

23881

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANATOMİ BİLİM DALI

MYOPATİLER'DE İSKELET KASI İNCE YAPISI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet TURGUT

Tez Yönetisi: Prof.Dr.Fahri DERE

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

ADANA - 1992

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2
MATERYAL ve METOD	17
BULGULAR	19
TARTIŞMA	25
ÖZET	32
KAYNAKLAR	33
RESİMLER ve AÇIKLAMALAR	40

GİRİŞ:

Miyopati primer olarak kas dokularında yapısal bozulmalara bağlı olarak meydana gelen bir kas hastalığı olup, kaslarda değişik derecelerde güçsüzlükle karakterizedir. Genetik bir temele dayanması ve progresif tabiatı olması miyopatilerin spesifik özelliklerindendir<44>. Bugüne kadar miyopatiler pek çok çalışmaya konu olmuş ve bu konuda ışık, elektron mikroskopik seviyede araştırmalar yapılmış (2,3,5,6,8,9,10,11,15,17,27,30,-31,35,36,45,46,47,48,50) ve bir çok araştırmacı tarafından çeşitli şekillerde sınıflandırılmışlardır<16,23>.

Miyopatiler üzerine yapılan ilk çalışmalar morfolojik seviyede genellikle ışık mikroskopik düzeyde yapılmıştır (5,10,-15,26,30,33,36,45). Ancak çoğu miyopatilerde kaslarda meydana gelen hücresel değişikliklerin organeller seviyesinde olmasından dolayı bu konuda elektron mikroskopik çalışmaların da gerekliliği açıktır. Her ne kadar miyopatilerin tanımlanması ve sınıflandırılmasında klinik ve biyokimyasal verilerin değerlendirilmesi ön planda ise de, bu konuda özellikle ultrastrüktürel çalışmaların da büyük önem kazandığı son yıllardaki çalışmalarda oldukça dikkat çekicidir<4,12,13,17,-20,46>.

Biz bu çalışmada Ç.Ü.Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğine başvuran ve miyopati ön tanısı alan 3 ve nöropati tanısı alan 1 hastadan elde edilen çizgili kas biyopsilerini elektron mikroskopik seviyede değerlendirmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Embriyoloji 43

Kas sistemi mezodermal germ tabakasından gelişir ve başlangıçta somitlerin oldukça önemli bir rolü vardır. Somitler Sklerotom ve Dermomiyotom olarak farkedildikleri zaman miyotom hücreleri bölünerek miyoblast olarak adlandırılan uzun ve iğ şeklindeki hücrelere dönüşürler. Daha sonra uzun, çok çekirdekli miyotüpleri oluştururlar.

Embriyoda iskelet kas liflerini oluşturacak yapılar miyoblastlar olarak adlandırılır. Bu hücreler de tek bir çekirdek vardır ve miyofibriller bulunmaz. Bu hücreler hızla proliferasyon olur ve birbirleriyle füzyona uğrayıp uzun, çok çekirdekli miyotüpleri oluştururlar. Bunların içinde de daha sonra miyofibriller ve karakteristik organeller gelişir.

insanlarda çoğu iskelet kas lifleri doğumdan önce gelişir ve postnatal hayatın birinci yılı sonunda hemen hepsi oluşmuştur. Bununla beraber bu lifler küçük ve tek çekirdekli olan liflerin birbirleriyle füzyonu sonucu gelişmelerine devam ederler.

Tek çekirdekli lifler undifferensiyel hücrelerdir. Satellit veya miyosatellit hücreleri adını alırlar, çizgili kas lifleri boyunca uzanırlar ve aynı bazal lamina içindedirler. Postnatal periyotta çizgili kasların uzunlukları ve genişlikleri artar, ayrıca egzersize göre hacimleri da artar. Birinci yıldan sonra kas lifleri bölünmezler, sadece boyutları artar, buna hipertrofi denir. Fakat ileri yaşlarda miyofibrillerde artma gözlemlenebilir.

Anatomi 14

Musculus biceps brachi kolun ön yüzünde, musculus brachialis üzerinde yerleşmiş ve pazu kabarıklığını yapan uzun, iki başlı bir kastır. Bu kasın uzun başı tuberculum supraglenoidale'den, kısa başı ise processus coracoideus'un tepesinden başlar ve tendonunun derin kısmı ile tuberositas radii'ye yapışır. Yüzeyel kısmı ise aponeurosis bicipitalis (Lacertus fibrosus) olarak adlandırılır ve önkol fasiası ile ulna'ya yapışır. Biceps brachii kası C₅, 6, 7'den çıkan ve brachial plexus'un bir dalı olan nervus musculocutaneus tarafından innerve olur. Yalnızca arteria brachialis tarafından beslenen bu kas ön kola supinasyon ve pronasyon hareketleri yaptırır.

Musculus gastrocnemius ise musculus triceps surae adı verilen üç başlı bir kasın en yüzeyel üyesi olup bacağın arka bölgesinin kabarıklığını yapar. Triceps surae kasının diğer iki üyesi ise musculus soleus ve musculus plantaris'dir. Triceps surae kası 3 başlı olduğu halde iç ve dış olmak üzere iki baş şeklinde; dış başı femur lateral kondilinin yan yüzünden, iç başı ise femur medial kondilinin üstünden ve facies poplitea'dan başlar. Daha sonra musculus gastrocnemius ve musculus soleus tendonları birleşerek vücuttaki en kalın ve en güçlü tendon olan tendo calcaneus'u (Achillis Tendonu) yaparlar ve tendon os calcaneus'un arka yüzüne yapışır. Bu kas yürümenin en önemli kası olup diz eklemine flexion hareketi de yaptırır. Musculus gastrocnemius S₁-2 den çıkan nervus tibialis tarafından innerve olur, nervus suralis ise bu bölgenin yüzeyel deri duyusunu alır.

Gastrocnemius kası da musculus biceps brachii gibi tek bir terminal arterle "Arteria suralis" beslenir.

Histoloji 29.34

Yapı ve fonksiyonları yönünden üç tip kas vardır;

(1) Çizgili kas (iskelet kası). (2) Düz kas. (3) Kalp kası.

Çizgili ya da diğer adı ile iskelet kasları kemik veya fasialara yapışmış halde bulunurlar. İnsan çizgili kası, taze iken kas liflerinin içerdiği pigment (myoglobin, cytokrom) ve zengin kan damarları nedeniyle pembe renge sahiptir. Bu özelliğinden dolayı iskelet kasları "kırmızı" (Tip I) ve "beyaz" (Tip II) olarak sınıflandırılabilir. Her bir çizgili kas hücresi (lifi) uzun, silindirik bir şekle sahiptir ve çok çekirdeklidir. Çoğu kaslarda ise her bir kas lifinin uzunluğu bütün kas dokusunun uzunluğundan daha kısa olup bir ucu tendona diğer ucu ise kas içerisindeki bağ dokusu septumuna yapışmıştır.

Kaslar, epimisyum denen nispeten kalın bir bağ doku tabakası ile örtülmüştür. İçerisindeki kas lifleri fasikül (veya-band) şeklinde düzenlenmiş olup, her bir fasikül ise perimisyum denen daha ince bir bağ doku tabakası ile sarılıdır. Bir fasikül (veya band) içerisindeki her bir kas lifi ise endomisyum denen çok ince bağ doku tabakası ile çevrilmiştir. Bağ dokusundan yapıllı her üç tabaka da kollagen, elastik lifler ve çeşitli bağ dokusu hücreleri, (fibroblast, makrofaj, yağ hücreleri) ile damar ve sinirden zengindir. iskelet kasları hem uzunluğuna, hem de enine çizgilenme gösterirler ve liflerin uzunluğu 1 ile 40 mm arasında,

çapları ise 10 ile 60 mikron arasındadır. Her lifte çok sayıda oval şekilli çekirdek mevcut olup, bunlar periferik yerleşim gösterirler.

Kas lifi zarı ise sarkolemma adını alır. Sarkolemma çok ince olduğundan ışık mikroskobunda kolaylıkla ayırt edilemez. Fakat elektron mikroskobide sarkolemma'nın ince extrasellular bazal lamina ile çevrili 90 Å kalınlıkta, trilaminar yapıya sahip plazma zarından oluştuğu görülür.

Sarkoplazmanın içerisinde miyofibril aralarında çok sayıda mitokondriyonlar (sarkozom) bulunur. Çekirdeğin bulunduğu bölgede ise küçük bir golgi apparatusu, bir kaç lipid damlacığı ve glikojen yer almıştır. Işık mikroskobide her bir çizgili kas lifi sitoplazması, boyuna kesitte birbirini takip eden açık ve koyu bandlar şeklinde gözlenir. Polarize mikroskopla incelendiğinde koyu bandların anizotropik, "A bandı", açık bandların isotropik, I bandı olduğu görülür. Açık olan I bandının ortasında ayrıca ince, koyu bir çizgi şeklinde Z bandı bulunur. Miyofibrillerdeki diğer bandlar ise koyu olan A bandının ortasındaki daha soluk ve nispeten ince H bandı ile bunun da ortasındaki çok ince ve koyu olan M bandıdır. İki komşu Z bandı arasındaki bölüm iki yarım I ve bunların arasındaki bir tam A bandından meydana gelmiş olup, bu yapıya kasın kasılma birimi, "sarkomer" denir.

Nonfibriler sarkoplazmada bir kaç lizozom, az sayıda GER ve ribozom bulunur. Kas hücresinin her yerinde olmakla birlikte daha çok I bandını yapan miyofibriller arasında yoğun halde glikojen

partikülleri bulunurlar. Miyofibriller arasında normalde mevcut olan lipid damlacıklarının miktarı ise yaşlılıkta artar. Sarkoplazmik retikülüm; diğer hücrelerdeki agranüler endoplazmik retikulum olup membranla çevrili ve birbiri ile devamlılık gösteren yaygın sarkotübüler yapıdır. Sarkotübüller; miyofibrilleri bir ağ gibi çevirirler ve A bandını longitudinal olarak sarıp, A-I bandlarının ilişkisi halinde olduğu yerlere ulaştığında terminal sisterna adını alır. Bunlar uçları şişkinleşmiş transvers tübülleri oluşturmak üzere birleşirler. Çift olan terminal sisternalar arasına sarkolemma T-tübülü şeklinde sokulur, T tübülünün lümeni dış ortam ile irtibatlıdır. Sonuçta sarkoplazmik retikülümün iki dış terminal sisternası ile bir merkezi T-tübülünden meydana gelen oluşum kasılmada çok önemli bir role sahip olup triad adı verilir.

