarır. Böylece aksiyon potansiyeli yayılımı gerçekleşir.

Bir nöromusküler sistemde, her alfa motor nöron impulsu, nöron aksonunda yayılan bir aksiyon potansiyeli üretir. Yayılan aksiyon potansiyeli, akson terminalleri boyunca ilerler ve her NMJ'daki kas lifi zarında bir aksiyon potansiyeli başlatır. Aksiyon potansiyeli kas lifi zarı boyunca kas lifinin iki ucuna doğru her iki yönde yayılır ve kas lifinin kasılmasını tetikler.

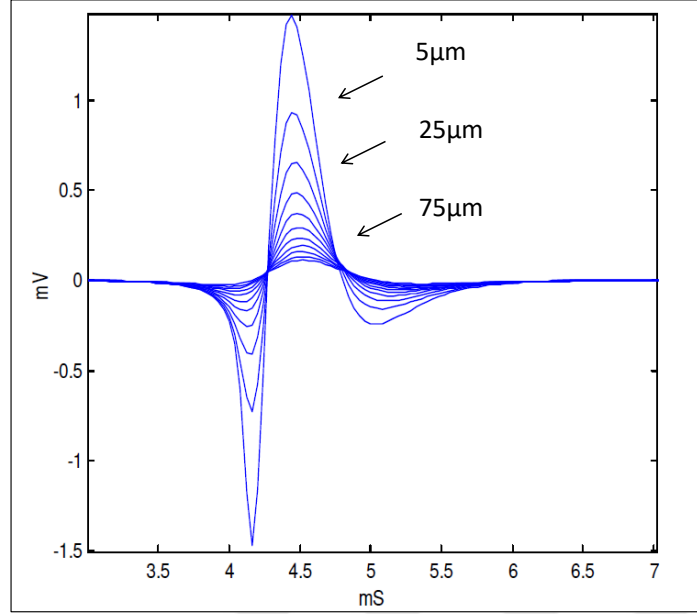
Kas lifi boyunca bir aksiyon potansiyelinin yayılması aynı zamanda kas lifi çevresinde bir elektrik alanı oluşturur. Bu elektrik alanı uygun elektrotlar kullanarak tespit edilebilir. Elde edilen dalga biçimi KLAP olarak adlandırılır. KLAP, kaydedilen bir EMG sinyalinin temel bileşenidir. Aslında, bir EMG sinyali tüm aktif kas liflerinden elektriksel aktivitenin katkıları ile oluşur.

KLAP dalga formu tipik olarak üç fazlı bir dalga biçimidir (Rodriguez-Falces, 2015). Aksiyon potansiyeli fiber boyunca kayıt elektrotuna doğru ilerlediğinde, ilk faz oluşturulur (Şekil 2.4.A). Bunu takiben, AP elektrot ile aynı hizaya gelirken ikinci faz oluşur (Şekil 2.4.B). İkinci faz birincilin bir tersidir ve genellikle KLAP dalga formunun ana tepesini içerir. Nispeten kısa ve pürüzsüzdür. Üçüncü faz, AP'nin elektrottan uzaklaşmasıyla oluşan fazdır (Şekil 2.4.C).



Şekil 2.4. Şematik KLAP oluşumu (Rodriguez-Falces, 2015). **A.** Kayıt elektrotuna doğru ilerleyen akım dalgası. **B.** Kayıt elektrotu altından geçen akım dalgası. **C.** Kayıt elektrotundan uzaklaşan akım dalgası

Bir KLAP'ın şekli ve genliği, kasın fizyolojik özellikleri ve elektrotun karakteristik özellikleriyle ilişkilidir. KLAP süresi genellikle 2 ila 6 ms arasındadır (Rodriguez-Falces, 2015). KLAP'ın dalga formu özellikleri, kas lifinin çapına ve uzunluğuna, AP ilerleme hızına (yani lifin iletim hızı), aktif kas lifi ile kayıt noktası arasındaki mesafeye ve algılama elektrotlarının konfigürasyonuna bağlıdır (Chu ve ark., 1986). Daha büyük çaplı fiberler daha büyük KLAP genliği oluştururlar. Daha yavaş iletim hızı ve daha uzun lif uzunluğu, daha uzun süreli KLAP'lar ile sonuçlanır. Tespit alanının kas lifi ve onun NMK'sına göre konumu, sırasıyla KLAP'ın maksimum genliği ve başlangıç değerini belirler. Bir KLAP'ın büyüklüğü ve yüksek frekans içeriği, lif ile elektrotun algılama yüzeyi arasındaki mesafe arttıkça azalmaktadır (Basmajian, 1985).



Şekil 2.5. Kas lifi ile elektrot yüzeyi arasındaki uzaklığın KAP genliğine etkisi (Nandedkar ve Stalberg, 1983)

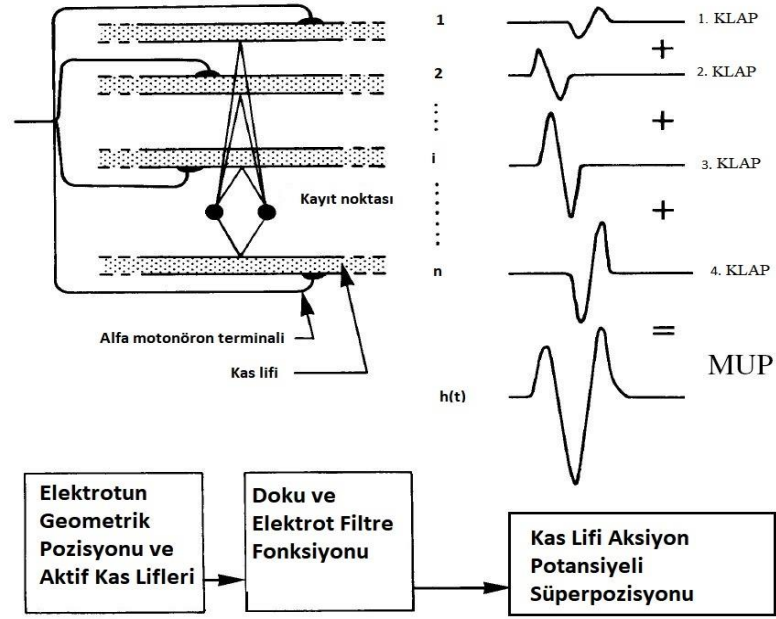
2.3 MÜP Trasesi ve Elektromiyografi

Bir kas lifinin uyarılması bireysel değildir ve motor nöron tarafından kontrol edilir. Kas kasılması sırasında bir motor ünitedeki tüm lifler neredeyse aynı anda kasılır. Bu kasılmayla birlikte oluşan elektrik alan ekstraselüler ortamda bir potansiyel oluşturur ve bu potansiyel elektrot kullanılarak kaydedilebilir. Klinikte, MÜP'ler genellikle konsantrik iğne elektrot kullanılarak kaydedilir. Bir MÜP, motor ünitenin kas liflerinin uzaysal ve zamansal olarak dağılmış KAP'larının toplanmasıyla oluşur (KAP'ların lineer süper pozisyonu). Şekil 2.6 da bir MÜP'ün kaydedilmesi şematik olarak gösterilmiştir.

Bir motor üniteye ait MÜP matematiksel olarak ifade edilmek istenirse:

$$MUP(t) = \sum_{i=1}^N KAP_i(t - \tau_i) \cdot s_i \quad (1)$$

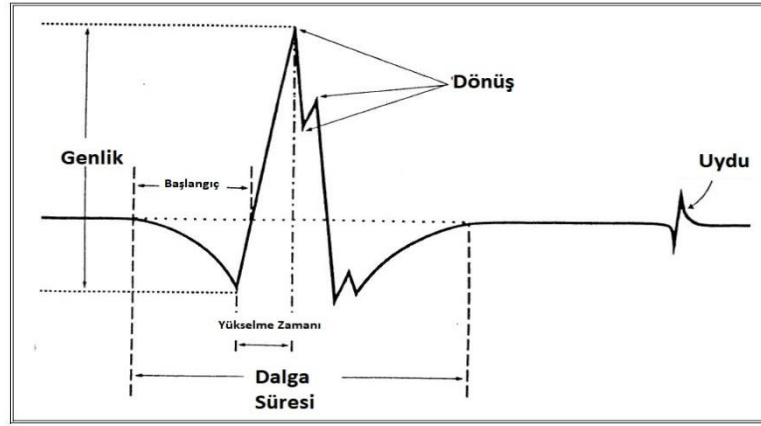
$MUP(t)$: Motor üniteye ait potansiyel, $KAP_i(t)$: i ' inci kas lifine ait olan ve lif boyunca ilerleyen KAP, N : motor üniteye ait kas lifi sayısı, τ_i : $KAP_i(t)$ 'nin kayıt noktasına olan gecikmesi ve s_i : rastgele atanan 1 veya 0 değeri olarak açıklanabilir.



Şekil 2.6. MÜP oluşumunun şematik gösterimi (Stashuk, 2001)

Her bir s_i değeri, bir motor ünitenin her bir ateşlemesi için rastgele seçilebilir ve i 'inci kas lifi uyarılırsa 1, uyarılmazsa (kas lifi bloklanırsa) da 0 değeri olan nöromusküler bağlantı işlevini temsil eder (Stashuk, 2001) .

İletim gecikmesi (τ_i) zamansal bir gecikmedir ve NMK'nın yeri ve kas lifinin iletim hızı ile ilişkilidir (Stashuk, 2001). Motor ünitenin her uyarılışında değeri değişebilir. Normal kasta, sabit bir kayıt konumu varsayarsak, ard arda uyarılan bir motor ünitenin MÜP dalga formları genellikle birbirinin aynısıdır. Bu nedenle, MÜP şekil bilgileri aynı motor ünite tarafından oluşturulan MÜP'leri tanımlamak için kullanılabilir. Bununla birlikte, biyolojik anormallikler MÜP şeklinde değişkenliğe neden olabilir. Eğer KLAP gecikmeleri değişiyorsa (τ_i her motor ünite uyarılması ile değişirse), MÜP dalga formları da değişecektir. Ek olarak, elektrotun kas liflerine göre pozisyonundaki olası değişiklikler ($KLAP_i$ 'ı değiştir) ve bazı liflerin uyarılmaması da (bloklanma; $s_i = 0$) MÜP dalga formunda rastlantısal biyolojik değişkenliğe neden olabilir. Bir motor üniteindeki lif sayısı (N) teorik olarak MÜP'ün genliğini belirlese de, MÜP'ün genliği genellikle en yakın birkaç kas lifinin elektroda göre konumuna ve çapına bağlıdır. Kayıt elektrotuna olan mesafe azaldıkça KLAP genliği artar (Phongsamart ve Wertsch, 2003).



Şekil 2.7. MÜP dalga özellikleri (Barkhaus ve ark., 1990)

Birçok MÜP dalga formu başlangıç bileşeni, ana dalga ve uç bileşen olmak üzere 3 parçadan oluşur. Bazı patolojik MÜP'lerde uydu potansiyelleri de görülebilir. Bir MÜP'ün özellikleri genlik, yükselme süresi, dalga süresi, dönüş sayısı ve faz sayısı ile tanımlanabilir (Şekil 2.7). Diğer morfolojik özellikler ise MÜP dalga değişkenliği ve lif yoğunluğu vb. olarak tanımlanır. (Barkhaus ve ark., 1990). MÜP dalga değişkenliği ise jiggle (sallanma) olarak nitelendirilir (Stalberg ve Sonoo, 1994).

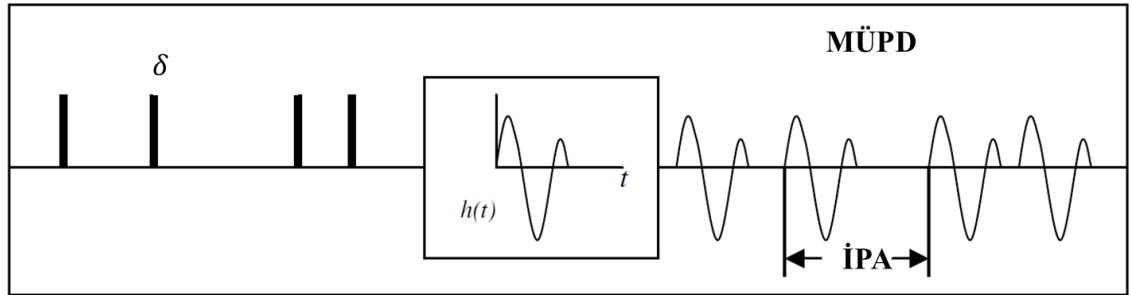
Tek bir MÜP, zayıf kas kasılması veya küçük genlikli elektriksel uyarılarla bir veya birkaç motor ünite aktifleştirilerek izole edilebilir. Ancak, güçlü kasılmalarda veya büyük genlikli elektriksel uyarılarda çok fazla motor ünite aktive olur ve girişim deseni diye adlandırılan EMG sinyali elde edilir (Brown, 1984).

Bir motor ünitesinin tekrar tekrar ateşlenmesi, bir dizi MÜP üretir. Bir motor ünite tarafından tekrarlı üretilen MÜP'lerin ardışık kaydı MÜPD olarak bilinir. Motor üniteler, bir kasın kuvvet çıkışını korumak veya arttırmak için art arda uyarılma (ateşleme) yaparlar. Ardışık uyarılar arasındaki zaman aralığı iki potansiyel aralığı (İPA) olarak adlandırılır. Bir MÜPD'de, MÜP'ler kendi İPA'ları tarafından zamanda konumlandırılır ve ayrılır. Bir motor ünitenin uyarımı tekrarlıdır ancak periyodik değildir. İPA'ların değişim aralığı normal olarak 20 ila 200 ms arasındadır (Brown, 1984). Bir MÜPD matematiksel olarak ifade edilirse (Stashuk, 2001):

$$MUPD_n(t) = \sum_{i=1}^{N_n} MUP_{in}(t - \delta_{ni}) \quad (2)$$

$MUPD_n(t)$: n'inci motor üniteye ait MÜPD, $MUP_{in}(t)$: n'inci motor ünitenin i'inci uyarılmasında oluşan MÜP, N_n : n'inci motor ünitenin uyarılma sayısı ve δ_{ni} : n'inci motor ünitenin i'inci uyarılma zamanı.

Bir MÜPD içindeki MÜP'lerin oluşum süreleri delta (δ) impulsları ile işaretlenirse ve MÜP'ler impuls cevabı $h(t)$ olan bir filtre ile temsil edilirse, impulsar filtreden geçerek MÜPD'yi oluşturacaktır. Bu şekilde, MÜPD bir dizi delta impulsları olarak modellenenebilir (Şekil 2.8) (Basmajian, 1985).

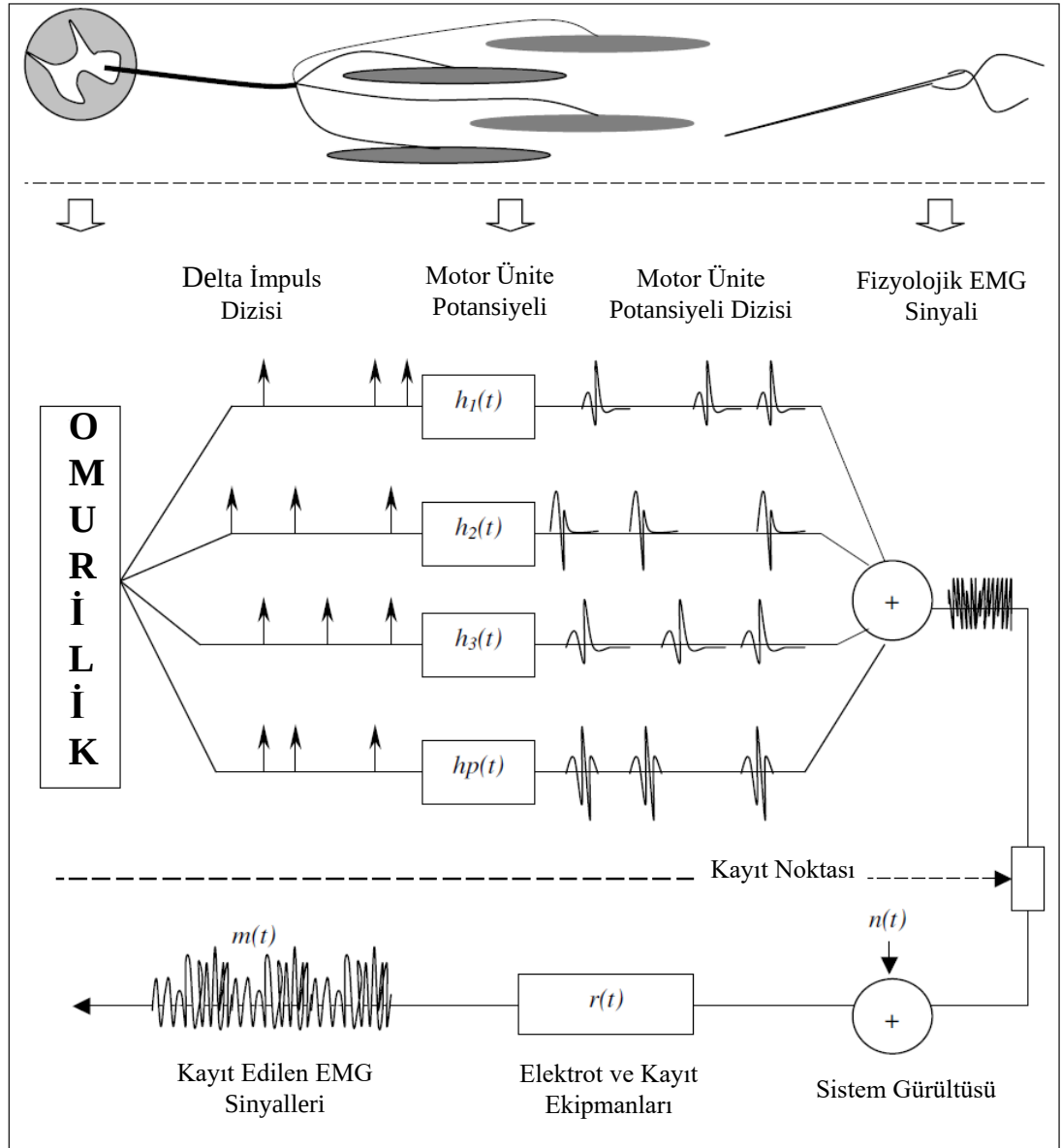


Şekil 2.8. Bir motor ünite potansiyeli dizisi modeli (Basmajian, 1985).

Bir kasın istemli kasılması sırasında, tüm aktif motor birimlerinin MÜPD'lerinin üst üste binmesi, bileşik bir EMG sinyali ile sonuçlanır. Tüm uyarılmış kas liflerinin potansiyel katkılarının uzaysal ve zamansal toplamıdır. Dolayısıyla, bileşik EMG sinyali, uyarılan tüm motor birimlerin MÜPD'lerinin toplanmasıyla ifade edilebilir.

$$EMG(t) = \sum_{m=1}^M MUPD_m(t) + n(t) \quad (3)$$

$MUPD_m(t)$: m'inci MÜPD'yi, M : aktif motor ünite sayısını ve $n(t)$: arka plan gürültüsünü ifade etmektedir.



Şekil 2.9. EMG sinyalinin oluşum modeli (Basmajian, 1985).

Bir EMG sinyalinin oluşumunun fizyolojik ve matematiksel modeli Şekil 2.9 da gösterilmiştir. Bir EMG sinyalinin gerçek bileşimi, tespit yeri ve elektrotun konfigürasyonu ile ilişkilidir. Tek lif elektrodu gibi çok küçük bir algılama yüzeyine sahip bir elektrot kullanarak, EMG sinyalleri öncelikle en yakın liflerinin sadece bir veya birkaçının elektriksel aktivitesinin kaydı olabilir. Bununla birlikte, klinik olarak EMG sinyalleri genellikle bir konsantrik elektrot kullanılarak kayıt edilir ve bir veya birden fazla motor ünitelerinden gelen birçok lifin elektriksel aktivitesinden oluşur.

2.4 İğne Elektrotlar

Elektrot türlerine bağlı olarak, elde edilen EMG sinyalleri mikro sinyaller ve makro sinyaller olarak sınıflandırılabilir. Mikro sinyalleri kaydetmek için küçük, seçici algılama yüzeyine sahip elektrotlar (tek lif, konsantrik ve monopolar iğne elektrotlar) kullanılır. Mikro sinyaller bireysel motor ünitelerinin elektriksel aktivitesini tanımlayabilir. Makro sinyaller ise yüzey veya kalıcı makro elektrotlar kullanılarak elde edilir. Makro sinyaller, genellikle EMG sinyallerini büyük bir alanda tespit etmek için kullanılır ve motor ünitenin boyutunun belirlenmesine yardımcı olabilir (King ve ark., 1997). Bu tez sadece konsantrik iğne elektrotları tarafından elde edilen mikro sinyallerle ilgilidir. Üç çeşit iğne elektrotunun özellikleri aşağıdaki gibi tarif edilebilir.

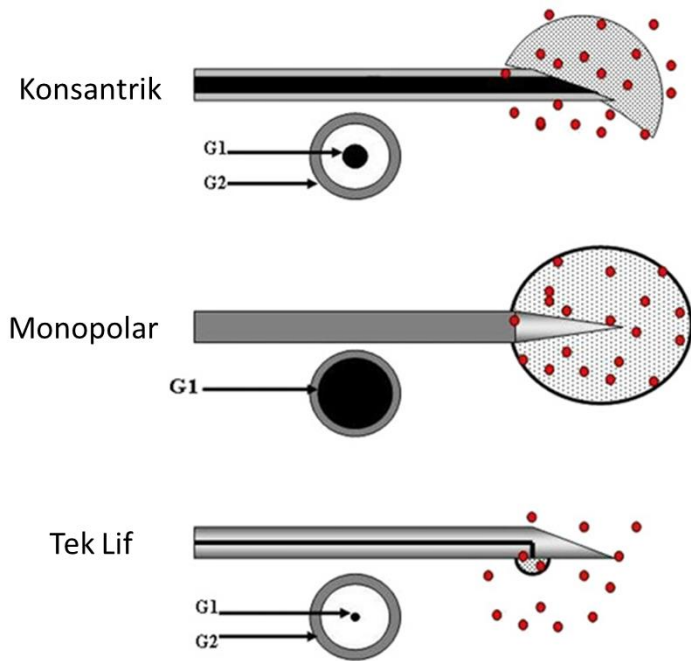
Tek lif elektrodu, KLAP sinyallerini kaydetmek için özel olarak yapılmış bir iğne elektrottur. Oldukça seçicidir ve temel olarak sadece algılama yüzeyinin yakın çevresindeki kas liflerinin aktivitelerini yansıtır (Şekil 2.10). Bu nedenle, bireysel kas lifleri tarafından üretilen potansiyelleri seçici olarak tespit edebilir. Seçicilik, iğne kanülünün ucundan 7,5 mm uzaklıkta bulunan bir bağlantı noktasında açığa çıkan 25 μm çapında küçük kayıt yüzeyinden kaynaklanmaktadır (King ve ark., 1997). Tek lif iğne elektrodu kas içine rastgele yerleştirildiğinde, genellikle bir tespit bölgesinde aynı motor ünitesine ait bir veya bazen iki kas lifinin elektriksel aktivitesini kaydeder (Thiele ve Stalberg, 1974).

Tek KLAP'ın ana dalgası nispeten kısadır (Şekil 2.5). Daha kısa bir süreye (ortalama: 0,870 ms; 0,565 ile 1,5 ms arasında), daha hızlı yükselme süresine (genellikle 0,350 ms'den az; 0,150 ile 0,400 ms arasında) ve konsantrik elektrotlar kullanılarak tespit edilenlerden önemli ölçüde daha yüksek bir genliğe sahiptir (Brown, 1984). Örneğin, tek bir KLAP'ın ortalama genliği 5,6 mV'dir ve 0,7 ila 25,2 mV arasında değişir (Brown, 1984).