Miyofibriller ışık mikroskopunda uzun, birbirine paralel ve dallanma göstermeyen iplikcikler şeklinde görülürler. Çapları 1-2 mikron arasında değişir ve miyofilaman adını alan daha küçük ünitlerden oluşmuş demetlerin bir araya gelmesi ile oluşurlar. Miyofilamanlar kalın ve ince olmak üzere iki ayrı büyüklükte olup, farklı kimyasal yapıya sahiptirler. Bunların yaklaşık 2/3'ü incedir. Işık mikroskopunda görülen miyofibrillerin enine bandlaşmaları basitçe iki farklı tipteki miyofilamanların dağılımına bağlıdır. Kalın olan "miyozin" filamanlar; 1.5 mikron uzunluğa, 100 Å kalınlığa, daha ince olan "Aktin" filamanları ise 1 mikron uzunluğa ve 50 Å kalınlığa sahiptirler. Aktin'in bir ucu Z çizgisine yapışmıştır, diğer ucu ise serbest

olup A bandı içerisindeki kalın miyofilamanlar ile iç içe girmiştir. Dolayısıyla aktin filamanları I bandı içerisinde yer alırlar ve A bandı içerisine doğru bir miktar uzanırlar. Aktin ve miyozin filamanlarının birbirleri içerisine girme uzunluğu kasılma durumuna göre farklılık gösterir. Kasılma durumu aynı zamanda H bandının genişliğini de tayin eder, H bandı basitçe A bandının aktin filamanlarına sahip olmadığı merkezi bölgesidir. Enine kesitte, A bandının dış kısımlarında bulunan aktin ve miyozin filamanları hekzagonal şekilde düzenlenmişlerdir; her bir miyozin filamanı 6 aktin filamanı ile çevrilidir. Z çizgisinin yapısı daha komplekstir ve muhtemelen diğer bir protein ile birlikte α -aktin proteini içerir. Yapısal görünüşleri ve kasılma hızlarına göre 2 farklı kas lifi ayırd edilir. Bunlardan birincisi yavaş fakat uzun süre kasılma özelliği olan; myoglobin, kapiller ağ, sarkoplazma ve sarkozomdan zengin, ayrıca bol miktarda lipid inklüzyonları da içeren kırmızı (Tip I) kas lifidir. İkinci grupta ise; kısa süreli ve hızlı kasılan fakat çabuk yorulan sarkoplazmik retikülömleri iyi gelişmiş, ancak; sarkozom ve inklüzyon yönünden fakir, miyofibrillerce zengin beyaz (Tip II) liflerdir. Bir kasta sıklıkla her iki tip lif, hatta üçüncü bir tip olarak da ilk iki tipin özelliklerini gösteren ara liflere rastlanır.

Fizyoloji 18

Kasa gelen impuls (depolarizasyon dalgası) T sistemi yoluyla triad'a ulaştığında, sarkoplazmik retikülümden kalsiyum iyonlarının

serbestleşmesine neden olup, miyozine bağlı bulunan ATPaz enziminin aktif duruma geçmesine ve böylece ATP hidrolizine (Mg^{+2} gerektirir) neden olur. ATP hidrolizi sonucunda açığa çıkan enerji ise miyofibrillerin kasılmasını sağlar.

Depolarizasyon dalgası kesilince, kalsiyum iyonları sarkoplazmik retikuluma geri alınır. Bu esnada ortamda mevcut olan ADP'den ise tekrar ATP sentezlenir. İnce filamentlerin yapısında troponin ve tropomiyozin bulunur ve kasın kalsiyum iyonlarına olan duyarlılığı bunlara bağlıdır. Çünkü sarkoplazmik retikulumdan serbestleşen kalsiyum iyonları troponin'e bağlanarak tropomiyozin molekülünün pozisyonunu değiştirirler. Böylece miyozinin aktine bağlanacağı bölge serbest kalır, miyozin başları aktin ile bağlanarak kasılma gerçekleşir.

Kasın kasılmasında olduğu gibi kasın gevşemesi; yani mevcut aktin-miyozin kompleksinin çözülmesi için de ATP- Mg^{+2} kompleksine ihtiyaç vardır. Bu nedenledir ki ölümden sonra mevcut ATP kısa sürede tüketildiğinden aktin-miyozin kompleksi birbirinden ayrılamaz ve ölüm katılığı dediğimiz durum meydana gelir.

Kaslarda izometrik (boy değişmez, sadece tonusu artar) izotonik (tonusu değişmez, sadece boyu kısalır) ve tetanik tipte kasılmalar görülür. Bu son durum kısa gelen impulsların sayısı 100-200/sn.'den fazla ise kas gevşemeye fırsat bulamadan yeniden kasıldığı için görülen klinik tablodur. Bugün kabul edilen kasılma mekanizması ise Huxley'in kayan filamanlar teorisidir. Faz-kontrast ve interference mikroskopları kullanılarak incelendiğinde kasılma sırasında her iki tip filamanın "aktin,

miozin" ve A bandı uzunluğunun değişmediği, Ancak I ve H bantlarının, dolayısıyla sarkomer boyunun kısaldığı görüşüdür.

Bu konudaki çalışmalar:

Heffner (1990)²³; Duchenne musküler distrofisi, fasioskapulohumeral distrofi, Limp Girdle distrofisi, distal miyopati, ve miyotonik musküler distrofiyi "musküler distrofiler"; central core hastalığı, Nemaline(Rod) miyopatisini, centrinükleer miyopatiyi ve kas lifi dağılım bozukluğu gösteren miyopatileri "konjenital miyopatiler"; glikojen depo hastalıklarını, asit maltaz eksikliği, Mc Ardle hastalığını, fosfofruktokinaz eksikliğini, karnitin eksikliğini ve karnitin palmitil transferaz eksikliğini ile mitokondriyal miyopatileri kasların "metabolik hastalıkları", polimiyozitis ve dermatomiyozitis kompleksini, çocukluk dermatomiyozitisini ve miyastenia gravis "inflamasyon ve immün sistemle ilişkili miyopatiler"; amiyotrofik lateral sklerozis ve Werdnig Hoffman hastalığını ise, kasların "denervasyon hastalıkları" şeklinde sınıflandırmıştır.

Benign tip konjenital miyopatiler genellikle; nonprogresif veya kısmi nonprogresif olabilir, ve serum enzimleri olan aldolaz, CPK, SGOT normal seviyelerdedir. Kranial sinirler tarafından innerve olan kasları da içerisine alan, orta derecede, sadece proximal tipte veya diffüz kas güçsüzlüğü şeklinde görülebilir ve karakteristik morfolojik özellikler gözlenemeyebilir⁽⁴⁴⁾. Benign konjenital miyopatiler içerisinde değerlendirilen central core miyopatisi ilk defa 1956 yılında

tariflenmiş olup, bu vakalardan elde edilen kas biyopsilerinde karakteristik değişiklikler tarif edilmiş ve kas liflerinin özellikle merkezi kısımlarında yapısal bozuklukların meydana geldiği rapor edilmiştir. Elektron mikroskopik gözlemler sonucunda ise liflerin merkezi bölgelerindeki mitokondriyonlarda azalma, miyofibriller düzenlenme bozuklukları, enine çizgilenmelerde fokal kayıplar, Z çizgileri bölgelerinde de yapısal değişiklikler bildirilmiştir. Bu hastalığın özellikle infantlarda görüldüğü, hastalarda hipotoni ile birlikte nonprogresif kas güçsüzlüğünün varlığı saptanmıştır(7).

Literatürlerin bazılarında(44); benign konjenital miyopati grubunda değerlendirilen ancak son yıllardaki literatürlerde ise(23), kasların metabolik hastalıkları içerisinde sınıflandırılan mitokondriyal miyopatilerde en tipik morfolojik değişiklik kas liflerinde geniş çaplı, içlerinde anormal inklüzyonlar ve kristaller bulunan çok sayıda mitokondriyonların bulunmasıdır(1,44). Bu tip miyopati hastalardan elde edilen kas biyopsilerinin ışık mikroskopik seviyede Gomori'nin trikrom boyası ile pozitif olarak boyanan "Ragged-Red" fibrillerinin bulunması da ilgi çekicidir (25).

Duance ve arkadaşları (1980)¹⁵ musküler distrofilerin bir tipi olan Duchenne musküler distrofilerinde yaygın bir bağ doku proliferasyonunun varlığını saptamışlar, aşırı fibrozisin kas dokularında genellikle dejenerasyonun sekonder olarak geliştiğini ve bağ doku miktarındaki artışlar sonunda kas liflerinde beslenme bozukluklarının meydana gelebileceğini bildirmişlerdir. Gerçekten

de doku kültürü çalışmalarında endomisyal stromada proliferasyon ile birlikte kas protein sentezinde azalmaların olması kaslarda ciddi bir beslenme bozukluğunu düşündürmektedir.

Shapiro ve arkadaşları (1975)⁴⁷. Limp - Girdle kaslarında güçsüzlük, epizotik baş ağrıları, kusma ve daha sonra da nörolojik dejenerasyonlar gelişen sonuçta da eks olan iki erkek kardeş çocukta yaptıkları kas biyopsilerinde çoğu liflerin "Ragged-Red" fibrilleri şeklinde olduklarını, ince yapı gözlemlerinde mitokondriyonlarda yapısal bozukluklar, organel matrikslerinde parakristalin cisimcikleri, subsarkolemmal alanlarda aşırı mitokondriyon ve glikojen birikimlerinin varlığını rapor etmişlerdir.

Fidzianska ve arkadaşları (1981)¹⁷; konjenital miyopatilerin içerisinde değerlendirilen ve kas liflerinde matürasyon bozukluğu gösteren hastalarda liflerin yapısal bozukluklara sahip olduklarını, ATPaz reaksiyonunda liflerin periferinde fincan şekilli koyu boyanan bölgelerin olduğunu elektron mikroskop seviyesinde ise bu koyu bölgelerin yapısal düzenlenmeleri bozulmuş miyofibrillerden meydana geldiğini rapor etmişlerdir. Bu tip liflerde sarkomer düzenlenmesinin de ileri derecede bozulduğunu, Z çizgileri arasında uzanan miyozin filamentlerinin kaybolduklarını, bazal laminanın da devamsızlık göstermesini oldukça önemli bulgular olarak değerlendirmişlerdir.

Aşırı alkol alınımının kas hastalıklarıyla yakından ilişkili olduğu uzun yıllardan beri bilinmesine rağmen, alkolün kas hastalıklarındaki etki mekanizması henüz tam olarak

aydınlanamamıştır(11,30,32,38,41,42). Alkolün özellikle kalp kas lifleri üzerinde beslenme yetersizliğine neden olarak kardiyak fonksiyonları bozabileceği düşünülmektedir. Gönüllülerdeki deneysel çalışmalarda da uzun süreli etanol alınınının egzersizlerde glukoz kullanımını azalttığı rapor edilmiştir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda da alkolün kalp kası ultrastrüktüründe değişikliklere, miyokard da kasılma azalmasına, mitokondriyonlardaki oksidatif enzim sistemlerinde bozukluklara ve kalsiyum transportunda değişikliklere neden olduğu saptanmıştır. Elektron Mikroskobik seviyede kas liflerinde intrasellüler ödem, glikojen ve lipid damlacıkları birikimleri, mitokondriyon ile sarkoplazmik retikülümde yapısal bozukluklar belirlenmiş olup, bu fonksiyonel ve morfolojik değişikliklerin oluşmasında alkolün primer etken olabileceği sonucuna varılmıştır(42).

Khurana ve Kalyanaraman ise (1977)³⁰ alkolizme bağlı miyopatilerde kaslarda meydana gelen yapısal ve fonksiyonel bozuklukların temelinde potasyum miktarındaki değişikliklerin sorumlu olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Yapılan diğer bir çalışma da ise kronik alkol alanların yaklaşık 2/3 de iskelet kaslarında miyopatik değişiklikler saptanmış ve bu durumun özellikle tip II liflerinde daha belirgin olduğunu bildirmişlerdir. Kas proteinlerinde azalmanın da görülmesi, alkolizmde meydana gelen kas değişikliklerinin daha çok moleküler seviyede meydana gelebileceği sonucunu düşündürmektedir(38,41).

Müsküler distrofilerin bir tipi olan miyotonik müsküler distrofilerin ise sistemik genetik bir bozukluk olabileceği ve muhtemelen hücre membranındaki bir defektten kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür. Bu tip hastaların eritrositlerinde kontrol guruplarından farklı olarak hücre şekillerinin bozulduğu ve hücrelerde aşırı miktarda fosfotidik asit birikimi rapor edilmiştir⁽¹⁹⁾. Miyotonik distrofinin patogenezinde vasküler, miyojenik ve nörojenik membran teorilerinin olduğunu ve genel membran defektine göre kas distrofilerinde eritrosit membranlarının test için kullanılabileceği bildirilmiştir⁽⁴⁰⁾.

inflamasyon ve immün sistemle ilişkili miyopatiler gurubunda değerlendirilen polimiyozitisli hastalarda yapılan çalışmalarda çok sayıda histiosit ve eozinofil infiltrasyonunun olduğunu, bu tip hastaların kaslarında ve özellikle de proksimal ekstremitelerde kaslarında fonksiyonel değişikliklerin oluşabileceği rapor edilmiştir^(24,33).

Carpenter ve arkadaşları (1976)⁽⁸⁾ çocuklarda görülen dermatomiyozitislerde, özellikle kas fasikülerinin periferik kısımlarını tutan ve iskemiye bağlı olan kas dejenerasyonlarını rapor etmişler, dejenerasyonlarda öncelikle kas liflerindeki mitokondriyonlarda uzama, Z çizgilerinde yayılma, fokal miyofibriler bozulmalar ve seçici olarak miyozin filamentlerindeki kayıpları bildirmişlerdir. Bu değişikliklerin oluşmasında progresif iskemi'nin etken olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Yapılan diğ er bir çalışmada ise dermatomiyozitis ve polimiyozitisten farklı klinik özellikleri olan, distal kasları tutan inklüzyon cisimciğı miyozitisinde ince yapı düzeyinde; çoğu kas liflerinin anormal şekilde filamentler ile sarkoplazmada membranöz vakuolller içerdikleri bildirilmiş ve muhtemelen bu durumun viral kaynaklı olabileceğı rapor edilmiştir⁽⁹⁾.

Angelini ve arkadaşları (1976)³ karnitin eksikliğine bağlı olarak oluşan ve iskelet kaslarını tutan miyopatili hastalarda yaptıkları çalışmada karnitin eksikliğinin kasta oldukça ciddi yapısal değişikliklere neden olduğunu ve bu durumun oluşmasında primer etken olabileceğini, özellikle lipid birikimleri görülen kas liflerine sahip hastalarda karnitin düzeylerinin saptanmasının gerekli olduğunu bildirmişlerdir.

Metabolik miyopatilerin bir tipi olan lipid depo miyopatilerinin karnitin eksikliği, karnitin palmitidil transferaz eksikliği ve piruvat dekarboksilaz eksikliği şeklinde ortaya çıkabilecekleri belirtilmiş, birinci tipte kas liflerinde belirgin bir vakuolizasyon olmasına rağmen, son iki tipte ise bu yapıların g r lmediğı bildirilmiştir. Proksimal ve boyun kaslarında belirgin kas g  s zl kleriyle karakterize semptomlara sahip hastalara oral karnitin verilmesinin yüz güldürücü sonuçlar vereceğı rapor edilmiştir⁽²⁾.

 zellikte infantlarda genetik olarak tespit edilen ve asit maltaz eksikliği ile karakterize olan diğ er bir miyopati de ise nöronların yanında iskelet ve kalp kaslarının da tutulduğunu, hastalarda şiddetli kas güçsüzlüğü ve zayıflığının meydana

geldiğini, özellikle spinal motor nöronların tutulmalarından dolayı bu hastalığın nörojenik olabileceği sonucuna varılmıştır(27).

Laktik asidozlu infantlar da motor retardasyon, kas hipotonisi ve kas güçsüzlüğü ile birlikte laktat ve piruvat düzeylerinin oldukça yükseldiği ve elektron mikroskopik düzeyde de mitokondriyal miyopotilere benzer yapısal bozuklukların varlığı saptanmıştır(20).

Hipotiroidik miyopatilerde ise özellikle tip II liflerinde belirgin bir azalma, mevcut olanlarında ise sarkoplazmik retikulumu da artışa rağmen, mitokondriyonlarda ve lipid damlacıklarında azalma, bunun yanında glikojen partiküllerinde aşırı miktarda artışların olduğu, Tip I liflerinde ise aşırı lipid birikimlerinin ortama hakim olduğu rapor edilmiştir(50).

Bender ve arkadaşları (1977)⁶ nöromüsküler hastalığa ilaveten oftalmoplejisi olan bir hastada yaptıkları çalışmada; motor son plaktan alınan kas biyopsilerin de çoğu kas liflerinin hipotrofi gösterdikleri ve bu durumun özellikle tip I liflerinde daha belirgin olduğunu rapor etmişlerdir. Kas liflerinin çoğunluğunun immatur ve embriyonik liflere benzemesi nedeniyle bu durumun matürasyon eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Progresif eksternal oftalmoplejinin familial veya sporadik olarak ortaya çıkan bir klinik tablo ile, gözün eksternal kaslarında progresif güçsüzlükle karakterize ve çok farklı bulgular veren bir miyopati şekli olduğu rapor edilmiş olup, bu

hastalığın genellikle erkek çocuklarda görüleceği ve geç çocukluk döneminde ortaya çıkabileceği, hafif pitozisle başlayan, daha sonra da tüm göz kaslarında paralizi ile sonuçlanan bu sendrom da bazen pupillanın da etkilenebildiği bildirilmiştir. Hastaların fizik muayenesinde tek bulgu oftalmopleji olabileceği gibi orofaringeal, ekstremit ve boyun kaslarının da tutulabileceği, miyopatinin yalnızca göz kasları ile sınırlı olduğu durumlarda hayati bir tehlikenin olmayacağı ve sadece kozmetik açıdan önem taşıyacağı, ancak ekstremit kaslarının da tutulduğu olgularda orta derecede veya şiddetli miyopatik bulguların oluşabileceği saptanmıştır⁽⁴⁰⁾.

MATERYAL ve METOD

Elektron Mikroskopi Yöntemleri 28

Hastalardan alınan çizgili kas doku parçaları Millonig fosfat tamponu ile hazırlanmış⁽³⁷⁾. % 5'lik glutaraldehid solusyonu içerisine konuldu. Glutaraldehid solusyonunda 1 saat kadar bir süre bekletilen doku parçaları daha sonra içerisinde bir miktar % 5'lik glutaraldehid solusyonu bulunan, dibi dışı mumu ile kaplanmış petri kutularına alındı ve jilet yardımı ile yaklaşık 1 mm³ büyüklükte parçalara ayrıldı. Doku parçaları sonradan tekrar 3 saat kadar süreyle % 5'lik glutaraldehid solusyonuna alındı. Böylece bu solusyonda toplam 5 saat tespit edilmiş oldu. Tespit işleminden sonra dokular Millonig fosfat tamponu ile çalkalandı ve bir gece süreyle bu solusyon da yıkandı. Ertesi gün dokular Millonig fosfat tamponu ile hazırlanmış % 1'lik osmium tetroksit (OsO₄) solusyonu ile iki saat süreyle 2.kez tespit edildi. 2. tespitten sonra dokular tekrar Millonig fosfat tamponu ile iki defa onar dakika süre ile yıkandı ve aşağıdaki tabloda gösterildiği şekilde dehidrate edildi.