Konsantrik elektrotlar ilk kullanılan iğne elektrotlardandır ve rutin EMG muayenesinde en sık kullanılan elektrot çeşididir. Bir konsantrik elektrot, dışta bir iğne kanülü ve merkezinde çekirdek adı verilen bir telden oluşur. Çekirdek dış kanülden izole edilmiştir. Konsantrik elektrot iğnesinin ucu 15 derecelik bir açıya sahiptir ve bu açı eliptik bir tespit yüzeyi ortaya çıkarır. 580 μm 'lik büyük bir ekseni ve 150 μm 'lik küçük bir ekseni ile 0,07 mm²'lik bir algılama alanına sahiptir (Rubin,

2012). Kanülün dış çapı 0,45 - 0,55 mm'dir ve referans elektrot olarak kullanılır. Çekirdek ve kanül tarafından algılanan potansiyeller arasındaki fark konsantrik MÜP' ü verir (Şekil 2.10).

Konsantrik elektrotlarının birincil avantajı, oldukça dayanıklı (tekrar tekrar kullanılabilir) ve yaygın olarak kullanılmalarıdır. Konsantrik elektrotları ile minimum istemli kasılma sırasında kaydedilen MÜP'ler öncelikle, aktif motor ünitelerindeki tüm kas liflerinin elektrot ucunun yaklaşık 1 mm içindeki toplam elektriksel aktivitesini içerir. Tespit edilen potansiyellerin elektrottan uzaklığı ile tepe-tepe genişliğindeki dik düşüş, sadece elektrodun yaklaşık 0,5 mm'si içindeki kas liflerinin tespit edilen MÜP'lara önemli katkılar sağladığı anlamına gelir. Çoğu motor ünite bölgesinin genişliği 5 - 10 mm veya daha fazla olabileceğinden, bir motor üniteye ait kas liflerinin çoğunluğu, göreceli olarak elektrottan uzak mesafede olmaları nedeniyle MÜP'lerin tepe-tepe genişliğine çok az katkıda bulunur (Daube ve Rubin, 2009). Aslında, konsantrik MÜP'lerin (bir konsantrik elektrot ile kaydedilen) dalga bileşenleri ağırlıklı olarak en yakın 2-12 kas lifi tarafından üretilir (Nandedkar ve ark., 1988).



Şekil 2.10. EMG kaydı için kullanılan iğne elektrot tipleri. Her elektrodun kayıt alanları ve bu alanlarda bulunabilecek ortalama kas lifi sayıları. G1: aktif bölge, G2: referans. (Rubin, 2012)

Monopolar elektrotlar uçta bilenmiş paslanmaz elik telden (0,3 ila 0,5 mm çapında) yapılır (şekil 2.10). Elektrot, uç hariç, çıplak uç 25 ila 50 mm veya daha fazla geriye doğru yalıtılır. Monopolar elektrotlarının açık konik algılama yüzey alanı yaklaşık 0,24 mm²'dir. Referans için bir yüzey veya subkütan elektrot sıklıkla kullanılır (Brown, 1984). Monopolar elektrotlarının avantajlarından biri, elektrot daha fazla algılama alanına sahip olduğu için aynı motor üniteye ait daha fazla sayıda kas lifinden kayıt alınmasına olanak sağlamasıdır. Bununla birlikte, monopolar elektrotları kullanılarak kaydedilen MP'lerdeki zamansal çakışma, konsantrik veya tek lif elektrotlarla kaydedilenlere göre daha sık görülür.

Kullanılmaya başlamasından itibaren, konsantrik elektrot nöromusküler hastalıkların klinik tanısı için geniş bir kullanım alanı bulmuştur. MÜP'lerin kaydedilmesi için genellikle yeterli hassasiyet ve seçiciliğe sahiptir ve kullanımı daha kolaydır (King ve ark., 1997). Monopolar elektrot ise ayrı bir yüzey referans elektrotuna ihtiyaç duyması nedeniyle kullanımı biraz daha zordur. Ek olarak, daha geniş konik saptama yüzeyi nedeniyle, monopolar elektrotları tarafından kaydedilen MÜP'ler, konsantrik elektrotları tarafından kaydedilen MP'lere kıyasla daha büyük genliğe ve karmaşıklığa (daha fazla sayıda faz ve dönüş) sahiptir. Ancak, ortalama MÜP sürelerinde anlamlı bir fark yoktur (Nandedkar ve ark., 1988).

2.5 EMG Sinyal Ayrıştırma

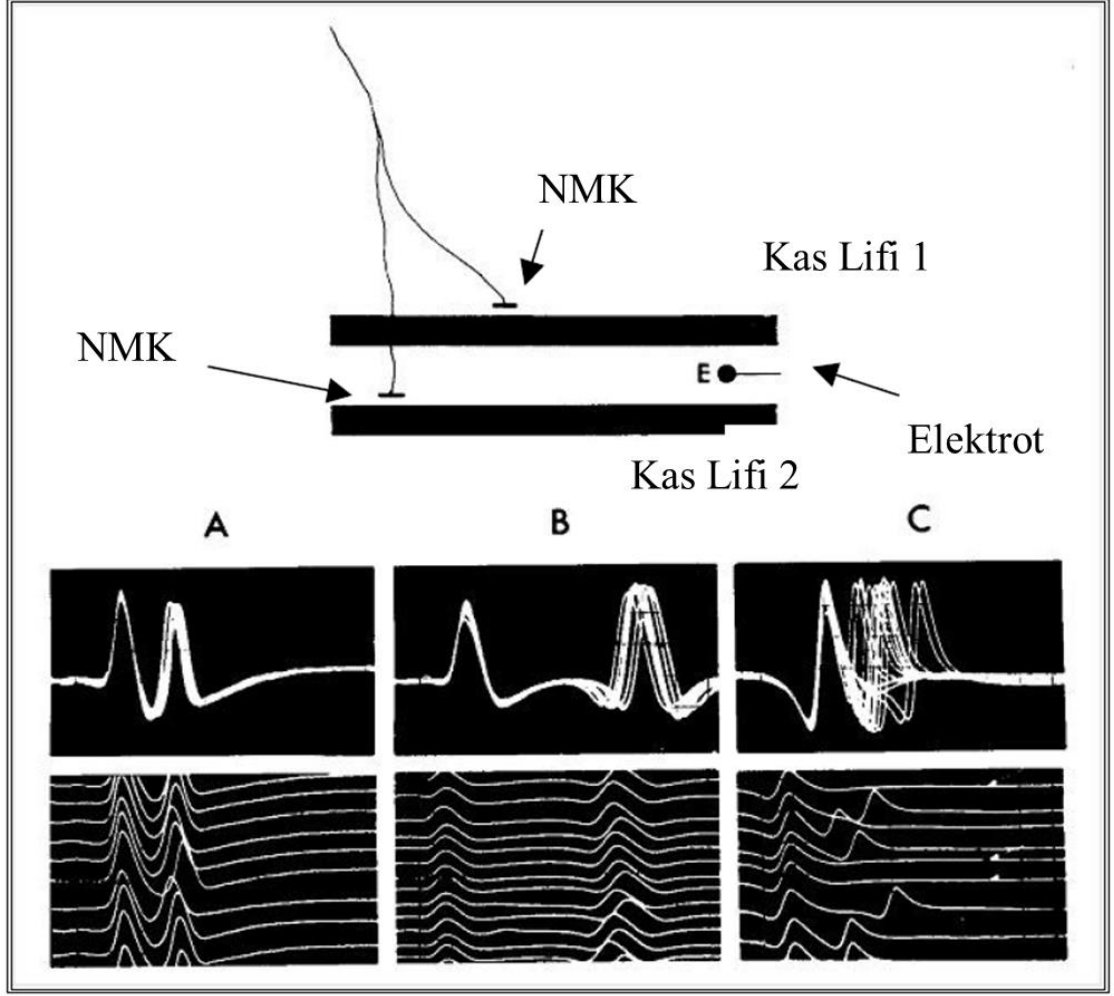
MÜP'lerin şekli, genliği, karmaşıklığı ve kararlılığı, motor ünitenin morfolojisi ve fizyolojisi ile ilgili bilgi sağlayabilir. Pratikte, elektrotlar tarafından elde edilen ham sinyaller her zaman bileşik EMG sinyalleridir. Nöromusküler bir sistemin işlevlerini değerlendirmek için ve kas içinde meydana gelen olayları daha doğru anlamak için MP dalga formlarının bazı özelliklerinin nicel bir şekilde ölçülmesi gerekir. Bu nedenle, bileşik EMG sinyallerinin ayrı motor ünitelerinin izole edilmiş MP'lerine ayrılması gerekir. EMG sinyalinin analizi, bir EMG sinyalinin MPD bileşenlerine ayrıldığı bir prosedürdür. Bazı EMG sinyallerinde ise tek bir MPD bulunabilmektedir ve bu gibi durumlarda ayrıştırma işlemine gerek yoktur.

2.6 Nöromusküler Jitter ve Jiggle

2.6.1 Nöromusküler Jitter ve Ölçümü

Jitter ‘nöromusküler titreşim’ terimi başlangıçta Ekstedt (1964) tarafından tek lif EMG sinyalleri kullanılarak araştırılmıştır (Ekstedt, 1964). Jitter ölçüm ve analizi özellikle nöromusküler kavşak fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde yararlıdır. Küçük nöromusküler hasarı tespit etmek için hassas bir klinik testtir. Bir motor ünitenin farklı kas liflerinin bireysel aksiyon potansiyelleri, NMK gecikmeleri, terminal sinir dalları ve kas lifleri boyunca yayılım hızları nedeniyle birbirlerinden zamanla ayrılırlar. Bununla birlikte, bireysel kas lifleri ve sinir dalları için iletim hızları oldukça sabittir. Bu nedenle, KLAP dalgalarının zaman eksenindeki kaymaları, her bir nöromusküler kavşak için rastgele asetilkolin (ACh) salınım işleminden kaynaklanmaktadır (Verma ve Lin, 2016). Bu rasgele süreç, her bir KLAP'ın başlama zamanını rasgele bir değışkene dönüştürür ve motor ünite KLAP'ları arasında değışken zaman aralıklarına yol açar (Şekil 2.11). Aynı motor ünitesinin iki kas lifi tarafından üretilen iki KLAP arasındaki zaman aralıklarının değışkenliği nöromusküler titreşim olarak adlandırılır (Ekstedt, 1964).

Aynı motor üniteden iki kas lifi elektrot algılama yüzeyine yeterince yakın olduğunda, ayrı bir KLAP çifti elde edilebilir. Bununla birlikte, eğer bu iki potansiyelin başlama zamanları birbirine çok yakın ise tek tek KLAP çifti tespit edilemez ve bir bileşik potansiyel üretilir. Sadece iki KLAP, birbirlerine karışmayacak şekilde yeterince ayrıldığında, potansiyel bir çift tespit edilebilir. Böyle bir potansiyel çift, birbirini izleyen motor ünite uyarılmasında daima birlikte meydana gelecektir. Çiftin ilk potansiyelinin oluşumu zamanda sabit olarak kullanılırsa, her bir deşarj için çiftteki ikinci potansiyel, biraz farklı bir zaman aralığında meydana gelir. Bir çiftin iki potansiyeli arasındaki zaman aralığı, uyarı aralığıdır (İPA) (bkz. Şekil 2.8). Bu İPA'ların değışkenliği ise jitter'dir.



Şekil 2.11. İki kas lifi, elektrot ve jitter'in şematik gösterimi. A, B ve C her iki kas lifinden alınan kayıtları göstermektedir. Birinci KAP sabit tutulmuş ve ikinci KAP'dan jitter gözlenmiştir. A: Düşük jitter süresine sahip KAP, B: Yüksek jitter süresine sahip KAP, C: Yüksek jitter süresi ve bloklanma oranına sahip KAP.

2.6.2 Jitter'ı Etkileyen Faktörler

İPA, sinir dallarından elektrotun tespit bölgesine AP'lerinin yayılma sürelerindeki farka bağlıdır. Bir motor nöron akson terminallerine ayrılır ve iki kas lifinin NMK'larında sona erer (Şekil 2.11). Ayrılma noktasına yakın olarak, iki akson terminalinin sinir AP'leri eşzamanlıdır. Ancak, iki akson terminalindeki yayılma hızları veya iki akson terminalinin uzunluğu farklı olabilir; iki NMK'nın sinaptik gecikmesi de farklı olabilir; iki kas lifi üzerindeki NMK'lar ile elektrotun tespit bölgesi arasındaki mesafeler eşit olmayabilir; iki kas lifinin iletim hızı da farklı olabilir. Tüm bu faktörlerin kombinasyonu İPA ile sonuçlanır. İPA'ların motor ünite üzerindeki ardışık değişkenliği de nöromüsküler titremeye neden olur.

Normalde İPA'lar bir motor ünite uyarılmasından diğerine çok az değişir. NMK iletimini bozan myastenia gravis gibi nöromusküler bozukluklarda titreme artar. NMK iletiminin ciddi şekilde bozulması durumunda, bireysel KLAP'lar bazen eksik olabilir. Bu durum bloklama olarak ifade edilir (Şekil 2.11 C). Özellikle, jitter arttıkça, bir veya daha fazla potansiyelin bloke olması meydana gelir ve NMK iletiminin başarısız olduğunu gösterir (Selvan, 2011). Anormal nöromusküler jitter için, Ekstedt (Ekstedt, 1964) NMK'ların sinaptik gecikmesindeki değişkenliğin en önemli faktör olduğunu düşünmektedir. Örneğin, NMK iletimini etkileyen D-tübokürarin ile jitter artışı elde edilebilir. Ancak akson terminallerindeki veya kas liflerindeki (kas iskemisi ve distrofi gibi) hastalık ve patolojik değişiklikler de jitter artışına neden olabilir (Stålberg ve Ekstedt, 1973).

2.6.3 Nöromusküler Jiggle ve Ölçümü

KLAP dalgaları hizalanıp üst üste konulduğunda oluşan şekil farklılıkları nöromusküler hastalıklar hakkında bilgi sağlamaktadır (Verma ve Lin, 2016; Selvan, 2011). Bu şekil farklılıkları ilk olarak, tek lif iğne elektrodu kullanılarak bir veya birden fazla kas lifinin aktivitesinden kaydedilen KLAP dalga formlarında tespit edilerek jitter olarak isimlendirilmiştir (Ekstedt, 1964). KLAP trasesindeki potansiyeller ateşleme (uyarılma) frekansına göre kesilerek ve üst üste konularak hizalanmış, her bir KLAP tepe noktaları arasındaki zaman farkları ölçülerek jitter değeri hesaplanmıştır. Bazı durumlarda NMK fonksiyon bozukluklarının çok fazla olmasından dolayı, KLAP trasesindeki bazı KLAP dalga formlarının bir kısmının bloklanarak ortaya çıkmadığı görülmüştür. Bu durum jitter hesaplamasını zorlaştırmaktadır (Spaans ve ark., 2002; Lateva ve ark., 2003; Verma ve ark., 2016). Dahası, jitter hesaplaması için kullanılan KLAP dalga formlarının kaydedilmesi için kullanılan tek lif iğne elektrotlarının pahalı ve kullanımın zor olması sebebiyle KLAP'ın toplanmasıyla oluşan ve konsantrik iğne elektrotlarıyla kaydedilen MÜP'leri kullanılmaya başlanmıştır.

KLAP'larda oluşan jitter ve bloklama ile oluşan dalga değişikliklerinin toplanarak MÜP'lerde şekil değişikliğine sebep olduğu ifade edilmiştir (Stalberg ve ark., 1996). Ardışık kaydedilen MÜP'leri arasındaki şekil değişiklikleri sallantı veya jiggle olarak adlandırılmıştır. Daha sonra, MÜP'lerde ortaya çıkan sallantıların (jiggle) NMK fonksiyon bozukluklarını, reinervasyonu ve denervasyonu ifade ettiği ortaya

koyulmuştur. Jiggle derecesini daha iyi anlamak ve sayısallaştırmak için matematiksel bir algoritma oluşturularak iki parametre önerilmiştir: ardışık genlik farklarının normalize edilmiş değeri (Consecutive Amplitude Difference, CAD) ve ardışık MÜP'lerin çapraz korelasyon katsayısı (Cross Correlation Coefficient, CCC) (Stalberg ve Sonoo, 1994). CAD ve CCC değerlerinin matematiksel ifadesi aşağıdaki gibi ifade edilmektedir.

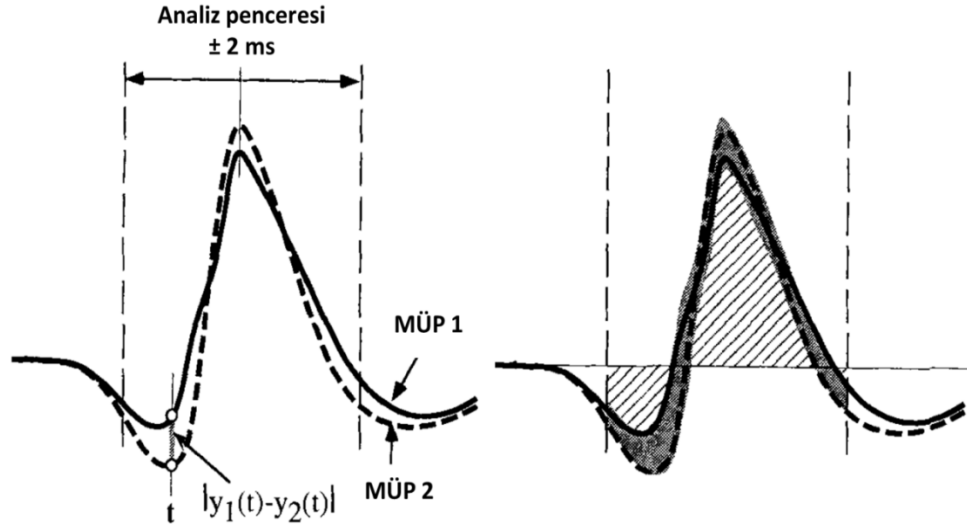
$$CAD = \frac{\sum_{t=1}^n \{medyan[|y_1(t)-y_2(t)|, |y_2(t)-y_3(t)|, \dots, |y_{m-1}(t)-y_m(t)|] - C\}}{\sum_{t=1}^n |y(t)|} \quad (4)$$

$$CCC = medyan \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n [y_1(t) - \bar{y}_1][y_2(t) - \bar{y}_2]}{\sqrt{\sum_{t=1}^n [y_1(t) - \bar{y}_1]^2} \sqrt{\sum_{t=1}^n [y_2(t) - \bar{y}_2]^2}}, \frac{\sum_{t=1}^n [y_2(t) - \bar{y}_2][y_3(t) - \bar{y}_3]}{\sqrt{\sum_{t=1}^n [y_2(t) - \bar{y}_2]^2} \sqrt{\sum_{t=1}^n [y_3(t) - \bar{y}_3]^2}}, \dots, \frac{\sum_{t=1}^n [y_{m-1}(t) - \bar{y}_{m-1}][y_m(t) - \bar{y}_m]}{\sqrt{\sum_{t=1}^n [y_{m-1}(t) - \bar{y}_{m-1}]^2} \sqrt{\sum_{t=1}^n [y_m(t) - \bar{y}_m]^2}} \right\}$$

$$\bar{y}_k(t) = ortalama(y_k(t)) \quad (5)$$

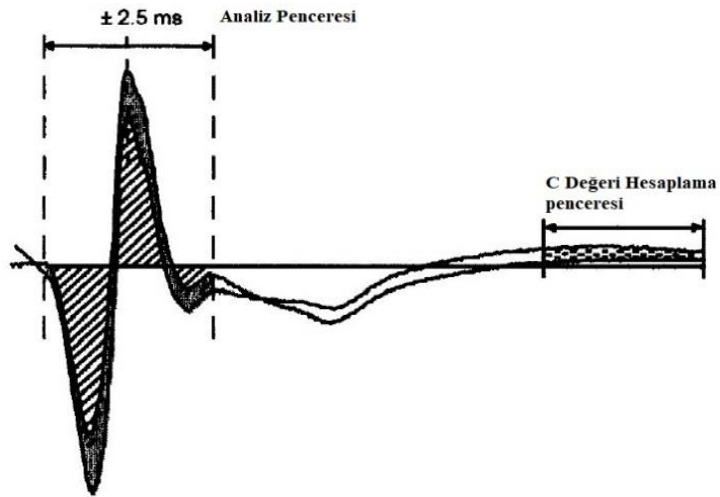
$y_k(t)$ = k'inci dalganın t anındaki genliği, m = dalga sayısı, n = örnekleme sayısı ve C = gürültü parametresi.

Denklem 4'te görüldüğü üzere, CAD değerinin etkili bir şekilde hesaplanabilmesi için gürültü parametresi (C) kullanılmalıdır. Beyaz gürültü, kayıt cihazı gürültüsü veya kapasitif akım gürültüsü gibi etkenlerden kurtulmak için C değeri hesaplanır (Şekil 2.13) ve daha doğru bir jiggle parametresi (CAD) hesaplanır. CAD değeri asıl jiggle parametresi ve CCC değeri ise jiggle doğrulama parametresi olarak kullanılabilir. Çünkü CCC değeri ardışık dalgalar arasındaki genlik korelasyonu verirken, CAD değeri ardışık dalgalar arasındaki genlik farklarını nicel olarak ifade etmektedir (Şekil 2.12). Ayrıca CAD değeri gürültü etkisinden arındırılmış bir değer verirken, CCC değeri hesaplama algoritması herhangi bir gürültü düzeltme parametresi içermemektedir (Denklem 5). CCC değeri ardışık dalgalar arası korelasyonu hesapladığı için değeri 0 ile 1 arasında değişmektedir. Eğer dalgalar arasında hiçbir fark veya jiggle yok ise 1, dalgalar arası fark veya jiggle arttıkça 1'den daha küçük değerde olmaktadır. CAD değeri için ise, ardışık MÜP'ler arasında fark yok ise CAD=0, fark arttıkça CAD>0 olmaktadır (Stalberg ve Sonoo, 1994).



Şekil 2.12. Ardışık genlik farkı hesaplanmasının şematik gösterimi. Genlik farklarının toplamı ardışık dalgaların analiz penceresi içinde kalan kısımlarının alan farkını ifade etmektedir (sağda) (Stalberg ve Sonoo, 1994).

Jiggle parametreleri hesaplanırken ardışık MÜP dalgalarının tepe noktasının 2,5 ms sağ ve solu yani 5 ms'lik bir hesaplama penceresi kullanılmaktadır. C parametresi için ise MÜP dalgalarının potansiyel olmayan yani dalganın sonundan 5 ms'lik bir kısım kullanılmaktadır (Şekil 2.13).



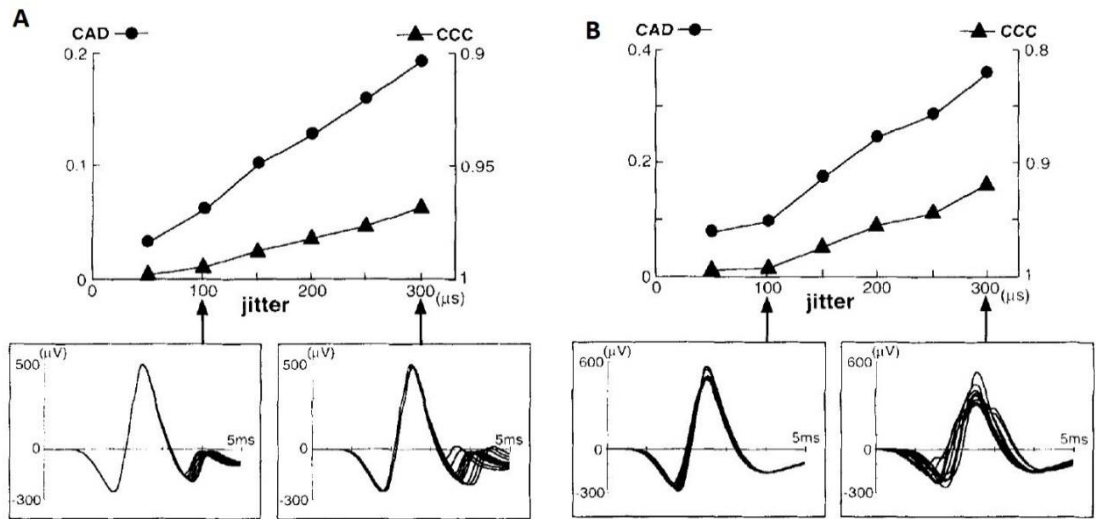
Şekil 2.13. MÜP analiz penceresi seçimi ve gürültü parametresi (C) hesaplama penceresi (Stalberg ve Sonoo, 1994).