	<u>Süre (dk)</u>	<u>Sıcaklık (C°)</u>
% 50 Etil Alkol	15	+4
% 70 Etil Alkol	15	+4
% 86 Etil Alkol	15	+4
% 96 Etil Alkol	15	+4
% 100 Etil Alkol	10	+4
% 100 Etil Alkol	10	Oda Isısında
Propilen Oksit	15	Oda Isısında
Propilen Oksit	15	Oda Isısında

Bu şekilde sudan kurtarılan doku parçaları daha sonra aşağıdaki solusyonlar içerisinde immerse edildi.

Bir kısım propilenoxid + Bir kısım gömme materyeli: 30 Dk.

Bir kısım propilenoxid + Bir kısım gömme materyeli: 30 Dk.

Bu işlemlerden sonra doku parçaları içerisinde yeni hazırlanmış gömme materyeli bulunan tüplere alındı ve bir gece süre ile rotator da karıştırıldı.

Gömme materyeli:

Araldite CY 21220 ml.

Sertleştirici HY 96420 ml.

Hızlandırıcı DY 064 0.6 ml.

Plastikleştirici-Dibutilfitalat 1 ml.

Ertesi sabah doku parçaları taze hazırlanmış gömme materyeli kullanılarak OO-polietilen kapsüllere gömüldü ve 60°C'lik etüvde 48 saat süreyle polimerize edildi. Daha sonra bloklar etüvden çıkarılarak yavaş yavaş soğumaya bırakıldı. Bloklardan Reichard OMU 3 ultramikrotomu ile 500 A° kalınlığında kesitler alındı ve bunlar 200-300 gözenekli renkli bakır gritlerde toplandı. Sonra % 70'lik Etil alkolde doymuş uranil asetat ve Reynolds'un (39) kurşun sitrat (Lead Sitrat) solusyonları ile boyandı. Boyanan kesitler ZEISS E.M. 10 B EM ile incelendi. Mikrograflar Dupont filmleriyle çekildi. Resimler Fohar ve Fortezo kağıtlarına basıldı.

BULGULAR

Olgusu: Doğumdan itibaren gelişme geriliği, mental retardasyonu, çabuk yorulması, yürüme güçlüğü, oftalmoplejisi ve konvülsiyonları olan 16 yaşındaki erkek hastanın fizik muayenesinde kaşektik görünümlü, 4°/6°'den pansistolik üfürümü ile penis ve testislerde atrofi dışında belirgin bir bulgusu olmayıp, nörolojik muayenesinde bilinci letarjik ve verbal yanıt alınamıyordu. Ayrıca; miyopi, horizontal konjuge göz hareketlerinde kısıtlılık gözde dejeneratif değişiklikler ve bacak ile kollarını tutan quadriparezisi, atrofisi mevcuttu. Ekokardiyografi (EKO)'de; yüksek tip VSD ve pulmoner stenoz, Telegrafide mediasteninin sağ üst kısmında kitle, Elektroensefalografi (EEG)'si ise sol hemisferin fronto-parieto-temporal kısımlarını içine alan destrüktif bir lezyonu düşündürmekteydi. Bilgisayarlı Beyin Tomografi (BBT) ile de sol fronto-parietal apse düşünülen hastanın Beyin Omurilik Sıvısında (BOS) pandy (+++), protein; 147, glukoz; 32, Cl⁻; 118, Elektromiyografi (EMG)'de ise motor ve duyu iletimleri normal, proksimal kaslarında belirgin miyojenik değişiklikler olduğu gözlemlendi ve klinikte proksimal miyopati "mitokondrial miyopati" düşünülen hastanın sol biceps brachii kasından alınan biyopsi materyelinin elektron mikroskopta incelenmesi sonunda; kas liflerinde çoğu alanlarda tipik sarkomer düzenlenmeleri bozulmuştur ve miyofibrillerde meydana gelen dejenerasyon sonucunda miyofilamanlar sitoplazmada düzensiz dağılımlar

göstermektedir. Bu tip alanlara komşu miyofibrillerin çoğunluğunda, periferik bölgelerinin daha elektrondens oldukları ve liflerin sitoplazmalarında miyelin figür yapılarının da bulunması oldukça ilgi çekicidir (Resim 1,2). Çoğu alanlarda mitokondriyonlar genişlemiş, kristalarında yapısal değişikliklerle birlikte bu organeller elektrondens bir görünüm almıştır. (Resim 3). Kas lifleri sitoplazmalarında çeşitli büyüklükte vakuollerle birlikte özellikle subsarkolemmal alanlarda aşırı glikojen birikimlerinde izlenmektedir. Glikojen birikimlerinin bulunduğu bölgelerde içleri boş, geniş vakuoller ve membranöz whorl yapıları daha belirgin olarak izlenmektedir. Glikojen birikimlerinin varlığı aynı zamanda miyofibriller arasında da belirgindir (Resim 1,3,4). Çekirdekler nispeten düzgün bir sınıra sahip olmakla birlikte bazı alanlarda çekirdek kılıfı çekirdek içerisine doğru invajinasyonlar yapmıştır. Kromatin özellikle çekirdek periferinde birikimler göstermektedir. Bazı hücrelerin çekirdekleri ise aşırı hiperkromatin birikimleriyle birlikte piknotik değişiklikler göstermektedir (Resim 1,2). Miyofibrillerin periferinde daha elektrondens görünümlere sahip alanlar izlenmektedir. Kas lifleri sitoplazması endomisyuma doğru sitoplazmik çıkıntılar yapmıştır. Bu sitoplazmik çıkıntılar içerisinde glikojen birikimleri ve membranöz yapıların bulunması ilgi çekicidir (Resim 3). Kas lifleri bazal laminası homojen ince bir görünüme sahiptir ve bazı alanlarda düzensiz laminasyon göstermektedir (Resim 1.2.3).

Olgu2: Son 3 yıldır kollarında ağrı, uyuşma, karıncalanma, ağırlık hissi ve son 1 yıldır da bel ile bacak ağrıları olan 42 yaşındaki erkek hastanın fizik muayenesinde; kas hassasiyeti dışında bulgusu olmayıp, nörolojik muayenesinde ise bilinçi açık, koopere, özellikle alt ekstremitelerinde tonus artışı ile birlikte proksimal tip kuvvet kaybı ve yürümesi güvensiz olup, derin tendon refleksleri üstte hipoaktif altta ise alınmıyor ve patolojik refleksleride bulunmamaktaydı. Hastanın rutin laboratuvar tetkikleri normal olup, creatinfosfokinaz (CPK) ve laktik dehidrogenoz (LDH) gibi enzimleri yüksekti. Elektromiyografi (EMG)'de özellikle proksimal kaslar da ılımlı miyojenik tutulum bulguları mevcuttu. Özgeçmişinde ise 14 yıl önce subtotal tiroidektomi geçirdiği saptanan hastaya 1 yıl önce de polimiyozit ön tanısı nedeniyle 80 mg/gün steroid (prednizolon) verilmiştir.

Klinik olarak hipotiroidik tip miyopati düşünülen hastanın sol gastrocnemius kasından alınan biyopsi materyelinin elektron mikroskopta incelenmesi sonunda; bazı alanlarda sarkomer düzenlenmeleri normal yapılarını korurken çoğu alanlarda sarkomer yapılarının bozulduğu dikkat çekmektedir. Özellikle Z çizgileri hizasında miyofilamanların yoğunlaşması ile Z bantlarında belirgin bir kalınlaşma izlenmiştir (Resim 5,6). Subsarkolemmal alanlarda ve miyofibrillerin arasında aşırı glikojen birikimleri izlenmektedir. Bu tip alanlarda mitokondriyonların da birikerek kümeler oluşturdukları oldukça ilgi çekicidir (Resim 7,8). Glikojen birikimlerinin bulunduğu alanlarda sitoplazmada çeşitli

büyükölükte vakuoller izlenmektedir (Resim 6,8). Mitokondriyonlar oldukça genişlemiş ve kristaları parçalanmıştır. Bazı alanlarda sitoplazmada, muhtemelen mitokondriyonların dejenerasyonundan kaynaklanan miyelin figür yapıları gözlenmektedir (Resim 7,8). Kas lifleri çekirdeklerinde periferik bölgelerde heterokromatin birikimleri ile birlikte çekirdeklerde derin indentasyonların bulunması dikkat çekmektedir (Resim 5,7,8). Sarkolemma bazı alanlarda girintili çıkıntılı bir görünüme sahiptir. Bu alanlara komşu bölgelerde subsarkolemmal glikojen ve mitokondriyon birikimleri izlenmektedir (Resim 5). Bazal lamina belirgin olarak izlenmekte ve bazı alanlarda hafif kalınlaşma göstermektedir. Endomisyumda kollajen liflerin belirgin oldukları izlenmektedir. Fibroblastların çekirdeklerin de heterokromatin artışı ve elektrondens bir sitoplazma görölmektedir (Resim 7,8). Kapillerler normal yapıda olmakla birlikte kapiller bazal laminasında hafif kalınlaşma gözlenmektedir (Resim 8).