2.6.4 Jiggle'ı Etkileyen Faktörler

Bir motor nöron ard arda uyarıldığında NMK ile bağlı olduğu kas liflerinde (motor ünite) ardışık KLAP dalgaları oluşturur. Konsantrik iğne elektrotun aktif

bölgesinde olan KLAP dalgaları süperpozisyon prensibine göre toplanarak MÜP dalgalarını oluşturur. Ardışık KLAP'lar arası jitter değeri arttıkça jiggle değeri de doğru orantılı bir şekilde artmaktadır (Stalberg ve Sonoo, 1994). MÜP'lerde görülen şekil değişikliklerinin dalga sonunda (Şekil 2.14.A) veya dalga gövdesinde (Şekil 2.14.B) olması da jitter artışına bağlı olarak jiggle değerlerinin farklı oranlarda artmasına sebep olmaktadır (Stalberg ve Sonoo, 1994). Ayrıca, KLAP dalgalarının zamansal dağılımı da jiggle değerini artırmaktadır. NMK'da oluşan patolojiler de jitter değerini değiştireceği için jiggle değeri de değişecektir.

Konsantrik iğne elektrotlar ile kaydedilen MÜP dalgalarını oluşturan kas lifi sayısı da jiggle değerini önemli ölçüde değiştirmektedir (Stalberg ve Sonoo, 1994). Çünkü artan fiber sayısı ile KLAP'ların zamansal dağılımı da doğru orantılı bir şekilde artmaktadır. Komşu motor nöronların işlevini yitirmesiyle oluşacak reinervasyon da birim hacimdeki uyarılan kas lifi sayısını artıracak için jiggle değerinin artması beklenmektedir. Ayrıca, reinervasyon süresince NMK oluşurken tam bağlanma olmadığında KLAP oluşumu gecikecek veya hiç oluşmayacaktır. Böyle bir durumda, yüksek jitter değeri veya bloklanma durumu ortaya çıkacak ve jiggle değeri artacaktır.



Şekil 2.14. KLAP'daki jitter değerinin artmasına bağlı olarak ardışık MÜP'lerdeki şekil değişiklikleri ve jiggle parametrelerinin değişimi. **A.** Dalga sonunda şekil değişikliklerine sahip MÜP'ler ve jiggle parametreleri olan CAD ve CCC nin değişimi. **B.** Dalga gövdesinde şekil değişikliklerinin olduğu MÜP'ler ve CAD ve CCC nin değişimi (Stalberg ve Sonoo, 1994).

Gerçek MÜP dalgaları kullanılarak hesaplanan jiggle parametrelerine bakıldığında, ardışık MÜP dalgalarını hizalama biçimi de jiggle değerini önemli ölçüde değiştirmektedir. Ayrıca, MÜPD kaydı sırasında ortaya çıkan gürültü, kapasitif akımlar ve ikincil motor ünite kaynaklı potansiyeller de jiggle parametrelerini önemli ölçüde etkilemektedir (Campos ve ark., 2000).

2.6.5 ALS Hastalığı ve Jiggle

ALS, esas olarak istemli kas hareketini kontrol etmekten sorumlu sinir hücrelerini etkileyen nadir nörolojik hastalıklardan biridir. ALS'de hem üst motor nöronlar hem de alt motor nöronlar dejenere olur veya ölür ve kaslara mesaj göndermeyi durdurur. İşlevini yerine getiremeyen kaslar yavaş yavaş zayıflar, seğirmeye başlar (fasikülasyon olarak adlandırılır) ve sonunda atrofiye uğrar. Sonunda beyin, istemli hareketleri başlatma ve kontrol etme yeteneğini kaybeder. ALS'nin erken belirtileri genellikle kas zayıflığı veya sertliği içerir. Kademeli olarak istemli kontrol altındaki tüm kaslar etkilenir ve bireyler güçlerini, konuşma, yemek yeme, hareket etme ve hatta nefes alma yeteneklerini kaybeder (Rowin, 2009).

Hastalık, merkez sinir sisteminde, omurilik ve beyin sapında motor nöron kaybına bağlı olarak ortaya çıkar. Üst motor nöron tutulumu (ekstremitelerde katılık, hiper-refleksi) ve alt motor nöron tutulumu sonucu (kol ve bacaklarda asimetrik güçsüzlük, kaslarda erime, kramplar, kaslarda seğirme, yorulma, konuşma ve yutma güçlüğü) oluşan bulguların çeşitli birleşimleri klinik tabloyu belirlemektedir (Joyce ve Carter, 2013).

ALS tanısı iyi alınmış hasta öyküsü ve fiziki muayene bulgularına dayanılarak konulur. Bunun yanı sıra bazı kan testleri, beyin ve omuriliğin manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları, gerektiğinde beyin omurilik sıvı incelemesi, genetik çalışmalar, kas biyopsisi de yapılabilir. Ayrıca, sinir ve kasların fonksiyonlarının değerlendirildiği EMG çalışmaları da tanı konulmasında önemli bulgular sağlar (Joyce ve Carter, 2013).

EI Escorial kriterlerine göre ALS ile oluşan kısmi kronik denervasyonun ölçülmesi için tek lif elektrodu ile EMG ölçülmesi nicel bir yöntem olarak önerilmiştir (Brooks ve ark., 2000). İlerleyen denervasyon ve reinnervasyon, olgunlaşmamış sinir terminalleri ve uç plaklardaki bozuk iletim nedeniyle ALS hastalarından kaydedilen

KLAP dalgalarında artmış jitter süresi ve fiber yoğunluğu ortaya çıkmıştır. Bu durum ALS'nin ilerlemesine bağlı nöromusküler bağlantı bozukluğunu ve yeniden inervasyon durumunu yansıtmaktadır (Cui ve ark., 2004; Balice-Gordon ve ark., 2000; Liu ve ark., 2013).

ALS'de gözlenen denervasyon, reinervasyon ve K LAP' daki artmış jitter süresi ardışık MÜP dalgaları arasında jiggle olarak ifade edilen şekil değişikliklerine yol açmaktadır. Jiggle nicel olarak ifade edildiğinde ALS tanısında ek bir parametre olma potansiyeli olduğu ortaya çıkarılmıştır. (Campos ve ark., 2000; E. V. Stalberg ve Sonoo, 1994).



GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Verilerin Toplanması

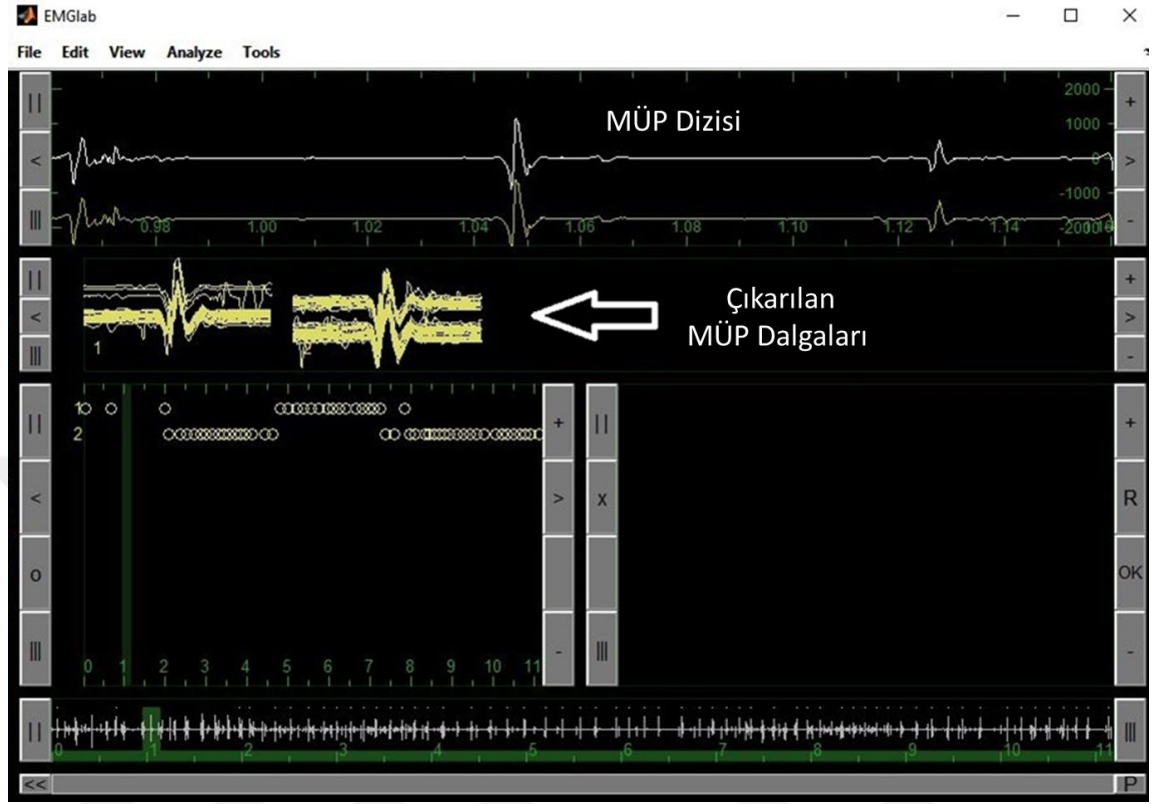
Bu tezde kullanılan EMG verileri Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında kaydedilmiştir. Akdeniz Üniversitesi Etik kurul onayı alındıktan sonra, 2009-2019 yılları arasında, sağlıklı bireylerden ve ALS teşhisi konmuş hastalardan konsantrik iğne elektrotlar ile kaydedilmiş MÜPD kayıtları hastane arşivinden alınmıştır. Klinik çalışmalar sonucunda ALS teşhisi konmuş 41 hastadan (ortalama yaş 63, 55-71) alınmış MÜPD kayıtları ile herhangi bir nöromusküler patoloji bulgusuna rastlanılmayan 43 (ortalama yaş 51, 39-70) sağlıklı bireylerden alınmış MÜPD kayıtları kullanılarak ALS ve Kontrol grubu oluşturulmuştur. Her iki grup için sadece tibialis anterior ve ilk dorsal interosseöz kaslarından alınan kayıtlar kullanılmıştır. EMG sinyalleri, tek kullanımlık konsantrik iğne elektrotları (çap = 0,60 mm, uzunluk = 75 mm, kayıt alanı = 0,068 mm²; Digitimer) olan bir elektromiyograf (Synergy Healthcare Solutions, Maryville, ABD) kullanılarak hafif gönüllü kasılmalar ile kaydedilmiştir. Kullanılan bant geçiren filtre aralığı 20-5000 Hz ve örnekleme frekansı 44.1 kHz olarak ayarlanmış ve ses (audio) dosyası olarak kaydedilmiştir.

3.2 Verilerin Analiz İçin Hazırlanması

Hastane arşivinden alınan ses dosyası olarak kaydedilmiş konsantrik EMG kayıtları MATLAB veri dosyasına (.mat) çevrildi. Örneklenmiş EMG sinyalleri EMGLAB programı kullanılarak MÜP şablonu tahminleri yapıldı ve ardışık MÜP'ler ayrıştırılarak matris formatına dönüştürüldü (Şekil 3.1). MATLAB tabanlı EMG sinyal analiz programı (EMGLAB) Ulusal Nörolojik Bozukluklar ve İnme Enstitüsü'nde MÜPD'leri otomatik ayırma ve nicel olarak ifade etmek için geliştirilmiştir. EMGLAB sistemi, MÜP tespiti, MÜP kümelenmesi ve denetimli sınıflandırma ve MÜP şablonlarının tahmini ile MÜP parametrelerinin ölçümü ve analizinden oluşmaktadır.

MÜPD'lerden çıkarılan MÜP ler tek tek taranarak artefaktlı ve çok fazla gürültülü olanlar elendi. Toplamda analize uygun 411 tane ardışık MÜP dalgası elde edildi.

Kontrol grubunda 221 ve ALS grubunda 190 adet ardışık MÜP dalgası analize hazır hale getirildi.



Şekil 3.1. Motor ünite potansiyeli dizisinden MÜP dalgalarının çıkartılması.

3.3 Jiggle Hesaplanması

3.3.1 Mevcut Jiggle Hesaplama Metodu

Ardışık MÜP dalgalarında görünen şekil değişikliklerinin nicel olarak ifade edilebileceği ve klinik EMG çalışmalarında nöromusküler hastalıkların teşhisi için ek bir parametre olacağı ilk olarak 1994 yılında ileri sürüldü (Stalberg ve Sonoo, 1994). Bu şekil değişiklikleri 'jiggle' olarak adlandırıldı ve nicel olarak ifade etmek için 2 parametre tanımlandı. Denklem 4 ile hesaplanan CAD ardışık dalgalar arasındaki genlik farkını ve Denklem 5 ile hesaplanan CCC ise ardışık dalgalar arasındaki korelasyonu ifade etmektedir. Bu jiggle parametrelerini hesaplamak için ardışık MÜP dalgaları tepe noktasına göre hizalandıktan sonra tepe noktasının 2,5 ms sağ ve solu arasındaki MÜP dalgalarının 5 ms'lik kısmı kullanılmaktadır (Şekil 2.12). Gürültü (C) parametresi için ise MÜP dalgalarının potansiyel olmayan yani dalganın sonundan 5ms'lik bir kısım kullanılmaktadır (Şekil 2.13). Campos ve arkadaşları

tarafından gerçek EMG sinyalleri kullanılarak bu yöntem için gerekli iki modifikasyon yapılmıştır çünkü bazı MÜP dalgaları için hesaplanan CAD değerleri ya çok küçük ya da negatif olmaktaydı. İlk modifikasyon olarak ardışık MÜP dalga formlarını hizalarken maksimum negatif tepe genliği yerine maksimum korelasyon yöntemi kullanıldı (Campos ve ark., 2000). İkinci değişiklik ise gürültü düzeltme faktörünün (C) hesaplanması üzerine, ikincil motor ünitelerin neden olduğu artefaktların üstesinden gelmek için yapıldı. C'nin hesaplanması için, MÜP dalgalarının her birisinin ikincil motor ünite kaynaklı artefakt olmayan 5 ms'lik kısımları kullanıldı. Daha sonra, tüm ardışık potansiyellerin seçilen segmentleri üst üste bindirildi ve C değerini elde etmek için medyan ardışık genlik farklılıklarının ortalaması olarak hesaplandı (Denklem 9).

$$K = \text{medyan}(|y_1 - y_2|, |y_2 - y_3|, \dots, |y_{n-1} - y_n|)$$

$$C = \frac{\sum_{i=1}^N K_i}{N} \quad (9)$$

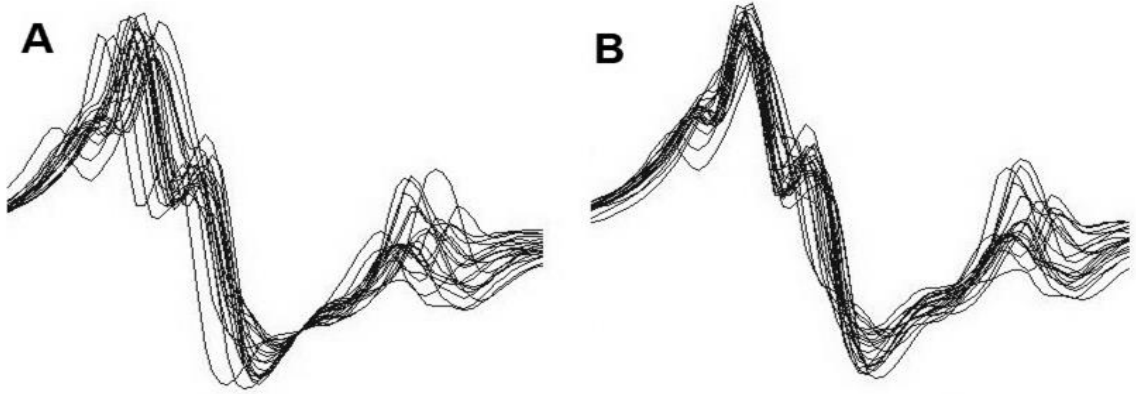
n: hesaplamada kullanılan potansiyel sayısı, N: 5ms'lik pencere içerisindeki örneklenmiş nokta sayısı.

Yapılan bu modifikasyonlar ile jiggle hesaplama metodu ilk önerilen metoda göre biraz daha kararlı çalışmaktadır. Bu tezde, Orijinal Metot adı altında kullanılan metot Campos ve arkadaşlarının modifikasyonları eklenmiş olarak kullanılacaktır.

3.3.2 Yeni (Modifikasyonlu) Jiggle Hesaplama Metodu

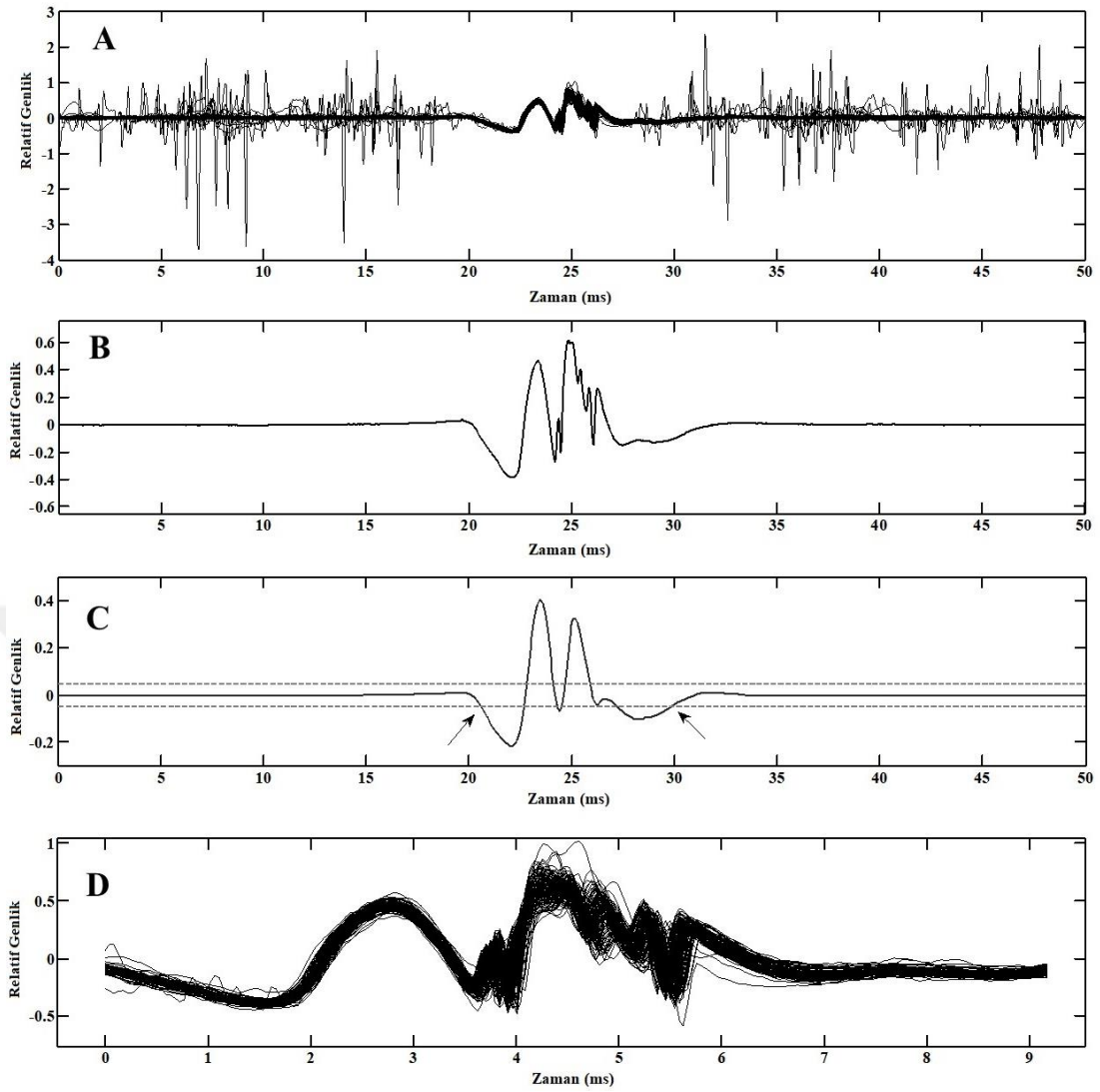
Sağlıklı bireylerden alınan MÜP dalgalarının dalga süresi 5 ms'den kısa, ALS hastalarından alınan MÜP dalgalarının dalga süreleri de 5 ms'den uzun olabilmektedir. Bu gibi durumlarda jiggle hesaplaması için kullanılacak analiz penceresinin esnek olması gerekmektedir. Çünkü dalga süresi 5 ms'den büyük veya küçük olan bir MÜP için 5 ms'lik bir analiz penceresi doğru jiggle değeri vermez. Bu yüzden jiggle hesaplaması için MÜP dalga süresini otomatik olarak saptayabilmek için bir dizi modifikasyon yapıldı. İlk olarak ardışık MÜP dalgaları çapraz korelasyon fonksiyonu kullanılarak birbirlerine en yakın şekilde hizalandı (Şekil 3.3). Maksimum genlik hizalaması negatif veya pozitif dalga tepelerinde oluşan potansiyel değişikliklerinden etkilenmektedir (Şekil 3.2.A). Çapraz korelasyon hizalaması dalgaları birbiri üzerinde kaydırarak maksimum korelasyona göre

hizalama yaptığı için genlik değişimlerinden etkilenmeden daha sağlıklı hizalama yapabilmektedir (Şekil 3.2.B).



Şekil 3.2. Ardışık MÜP dalgalarının hizalanması. A. Maksimum genliğe göre hizalanmış MÜP dalgaları. B. Çapraz korelasyona göre hizalanmış MÜP dalgaları.

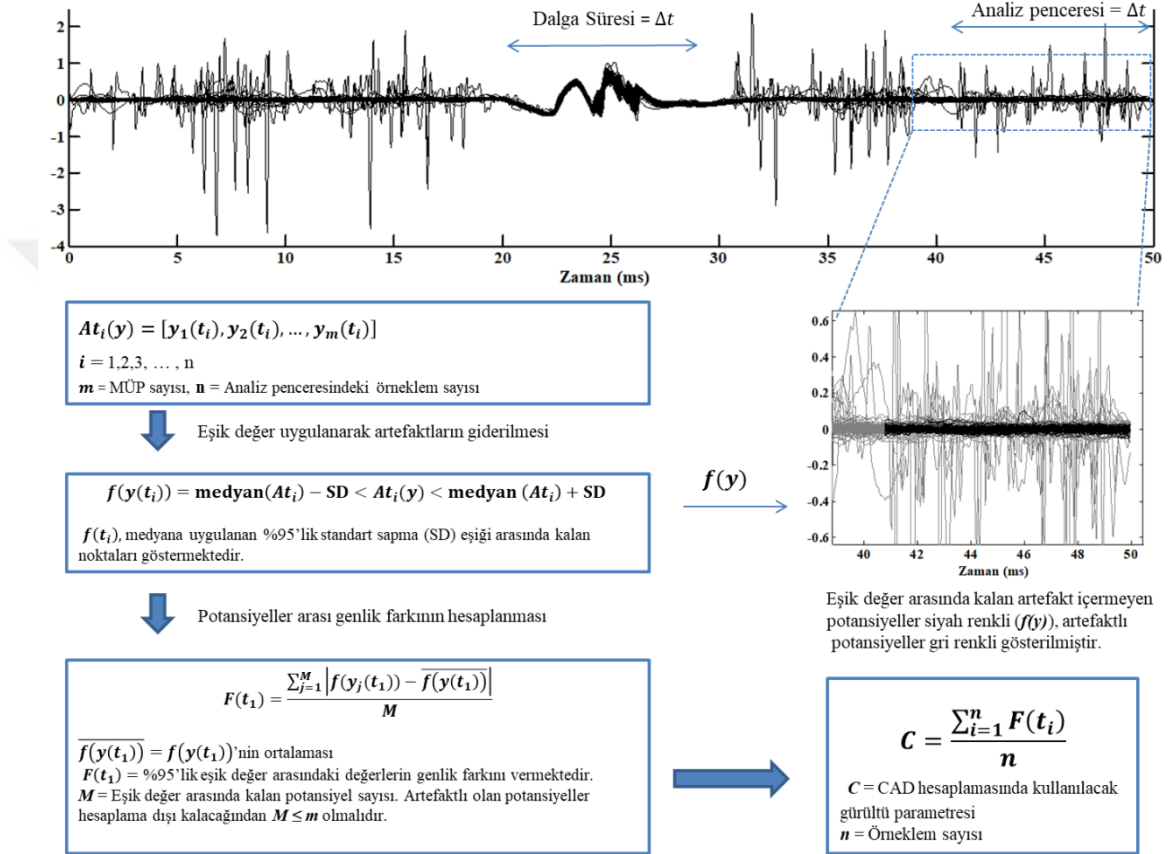
Hizalanmış MÜP dalgalarının en fazla yoğunlaştığı bölgeden bir ortalama alabilmek için dalgaların medyanı şablon olarak alındı (Şekil 3.3.A). Daha sonra, şablon MÜP dalgasına 20 Hz yüksek geçiren ve 1000 Hz alçak geçiren dijital filtre uygulanarak temel çizgi sapmaları ve gürültüler temizlendi (Şekil 3.3.B). Temizlenmiş şablon MÜP dalgasına eşik değeri atanarak MÜP dalgasının başlangıç ve bitiş noktaları belirlendi (Şekil 3.3.C). Başlangıç ve bitiş noktalarına göre ardışık MÜP dalgaları için analiz penceresi belirlendi ve jiggle analizi için hazır hale getirildi (Şekil 3.3.D). Analiz penceresinin başlangıç ve bitiş noktalarını belirleyen eşik değerini elde etmek için ALS ve Kontrol grubundan elde edilen MÜP dalgaları kullanıldı. Eşik değeri %2,5 ile %15 arasında değiştirilerek duyarlılık ve özgüllük testleri yapıldı. Test sonuçlarına göre en uygun eşik değeri bulgular kısmında verilmiştir.



Şekil 3.3. Bir MÜP dizisi için otomatik analiz penceresi seçimi. **A.** Ardışık MÜP dalgaları. **B.** Ardışık MÜP dalgalarının medyanı. **C.** Filtrelenmiş medyan ve eşik değer uygulanması (Noktalı çizgi eşik değerini, ok işaretleri ise dalga başı ve sonunu ifade ediyor.). **D.** Analiz penceresi içinde kalan MÜP dalga kısmı.

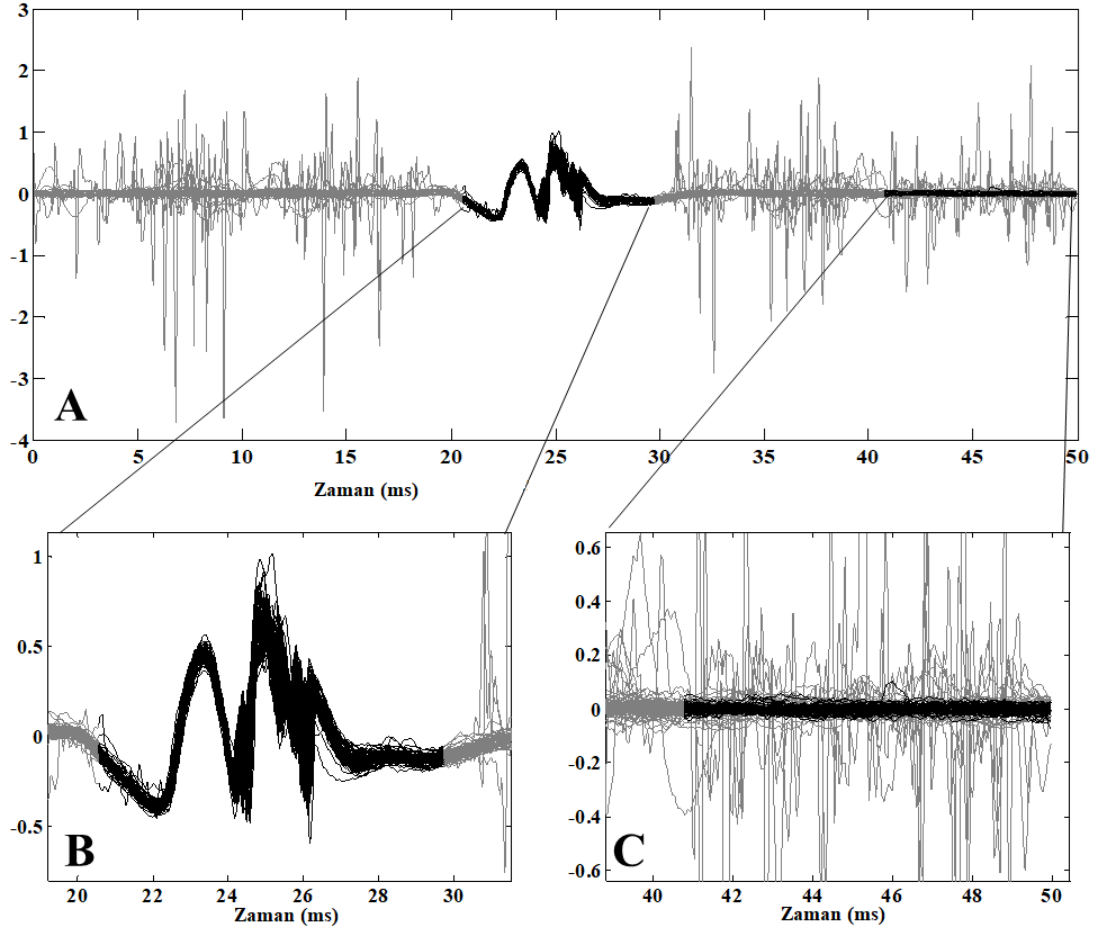
MÜPD’lerde gözlenen sistem gürültüsü, kapasitif akımlar ve ikincil motor ünitelerden kaynaklanan potansiyeller jiggle hesaplamasını olumsuz etkilediği için gürültü parametresi olan C değeri hesaplamasında modifikasyon yapıldı. Otomatik olarak seçilen analiz penceresinin dalga süresi her bir ardışık MÜP dalga seti için farklı olacağından, kullanılacak C hesaplama penceresi süresi MÜP dalga süresi ile aynı seçildi. Seçilen pencere dalga sonundan başlayarak MÜP dalga süresi kadar dalgaya kadar olan kısımdan (MÜP dalgası içermeyen kısımdan) seçildi (Şekil 3.4). Pencere içinde kalan potansiyellerin her bir örnekleme zaman içinde taranarak sadece standart sapma içinde kalan kısmı alınarak ardışık genlik farkları hesaplandı.

Hesaplanan ardışık genlik farklarının ortalaması alınarak C değeri hesaplandı. Şekil 3.4'te görüldüğü üzere MÜP dalgasının son kısmından MÜP ana dalgasının süresi kadar kısım alınarak potansiyellerinin medyanı hesaplandı. Daha sonra medyanın %95'lik standart sapması içerisinde kalan potansiyeller alındı ve bu potansiyellerin ortalaması alındı. Artefakt içermeyen dalgaların ortalamaya olan genlik farklarının ortalaması alınarak gürültü gücünü ifade eden C parametresi hesaplandı.



Şekil 3.4. Gürültü parametresi olan C için analiz penceresi oluşturma ve hesaplama basamakları.

Modifiye edilmiş bu metotla jiggle ve gürültü parametresi hesaplamasında kullanılacak MÜP dalgası kısmı Şekil 3.5'de verilmiştir. Jiggle hesaplamasında kullanılan dalga süresi ile gürültü parametresi hesaplamasında kullanılacak dalga süresi eşittir (Şekil 3.5.B-C). Bu örnekte jiggle hesaplamasında kullanılacak dalgayı otomatik olarak belirlemek için %5 eşik değeri kullanılmıştır. Gürültü parametresinin hesaplanması için %95'lik standart sapma içerisinde kalan potansiyeller alınarak artefaktlar analiz dışı bırakılmıştır (Şekil 3.6.C).



Şekil 3.5. Patolojik bir MÜP ve jiggle hesaplamasında kullanılacak kısımlarının modifiye metot ile temini. **A.** İkincil motor ünite kaynaklı artefaktlara sahip örnek bir MÜP. **B.** Jiggle hesaplamasında kullanılacak dalga kısmı. **C.** Gürültü parametresi hesaplamasında kullanılacak dalga kısmı (Koyu çizilen potansiyeller).

3.4 MÜP Simülasyonu

Ardışık MÜP’lerde gözlenen şekil değişikliklerini daha iyi anlamak, nicel olarak ifade etmek ve yorumlamak için MÜP simülasyonu gereklidir. Çünkü deneysel olarak motor ünite özelliklerini canlı üzerinde değiştirmek imkânsızdır. Bu yüzden daha önce yapılan çalışmalarla elde edilen motor ünite parametreleri temel alınarak bir MÜP simülasyonu oluşturuldu (Nandedkar ve Stalberg, 1983; Nandedkar ve ark., 1988; E. V. Stalberg ve Sonoo, 1994; Verma ve Lin, 2016).

Oluşturulacak MÜP dalgalarının her kas grubundaki motor ünitelere özel olması için kas lifi yoğunluğu, kas lifi uzunluğu, motor üniteye kas lifi sayısı ve NMK konumları değişken olarak ayarlandı. Ayrıca bir motor üniteye sağlıklı ve patolojik veya reinervasyona uğramış fiber sayıları da değişken olarak ayarlandı. NMK gecikmesi olarak atanan jitter değeri de normal kas lifleri için 20 μ s, patolojik kas

lifleri için 20-300 μs olarak ayarlandı. Konsantrik iğne elektrot oluşturulan motor ünitenin NMK ile kas lifi sonu (tendon bağlantısı) arasındaki mesafenin orta noktasına yerleştirildi.

Bu çalışmada KLAP oluşturmak için hacim iletkeni modeli kullanıldı (Nandedkar ve Stalberg, 1983). Kas lifi hacim iletkeni modeli genel olarak silindirik bir kas lifinin transmembran akımı ile elektrot transfer fonksiyonunun konvolüsyonu olarak ifade edilir. Kas lifinin düz ve silindirik olduğu varsayılır. Hücre dışı ortamın silindirik anizotropi ile sonsuz olduğu varsayılır. Silindirik koordinat sisteminin orijini, uç plakadaki lifin enine kesitinde ve lifin merkezindedir (Şekil 3.6.A). Aksiyon potansiyeli son plakta oluşarak kas lifi boyunca her iki yöne de depolarizasyon dalgası olarak ilerler ve tendonda son bulur. Kas lifinin depolarize olan bölgesi, zar boyunca akan akımlara sahiptir ve bu transmembran akımın yoğunluğu, hücre içi potansiyelin ikinci türevi ile orantılıdır (Rosenfalck, 1969). Dolayısıyla, transmembran akımın son plaktan çıktığı ve tendonlara doğru yayıldığı da düşünülebilir. Uç plakadaki ($z = 0$) akımı $i_0(t)$ olarak gösterirsek (Şekil 3.6.B), silindirik bir koordinat sisteminin başlangıcında bulunan bir nokta akım kaynağı tarafından üretilen potansiyel aşağıda matematiksel denklem ile ifade edilir.

$$Q(r, Z) = \frac{1}{4\pi\sigma_r} \left(\frac{i}{\sqrt{\frac{\sigma_z}{\sigma_r} r^2 + z^2}} \right) \quad (6)$$

i = Akım kaynağının şiddeti, r = radyal uzaklık, σ_r = hücre dışı iletkenlik ($0,063 \text{ Sm}^{-1}$) ve σ_z =hücre içi iletkenlik ($0,33 \text{ Sm}^{-1}$) olarak ifade edilir.

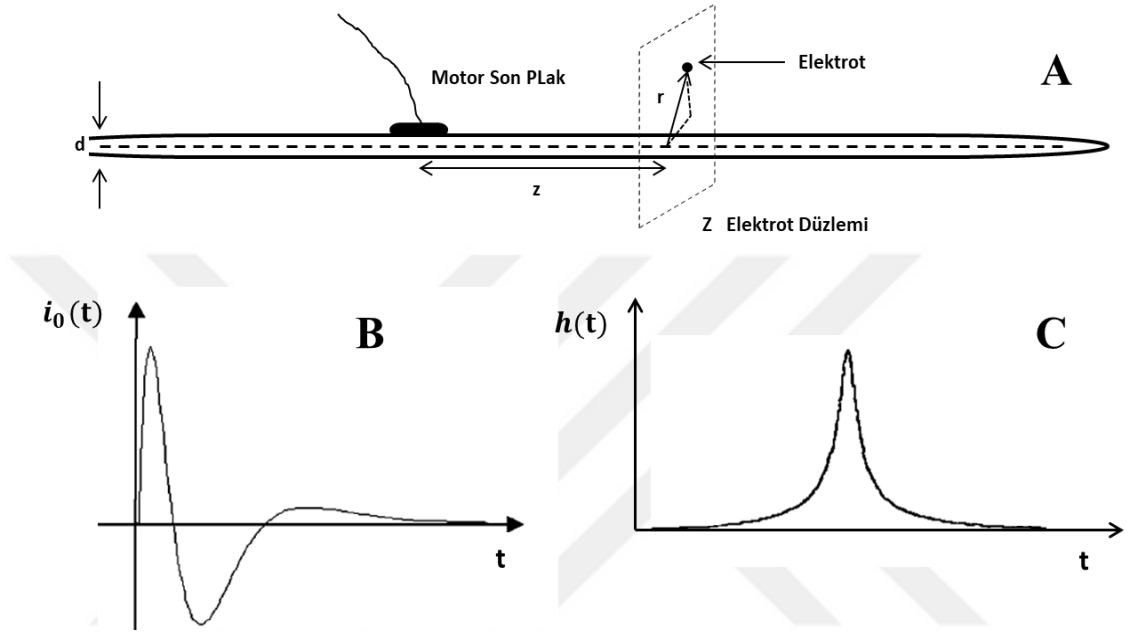
Eğer birim akım kaynağının uç plakada sıfır zamanda ortaya çıktığını ve sabit bir hızla tendonlara doğru ilerlediğini varsayarsak, bu kaynak tarafından elektrotta üretilen potansiyel $h(t)$ olur (Şekil 3.6.C). $i_0(t)$ 'yi (Şekil 3.6.B) farklı genlikteki n kaynaklara bölersek, ilk kaynak $t=0$ ve sonraki her kaynak Δt aralığında ortaya çıkar. Bu kaynakların genlikleri de $a_1, a_2, \dots, a_n$ olsun. $t=0$ ' da ortaya çıkan ilk kaynak akımın ilerleyerek tendonlara ulaşır ve elektrotta $a_1.h(t)$ potansiyeli oluşturur. İkinci kaynak akımın elektrotta oluşturduğu potansiyel ise $a_2.h(t - \Delta t)$ olacaktır. Öyleyse, elektrotta oluşan toplam potansiyel aşağıdaki formülle ifade edilir.

$$p(t) = a_1.h(t) + a_2.h(t - \Delta t) + \dots + a_n.h(t - (n - 1)\Delta t) \quad (7)$$

Denklem 7’de Δt sıfıra giderken n sonsuza gider, $h(t)$ ve $i_0(t)$ konvolüsyon olarak aşağıdaki gibi ifade edilir. * işareti konvolüsyonu ifade etmektedir.

$$p(t) = i_0(t) * h(t) \quad (8)$$

Böylece KLAP, girdisi transmembran akımı ve uyarı yanıtı ($h(t)$) olan lineer bir sistemin çıktısı olarak ifade edilir.



Şekil 3.6. Elektrotta KLAP oluşumu. A. Kas lifi ve elektrot düzleminin şematik gösterimi. B. Transmembran akımı. C. Elektrot transfer fonksiyonu (Nandedkar ve Stalberg, 1983).

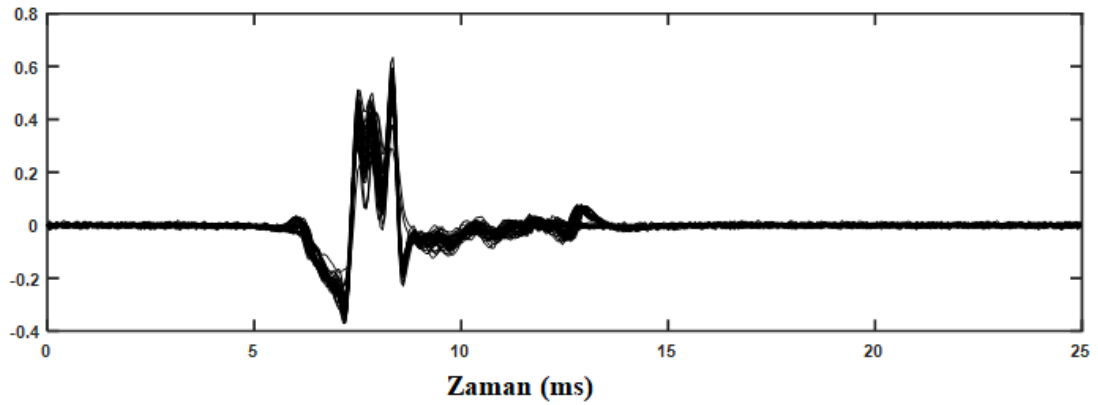
Kas liflerinin yarıçapı, AP iletim hızı ve kas liflerinin elektrota olan uzaklığı elektrotta oluşacak KLAP dalgalarının genliğini ve süresini doğrudan etkilemektedir (Nandedkar ve Stalberg, 1983). Özellikle, simülasyon sırasında rastgele konumlandırılan kas liflerinin her birinin elektrota olan uzaklığı farklıdır. Bu durumda elektrottan uzaklaştıkça KLAP genliği de azalmaktadır (Şekil 2.5).

Simülasyon ile ardışık MÜP’ler oluşturulurken ilk önce belirli bir kas grubunun özelliklerini içeren (fiber yoğunluğu, motor ünite sayısı, bir motor ünitenin içerdiği kas lifi sayısı, kas lifi uzunluğu vb.) bir kas demeti oluşturuldu. Bu kas demeti içindeki motor üniteler ve kas lifleri anatomik sınırlar içerisinde rastgele konumlandırıldı. Daha sonra, bu motor ünitelerdeki kas liflerinin jitter oluşturma veya bloklanma olasılıkları rastgele olacak şekilde ayarlandı. Konsantrik elektrot parametreleri (Nandedkar ve ark., 1988) ayarlandıktan sonra elektrot konumu NMK

ve tendon arasındaki bir noktaya yerleştirildi. Daha sonra kas demetini oluşturan motor ünitelerdeki nöronlar 6-8 Hz frekansında uyarılarak ardışık MÜP'ler oluşturuldu.

3.4.1 Jiggle Hesaplamasında Kullanılacak MÜP Dalgası Sayısı

Daha önce nöromusküler jiggle hesaplama çalışmalarında farklı sayılarda ardışık MÜP dalgası kullanılmıştır (Stalberg ve Sonoo, 1994; Campos ve ark., 2000; Allen ve ark., 2015). Ayrıca, doğru ve kararlı jiggle hesaplamak için kaç tane ardışık MÜP dalgası kullanılması gerektiği hakkında da literatürde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak, ardışık MÜP sayısı değiştikçe patolojik MÜP dalgalarındaki jiggle parametrelerinin değiştiği ön çalışmalar ile anlaşılmıştır. Bu yüzden, MÜP simülasyonu ile her biri 100 ardışık MÜP dalgası içeren 1000 adet yüksek jiggle değerine sahip (patolojik) MÜPD oluşturuldu (Şekil 3.7). Elde edilen bu ardışık patolojik MÜP dalgalarının dalga süreleri 5 ms ve üzeri olduğu için geliştirilen metot jiggle analizi için kullanıldı. 2 tane ardışık MÜP dalgasından başlayarak 100 ardışık MÜP dalgasına kadar jiggle hesaplaması yapıldı. Ayrıca standart hata ortalaması (SEM) hesaplanarak MÜP sayısı ile hatanın ne kadar değiştiği analiz edilmiştir.



Şekil 3.1. Simülasyon ile oluşturulmuş bir örnek patolojik ardışık MÜP dizisi.

3.5 Motor Ünite Durumu ve Jiggle Simülasyonu

Orijinal metoda uygulanan değişikliklerle oluşturulan yeni metot ve orijinal metot ile bir motor üniteye oluşabilecek patolojik değişiklikler simüle edilmiş jiggle değerleri hesaplanmıştır. Bu simülasyonlar ile laboratuvar koşullarında deney yaparak

değiştirilmesi çok zor veya mümkün olmayan motor ünite özelliklerinin jiggle üzerine olan etkisini ortaya çıkarmak amaçlanmıştır. Ayrıca değişen sistem gürültüsü ile orijinal ve modifiyeli metodun performansları değerlendirilecektir.

Tablo 3.1. Simülasyon modelinde kullanılan parametreler (Stalberg ve Karlsson, 2001).

Tip	Parametre	Aralık	Geçerli Değer
Motor Ünite	Kas Lifi Sayısı	0-1000	150
Motor Ünite	Alan Yarıçapı	Boyutu	2,5 mm
Motor Ünite	Minimum Uyarı Frekansı	0-10	5
Motor Ünite	Maksimum Uyarı Frekansı	10-100	40
Motor Ünite	Frekans Dağılımı	± 5	± 2
Motor Ünite	Kasılma	% 0-100	% 30
Kas Lifi	Yarıçap	20-90 μm	50 μm
Kas Lifi	Yarıçap Dağılımı	$\pm 30 \mu\text{m}$	$\pm 5 \mu\text{m}$
Kas Lifi	Son Plak Konumu (Merkezden)	-20 - 20	0 mm
Kas Lifi	Son Plak Konumu Dağılımı	$\pm 20 \text{ mm}$	2 mm
Kas Lifi	Latans	0-1000 μs	500 μs
Kas Lifi	Jitter	0-300 μs	20 μs

Normal kaslar için literatürde kullanılan standart kas parametreleri kullanılmıştır (Tablo 2). Patolojik kaslar için parametreler Tablo 1 de verilen aralık sınırlarındaki değerler kullanılmıştır.

Tablo 3.2. Simülasyonda kullanılan standart kas parametreleri (Stalberg ve Karlsson, 2001).

Kastaki Motor Ünite Sayısı	480
Motor Ünite'deki Kas Lifi Sayısı	150 ± 100
Kas Lifi Yoğunluğu (Kas Lifi/ mm^2)	5 ± 1
Kas Lifi Yarıçapı (μm)	50 ± 5
Son Plak Konumu (mm Lif Ortasından)	0 ± 2
Jitter (μs)	20 ± 10

3.5.1 Jitter'ın Jiggle Değerine Etkisi

Jitter değerinin jiggle değerine olan etkisini ortaya çıkarmak için 20-300 μs arasında jitter uygulanarak MÜP dalgaları simülasyon ile oluşturuldu. 20 μs jitter ile oluşturulan MÜP dalgaları sağlıklı kas gruplarını, 50-300 μs (50 μs 'lik adımlarla) jitter ile oluşturulan MÜP dalgaları ise patolojik kas gruplarını temsil etmektedir. Patolojik kas gruplarından alınan MÜP dalgalarını oluşturmak için simülasyonda

kullanılan liflerin %30' u reinervasyona uğramış kas lifleri olarak atandı. Sağlıklı kas grupları için reinervasyona uğramış kas lifleri kullanılmadı ancak kas liflerinin jitter değerleri 20 ± 10 μ s olarak ayarlandı. Her bir jitter değeri için 100 adet MÜP oluşturuldu.

3.5.2 Reinervasyon Yüzdesinin Jiggle Değerine Etkisi

Bir motor sinir ağır hasar gördüğünde veya işlevini kaybettiğinde bağlı olduğu kas liflerini inerve edemez. Bu durumda komşu motor sinir uyarılamayan kas liflerine yeni terminal uçlar uzatarak NMK oluşturmaya başlar. Reinervasyon diye adlandırılan bu durumda NMK bağlantısı tam oluşmadığı için kas lifinin uyarılması da normalden biraz daha fazla zaman almaktadır (Kapelner ve ark., 2016). Bir motor üniteindeki reinervasyona uğramış kas lifi sayısı da MÜP şeklini değiştirecektir. Reinervasyonun jiggle değerine olan etkisini ortaya çıkarmak için reinervasyonlu kas lifi yüzdesi %10 ile %50 arasında değiştirilerek patolojik MÜP dalgaları simülasyon ile oluşturuldu. Patolojik MÜP dalgaları oluşturulurken reinervasyonlu kas liflerinin jitter seviyeleri de 100, 200 ve 300 μ s olarak atandı. Her reinervasyon değeri için 100 adet MÜP oluşturuldu.