Olgus: 2 yıldır yaygın vücut ağrıları ile birlikte kol, bacaklarında güçsüzlük ve son 1,5 yıldır kaslarında erime, duyu azlığı, krampları olan 16 yaşındaki erkek hastanın fizik muayenesi normal olup, nörolojik muayenesinde bilinç açık, koopere üst ekstremitelerin distal kısımlarında atrofi ve sol üst ekstremitede daha fazla olmak üzere yaygın hipoestezi ile birlikte derin tendon reflekslerinde hipoaktivitesi olan hastanın rutin laboratuvar tetkikleri ve enzimleri normal olup, elektromiyografi (EMG) de ise segmental demiyelinizasyon ile

uyumlu miks tip nöropati'ye uyan bulgular saptandı. Hastanın kesin tanısına yardımcı olmak amacıyla sol biceps brachii kasından alınan biyopsi örneği'nin elektron mikroskopta incelenmesi sonunda; kas liflerinin çoğunda çekirdeklerde, özellikle çekirdek periferinde olmak üzere hiperkromatin artışı izlenmektedir (Resim 9). Miyofibrillerin enine kesitlerinde bazı miyofibrillerin düzensiz bir görünümde oldukları ve aralarında aşırı glikojen birikimlerinin varlığı izlenmektedir (Resim 10,11). Mitokondriyonlar genişlemiş, kristalları parçalanmış ve bu organellerin elektrondansitesi de oldukça artmıştır. Yapısal değişiklikler gösteren mitokondriyonlara komşu bölgelerde iç içe geçmiş membranlardan oluşan miyelin figür yapılarının bulunması dikkat çekicidir. Mitokondriyonların bazıları oldukça uzamış ve düzensiz bir görünüm almıştır ve bu alanlarda lipid damlacıkları da izlenmektedir (Resim 10, 12). Miyofibrillerin periferik kısımlarında miyofilamanlardan oluşan fincan şeklindeki elektrondens kısımların bulunması ilgi çekicidir. Kas liflerinin bazal laminası incelmıştır ve endomisyuma ait liflerle devamlılık göstermektedir (Resim 9,11).

Olgu4: Yaklaşık 5 yıldır bulanık görmesi, diplopi'si ve son 1,5 yıldır solda daha belirgin olmak üzere göz kapağında düşmesi olan 44 yaşındaki erkek hastanın fizik muayenesinde; göz kapağındaki düşme dışında bulgusu olmayıp, nörolojik muayenesinde; Bilinç açık, koopere, bilateral aşağı, yukarı, içe bakış kısıklıkları, pitozisi ile göz muayenesinde tahsisle

artmayan vizyon kaybı ve yüz kaslarında atrofisi mevcuttu. Rutin laboratuvar ve enzim sonuçları normal olan ve elektromiyografi (EMG) de miyastenia gravis'e uyan bulgulara sahip olmayan vakada, eksternal oftalmopleji dışında sistemik kas tutulumunu gösteren klinik bulguları olmadığından, oküler musküler distrofi olarak kabul edilen bu olguda sol biceps brachii kasından alınan biyopsi örneğinin elektron mikroskopta incelenmesi sonunda; sarkomer düzenlenmelerinde hafif yapısal bozukluklarla birlikte çekirdeklerde hiperkromatin artışları gözlemlendi. Çekirdeklerin bazılarında piknotik değişiklikler gözlenirken çoğu liflerde çekirdek kılıfı çekirdek içerisine doğru derin indentasyonlar yapmıştı (Resim 13,14). Mitokondriyonlar çoğunlukla genişlemiş, iç membranları parçalatır ve bu tip alanlarda muhtemelen mitokondriyonlardan kaynaklanmış miyelin figür yapılarında görülmektedir (Resim 15, 16). Miyofibriller arasında ve subsarkolemmal alanlarda aşırı glikojen birikimleri gözlenmektedir (Resim 13,14,15). Bu tip alanlarda iri lipid damlacıklarının bulunması da oldukça ilgi çekicidir (Resim 13,15). Kas lifleri bazal laminası homojen bir görünüme sahip olup, endomisyuma ait bağ doku lifleriyle devam etmektedir (Resim 13).

TARTIŞMA

Kas güçsüzlüğü ve atrofi miyopatilerin en tipik bulguları olup, ağrı ve arefleksi gibi diğer klinik özellikler de dikkati çeker. Polimiyozit gibi bazı hallerde akut şiddetli kas güçsüzlüğü ve hatta ölüm rapor edilmişse de konjenital miyopatilerde kas güçsüzlüğü yavaş, progresif bir seyir gösterir⁽⁴⁴⁾. Miyopatilerde sürekli bir kas güçsüzlüğü olmasına rağmen, özellikle glikojen depo hastalıklarında kramplar az da olsa görülür⁽⁴⁰⁾. Miyopatilerin temel bulguları olan kas güçsüzlüğü ve atrofi yanında, kas zayıflığı, refleks kaybı, gevşeme gücü, CPK, SGOT, SGPT ve LDH ile aldolaz gibi enzim seviyelerindeki yükselmeler ortaya çıkabilen diğer bulgulardandır.

Her tip miyopati ayrı bir özellik taşır ve genellikle konjenital miyopatiler çocukluk veya erken gençlik dönemlerinde ilk belirtileriyle ortaya çıkarlar ^(7,23,44).

Özellikle çocukluk dönemi başında veya yetişkin hayatta görülen mitokondriyal miyopatilerde ^(1,4,20,21,22,25,47) iskelet kasları ve merkezi sinir sisteminin etkilendiği bilinmektedir. Bu tip miyopatilerin özellikle Işık Mikroskopik seviyedeki kas biyopsilerinde Gomori trikrom boyası ile pozitif boyanan "Ragged-Red" fibrillerine sahip olmaları^(4,22,25,47), en tipik bulgularının ise; kas liflerinde geniş çaplı, içlerinde anormal inklüzyonlar ve

kristalar içeren çok sayıda mitokondriyonların bulunmasıdır (1,4,20,21,47). Bizim olgularımızda da kas lifleri ince yapısında mitokondriyonların çoğunlukla genişledikleri, kristalarının parçalandıkları, bazı mitokondriyonların yapısal bozukluklar göstererek boyca uzadıkları ve elektrondens bir görünüm aldıkları izlenmiştir (Resim 1,3,4,10,15). Bu tip alanlarda muhtemelen mitokondriyonların dejenerasyonu sonucu meydana gelmiş membranöz Whorl yapılarının da bulunması oldukça ilgi çekicidir.

Haller ve arkadaşları (1978)²¹ mitokondriyal miyopatili bir hasta da yapmış oldukları çalışmada kas liflerinde histokimyasal ve ultrastrüktürel olarak tespit edilen değişikliklerle birlikte mitokondriyonlar da solunum ve fosforilasyonun belirgin olarak bozulduğunu rapor etmişlerdir. Gerçekten bizim çalışmamızda da mitokondriyonların dejenerasyon gösterdiği alanlarda aşırı glikojen birikimlerinin bulunması (Resim 1,4,15) hücresel metabolizmanın ileri düzeyde bozulduğunu düşündürmektedir. Mitokondriyon yapısında meydana gelen değişiklikler sonucunda bu organellerde gerçekleşen krebs (TCA) ve oksidatif fosforilasyon siklusları gerçekleşemeyeceğinden glikoliz sonucu oluşan piruvik asit, laktik aside dönüşüp, hücre sitoplazmasında birikecek ve bunun sonucunda ortaya çıkan ATP eksikliğine bağlı olarak kasların fonksiyonları bozulacaktır (20,35,47).

Mikrograflarda yapısal değişikliklere uğramış mitokondriyonların membranöz whorl yapılarıyla yakından ilişkili oldukları oldukça dikkat çekicidir (Resim 1,4,10,15). Muhtemelen yapı ve fonksiyonu bozulan bu organellerde iç ve dış membranların

birbiri içerisine kıvrılarak membranöz whorl yapılarını oluşturdukları düşünülebilir. Bu tip liflerde sarkomer yapılarında bozulmalar, subsarkolemmal alanlarda aşırı glikojen ve mitokondriyon birikimlerinin bulunması ilgi çekiciydi.

Benzer bulgular Shapiro ve arkadaşları (1975)⁴⁷ tarafından tarif edilmiş olup, bu araştırmacılar da mitokondriyonlardaki yapısal bozukluklara ilaveten, organel matrikslerinde parakristallin yapılarını tarif etmişler ve bu organel fonksiyonlarının ileri derecede bozulduğunu bildirmişlerdir.

Mitokondriyonlarda DNA'nın varlığı bilinmektedir ve bu gün için tam kesin olmasa da mitokondriyal DNA delesyonları ile bu organellerde meydana gelen yapısal ve fonksiyonel bozukluklar arasında bir bağlantının olabileceği düşünülmektedir (40).

Arruda ve arkadaşları (1990)⁴ mitokondriyal miyopatiye sahip bir ailede yapmış oldukları çalışmada ışık mikroskopundaki "Ragged-Red" fibrillerine ilaveten elektron mikroskopik seviyede çoğu mitokondriyonların yapısal bozukluklara sahip olduklarını ve bu tip kaslardan izole edilen mitokondriyonların biyokimyasal analizleri sonucunda citokrom-C oksidaz enziminde defektlerin varlığını saptamışlardır.

Griebel ve arkadaşları (1990)²⁰ kas hipotonisi, motor retardasyonu ve genel kas güçsüzlüğü olan bir kız çocuğunda kan laktat ve piruvat seviyelerinin yükseldiğini ve iskelet kaslarında NADH - dehidrogenaz enzimi aktivitesinde bozukluklarla birlikte elektron mikroskopik seviyede çoğu mitokondriyonların yapısal bozukluklara sahip olduklarını rapor etmişlerdir. Aynı

araştırmacılar riboflavin'le tedaviden sonra piruvat ve laktat seviyelerinin normale döndüğünü, motor bozukluğun düzeldiğini ancak; hastada orta derecede kas hipotonisi ve güçsüzlüğünün devam ettiğini bildirmişlerdir.

Her ne kadar bu çalışmada ışık mikroskopik seviyede kas biyopsisi değerlendirmeleri göz önüne alınmamış ise de elektron mikroskopik seviyede daha önce yapılmış olan çalışmalara uyumlu mitokondriyal yapısal değişiklikler ve hastaların klinik özellikleri yönünden 1., 3. ve 4. olgularımızın mitokondriyal miyopatilere uygunluk gösterdiği sonucuna varılmıştır. 1. ve 3. olgularımız da mitokondriyal yapısal bozukluklara ilaveten kas lifleri miyofibrillerinin periferik kısımlarında miyofilamanların yoğunlaşmasından oluşmuş fincan yada yarım ay şeklinde daha elektrondens bölgelerin bulunması oldukça ilgi çekiciydi (Resim 1,2,9,11).