3.5.3 Bloklanmış Fiber Yüzdesinin Jiggle Değerine Etkisi

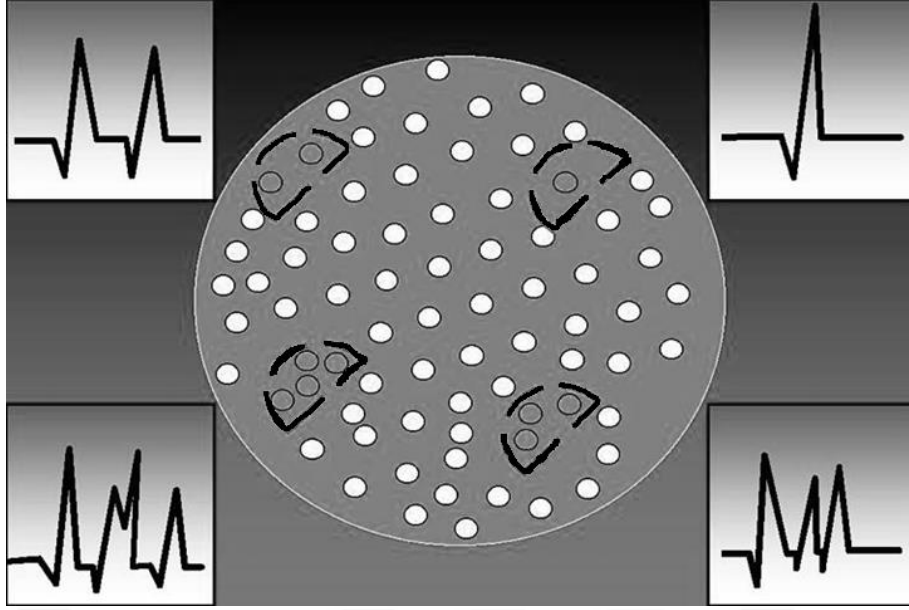
Reinervasyon oluşumu sürecinde, NMK oluşumu (motor nöron terminal ucu ile kas lifi birleşimi) zaman almaktadır. Bu zaman içerisinde NMK'da tam birleşme olmadığında ardışık gelen uyarıların bir kısmı kas lifinde aksiyon potansiyeli oluşturamaz (Selvan, 2011). Bu yüzden bir motor üniteindeki kas liflerinin bir kısmı KLAP oluştururken bir kısmı oluşturamaz ve bloklanma olarak adlandırılan bu durumda ardışık MÜP dalgalarında şekil değişikliği meydana gelir. Bloklanma yüzdesinin ardışık MÜP dalgalarında ne derece bir şekil değişikliği oluşturduğunu ortaya çıkarmak için simülasyon çalışması yapıldı. Bloklanma yüzdesinin jiggle değerine olan etkisini ortaya çıkarmak için reinervasyonlu kas liflerinin bloklanma yüzdesi %10 ile %50 arasında değiştirilerek patolojik MÜP dalgaları simülasyon ile oluşturuldu. Patolojik MÜP dalgaları oluşturulurken reinervasyonlu kas liflerinin jitter seviyeleri de 20, 100, 200 ve 300 μ s olarak atandı. Reinervasyonlu kas lifi miktarı tüm kas liflerinin %10'u olarak ayarlandı. Normal kas lifleri için jitter süresi 20 μ s, reinervasyon oranı %1 ve bloklanma olasılığı %1 olarak atandı. Her bloklanma değeri için 100 adet MÜP oluşturuldu.

3.5.4 Sistem Gürültüsü ve Jiggle Hesaplama Metodu Performansı

Sistem gürültüsü (arka plan ve cihaz gürültüsü) sinyal genliğine göre düşük olsa da jiggle parametrelerini önemli ölçüde etkilemektedir. Orijinal ve modifiye edilmiş metotların sistem gürültüsüne olan hassasiyetini anlayabilmek için 20-300 μ s arasında jitter uygulanarak MÜP dalgaları oluşturuldu. 20 μ s jitter ile oluşturulan MÜP dalgaları sağlıklı kas gruplarını, 50-300 μ s (50 μ s'lik adımlarla) jitter ile oluşturulan MÜP dalgaları ise patolojik kas gruplarını temsil etmektedir. Daha sonra bu MÜP dalgalarına 10, 20 ve 30 dB seviyesinde beyaz gürültü eklemesi yapılarak jiggle parametreleri hesaplandı. Ek olarak bu MÜP dalgalarına gürültü eklemesi yapılmadan da jiggle hesaplamaları yapıldı ve metotların performansları karşılaştırıldı. Her jitter süresi için 100 adet MÜP oluşturuldu.

3.5.5 Kas Lifi Yoğunluğunun Jiggle Değerine Etkisi

Birim alandaki kas lifi sayısı kas gruplarına veya kas demeti bölgelerine göre değişiklik göstermektedir (Şekil 3.8). Kas lifi yoğunluğunun değişmesi konsantrik elektrotun kayıt alanındaki kas lifi sayısını da artıracaktır. Dahası artan kas lifi yoğunluğu ile MÜP genliği de artmaktadır (Sandberg ve ark., 1999). Bu yüzden kas lifi yoğunluğunun jiggle parametreleri üzerine olan etkisini ortaya çıkarmak için farklı kas lifi yoğunluğuna sahip normal ve patolojik kas modelleri oluşturuldu. İnsan kası yapısını uygun bir şekilde simüle edebilmek için kas lifi yoğunluğu 5-30 lif/mm² arasında değiştirilerek simülasyon yapıldı (McCall ve ark., 1996). Simülasyon sırasında kullanılan bütün kas liflerinin % 20'si reinervasyonlu ve bu reinervasyonlu kas liflerinin %10'u bloklanma olasılığı olacak şekilde atandı. Reinervasyonlu kas liflerinin jitter olasılıkları da 150 μ s olarak atanarak patolojik MÜP dalgaları elde edildi ve jiggle parametreleri hesaplandı. Her kas lifi yoğunluğu değeri için 100 adet MÜP oluşturuldu.



Şekil 3.2. Kas bölgelerine göre kas lifi yoğunluğu ve tek lif elektrot potansiyelleri.

3.5.6 Son Plak Konumu Dağılımının Jiggle Değerine Etkisi

Son plaklar (NMK'lar) genellikle kas liflerinin ortasında ve birbirlerine yakın, normal dağılıma uygun olarak konumlanırlar. Ancak, reinervasyon durumunda yeni oluşan NMK'lar normal dağılımdan uzaklaşmakta ve geniş bir son plak dağılımı oluşturmaktadır. Oluşan bu geniş dağılım MÜP dalgasının genliğini ve dalga süresini de değiştirmektedir (Griep ve ark., 1978). Bu yüzden, son plak dağılımının jiggle değerini ne derece etkilediğini ortaya çıkarmak için simülasyon yapıldı. Standart olarak kullanılan son plak konumu (Normal = $60 \text{ mm} \pm \text{SD}$, Reinervasyonlu = $60 \text{ mm} \pm 2\text{SD}$, $\text{SD} = 2 \text{ mm}$) standart sapma katları ile değiştirilerek patolojik ve normal MÜP dalgaları oluşturularak jiggle parametreleri hesaplandı. Ayrıca, modifiye metot ile oluşturulan analiz penceresi MÜP dalga süresini otomatik olarak belirleyebildiği için son plak dağılımı derecesine bağlı olarak normal ve patolojik MÜP dalgaları için MÜP süreleri hesaplandı. Her son plak dağılımı değeri için 100 adet MÜP oluşturuldu.

3.6 İstatistiksel Analiz

Tüm deney sonuçları Graphpad Prism 8.0 programı kullanılarak ortalama $\pm \text{SEM}$ olarak verilmiştir. Klinik veriler için MM manuel grubu ve diğer gruplar One-way ANOVA testi ile karşılaştırılmıştır. Gruplar arası farkı belirlemek amacıyla Dunnett

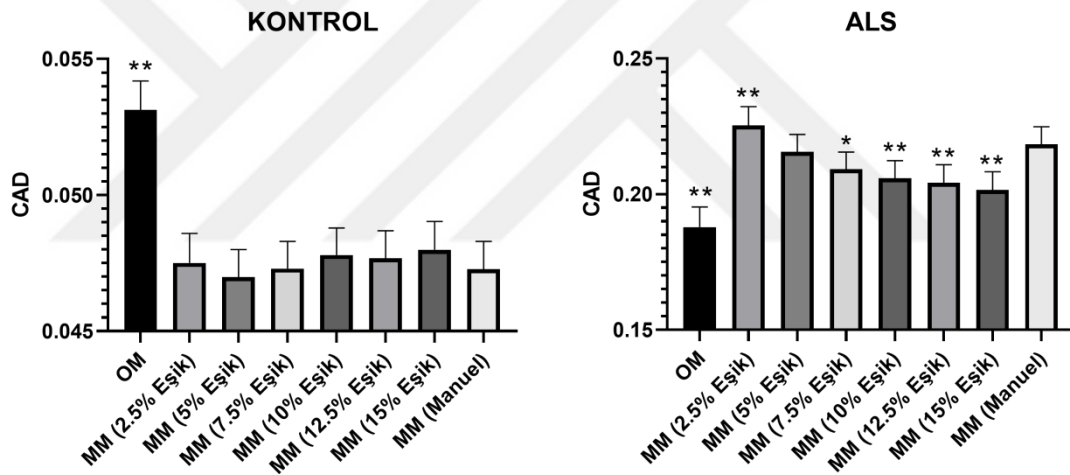
testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık test değeri olarak 0,05 değeri seçilmiştir. Özgüllük ve duyarlılık için SPSS 15.0 programı kullanılarak ROC eğrisi analizi yapılmıştır. Kontrol ve ALS gruplar arasında ayırım parametresi olarak kontrol grubu jiggle ortalaması +2SD olarak belirlenmiştir. Gürültülü ve gürültüsüz MÜP'ler için elde edilen jiggle parametrelerini karşılaştırmak için Repeated measures t-test kullanılmıştır. Jitter süresi, reinervasyon yüzdesi, bloklanma yüzdesi olasılığı ve kas lifi yoğunluğu artışına bağlı CAD artışını karşılaştırmak için Student-t testi kullanılmıştır. Ayrıca son plak dağılımı standart sapma genişlemesini MÜP dalga süresini karşılaştırmak için Student t-testi kullanılmıştır.



BULGULAR

4.1 Kontrol ve ALS Gruplarının Jiggle Analizi

Kontrol ve ALS gruplarından kaydedilmiş MÜPD'ler ayrıştırılıp ardışık MÜP dalgaları kullanılarak orijinal metot (OM) ve yeni geliştirilen modifiye metot (MM) ile jiggle parametreleri hesaplandı. OM ile CAD değerleri hesaplanırken maksimum tepe noktası odaklı 5ms analiz penceresi kullanıldı. MM kullanılarak analiz penceresini elde etmek için kullanılan eşik değer %2,5 ile %15 arasında değiştirilerek jiggle parametreleri hesaplandı. Ek olarak, her bir MÜP dalgası manuel olarak dalga başı ve sonundan kesilerek MM'le jiggle parametreleri hesaplandı (MM Manuel).



Şekil 4.1. Kontrol ve ALS grupları için orijinal metot (OM), modifiye metot analiz penceresi eşik değeri (MM Eşik) ve modifiye metot manuel analiz penceresi (MM manuel) ile hesaplanan CAD değerleri. MM manuel ile diğer grupları karşılaştırmak için One-Way ANOVA (Dunnett) testi kullanılmıştır. (*; $p < 0,05$, **; $p < 0,01$).

Kontrol grubunda MM Manuel ve bütün MM eşik değerleriyle elde edilen CAD değerleri arasında fark yoktur. ALS grubunda, manuel olarak ayarlanan analiz penceresi (MM Manuel) ve %5 eşik değeri (MM %5 Eşik) kullanılarak elde edilen CAD değeri dışında tüm eşik değerleri arasında istatistiksel anlamlılık görülmektedir (Şekil 4.1). OM CAD değeri ALS grubu için MM Manuel CAD değerinden oldukça düşük, Kontrol grubu için MM Manuel CAD değerinden oldukça yüksek ve

istatistiksel olarak farklıdır. Şekil 4.1’ de, ALS grubunda görüldüğü üzere MM’nin %5’lik eşik değeri ve manuel analiz penceresi ile hesaplanan CAD değerleri arasında istatistiksel bir fark bulunmamaktadır.

4.2 Özgüllük ve Duyarlılık

ALS ve Kontrol grubu için OM, MM Manuel ve MM % 2,5-15 Eşik ile hesaplanan jiggle parametreleri kullanılarak özgüllük ve duyarlılık testleri yapıldı. Testler yapılırken referans olarak Kontrol grubu CAD değerleri ve ayırma noktaları olarak standart sapmanın iki katı (+2SD) kullanılmıştır. OM’nin duyarlılığı %92,06 ve özgüllüğü %92,79 olarak hesaplanmıştır. MM’nin analiz penceresi manuel olarak ayarlandığında duyarlılığı %98,95 ve özgüllüğü %99,10 olmaktadır. Aynı şekilde MM kullanılarak analiz penceresi %5’lik eşik değeri ile elde edildiğinde ise duyarlılığı %98,47 ve özgüllüğü % 98,64 olmaktadır. Tablo 4.1’de görüldüğü üzere MM analiz penceresinin manuel olarak ayarlanmasıyla elde edilen özgüllük ve duyarlılık değerlerinin en yakın olduğu eşik değeri %5’dir. Öyleyse, MM %5’lik eşik değeri ile analiz penceresi oluşturduğunda daha yüksek özgüllük ve duyarlılık ile jiggle değerlerini elde etmektedir.

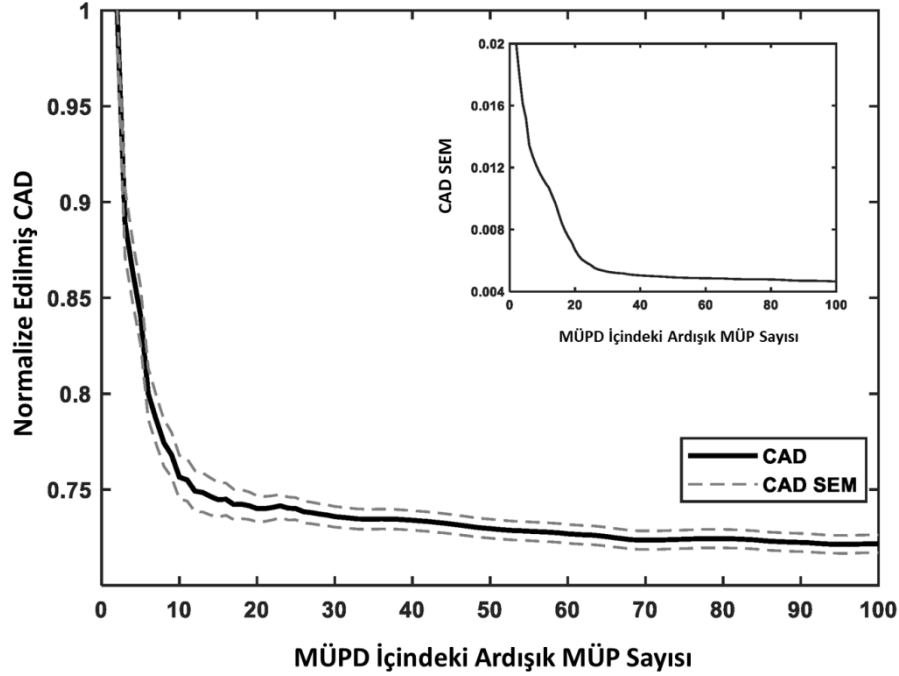
Tablo 4.1. OM, MM % 2,5-15 eşik ve MM manuel için duyarlılık ve özgüllük testi (ROC eğrisi analizi kullanılarak elde edilmiştir).

	ALS		KONTROL		Duyarlılık	Özgüllük
	True +	False -	True +	False -		
OM	174	16	15	206	92,06	92,79
MM Manuel	188	2	2	219	98,95	99,10
MM (%2.5)	187	3	6	215	96,89	98,62
MM (%5)	189	1	3	218	98,47	98,64
MM (%7.5)	186	4	7	214	96,37	98,17
MM (%10)	184	6	8	213	95,83	97,26
MM (%12.5)	183	7	9	212	95,31	96,80
MM (%15)	180	10	13	208	93,26	95,41

4.3 Jiggle Hesaplamasında Kullanılacak MÜP Sayısı

Bir MÜPD’deki MÜP sayısı jiggle hesaplamasında elde edilen CAD değerlerini değiştirmektedir. Özellikle patolojik MÜP dalgalarında gözlenen bu değişikliğin derecesini ortaya çıkarmak için simülasyon çalışması yapıldı. 100 tane ardışık MÜP dalgası içeren 1000 adet patolojik MÜPD oluşturuldu. Bu oluşturulan MÜP

dalgalarının dalga süresi değişken olduğu için MM %5'lik eşik değeri ile kullanıldı. CAD değeri hesaplaması için minimum 2 ardışık MÜP dalgası gerektiği için 2 MÜP'den başlayarak 100 MÜP dalgasına kadar ardışık MÜP kullanılarak CAD değerleri ve SEM (Standart hata ortalaması) hesaplandı.



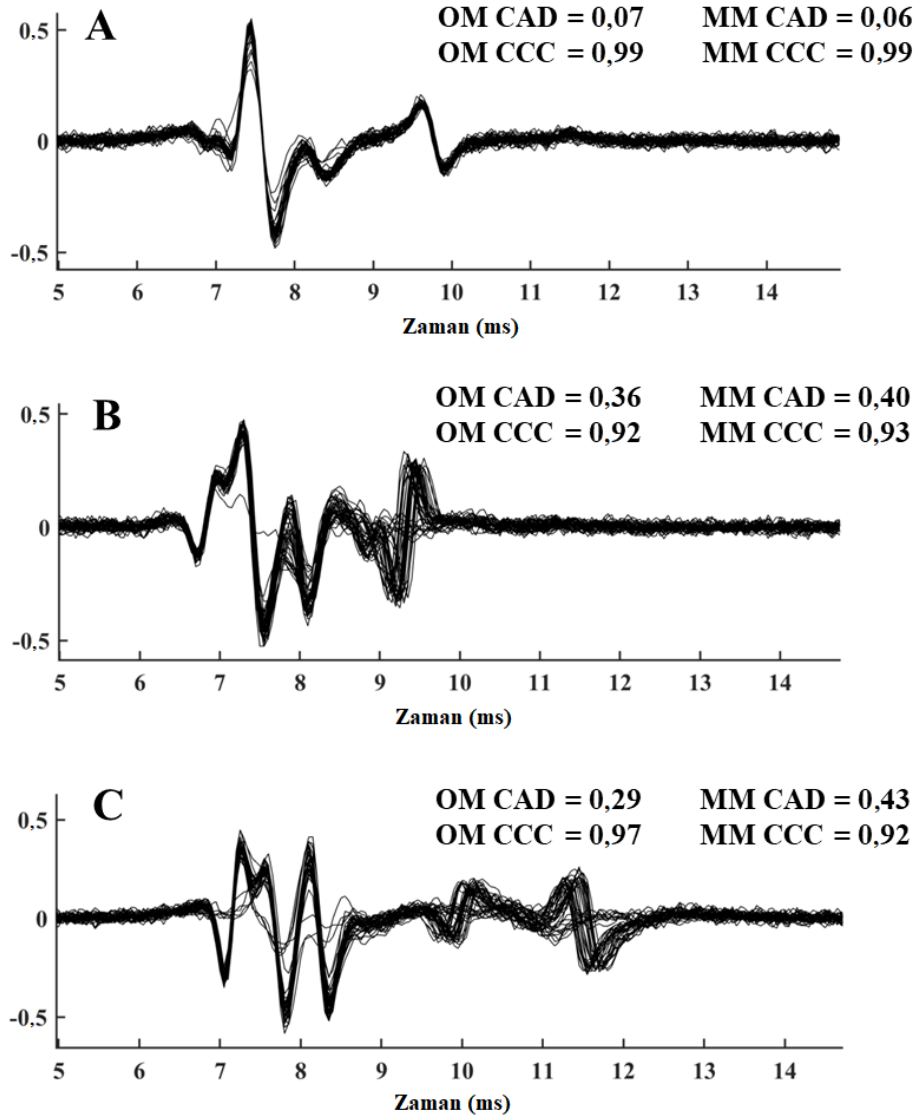
Şekil 4.2. Ardışık MÜP sayısına göre modifiye metot ile hesaplanarak normalize edilmiş CAD (Koyu çizgi) ve CAD SEM (Gri kesikli çizgi) değerleri. **İset:** Ardışık MÜP sayısına göre hesaplanmış CAD SEM değerleri. SEM: Standart hata ortalaması.

Şekil 4.2'de görüldüğü üzere, CAD değeri kullanılan ardışık MÜP dalgası sayısı arttıkça azalmaktadır. CAD değerindeki azalma miktarı 2'den 20 adet MÜP kullanımına kadar azalmakta 20'den sonra neredeyse lineer olarak devam etmektedir. CAD SEM (Standart hata ortalaması) değerleri ise 2 adet MÜP kullanıldığında maksimum değerde iken, MÜP sayısı arttıkça azalmaktadır. MÜP sayısı 2'den 30'a kadar CAD SEM değeri azalmakta, 30'dan sonra lineer seyretmektedir. Hata oranı düşük jiggle hesaplaması için minimum 30 adet ardışık MÜP dalgası kullanılmalıdır.

4.4 Simülasyon Sonuçları

MM %5'lik eşik değeri ile gerçek EMG dalgalarındaki yüksek özgüllük ve duyarlılığı Tablo 4.1' gösterilmiştir. Normal, patolojik ve ileri derece patolojik ardışık MÜP dalgaları simülasyon ile oluşturularak, OM ve MM'nin değişken dalga süresine ve şekline göre hesapladıkları CAD ve CCC değerleri Şekil 4.3'de verilmiştir. Şekil

4.3.A’da dalga süresi 5ms’den küçük olduğu için OM CCC ve MM CCC değerleri eşit olmaktadır. OM maksimum tepe noktasını temel alıp 5 ms’lik analiz penceresi kullandığı için dalga sonundaki uydu potansiyelini kaçırmaktadır. Bu sebeple OM sadece dalga gövdesini, MM ise bütün dalgayı analiz penceresi içine aldığından normal MÜP dalgaları için OM CAD değeri MM CAD değerinden fazla çıkmaktadır.