Fidzianska ve Arkadaşları (1981)¹⁷ 7 yaşında konjenital nonprogresif miyopatili bir erkek çocukta ışık mikroskopik seviyede yapmış oldukları çalışmada kas lifleri etrafında fincan şeklinde daha koyu boyanan ve ATP'az aktivitesine sahip olmayan bölgeleri rapor etmişler ve bu alanların elektron mikroskopik seviyede anormal şekilde düzenlenmiş miyofibrillerden oluştuğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu tip yapıların kas liflerinin gelişimi sırasında kas proteinlerinin sentezinde veya füzyonlarında meydana gelen bir bozukluk sonucu, sekonder olarak oluşabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada ise elektron mikroskopik seviyede gözlediğimiz miyofibriller etrafındaki daha

elektrondens bölgelerin miyofilamanların yoğunlaşması ile meydana geldiği görülmektedir.

Bu tip kas liflerinde sarkomer düzenlerinin bozulması, mitokondriyal bozukluklar, çekirdeklerde hiperkromatin artışı ve glikojen birikimlerinin bulunması kas liflerinin ileri derecede dejenerasyona gittiğini düşündürmektedir. Kas liflerinde miyofibriller etrafında elektrondens bölgelerin ortaya çıkması sarkomer dejenerasyonunun öncelikle miyofilamanlardan başlayabileceği kanaatini uyandırmaktadır. Miyofilamanların dejenerasyonu ve anormal düzenlenmesi sonucunda, miyofibrillerde yapısal bozukluklar, Z çizgilerinde düzensiz bir görünüm ve genişlemelerin bulunması daha önce yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir (7.17).

Klinik olarak miks polinöropati düşünülen 3. olgumuzda her ne kadar mitokondriyal miyopatiye uygun morfolojik bulgular saptanmışsa da sarkomer bozuklukları, kas liflerinde fokal yapısal bozukluklar gibi kasların denervasyon hastalıklarında da gözlenen (23) bu bulgular nöropatiye sekonder olarak gelişen kas değişiklikleri şeklinde değerlendirilebilir.

Oküler musküler distrofi ön tanısı alan 4. olgumuzda anormal göz bulguları yanında yüz kaslarında da atrofi mevcuttu. Bu hastanın biceps brachii kası elektron mikroskopisinde çoğu mitokondriyonların genişledikleri, iç membran düzenlerinin bozulduğu ve sonuçta da membranöz whorl yapılarına dönüşmeleri; bu organellerde ileri seviyede dejenerasyonlar yanında kas liflerinde aşırı glikojen birikimlerinin de bulunması dikkat

çekiciydi (Resim 13,14,15). Dolayısı ile bu olguda elde ettiğimiz elektron mikroskopi sonuçlarına göre hastalığın fokal olmayıp, sistemik bir özelliğe sahip olabileceği kanaatine varıldı.

Hipotiroidizm de kas anormalliklerinin meydana geldiği yaygın olarak kabul edilmektedir. Her ne kadar klinik özellikleri değişebilirse de CPK da belirgin bir yükselme ile birlikte proksimal kas güçsüzlüğünün bulunması tanı için önem taşımaktadır. Elektron mikroskobik seviyede ise atrofik kas liflerin de endoplazmik retikulumda artma mitokondriyonlarda azalma, lipid damlacıklarının bulunmaması, ancak paradoksal olarak glikojen birikimlerinde azalmaların olduğu rapor edilmiştir. Liflerin bazılarının da ise çok sayıda lipid damlacıkları, mitokondriyonlar ile normal seviyede glikojen partiküllerinin bulunduğu ve bunların Tip I kas lifleri oldukları saptanmış, yapısal anormallikler gösteren liflerin ise tip II lifleri olduğu bildirilmiştir (50).

Hipotiroidi ön tanısı olan 2. olgumuza ait bulgularımızda çoğu liflerde özellikle subsarkolemmal alanlar da ve miyofibrillerin aralarında aşırı glikojen birikimlerinin varlığı ve mitokondriyonlarda da hafif genişlemelerle birlikte kristalarında parçalanmaların bulunması oldukça ilgi çekiciydi (Resim 6,7,8). Glikojen miktarındaki artma hipotiroidik miyopatinin beklenen bulgusudur. Çünkü; tiroid hormonlarındaki azalmaya sekonder olarak adenilat siklaz aktivitesi azalacak ve cAMP seviyeleri de düşecektir. Buna bağlı olarakda nonepinefrin de artma meydana gelirken epinefrin normal düzeylerde kalacaktır.

Bütün bunların sonucunda da kaslardaki glikojen içeriği ileri seviyede artacaktır (50).

Sonuç olarak genellikle yaşamın erken devrelerinde başlayabilen, çoğunlukla erken gençlik ve yetişkin hayatta bulgu veren miyopatilere klinik ve rutin laboratuvar bulguları ile tanı konulabilmesinin her zaman mümkün olamayacağı açıktır. Bu nedenle miyopati ön tanısı alan hastalardan elde edilecek biyopsilerin ışık ve özellikle de elektron mikroskobik seviyede incelenmesinin bu hastalıkların kesin tanısında oldukça etkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

OZET

Bu çalışmada Ç.Ü.Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğinde miyopati ön tanısı olan 4 hastadan elde edilen kas biyopsi örnekleri gluteraldehid ve osmik asit ile tespit edilerek uygun yöntemlerle hazırlandıktan sonra elektron mikroskop düzeyinde incelendi. Elektron mikroskopik gözlemler sonucunda çoğu alanlarda çekirdeklerde hiperkromatin artışı, çekirdek kılıfında derin indentasyonlar, mitokondriyonlarda genişlemeler ve iç membranlarında parçalanmalar, fokal kas lifi dejenerasyonları, sarkomer düzenlenmelerinde bozulmalar, miyofibrillerde yapısal değişiklikler, subsarkolemmal alanlarda ve miyofibriller arasında aşırı glikojen birikimleri ve membranöz whorl yapılarının bulunması dikkat çekici gözlemler olarak ortaya konuldu.

Gözlemlerimiz sonucunda elde ettiğimiz bulgulara göre 1., 3. ve 4. olgularımızın mitokondriyal miyopatilere, 2. olgumuzun ise hipotiroidik miyopatiye uygunluk gösterdiği saptandı.

Sonuç olarak; miyopatilere klinik ve rutin laboratuvar bulguları ile tanı konulabilmesinin her zaman mümkün olamayacağı, bu nedenle de miyopati ön tanısı olan hastalardan elde edilecek biyopsilerin ışık ve özellikle de elektron mikroskopik seviyede incelenmesinin bu hastalıkların kesin tanısında oldukça etkili olabileceği kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. ADAMS, RD., and VIKTOR, M.: Miyopatı. In Principles of Neurology Chapter 52, 1143-1144, m.c graw hill International edition New York, 1989.
2. ANGELiNi, C.: Lipid Storage Myopathies. A Review of Metabolic Defect and of Treatment. j.neurol. 214: 1-11, 1976.
3. ANGELiNi, C., LUCKE, S., and CANTARUTTI, F.: Carnitine deficiency of skeletal muscle: Report of a treated case. Neurology. 26: 633-637, 1976.
4. ARRUDA, WO., TORRES, LF., LOMBES, A., DIMAMURO, S., CARDOSA BA., TEIVE HA., D DE PAOLO., and SEIXOS, RR.: Miteondrial myopathy and myoclonic epilepsi Arq Neuropsiquiatr. 48(1):32-43, 1990.
5. BARTH, P.G., WIJNGAARDEN, GKV., and BETHLEM, J.: X-linked myotubular myopathy with fatal neonatal asphyxia. Neurology. 25: 531-536, 1975.
6. BENDER, AN., and BENDER, MB.: Muscle fiber hypotrophy with intact neuromuscular junctions. Neurology. 27: 206-212, 1977.
7. BROOKE, MH., CARROLL, JE., and RINGER, SP.: Congenital hypotonia revisited. mucsle & nerve. 2: 84-100, 1979.

8. CARPENTER, S., KARPATI, G., ROTHMAN, S., and WATTERS, G.: The childhood type of dermatomyositis. *Neurology*. 26: 952-962, 1976.
9. CARPENTER, S., KARPATI, G., HELLER, I., and EISEN, A.: Inclusion body myositis: A distinct variety of idiopathic inflammatory myopathy. *Neurology*. 28: 8-17, 1978.
10. CARROLL, J., ZWILLICH, C., WELL, JV., and BROOKE, MH.: Depressed ventilatory response in oculocraniosomatic neuromuscular disease. *Neurology*. 26: 140-146, 1976.
11. CHUI, LA., NEUSTEIN, H., and MUNSAT, TL.: Tubular aggregates in subclinical alcoholic myopathy. *Neurology*. 25: 405-412. 1975.
12. DANON, MJ., SARPEL, G., and MANALIGOD, JR.: Nemaline "Rod" myopathy and Charcot-Marie-Tooth Disease, Report of a Case in a 10-Year-Old Girl. *Arch neurol*. 37: 123-126. 1980.
13. DAVIS, DG., NELSON KR., and MORKESBERY WR.: Congenital Myopathy and Cardiomyopathy, with identical ultrastructural changes. *Arch. Neurol*. 47(10): 1141-1144, 1990.
14. DERE, F.: *Anatomi Ders kitabı*, 2.baskı, Sayfa; 68-69, 253-254, Aydoğdu Matbaası Ankara, 1990.