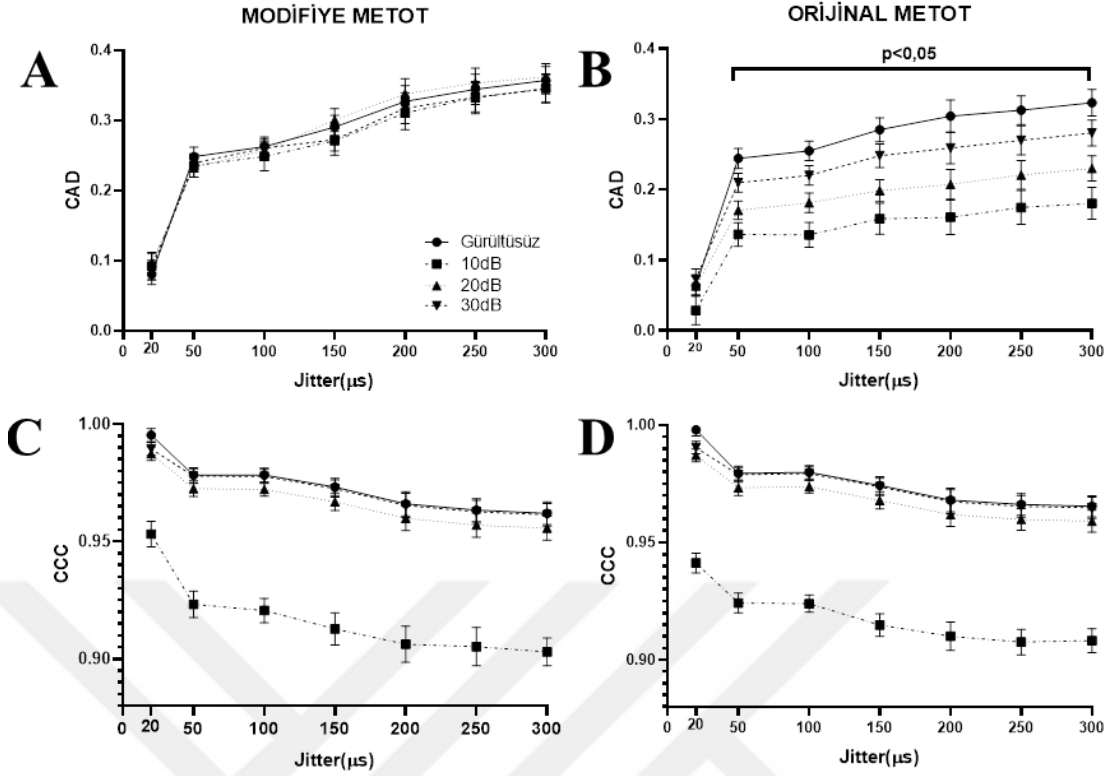


Şekil 4.3. Simülasyonla oluşturulan örnek normal, patolojik ve ileri derecede patolojik 30 adet MÜP dalgalarının OM ve MM ile hesaplanan jiggle parametreleri. **A.** Normal motor üniteye ait simülasyon ile oluşturulmuş ardışık MÜP dalgaları (Reinervasyon: %1, Bloklanma: %1, Jitter: 20µs). **B.** Patolojik motor üniteye ait simülasyon ile oluşturulmuş ardışık MÜP dalgaları (Reinervasyon: %10, Bloklanma: %10, Jitter: 100µs). **C.** İleri derece patolojik motor üniteye ait simülasyon ile oluşturulmuş MÜP dalgaları (Reinervasyon: %20, Bloklanma: %20, Jitter: 200µs). (OM CAD: Orijinal Metot CAD, OM CCC: Orijinal Metot CCC, MM CAD: Modifiye Metot CAD, MM CCC: Modifiye Metot CCC).

Şekil 4.3.B’de verilen patolojik MÜP dalgasının OM CAD değeri MM CAD değerinden küçüktür. Bunun sebebi, OM maksimum tepe noktasının 2,5 ms sağ ve solu içerisindeki kısmı analiz penceresi olarak aldığı için MÜP dalgasının sağ tarafındaki reinervasyon potansiyeli (9-10 ms arasındaki kısım) analiz dışı kalmaktadır. Şekil 4.3.C’deki ileri derece patolojiye sahip MÜP dalgasının OM CAD değeri MM CAD değerinden oldukça düşüktür. Bu durum dalga süresinin 5 ms’den büyük olmasından kaynaklanmaktadır. Bloklanma ve yüksek jitter süresine bağlı olarak reinervasyon potansiyelleri ana MÜP dalgasından uzakta oluşmaktadır. Bu gibi durumlarda MM analiz penceresi MÜP dalga süresine göre otomatik değişerek CAD ve CCC değerini doğru bir şekilde hesaplamaktadır.

4.4.1 Sistem Gürültüsü ve Jiggle Hesaplama Metotlarının Performansı

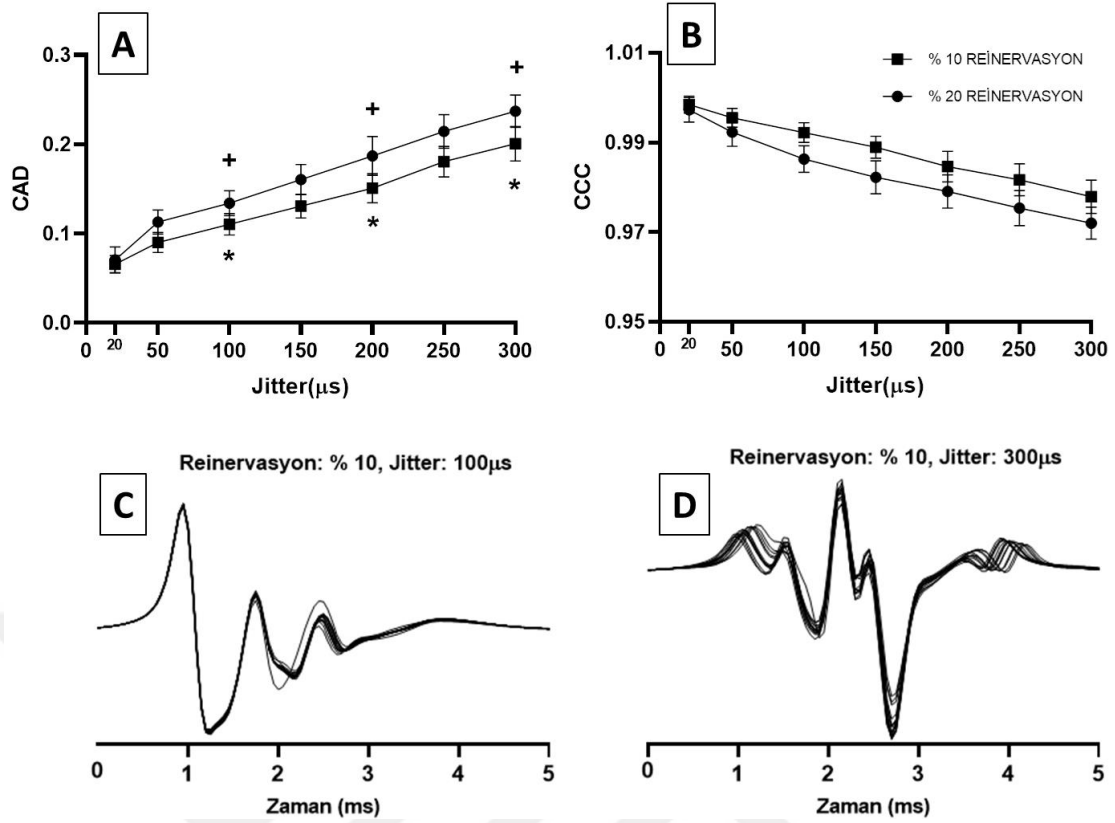
MÜP kaydı sırasında cihaz veya arka plan kaynaklı oluşan gürültü hesaplanan jiggle değerini oldukça etkilemektedir. Bu yüzden, jiggle hesaplama metodu gürültü şiddetinden mümkün olduğunca az derecede etkilenmeli veya hiç etkilenmemelidir. MM ve OM’nin gürültülü MÜP dalgalarına olan hassasiyetini ortaya çıkarmak için %20 reinervasyon, %10 bloklanma olasılığı ve 20-300 μ s arasında jitter değerlerine sahip 500 MÜP simülasyon ile oluşturuldu. Daha sonra bu MÜP dalgalarına 10,20 ve 30 dB şiddetinde beyaz gürültü eklemesi yapıldı. Şekil 4.4’te görüldüğü üzere MM ile hesaplanan gürültülü ve gürültüsüz MÜP dalgalarına ait CAD değerleri arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Ancak, OM ile hesaplanan gürültülü ve gürültüsüz MÜP dalgalarına ait CAD değerleri istatistiksel olarak birbirinden farklıdır. Sadece 20 μ s jitter değerine sahip MÜP dalgalarının CAD değerleri istatistiksel olarak aynıdır. Her iki metotla farklı gürültü şiddetlerine sahip MÜP dalgaları için CAD değerleri hesaplandığında MM’nin daha kararlı bir hesaplama yaptığı görülmektedir. CCC değeri gürültü düzeltme parametresi içermediği ve sadece ardışık dalgalar arasındaki korelasyonu gösterdiği için gürültülü ve gürültüsüz MÜP dalgaları için farklı olması beklenmektedir. Özellikle 10dB şiddetinde gürültüye sahip MÜP dalgalarına ait CCC değerleri diğerlerine göre oldukça düşüktür.



Şekil 4.4. MM ve OM ile hesaplanan gürültü şiddetine bağlı jiggle değerleri. **A.** MM ile hesaplanan gürültü şiddetine bağlı CAD değerleri. **B.** OM ile hesaplanan gürültü şiddetine bağlı CAD değerleri. **C.** MM ile hesaplanan gürültü şiddetine bağlı CCC değerleri. **D.** OM ile hesaplanan gürültü şiddetine bağlı CCC değerleri. Patolojik MÜP simülasyonu için reinervasyon oranı %20 ve bloklanma oranı %10 olarak ayarlanmıştır. (Değerler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir). Gürültülü (10, 20 ve 30dB) ve gürültüsüz gruplar arasında istatistiksel analiz için repeated measures t-testi kullanılmıştır.

4.4.2 Jitter Süresinin Jiggle Değerlerine Etkisi

Jitter süresinin CAD ve CCC değerlerine olan etkisini incelemek için %10 ve %20 reinervasyonlu kas lifine sahip motor üniteler oluşturuldu. Ayrıca, yalnız jitter süresinin jiggle değerine olan etkisinin ortaya çıkarmak için reinervasyonlu kas liflerinin bloklanma olasılığı %0 olarak atandı ve bu reinervasyonlu kas liflerinin jitter seviyesi 50-300 μ s arasında 50 μ s'lik adımlarla değiştirildi. Normal olan kas lifleri için jitter seviyesi 20 μ s olarak ayarlandı. MÜP dalgaları oluşturulduktan sonra klinikte iğne elektrot kayıtlarında en çok karşılaşılan 30 dB şiddetinde beyaz gürültü eklemesi yapıldı. OM gürültüden etkilendiği için CAD ve CCC hesaplaması sadece MM kullanılarak hesaplanmıştır.

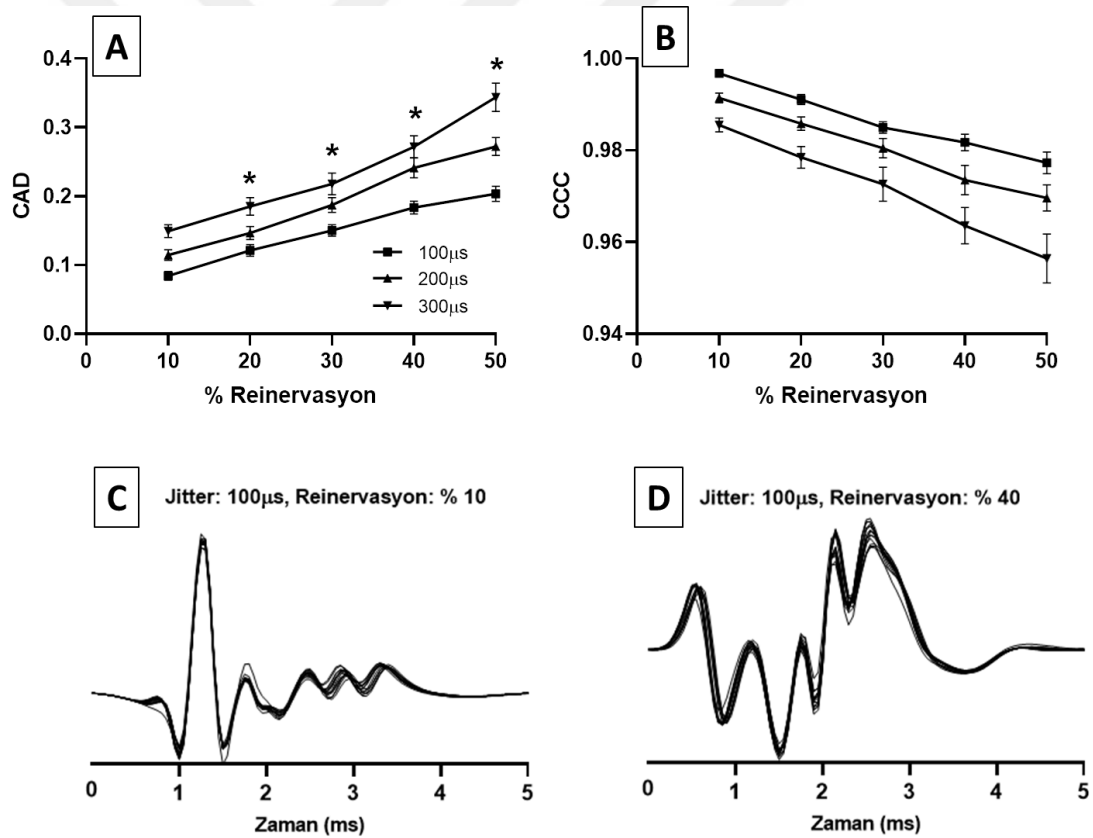


Şekil 4.5. Jitter süresine bağlı jiggle değişimi. **A.** 20-300μs arasında jitter süresine sahip MÜP dalgalarının CAD değerleri. **B.** 20-300 μs arasında jitter süresine sahip MÜP dalgalarının CCC değerleri. **C.** %10 reinervasyon ve 100μs jitter süresine sahip bir örnek ardışık MÜP. **D.** %10 reinervasyon ve 300 μs jitter süresine sahip bir örnek ardışık MÜP. Bloklanma olasılığı %0 olarak ayarlanmıştır. (CAD değerlerinin artan jitter süreleri ile artış tespiti için student t test kullanılmıştır, *: $p<0,05$ ve +: $p<0,05$). Değerler ortalama $\pm$ SEM olarak verilmiştir.

Şekil 4.5.A'da görüldüğü üzere, jitter süresi arttıkça CAD değeri doğru orantılı şekilde artmaktadır. Ancak, istatistiksel artış 100 μs, 200 μs ve 300 μs jitter sürelerine sahip MÜP dalgalarının CAD değerleri arasında görülmektedir. Ardışık MÜP dalgaları arasındaki çapraz korelasyonu temsil eden CCC değeri ise jitter süresi arttıkça doğru orantılı şekilde azalmaktadır (Şekil 4.5.B). Ayrıca, reinervasyon yüzdesi %10'dan %20'ye çıktığında CAD değeri artmakta ve CCC değeri azalmaktadır. Reinervasyon yüzdesi %10'da tutulup jitter süresi 100 μs'den 300 μs'ye çıkarıldığında MÜP dalgalarının başında ve sonunda görülen şekil değişikliklerinde artma gözlenmektedir (Şekil 4.5.C-D). MÜP dalgasının ana şekli ardışık dalgalarda değişmemektedir.

4.4.3 Reinervasyon Yüzdesinin Jiggle Değerlerine Etkisi

Şekil 4.5.A'da jitter artışına bağlı olarak CAD değeri artmakta ve reinervasyon yüzdesinin %10'dan %20'ye çıkmasıyla da CAD değeri artışı gözlenmektedir. Reinervasyon yüzdesinin jiggle parametrelerini ne derece değiştirdiğini ortaya çıkarmak için bir motor üniteyi oluşturan liflerin reinervasyon oranı %10'dan %50 ye çıkarılarak patolojik MÜP dalgaları oluşturuldu. Jitter süresi için 100, 200 ve 300 μ s süreleri seçilerek reinervasyonlu kas liflerinin bloklanma olasılığı %0 olarak atandı. Böylece, sadece reinervasyonlu kas liflerinin yüzdesinin CAD ve CCC değerine olan etkisi gözlemlendi. MÜP dalgaları oluşturulduktan sonra klinikte iğne elektrot kayıtlarında en çok karşılaşılan 30 dB şiddetinde beyaz gürültü eklemesi yapıldı. OM gürültüden etkilendiği için CAD ve CCC hesaplaması sadece MM kullanılarak hesaplandı.

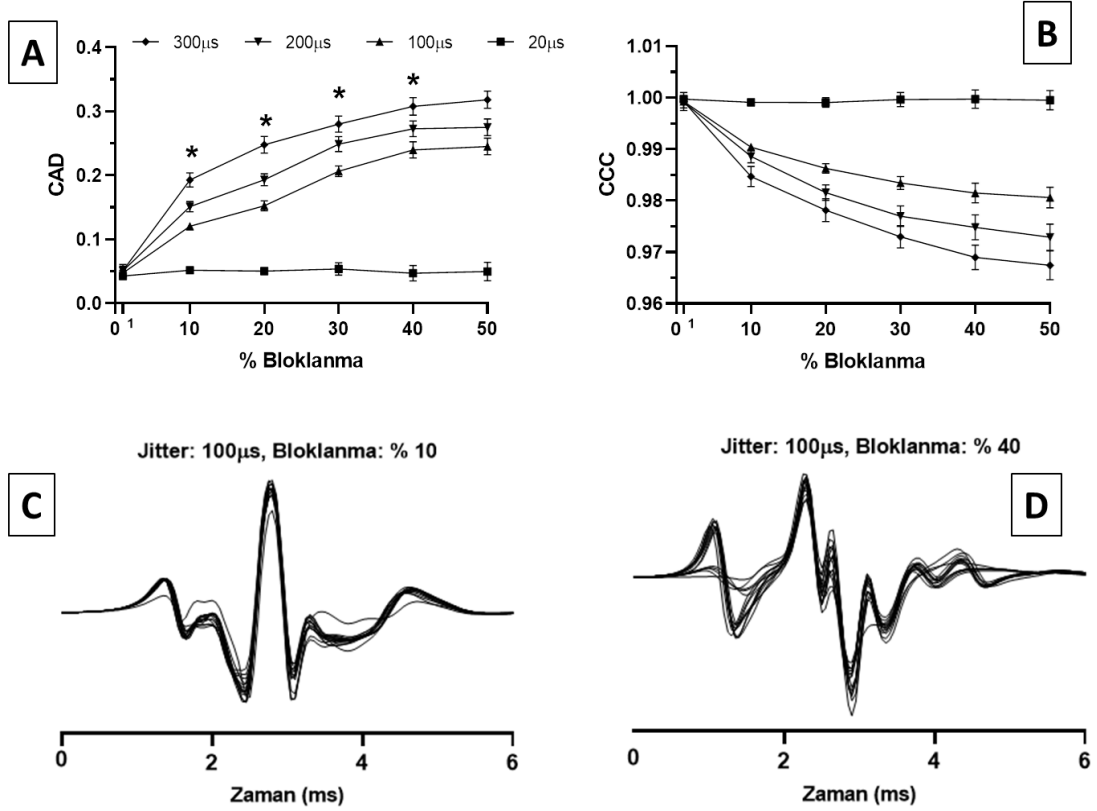


Şekil 4.6. Reinervasyon yüzdesine göre jiggle değişimi. **A.** CAD değerinin reinervasyon yüzdesi ile değişimi. **B.** CCC değerinin reinervasyon yüzdesi ile değişimi. **C.** 100 μ s jitter süresi ve %10 reinervasyona sahip bir örnek MÜP dalgası. **D.** 100 μ s jitter süresi ve %40 reinervasyona sahip bir örnek MÜP dalgası. Bloklanma olasılığı %0 olarak atanmıştır. Değerler ortalama $\pm$ SEM olarak verilmiştir. (%10 reinervasyon oranından başlayarak artan reinervasyon oranları arasında istatistiksel analiz için student t test kullanılmıştır, *: $p < 0,05$).

Şekil 4.6.A'da görüldüğü üzere reinervasyon yüzdesinin artışı ile CAD değeri bütün jitter sürelerinde istatistiksel bir artışa sebep olmaktadır. Ardışık dalgalar arasındaki korelasyonu ifade eden CCC değerleri ise artan reinervasyon yüzdesiyle beraber lineer olarak azalmaktadır (Şekil 4.6.B). Jitter süresi 100 μ s'de sabit tutulup reinervasyon oranı %10'dan %40'a çıkarıldığında MÜP dalga şeklinin bütünü değişmekte ancak ardışık dalgalar arasındaki şekil değişiklikleri sabit kalmaktadır (Şekil 4.6.C-D).

4.4.4 Bloklanmış Fiber Yüzdesinin Jiggle Değerlerine Etkisi

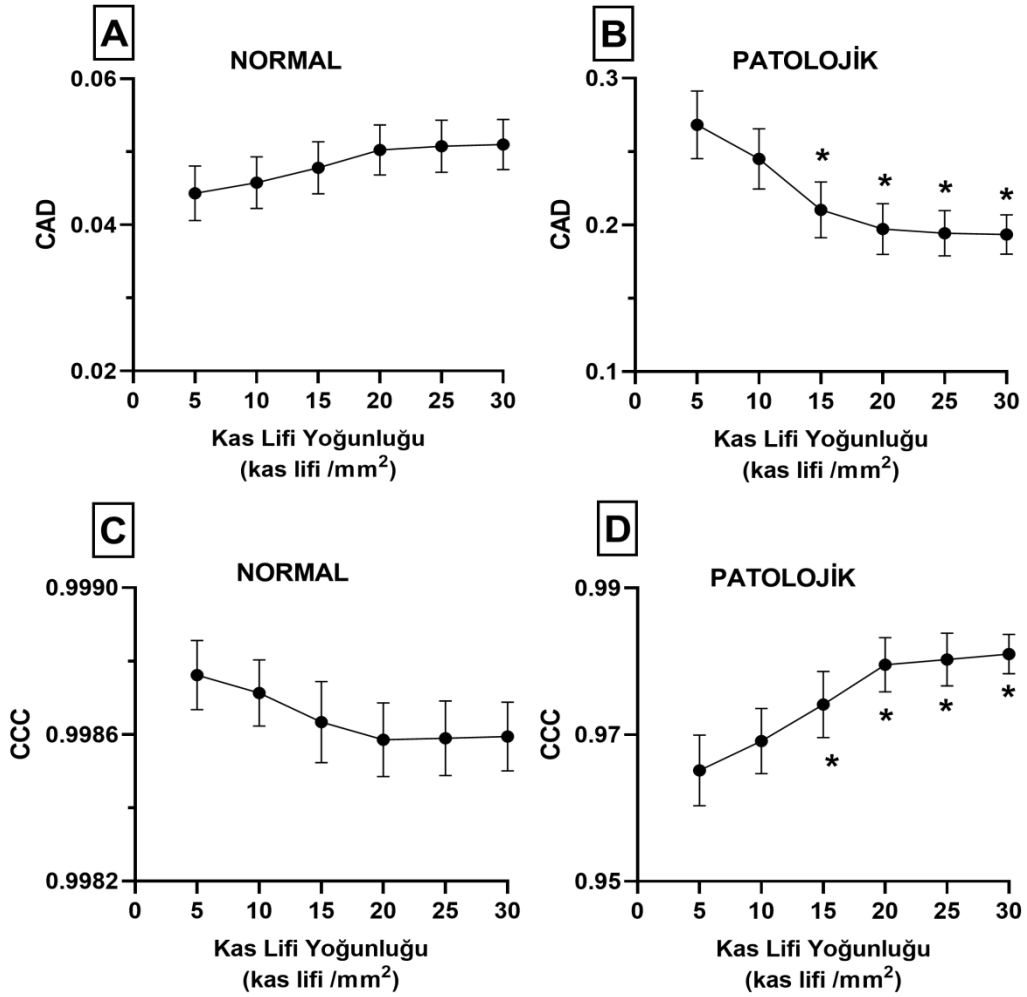
Reinervasyonlu kas liflerinin ardışık uyarılmaları durumunda görülen bloklanma olasılığının jiggle parametrelerine olan etkisini ortaya çıkarmak için %10 reinervasyon ve %10-50 bloklanma olasılığı ile patolojik MÜP dalgaları oluşturuldu. Oluşturulan MÜP dalgalarına 30 dB şiddetinde beyaz gürültü eklemesi yapılarak MM ile CAD ve CCC değerleri hesaplandı. Şekil 4.7.A'da görüldüğü üzere bütün jitter süreleri için bloklanma olasılığı arttıkça CAD değeri de istatistiksel olarak artmaktadır. Ancak, CAD değeri bloklanma olasılığı artışı ile doğru orantılı olarak artarken %40 bloklanma olasılığından sonra bu artış miktarı azalmaktadır. %50 bloklanma oranında %40'a göre istatistiksel bir CAD artışı yoktur. Çünkü bloklanmış reinervasyonlu kas lifi sayısı arttıkça motor üniteye reinervasyonlu kas lifi sayısı göreceli olarak azalmaktadır. CCC değeri de bu sonucu doğrulayarak bloklanma arttıkça ardışık MÜP dalgaları arasındaki korelasyonun azaldığını göstermektedir (Şekil 4.7.B). Aynı jitter süresine ve farklı bloklanma oranına sahip iki örnek patolojik MÜP dalgasına bakıldığında, bloklanma oranının kendi başına ardışık MÜP dalgalarında şekil değişikliğine yol açtığı görülmektedir (Şekil 4.7.C-D). Ayrıca, ardışık MÜP dalgalarının bazılarının bir kısmı bloklanarak dalga şeklinde büyük değişikliklere yol açtığı gözlenmektedir.