15. DUANCE, VC., STEPHENS, HR., DUNN, M., BAILEY, AJ., and DUBOWITZ, V.: A role for collagen in the pathogenesis of muscular dystrophy. *Nature*. 284: 470-472, 1980.
16. ERTEKİN, C.: Nörolojide Fizyopatoloji ve tedavisi Bölüm XI, Sayfa; 391-451, izmir, 1987.
17. FIDZIANSKA, A., BADURSKA, B., RYNIEWICZ, B., and DEMBEK, I.: Cap Disease; New congenital myopathy. *Neurology*. 31: 1113-1120, 1981.
18. GANONG, WF.: Review of medical physiology chapter III, 45-61 fifteenth edition, Lange medical publication, Sanfrancisco, 1991.
19. GREY, JE., GITELMAN, HJ., and ROSES, AD.: Myotonic Muscular Dystrophy. *j. clin. invest.* 65: 1478-1482, 1980.
20. GRIEBEL, V., KRAGELON-MANN, I., RUINTENBEEK, W., TRIJBELS, JM., and PAVLUS, W.: A mitochondrial myopathy in an infant with lactic acidosis. *Dev. Med. Child Neurol.* 32(6): 528-531, 1990.
21. HALLER, RG., MUKBERJEE, A., GAFFNEY, FA., and BLOMQUIST, CG.: A. mitochondrial myopathy presenting as exercise intolerance. *Annals of neurology*. 4(2): 164, 1978.

22. HARDING, AE., and HOLT, IJ.: Mitochondrial myopathies. Br. Med. Bull. 45(3): 760-771, 1989.
23. HEFFNER, RR.: Diseases of skeletal muscle Chapter 41, 2105-2122. in Anderson's pathology volume; 2, Ed: KISSANE, JN.: Ninth edition. The C.V. Mosby Company. Baltimore, 1990.
24. JIMENES, FP., TORRES, A., SALAZAR, FM., RIVERA, J., PEREPEAZ, JAJ., and GOMEZ, P.: Polymyositis Associated With Malignant Histiocytosis Jama. 246 (10): 1120-1121, 1981.
25. JHONSON, RT.: Mitochondrial myopathies. In Current therapy in Neurologic Disease-2: 317-318, 346-347, The Johns of Hopkins University School Medicine press. Baltimore, 1987.
26. KAMOSHITA, S., KONISHI, Y., SEGAWA, M., and FUKUYAMA, Y.: Congenital Muscular Dystrophy as a Disease of the Central Nervous System. Arch Neurol. 33: 513-516, 1976.
27. KARPATI, G., CARPENTER, S., EISEN, A., AUBE, M., and DIMAURO, S.: The Adult Form of Acid Maltase (α -1,4-Glucosidase) Deficiency. Ann Neurol. 1: 276-280, 1977.
28. KAYA, M.: Elektron mikroskopi teknikleri. Ç.Ü.Tıp Fakültesi Dergisi. 9: 1-21, 1984.

29 KAYA, M.: Genel histoloji ders notları. Kas dokusu Ç.Ü.Tıp Fakültesi Adana, 1988.

30. KHURANA, R., and KALYANARAMAN, K.: Hypokalemic Vacuolar myopathy of chronic Alcoholism: A histological and Histochemical study. Diseases of the Nervous system.: 287-289, 1977.

31. KINOSHITA, M., SATOYOSHI, E., and SUZUKI, Y.: Atypical Myopathy with myofibrillar Aggregates Arch Neurol. 32: 417-420, 1975.

32. LAURENO, R.: Alcoholic myopathy. The New England Journal of medicine. 301(22): 1239, 1979.

33. LAYZER, RB., SHEARN, MA.. and MURTI, SS.: Eosinophilic Polymyositis. Ann Neurol. 1: 65-71, 1977.

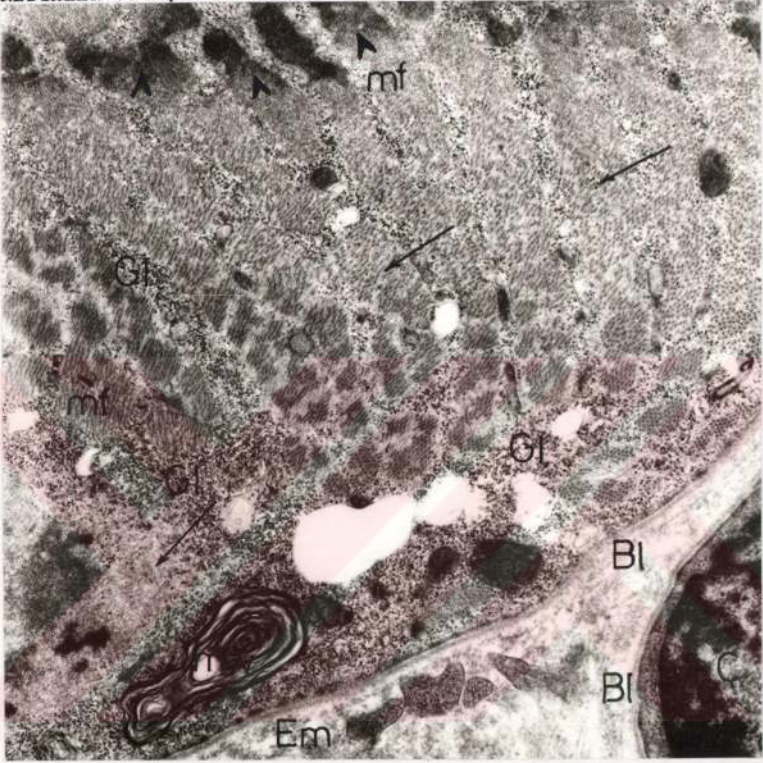
34. LEESON, CR., LEESON, TS., and PAPARO, AA.: Text book of histology. fifth edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia, 1985.

35. MARKESBERY, WR.: Lactic acidemia, mitochondrial myopathy, and basal ganglia calcification. Neurology. 29: 1057-1061, 1979.

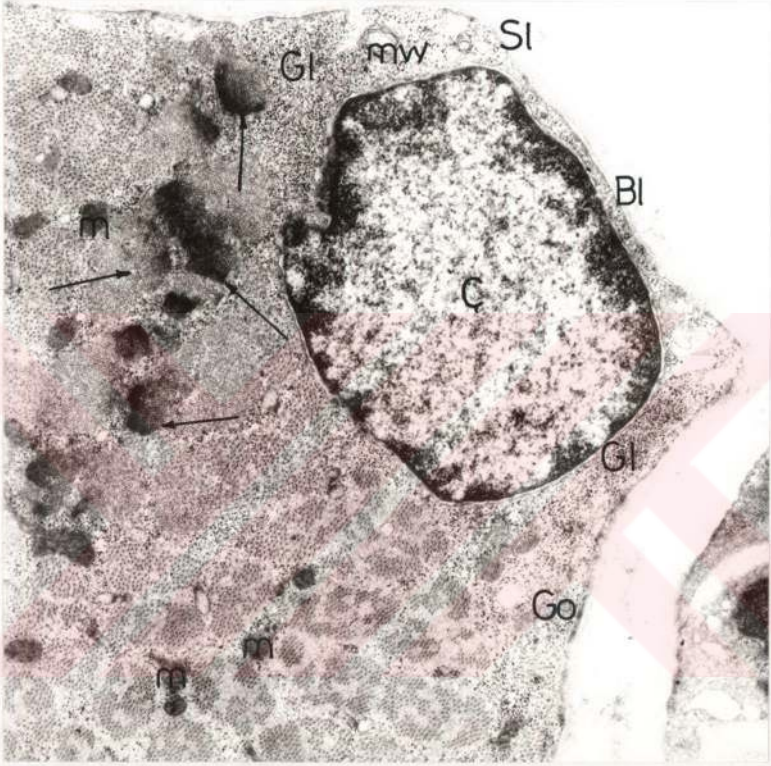
36. MENDELL, JR., SILVERMAN, LM., VERRILL, HL., PARKER, JM., and OLSON, WH.: Imipramine-serotonin induced myopathy Neurology. 26: 968-974, 1976.
37. MILLONIG, G.: Advantages of a phosphate buffer for O_2O_4 solution and fixation. J. App. Physics, 32:1637, 1961.
38. FREEDY, VR., and PETERS, TJ.: Alcohol and Skeletal Muscle Disease Alcohol Alcohol 25(2-3): 177-187. 1990.
39. REYNOLDS, EA.: The use of lead citrate of high pH as an electron opaque stain in electron microscopy. J. Cell Biol. 17: 208, 1963.
40. ROWLAND, LP.: Congenital muscular dystrophia. In Merritt's text book of Neurology, LEA and Febiger, Philadelphia, 1989.
41. RUBENSTEIN, AE.: Alcoholic myopathy. The New England Journal of medicine. 301 (22): 1239, 1979.
42. RUBIN, E.: Alcoholic myopathy in heart and skeletal muscle. The New England Journal of medicine. 301: 28-33, 1979.
43. SADLER, TW.: Langman's medical Embryology fifth edition Chapter: 10, 148-153, Williams and Wilkins, Baltimore, 1985.

44. SAPER, JR.: Benign Congenital Myopathy A Cause for Mild, Nonprogressive or Slowly Progressive Muscle Weakness. The American Journal of Medicine. 57: 157-160, 1974.
45. SAWHNEY, BB., CHOPRA, JS., BANERJI, AK., and WAHI, LP.: Pseudohypertrophic myopathy in cysticercosis. Neurology. 26:270-272, 1976.
46. SHER, JH., SHAFIQ, SA., and SCHUTTA, HS.: Brief communications, Acute myopathy with selective lysis of myosin filaments. Neurology. 29: 100-106, 1979.
47. SHAPIRA, Y., CEDERBAUM, SD., CANCELLA, PA., NIELSEN, D., and LIPPE, BM.: Familial poliodystrophy, mitochondrial myopathy, and lactate acidemia. Neurology. 25: 614-621, 1975.
48. SWASH, M., FOX, KP., and DAVIDSON, AR.: Carcinoid Myopathy. Arch Neurol. 32: 572-574, 1975.
49. SZENTISTVANYI, I., JANKA, Z., and HEINER, L.: Calcium-Dependent potassium transport in progressive muscular dystrophy. Eur. Neurol. 19: 39-42, 1980.
50. WHEELER, SD., and OCHOA, J.: Probable Hypothyroid Myopathy: Glycogen deficient type 2b fibers. Muscle and Nerve. 1:495-500, 1978.