Şekil 4.7. Reinervasyona uğramış kas liflerinin bloklanma yüzdesinin jiggle değerine etkisi. **A.** Bloklanma yüzdesi ile CAD değeri değişimi **B.** Bloklanma yüzdesi ile CCC değeri değişimi. **C.** 100 µs jitter süresi ve %10 bloklanma ile oluşturulmuş örnek MÜP dalgası **D.** 100 µs jitter süresi ve %40 bloklanma ile oluşturulmuş örnek MÜP dalgası. Reinervasyon oranı bütün liflerin %10'u olarak ayarlandı. (%1 bloklanma oranından başlayarak ardışık bloklanma oranları arasında istatistiksel analiz için t-testi kullanılmıştır, *: $p < 0,05$) (Hata çubukları SEM değerini göstermektedir).

4.4.5 Kas Lifi Yoğunluğunun Jiggle Değerlerine Etkisi

Kas gruplarına göre veya konsantrik elektrotun kayıt aldığı bölgeye göre kas lifi yoğunluğu değişmektedir. Değişen bu kas lifi yoğunluğu MÜP dalga şeklini dolayısıyla da jiggle değerlerini değiştirebilmektedir. Bu yüzden birim alandaki (mm^2) kas lifi yoğunluğu 5-30 arasında değiştirilerek her bir kas lifi yoğunluğu için 500 adet normal ve patolojik MÜP dalgaları oluşturuldu. Daha sonra, 30 dB gürültü eklemesi yapılarak modifiye metot ile CAD ve CCC değerleri hesaplandı.



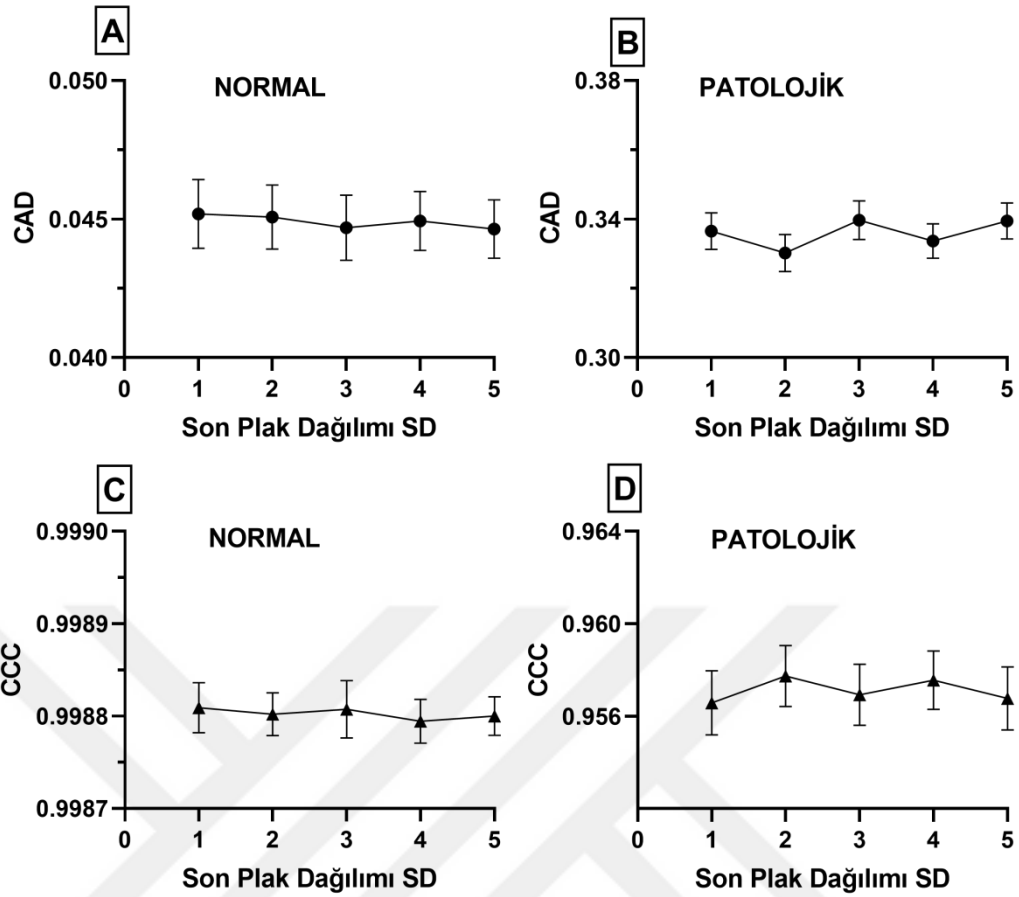
Şekil 4.8. Birim alandaki kas lifi yoğunluğunun jiggle değerlerine etkisi. **A.** Normal MU'daki kas lifi yoğunluğunun CAD değerine etkisi (%1 reinervasyon, %1 bloklanma, 20 μ s jitter) **B.** Patolojik MU'daki kas lifi yoğunluğunun CAD değerine etkisi (%20 reinervasyon, %10 bloklanma, 150 μ s jitter). **C.** Normal MU'daki kas lifi yoğunluğunun CCC değerine etkisi **D.** Patolojik MU'daki kas lifi yoğunluğunun CCC değerine etkisi. Değerler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir. *: $p < 0,05$ (5 kas lifi /mm² ile diğer kas lifi yoğunlukları arasında istatistiksel analiz için student t-testi kullanılmıştır)

Patolojik MÜP dalgaları için %20 reinervasyon, %10 bloklanma ve jitter süresi 150 μ s olarak atandı. Normal MÜP dalgaları için %1 reinervasyon, %1 bloklanma ve jitter süresi 20 μ s olarak atandı. Şekil 4.8'de normal ve patolojik kas lifi yoğunluğuna bağlı olarak değişen jiggle değerleri verilmiştir. Normal motor ünite de kas lifi yoğunluğu 5-20 arasında iken CAD değerlerinde artma olsa da anlamlı bir artış yoktur (Şekil 4.8.A). Normal MU'ler için artan kas lifi yoğunluğu ardışık MÜP'ler arasındaki CCC değerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmamaktadır (Şekil 4.8.B). Patolojik motor ünite de ise kas lifi yoğunluğu 5-20 arasında iken CAD değeri istatistiksel olarak azalmakta, 20-30 arasında değişim miktarı azalmakta ancak yine de 5 kas lifi/mm²'ye göre istatistiksel olarak düşüktür (Şekil 4.8.C). Patolojik

MÜP dalgaları için kas lifi yoğunluğu 15-30 kas lifi/mm² arasında iken CCC değerleri 5 kas lifi/mm²'ye göre anlamlı bir şekilde artmaktadır (Şekil 4.8.D).

4.4.6 Son Plak Konumu Dağılımının Jiggle Değerine Etkisi

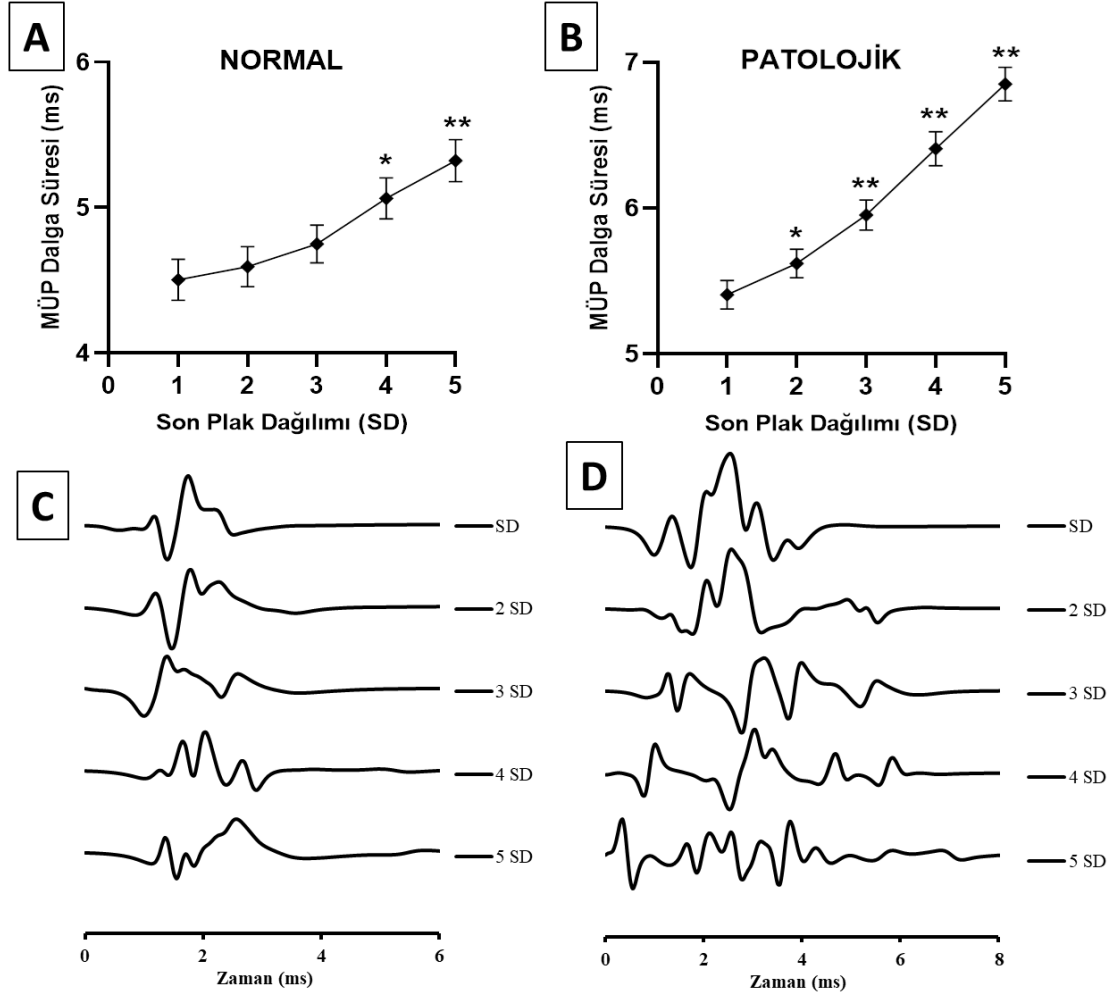
Normal bir motor ünite son plak konumları genellikle birkaç milimetre içinde normal dağılıma uygun olarak yerleşmektedirler. Reinervasyon sırasında yeni oluşan son plak konumları var olan son plak konumlarına göre daha uzakta bir noktaya yerleşebilmektedirler. Bu durumda normal ve reinerve olmuş kas lifleri farklı noktalardan uyarılacaktır. Farklı konumlardan başlayarak harekete geçen KLAP dalgaları da MÜP dalgalarında şekil değişikliğine neden olacaktır. Bu yüzden, son plak konumu dağılımının jiggle parametrelerini ne derece etkilediğini ortaya çıkarmak için son plak dağılımı standart sapması (SD) 1-5 arasında değiştirilerek normal ve patolojik MÜP dalgaları oluşturuldu. Patolojik MÜP dalgaları için %20 reinervasyon, %10 bloklanma ve jitter süresi 200 µs olarak atandı. Normal MÜP dalgaları için %1 reinervasyon, %1 bloklanma ve jitter süresi 20 µs olarak atandı. Oluşturulan MÜP dalgalarına 30 dB şiddetinde beyaz gürültü eklemesi yapılarak MM ile CAD ve CCC değerleri hesaplandı. Şekil 4.9'da görüldüğü üzere normal ve patolojik motor ünitelerdeki son plak dağılımı SD artışı CAD ve CCC değerlerinde istatistiksel bir değişime sebep olmuyor.



Şekil 4.9. Bir motor ünite içindeki son plak dağılımının jiggle değerlerine etkisi. **A.** Normal motor ünite için son plak dağılımına bağlı CAD değişimi, Son plak dağılımı: $60 \pm SD$ (SD:2 mm). **B.** Patolojik motor ünite için son plak konumu dağılımına bağlı CAD değişimi, Son plak dağılımı: $60 \pm SD$ (SD:4 mm). **C.** Normal motor ünite için son plak dağılımına bağlı CCC değişimi **D.** Patolojik motor ünite için son plak dağılımına bağlı CCC değişimi. (Patolojik MÜP: %20 reinervasyon, %10 bloklanma, 200 μ s jitter. Normal MÜP: %1 reinervasyon, %1 bloklanma, 20 μ s jitter). Değerler ortalama $\pm$ SEM olarak gösterilmiştir.

MM'nin dalga süresini doğru olarak tespit ederek jiggle hesaplaması yaptığı önceki bölümlerde bahsedilmişti. Bu yüzden oluşturulan normal ve patolojik MÜP dalgalarının CAD ve CCC değerleri hesaplanırken dalga süresi de hesaplandı (Şekil 4.10). Normal motor ünitelerde son plak dağılımı standart sapması 4 kat ve üzeri arttığında MÜP dalga süresi başlangıç değerine göre istatistiksel olarak artmaktadır (Şekil 4.10.A). Ancak, patolojik motor ünitelerde son plak dağılımı standart sapması 2 kat ve üzeri arttığında MÜP dalga süresi başlangıç değerine göre istatistiksel olarak artmaktadır (Şekil 4.10.B). Normal motor ünitelerde son plak dağılımı arttıkça MÜP dalga şeklindeki dönüş sayısı artmakta ve MÜP genliği azalmaktadır (Şekil 4.10.C). Ancak, patolojik motor ünitelerde son plak dağılımı standart sapması arttıkça dalga

şekli bozulmakta ve senkronizasyon bozukluğu sebebiyle MÜP dalgası polifazik bir şekil almaktadır (Şekil 4.10.D).



Şekil 4.10. Son plak dağılımının MÜP dalga süresine etkisi. **A.** Normal motor ünite için son plak konumu: $60 \pm SD$ ($SD: 2$ mm), (Normal MÜP: %1 reinervasyon, %1 bloklanma, $20 \mu s$ jitter). **B.** Patolojik motor ünite için son plak konumu $60 \pm SD$ ($SD: 4$ mm). (Patolojik MÜP: %20 reinervasyon, %10 bloklanma, $200 \mu s$ jitter). **C.** Son plak dağılımının normal MÜP dalgasına etkisi. **D.** Son plak dağılımının patolojik MÜP dalgasına etkisi. Değerler ortalama $\pm SEM$ olarak gösterilmiştir. Başlangıç son plak dağılımı (SD) ile diğer son plak dağılımları arasında istatistiksel analiz için t-testi kullanılmıştır. (*: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$).

TARTIŞMA

Ardışık MÜP dalgalarında ortaya çıkan şekil değişikliklerini nicel olarak ifade etmek için kullanılan metot gürültüsüz ve dalga süresi 5 ms'yi geçmeyen dalgalar kullanıldığında etkili bir jiggle hesaplaması yapabilmektedir (Stalberg ve Sonoo, 1994). Ancak, arka plan gürültüsü, ikincil motor ünite kaynaklı artefakt ve değişken dalga süresi (özellikle patolojik MÜP dalgalarında görülen) problemlerinden dolayı bu metot etkili jiggle hesaplaması yapamamaktadır. Bu metodu daha etkili hale getirmek için çalışma yapılmış, ancak sadece ikincil motor ünite kaynaklı artefakt gürültüsü problemi çözülmüştür (Campos ve ark., 2000). Jiggle hesaplamasını etkileyen arka plan gürültüsü ve değişken dalga süresi kaynaklı problemler için herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Genel olarak bu tezde önerilen algoritma, arka plan gürültüsü ve değişken dalga süresine rağmen jiggle parametrelerini tutarlı bir şekilde ölçebilen kabul edilebilir bir performans göstermiştir.

Öncelikle bu metot oluşturulurken MÜP dalga süresinin normal motor üniteler için 3-6 ms ve patolojik motor üniteler için 4-15 ms aralığında olduğu göz önüne alınmıştır (Buchthal ve ark., 1954). Daha önceki çalışmalarda analiz penceresinin her MÜP dalgası için 5 ms (dalga tepesi merkezinin 2,5 ms sağ ve solu) olarak kullanılması dalga süresinin 5 ms'den büyük veya küçük olan dalgalar kullanıldığında etkili bir jiggle analizi yapılamamaktadır. Bu yüzden, jiggle hesaplama analiz penceresi süresi ile MÜP dalga süresinin eşit olması gerekmektedir. Analiz penceresinin MÜP dalga süresinden büyük veya küçük olduğu durumlarda doğru jiggle değeri hesaplamak imkansız hale gelmektedir. MÜP dalga süresini belirleyebilmek için ardışık MÜP dalgalarının medyanına bant geçiren filtre uygulanarak arka plan gürültüsü ve kapasitif dalgalanmalardan temizlendi (Şekil 3.3). Daha sonra medyanın içerdiği MÜP dalgasının başlangıç ve bitiş sürelerini yani etkin jiggle analiz penceresini belirleyebilmek için %2,5 ile %15 arasında eşik değerler uygulandı. MM için doğru eşik değeri seçimi, MÜP dalgasının sadece MÜ hakkında bilgi içeren kısmının kullanılması için çok önemlidir.

Doğru eşik değerini belirleyebilmek için Kontrol ve ALS grubundaki gerçek MÜP dalgaları kullanılarak CAD değerleri hesaplandı (Şekil 4.1). ALS CAD değerleri göz

önüne alındığında, %5’lik eşik değeri ile kullanılan MM ve MM manuel istatistiksel olarak aynı sonuçları vermektedir. Ancak, OM ALS CAD değerleri MM ALS CAD değerlerine göre oldukça düşük, OM Kontrol CAD değerleri MM Kontrol CAD değerlerine göre oldukça yüksektir. Bu durumun başlıca sebebi, OM analiz penceresinin her MÜP dalgası için 5 ms olarak alınmasından dolayı daha büyük dalga süreli ALS MÜP dalgalarının (de Carvalho ve Swash, 2016) sadece bir kısmını analiz penceresinin içine alabilmesidir (Şekil 4.3.B-C). Normal MÜP dalgalarının dalga süresinin 5ms’den küçük olduğu durumlarda ise OM analiz penceresi MÜP dalgasının dışını da kapsadığı için Kontrol CAD değerini olduğundan fazla hesaplamaktadır.

Jiggle hesaplama algoritmasında kullanılan gürültü düzeltme parametresi (C) de CAD değerini etkilemektedir. OM gürültü düzeltme parametresi gerçek MÜP dalgalarında gözlenen gürültü şiddetini doğru hesaplayamadığı için CAD değeri hesaplamasında da problem oluşmaktadır. Geliştirilen yeni gürültü hesaplama algoritması (Şekil 3.4) ile bu problemin üstesinden gelinmiştir. Bu yeni algoritma, C parametresinin daha yüksek hesaplanmasına sebep olan ikincil motor ünitelerden kaynaklanan potansiyellerin daha etkili bir şekilde elimine edilmesini sağlamıştır. Özellikle, arka plan gürültüsü diye adlandırılan MÜP dalgasının her bölgesinde görülen sistem gürültüsü hesaplanan CAD değerini oldukça etkilemektedir.

Geliştirilen algoritma ile arka plan gürültüsünün şiddeti klinikte normal kabul edilen (30dB) sınırların dışında bile olsa etkili bir C parametresi hesaplayabilmektedir. Yapılan gürültü testinde de MM ile farklı gürültü seviyelerine sahip aynı MÜP dalgaları için hesaplanan CAD değerleri istatistiksel olarak aynıdır (Şekil 4.4). OM için ise farklı gürültü seviyelerinde elde edilen CAD değerleri istatistiksel olarak farklıdır. Bu yüzden geliştirilen MM hem farklı gürültü seviyelerine hem de değişken MÜP dalga sürelerine sahip dalgalar için OM’ye göre çok daha etkili bir performans göstermiştir. Klinik kullanımda, bir pratisyenin temiz bir MÜP kaydı almak için tekrar tekrar deneme yapmasının da önüne geçilecektir. Hastaya stres ve acıya sebebiyet veren iğne elektrotla MÜP kaydı oldukça kısa olmalıdır. Bu yüzden jiggle hesaplamasında kullanılacak MM hem pratisyen hem de hasta için büyük kolaylık sağlayacaktır.

ALS grubuna ait MÜP dalgaları reinervasyon ve bloklanma (de Carvalho ve Swash, 2016) dolayısıyla normal MÜP dalgalarına göre genellikle daha uzun dalga süresine sahip olduğu için (Joyce ve Carter, 2013) MM CAD değeri OM CAD değerine göre daha yüksektir. Otomatik olarak analiz penceresinin süresini elde edebilen MM, ALS veya diğer nöromusküler hastalıklarda ortaya çıkabilen değişken MÜP dalga süresine göre etkili bir analiz penceresi seçerek jiggle analizi yapabilen bir metot olma özelliğine sahip olmuştur.

Kontrol grubuna ait MÜP dalgaları genellikle kısa dalga süresine (3-6 ms) sahiptirler (Buchthal ve ark., 1954). OM CAD değerleri bu grup için MM CAD değerlerinden oldukça yüksektir. Bu durum OM gürültü şiddeti parametresinin doğru hesaplanamamasından kaynaklanmaktadır. Bu çalışmada geliştirilen gürültü şiddeti hesaplama algoritması (Şekil 3.4) ile C değeri daha etkili hesaplanarak daha doğru CAD değerleri MM ile elde edilmiştir. Şekil 4.4'te görüldüğü üzere farklı gürültü şiddeti seviyelerinde bile MM CAD değerleri arasında istatistiksel bir fark yoktur. Bu sonuçlara göre klinikte kaydedilen MÜP dalgaları gürültülü olsa bile MM ile etkili jiggle hesaplaması yapılması mümkündür. Ayrıca, MÜP dalga süresi analiz penceresinden küçük olduğu durumlarda MÜ'ye ait olmayan potansiyellerin de jiggle analizine girerek yüksek CAD değeri hesaplanmasına sebebiyet verebilmektedir.

Bir MÜPD'deki MÜP sayısı değiştiğinde hesaplanan jiggle değeri değişmektedir. Ancak, daha önceki yapılan çalışmalarda jiggle hesaplamasında farklı sayılarda MÜP dalgası kullanılmıştır (Stalberg ve Sonoo, 1994; Campos ve ark., 2000; Allen ve ark., 2015). Etkili bir jiggle hesaplaması için 1000 adet patolojik ardışık MÜP dalgası simüle edilerek CAD ve CAD SEM değerleri hesaplanmıştır (Şekil 4.2). CAD değerleri değişimi 20 adet ardışık MÜP dalgasından sonra minimum olmaktadır. Ancak, CAD standart hata ortalamasına (CAD SEM) bakıldığında ise 30 adet ardışık MÜP dalgası ve üzerinde MÜP dalgası kullanıldığında jiggle değerleri daha kararlı bir şekilde elde edilmektedir. Bu sonuçlara göre, hafif istemli kasılmalarda motor ünite uyarım sayısı 6-10 Hz (Mills, 2005) olduğundan dolayı doğru jiggle hesaplaması için 3-5 saniye arasında bir MÜPD kaydı yeterlidir. Böylece, hem iğne elektrot ile yapılan kayıt süresi azalacak hem de hastalar bu acı verici olan MÜP kaydı işleminden daha az etkileneceklerdir.

Daha önce, dalga süresi 5 ms'den küçük MÜP dalgalarının jiggle değerinin artan jitter süresi ile arttığı simülasyon çalışmasıyla ortaya çıkarılmıştı (Stalberg ve Sonoo, 1994). Bu çalışmada ise ALS durumunda gözlemlenen uzun dalga süreli MÜP dalgaları için reinervasyon kaynaklı (Liu ve ark., 2016) oluşan jitter süresi artırılarak (50-300 μ s) jiggle hesaplaması yapıldığında CAD değeri doğru orantılı bir şekilde artmaktadır (Şekil 4.5.A).

Reinervasyon yüzdesi sabit tutulup jitter süresi artırıldığında, MÜP dalgasının ana şekli korunmakta ancak dalga sonu ve başında ortaya çıkan küçük şekil değişiklikleri ortaya çıkmaktadır (Şekil 4.5.C-D). Reinervasyon yüzdesi artırıldığında ise MÜP dalgasını oluşturan patolojik KLAP dalga sayısı artacağından CAD değeri de artmaktadır. Özellikle ALS'de görülen motor nöron kaybıyla beraber ortaya çıkan reinervasyon derecesinin artması ardışık MÜP dalgalarında ortaya çıkan değişiklikleri artırmakta dolayısıyla da jiggle değerini artırmaktadır (Liu ve ark., 2016). Artan reinervasyon yüzdesinin farklı jitter sürelerinde de jiggle değerinde lineer bir artışa sebep olduğu simülasyon sonuçları ile elde edilmiştir (Şekil 4.6.A). Jitter süresi sabit tutulup sadece reinervasyon yüzdesinin arttığı durumlarda dalga formu bütünüyle değişmekte ve MÜP dalgasının her noktasında şekil değişiklikleri gözlenmektedir (Şekil 4.6.C-D). Bu durum kas liflerinde oluşan potansiyeller arasındaki senkronizasyonun bozulmasından kaynaklanmaktadır.

Reinervasyon yüzdesi artışı yeni NMK oluşumlarına sebep olacağı için motor ünitelerde yüksek jitter süresi görülmesi kaçınılmazdır. NMK'nın ilk oluşumunda 300 μ s olan jitter süresi NMK bağlantısı daha istikrarlı duruma geldikçe azalacak 100 μ s veya daha düşük seviyelere inecektir (Bloch-Gallego, 2015). NMK'nın ilk olduğu durumdan stabil olduğu duruma kadar geçen süreçte ardışık uyarı durumunda kas lifleri her zaman uyarılmaz ve bloklanma olarak adlandırılan durum ortaya çıkar. Ardışık MÜP dalgalarında şekil değişikliğine sebep olan bu bloklanma jiggle değerini önemli ölçüde etkilemektedir.

Normal kas lifleri için %1 olarak kabul edilen bloklanma yüzdesi patolojik kas lifleri için %50 ye kadar artmaktadır. Jitter süresi sabit tutulup bloklanma oranı %40'a kadar arttığında jiggle seviyesi de artmakta, %50'de ise sabit kalmaktadır (Şekil 4.7). Bu durum, ardışık MÜP dalgalarını oluşturan KLAP dalgalarının sayısının yüksek bloklanma oranında azalmasından kaynaklanmaktadır. Bir MÜ'deki kas lifi sayısı

azaldıkça MÜP dalgasını oluşturan KLAP sayısı da azalacaktır. KLAP sayısındaki azalma da ardışık MÜP dalgaları arasındaki şekil farklılıklarını göreceli olarak azaltacağından jiggle değeri de azalacaktır. Bu durum, ileri derecede atrofiye uğramış kaslarda gözlenebilir.

Jitter süresi ve reinervasyon oranı sabit tutulup sadece reinervasyona uğramış kas liflerinin bloklanma olasılığı değiştirildiğinde MÜP dalgasının sonunda veya başında ortaya çıkan, reinervasyondan kaynaklanan potansiyellerinin sönümlendiği gözlenmiştir (Şekil 4.7.C-D). Ardışık dalgalarda ortaya çıkan bu potansiyel sönümlenmeleri jiggle değerini en fazla etkileyen patolojik durum olduğu söylenebilir. Çünkü, ardışık iki MÜP dalgasının birisinde ortaya çıkan bir sönümlenme bu potansiyeller arasındaki korelasyon farkını maksimum düzeye çıkaracaktır.

Bir kas demetinin belli bölgelerinde kas lifi yoğunluğu (birim kesitteki kas lifi sayısı) değişkenlik göstermektedir (Şekil 3.8). Değişen kas lifi yoğunluğu konsantrik elektrotun kayıt bölgesindeki kas lifi sayısını dolayısıyla MÜP dalgasını oluşturacak KLAP sayısı da değişecektir. Normal kas gruplarında kas lifi yoğunluğunun artması jiggle değerinde istatistiksel bir farklılık oluşturmamaktadır. Çünkü normal kas gruplarında jitter süresi ve bloklanma yüzdesi çok düşük olduğu için kas lifi yoğunluğunun artması ardışık MÜP dalgalarında anlamlı bir değişiklik yaratmaz. Ancak, patolojik kas gruplarında kas lifi yoğunluğu arttıkça jiggle değeri istatistiksel olarak azalmaktadır. Bu durum, konsantrik elektrot kayıt alanındaki artan kas lifi sayısının reinervasyonlu kas lifi yoğunluğunu göreceli olarak azaltmasından kaynaklanmaktadır.

Motor nöron kaybı durumunda komşu motor nöronlar tarafından uzatılan yeni terminal uçlar önceden var olan son plak konumlarından uzakta yeni son plaklar oluşturma bilmektedir (Mu ve ark., 2011; Jahanmiri-Nezhad ve ark., 2015). Reinervasyon durumunda son plak konumu dağılımının genişlemesi, yani yeni son plakların standart dağılımın dışında olması senkronizasyon bozukluğuna sebep olacaktır. Ayrıca, reinervasyon durumunda MÜP dalga şekli bozularak polifazik bir şekil almaktadır (Uncini ve ark., 1990; Liu ve ark., 2016). Son plak dağılımının artması hem normal hem de patolojik MÜP dalgaları için jiggle değerini etkilememektedir (Şekil 4.9). Ancak, artan son plak dağılımı normal ve patolojik

MÜP dalga sürelerinde artışa sebep olmaktadır (Şekil 4.10.A-B). Özellikle patolojik MÜP dalgalarında gözlenen dalga süresi artışı ve polifazik potansiyel, reinervasyon durumunda yeni oluşan NMK dağılımı standart sapmasının artmasından kaynaklandığı söylenebilir (Şekil 4.10.D). Bu sonuçlar göz önüne alındığında, ardışık MÜP dalgalarında görülen şekil değişikliklerine reinervasyon kaynaklı son plak dağılımı genişlemesinin etkisi olmadığı anlaşılmaktadır.

Jiggle oluşumuna sadece reinervasyon kaynaklı son plakta sinir ucu ve kas lifi arasındaki NMK'nın tam işlevsel olmaması sebep olmaktadır. Çünkü yeni oluşan NMK'larda sinir ucu ile kas lifi arasında mesafe normal NMK'lara göre daha fazla olduğundan sinir ucundan salgılanan ACh moleküllerinin reseptörlere ulaşması daha fazla zaman almaktadır (Gonzalez-Freire ve ark., 2014). Bu durum yüksek jitter süresi veya bloklanma ile sonuçlanarak jiggle değerini artırmaktadır. Ayrıca, NMK hasarına sebep olan patolojik durumlarda ortaya çıkan jitter ve bloklanmanın da ACh moleküllerinin salınma miktarı veya reseptörlere ulaşamama durumundan kaynaklandığı söylenebilir.

Sonuç olarak, patolojik MÜP dalgalarında gözlenen yüksek dalga süresi reinervasyon sonucu oluşan yeni NMK'ların konumlarının var olan NMK'lardan daha uzakta olmasından kaynaklandığı söylenebilir. Bir motor üniteye kas lifleri birbirlerine uzak, farklı konumlardan uyarılacak ve oluşan KLAP'lar elektrotta farklı zamanlarda ulaşacaktır. Böylece, MÜP dalgasını oluşturan bireysel KLAP'lar arasında senkronizasyon bozulacaktır. Bu durum ardışık MÜP dalgaları arasındaki şekil değişikliğine sebep olmamakta, sadece MÜP dalga süresini artırmaktadır.

Yapılan geliştirmelerle beraber jiggle hesaplama metodu hem dalga süresini hem de gürültü seviyesini doğru bir şekilde belirlemektedir. Normal ve ALS hasta grupları için CAD değeri kullanılarak özgüllük ve duyarlılık testleri yapılırken ayırım parametresi değeri 0,1 olarak elde edilmiştir. $CAD \geq 0,1$ olan MÜP dalgaları patolojik, $CAD \leq 0,1$ olan MÜP dalgaları ise normal olarak nitelendirilmiştir. Ancak bu değerler sadece ALS hastalığına ait MÜP dalgaları içindir. Diğer patolojik hastalıklar için farklı gruplar oluşturulup kontrol grubu ile karşılaştırılarak yeni geliştirilen bu metot ile sınır değerler elde edilmesi mümkündür.

Sonuç olarak, geliştirilen bu metot ardışık MÜP dalgalarında görülen şekil değişikliklerinin nicel olarak ifade edilmesinin yanı sıra bu şekil değişikliklerinin nasıl ortaya çıktığının da anlaşılmasına olanak sağlamıştır. Özellikle KLAP dalgaları arasındaki jitter süresi artışının yanı sıra bir motor ünitedeki reinervasyon ve bloklanma yüzdesi artışı da jiggle değerinde doğrusal bir artışa sebep olmaktadır. Ayrıca, MÜPD kaydı sırasında kas demetinin farklı bölgelerinde karşılaşılan kas lifi yoğunluğu artışı da patolojik durumlarda jiggle değerinde azalmaya sebebiyet vermektedir.



SONUÇ ve ÖNERİLER

Geliştirilen bu otomatik analiz penceresi seçimi yapan jiggle hesaplama algoritması hem farklı dalga sürelerine sahip hem de gürültülü ardışık MÜP dalgalarında etkili bir hesaplama yapabilmektedir. Normal ve ALS'li MÜP dalgalarını yüksek duyarlılık ve özgüllük ile ayırt edebilen bu algoritma ile jiggle değerinin ALS teşhisinde ek bir parametre olarak kullanılması mümkündür.

Motor ünite hasarına sebep olan hastalıkların teşhisi için genellikle pahalı tek lif iğne elektrotları ile yapılan ve hasta için acı verici olan jitter süresi ölçümü kullanılmaktadır. Ancak, konsantrik iğne elektrotları ile kaydedilen ve motor ünite hakkında daha fazla bilgi içeren ardışık MÜP dalgaları kullanılarak geliştirilen bu algoritma ile etkili jiggle hesaplaması yapılmıştır. Jiggle analizi ile motor ünite hakkında daha detaylı ve daha kolay bilgi edinmek mümkün hale gelmiştir.

İkincil motor ünitelerden kaynaklanan potansiyeller ve arka plan gürültüsünden kurtulmak için geliştirilen gürültü düzeltme parametresi (C) ile yüksek gürültülü ve artefaklı durumlarda bile jiggle hesaplaması yapmak mümkündür. Özellikle değişken arka plan gürültüsünü etkili bir şekilde belirleyerek patolojik ve normal MÜP dalgalarının jiggle değeri daha doğru hesaplanmaktadır. Klinikte bazı durumlarda (özellikle ağrı eşiği düşük olan hastalarda) gürültüsüz MÜP kaydı yapmanın zor olduğu göz önüne alındığında, gürültüden etkilenmeyen bu metot ile kolaylıkla jiggle hesaplayarak MÜP kaydı yapılan kas grubunun durumu hakkında bilgi elde edilebilir.

Motor ünite simülasyonları sonucunda ardışık MÜP dalgalarında ortaya çıkan şekil değişikliklerinin ana kaynağının jitter ve bloklanmadır. Ancak, geliştirilen bu yeni metot kullanılarak yapılan motor ünite ve jiggle simülasyonları ile patolojik bir motor ünitedeki reinervasyona uğramış kas lifi sayısı arttıkça jiggle değerinin de arttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, kas lifi yoğunluğu artışı normal kaslar için jiggle değerini değiştirmez iken, patolojik kaslar için jiggle değerini düşürmektedir.

Normal ve ALS gruplarında yüksek duyarlılık ile ayırım yapabilen bu metodun motor ünite hasarına sebep olan diğer hastalıklar için de kullanılması mümkündür.

Yapılacak klinik çalışmalar ile çeşitli nöromusküler patolojilerin jiggle değeri aralıkları belirlenmelidir. Böylece, klinikte jiggle değeri nöromusküler patolojilerin teşhis, tedavi ve takibinde ek bir parametre olarak kullanılması mümkün olacaktır.



KAYNAKLAR

Allen, MD., Stashuk, DW., Kimpinski, K., Doherty, TJ., Hourigan, ML., & Rice, CL. Increased neuromuscular transmission instability and motor unit remodelling with diabetic neuropathy as assessed using novel near fibre motor unit potential parameters. Clin Neurophysiol. 2015; 126 (4): 794-802.

Antoni, L., Stalberg, E., & Sanders, D. Automated analysis of neuromuscular 'jitter'. Comput Programs Biomed. 1983; 16 (3): 175-187.

Balice-Gordon RJ, Smith DB, Goldman J, Cork LC, Shirley A, Cope TC, et al. Functional motor unit failure precedes neuromuscular degeneration in canine motor neuron disease. Ann Neurol. 2000;47:596–605.

Barkhaus, P. E., Nandedkar, S. D., & Sanders, D. B. Quantitative emg in inflammatory myopathy. Muscle Nerve. 1990; 13 (3): 247-253.

Basmajian JV, D. C. Muscles alive: Their functions revealed by electromyography (5th edition): Williams and Wilkins, Baltimore, MD. USA.; 1985, p: 19-86, 113-125, 195-267.

Bloch-Gallego, E. Mechanisms controlling neuromuscular junction stability. Cell Mol Life Sci. 2015; 72 (6): 1029-1043.

Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. El Escorial revisited: Revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000;1:293–9.

Buchthal, F., Guld, C., & Rosenfalck, P. Action potential parameters in normal human muscle and their dependence on physical variables. Acta Physiol Scand. 1954; 32 (2-3): 200-218.

Campos, C., Malanda, A., Gila, L., Segura, V., Lasanta, I., & Artieda, J. Quantification of jiggle in real electromyographic signals. *Muscle Nerve*. 2000; 23 (7): 1022-1034.

Chu, J., Bruyninckx, F., & Chan, R. C. Significance of motor unit action potential parameters in normal and neurogenic situations. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1986; 26 (7): 465-479.

Cui LY, Liu MS, Tang XF. Single fiber electromyography in 78 patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chin Med J*. 2004;117:1830–3.

D. Randall, W. B., and K. French. *Eckert animal physiology, muscles and animal movement*: W. H. Freeman and Company, 4th; 1998, p: 352.

Daube, J. R., & Rubin, D. I. Needle electromyography. *Muscle Nerve*. 2009; 39 (2): 244-270.

de Carvalho, M., & Swash, M. Lower motor neuron dysfunction in als. *Clin Neurophysiol*. 2016; 127 (7): 2670-2681.

Ekstedt, J. Human single muscle fiber action potentials. Extracellular recording during voluntary and chemical activation. With some comments on end-plate physiology and on the fiber arrangement of the motor unit. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1964: SUPPL 226:221+.

F.Brown, W. (1984). The physiological and technical basis of electromyography. In (pp. 223-256). Stoneham, MA. USA,: Butterworth Publishers.

Gonzalez-Freire, M., de Cabo, R., Studenski, S. A., & Ferrucci, L. The neuromuscular junction: Aging at the crossroad between nerves and muscle. *Front Aging Neurosci*. 2014; 6.

Griep, PA., Boon, KL., & Stegeman, DF. A study of the motor unit action potential by means of computer simulation. *Biol Cybern*. 1978; 30 (4): 221-230.

Jahanmiri-Nezhad, F., Barkhaus, P. E., Rymer, W. Z., & Zhou, P. Innervation zones of fasciculating motor units: Observations by a linear electrode array. *Front Hum Neurosci.* 2015; 9: 239.

Joyce, N. C., & Carter, G. T. Electrodiagnosis in persons with amyotrophic lateral sclerosis. *PM R.* 2013; 5 (5 Suppl): S89-95.

Kapelner, T., Jiang, N., Holobar, A., Vujaklija, I., Roche, A. D., Farina, D., & Aszmann, O. C. Motor unit characteristics after targeted muscle reinnervation. *PLoS One.* 2016; 11 (2): e0149772.

King, JC., Dumitru, D., & Nandedkar, S. Concentric and single fiber electrode spatial recording characteristics. *Muscle Nerve.* 1997; 20 (12): 1525-1533.

Lateva, ZC., McGill, KC., & Johanson, M. E. Increased jitter and blocking in normal muscles due to doubly innervated muscle fibers. *Muscle Nerve.* 2003; 28 (4): 423-431.

Liu, MS., Niu, JW., Li, Y., Guan, YZ., & Cui, LY. Quantitating changes in jitter and spike number using concentric needle electrodes in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Chinese Med J-Peking.* 2016; 129 (9): 1036-1040.

Liu M, Cui L, Guan Y, Li B, Du H. Single-fiber electromyography in amyotrophic lateral sclerosis and cervical spondylosis. *Muscle Nerve.* 2013;48:137–9

McCall, GE., Byrnes, W. C., Dickinson, A., Pattany, P. M., & Fleck, S. J. Muscle fiber hypertrophy, hyperplasia, and capillary density in college men after resistance training. *J Appl Physiol (1985).* 1996; 81 (5): 2004-2012.

Mills, KR. The basics of electromyography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76 Suppl 2: ii32-35.

Mu, L., Sobotka, S., & Su, H. Nerve-muscle-endplate band grafting: A new technique for muscle reinnervation. *Neurosurgery*. 2011; (69):208-224;

Nandedkar, SD., Sanders, D. B., Stalberg, E. V., & Andreassen, S. Simulation of concentric needle emg motor unit action potentials. *Muscle Nerve*. 1988; 11 (2): 151-159.

Nandedkar, SD., & Stalberg, E. Simulation of single muscle fibre action potentials. *Med Biol Eng Comput*. 1983; 21 (2): 158-165.

Phongsamart, G., & Wertsch, J. J. Quantitative electromyography. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2003; 14 (2): 231-241.

Rodriguez-Falces, J. Understanding the electrical behavior of the action potential in terms of elementary electrical sources. *Adv Physiol Educ*. 2015; 39 (1): 15-26.

Rosenfalck, P. Intra- and extracellular potential fields of active nerve and muscle fibres. A physico-mathematical analysis of different models. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1969; 321: 1-168.

Rowin J. Approach to the patient with suspected: A clinical's guide. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2009;15:13–34.

Rubin, DI. Needle electromyography: Basic concepts and patterns of abnormalities. *Neurol Clin*. 2012; 30 (2): 429-456.

Sandberg, A., Hansson, B., & Stalberg, E. Comparison between concentric needle emg and macro emg in patients with a history of polio. *Clin Neurophysiol*. 1999; 110 (11): 1900-1908.

Selvan, V. A. Single-fiber emg: A review. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011; 14 (1): 64-67.

Spaans, F., Vredeveld, J. W., Morre, H. H. E., Jacobs, B. C., & de Baets, M. H. Single fiber emg in early guillain-barre syndrome: Blocking at increased and normal jitter. *Neuromuscular Disord.* 2002; 12 (7-8): 726-726.

Stålberg, E., & Ekstedt, J. Single fibre emg and microphysiology of the motor unit in normal and diseased human muscle. *New Development in Electromyography and Clinical Neurophysiology.* 1973; vol 1: pp 113-129.

Stalberg, E., & Karlsson, L. Simulation of the normal concentric needle electromyogram by using a muscle model. *Clin Neurophysiol.* 2001; 112 (3): 464-471.

Stalberg, E., Nandedkar, S. D., Sanders, D. B., & Falck, B. Quantitative motor unit potential analysis. *J Clin Neurophysiol.* 1996; 13 (5): 401-422.

Stalberg, EV., & Sonoo, M. Assessment of variability in the shape of the motor unit action potential, the "jiggle," at consecutive discharges. *Muscle Nerve.* 1994; 17 (10): 1135-1144.

Stashuk, D. Emg signal decomposition: How can it be accomplished and used? *J Electromyogr Kines.* 2001; 11 (3): 151-173.

Thiele, B., & Stalberg, E. The bimodal jitter: A single fibre electromyographic finding. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1974; 37 (4): 403-411.

Uncini, A., Lange, DJ., Lovelace, R. E., Solomon, M., & Hays, A. P. Long-duration polyphasic motor unit potentials in myopathies: A quantitative study with pathological correlation. *Muscle Nerve.* 1990; 13 (3): 263-267.

Verma, S., Collop, M., & Lin, J. Jitter and blocking pre- and post-treatment in pediatric generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2016; 54 (3): 622-622.

Verma, S., & Lin, J. Stimulated jitter analysis for the evaluation of neuromuscular junction disorders in children. *Muscle Nerve.* 2016; 53 (3): 471-472.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Kamil	Uyruğu	TC
Soyadı	SAVAŞ	Tel no	5059957218
Doğum tarihi	05.01.1989	e-posta	kamilsavas01@mail.com

Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	İlgın Anadolu Lisesi	2006
Lisans	Orta Doğu Teknik Üniversitesi-Fizik	2012
Yüksek Lisans	Akdeniz Üniversitesi- Biyofizik	2015
Doktora	Akdeniz Üniversitesi- Biyofizik	2020

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Arş. Gör.	Akdeniz Üniversitesi	2015-2020

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı
İngilizce	YDS	78

Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Sinir İleti Hızı Dağılımı Tahmini Tekniklerinin Karşılaştırma Analizi	Akdeniz Üniversitesi	2013-2015
Motor Ünite Aksiyon Potansiyellerinde Gözlenen Değişikliklerinin Nicel İfadesi	Akdeniz Üniversitesi	2019-2020

Burslar-Ödüller:

Erasmus Programı, Ağustos 2017- Mart 2018, Universidad Publica de Navarra, Pamplona, Spain

Yayınlar:

Savas K., Gökçe Y., Trigueros A. M., Yaraş N., “A simulation study on neuromuscular factors affecting consecutive motor unit action potential wave shape”, Eskişehir Technical University Journal of Science and Technology, 2020. 21(4), pp. 582-591, DOI: 10.18038/estubtda.830739

Savaş K., Uysal H. & Yaraş N., “Comparison of nerve conduction velocity distribution methods by cold exposure and ischemia.”, International Journal of Neuroscience, 2020. Doi:10.1080/00207454.2020.1796663.

Kaya Y., **Savaş K.**, Sarikcioglu L., Yaras N., Angelov D., “Melatonin leads to axonal regeneration, reduction in oxidative stress, and improved functional recovery following sciatic nerve injury.”, Current Neurovascular Research, vol.12, pp.53-62, 2015. Doi: 10.2174/1567202612666150102151900

Savaş K., Yurtseven H., "Temperature Dependence of the Thermodynamic Quantities near the Solid I - II Phase Transition in Benzene ", Journal of Single Molecule Research , vol.2, pp.67-73, 2014. Doi: 10.12966/jsmr.12.02.2014

Savaş K., Yurtseven H., "Thermodynamic quantities and Pippard relations close to the solid I–II transition in benzene", Journal of Coupled Systems and Multiscale Dynamics, vol.2014, no.008, pp.8-12, 2014. Doi: 10.1166/jcsmd.2014.1037.

Uluslararası Bildiriler:

Automatic Window Selection for Quantifying Neuromuscular Jiggle, Poster, International Society of Electrophysiology and Kinesiology Congress, Dublin, June 2018

Ulusal Bildiriler:

A New Method for Quantifying Neuromuscular Jiggle, Sözlü Sunum, Ulusal Biyofizik Kongresi, Adana, Ekim 2019

Rat Caudal Nerve Conduction Block Using High Frequency Sinusoidal Current, Poster, Ulusal Biyofizik Kongresi, İstanbul, Eylül 2017

Estimation Of Nerve Conduction Velocity Distribution Method In Frequency Domain In Ischemic Condition, Poster, Ulusal Biyofizik Kongresi, Malatya, Eylül 2015

Estimation Of Nerve Conduction Velocity Distribution Method In Frequency Domain In Cold Exposure, Poster, Ulusal Biyofizik Kongresi, Malatya, Eylül 2015