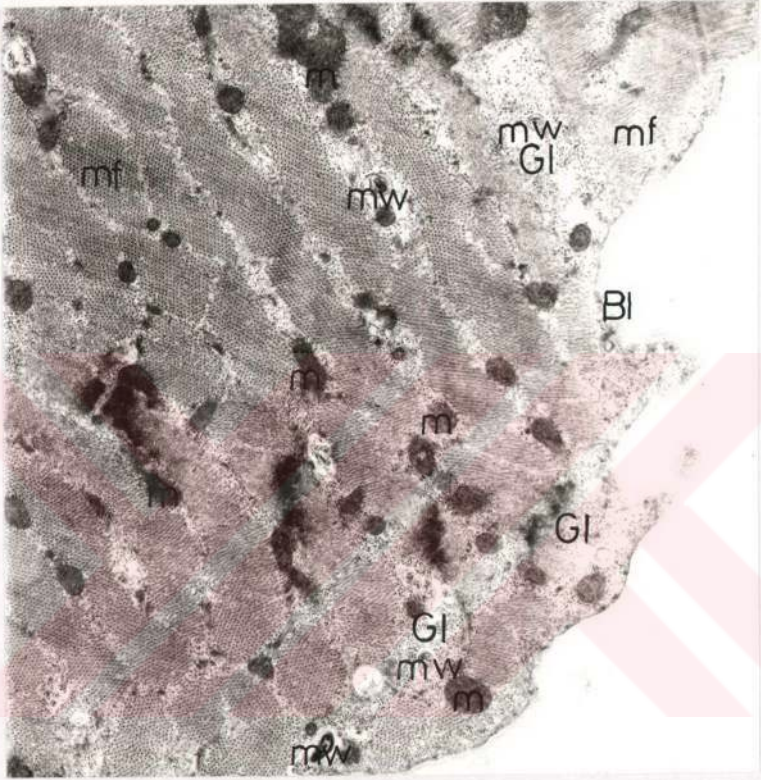
RESİMLER ve AÇIKLAMALARI



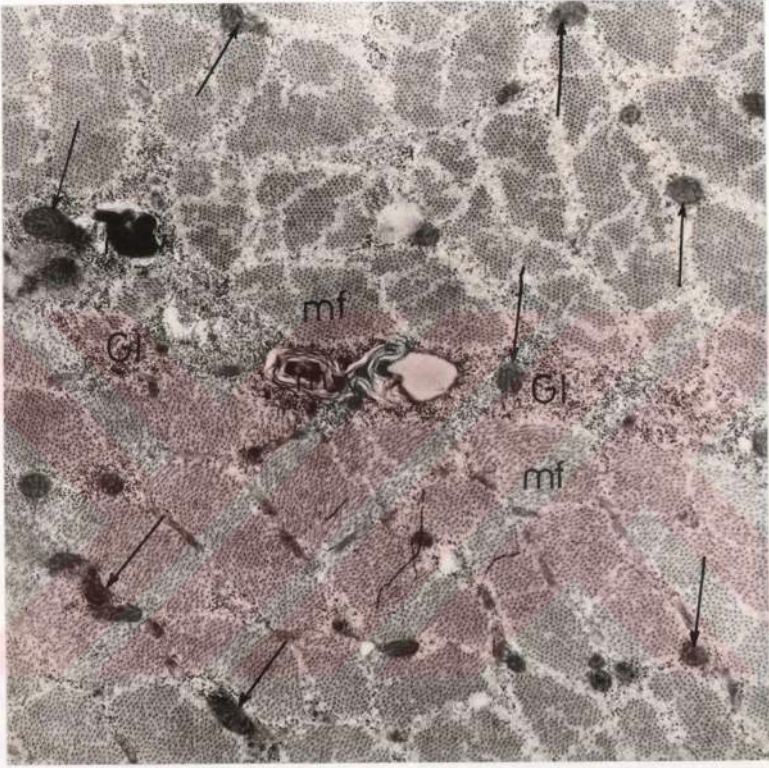
Resim1: (Olgu 1). Sol musculus biceps brachii. Liflerde sarkomer düzenlenmelerinin bozulduğu (oklar) ve miyofibrillerin (mf)-yer yer düzensiz bir görünümde oldukları izlenmektedir. Bazı miyofibrillerin periferik kısımlarında miyofilamanların yoğunlaşması ile oluşan fincan şekilli alanlar izlenmekte (okbaşları), miyofibriller arasında aşırı glikojen birikimi (Gl) ve membranöz whorl (mw) yapıları dikkat çekmektedir Mitokondriyon (m), Çekirdek (Ç), Bazal Lamina (Bl), Endomisyum (Em). X 20.000.



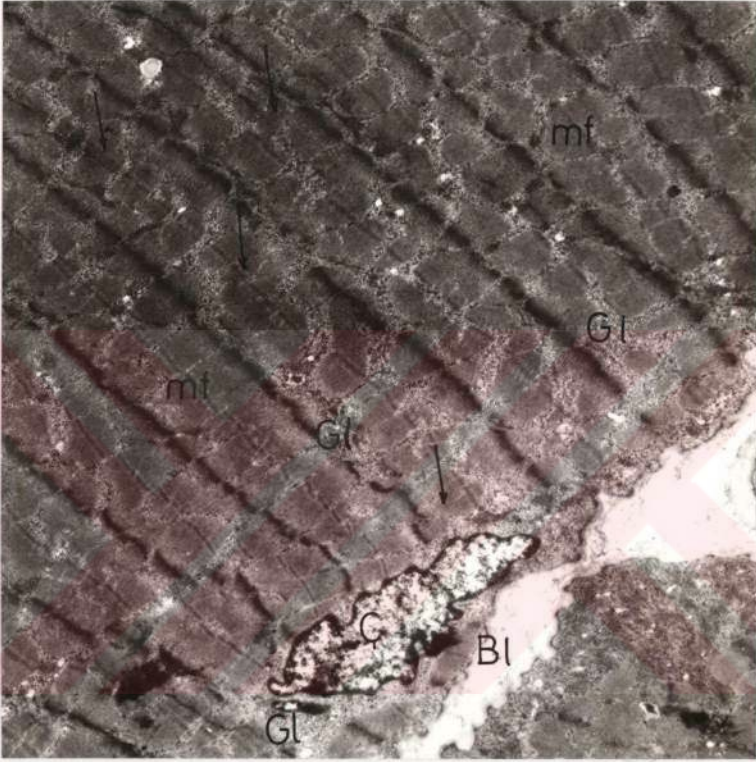
Resim2: (Olgu 1). Sol musculus biceps brachii. Subsarkolemmal(SI) alanlarda glikojen birikimleri (Gl), membranöz whorl (mw) yapıları ve bazı miyofibrillerde (oklar) fincan şekilli bölgeler dikkat çekmektedir. Çekirdek (Ç), Golgi aparatus (Go), Bazal Lamina (Bl) Mitokondriyon (m). X 20.000



Resim3: (Olgu 1). Sol musculus biceps brachii. Çoğu alanlarda kas lifleri mitokondriyonları'nın (m) genişledikleri ve elektrondens gibi görünüm aldıkları izlenmektedir. Subsarkolemmal alanlarda glikojen birikimleri (Gl), membranöz whorl (mw) yapıları izlenmektedir. Bazal laminanın (Bl) bazı alanlarda düzensiz bir görünüm aldığı görülmektedir. Miyofibril (mf). X 20.000



Resim4: (Olgu 1). Sol musculus biceps brachii. Miyofibriller arasında aşırı glikojen birikimleri (Gl), membranöz whorl (mw) yapıları ve yapısal değişikliklere uğramış mitokondriyonlar izlenmektedir (oklar). Miyofibril (mf). X 20.000



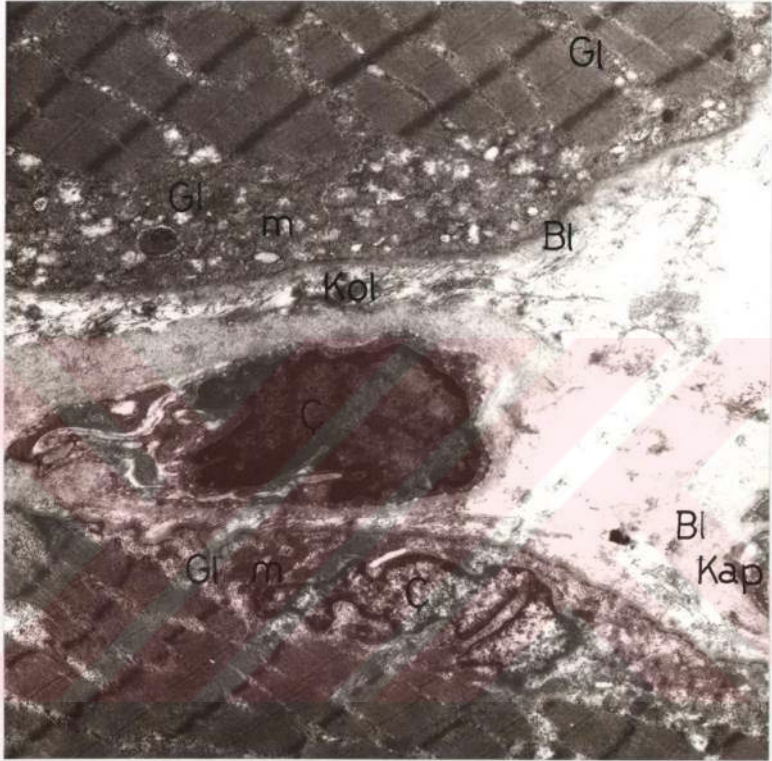
Resim5: (Olgu 2). Sol musculus gastrocnemius. Liflerin sarkomer düzenlenmelerinde bozulmalar (oklar), Z çizgilerinde kalınlaşma miyofibriller (mf) arasında ve subsarkolemmal alanlarda glikojen birikimleri (Gl), çekirdeklerde (Ç) indentasyonlar görülmektedir. Bazal lamina (Bl), Lipid (Li). X 10.100.



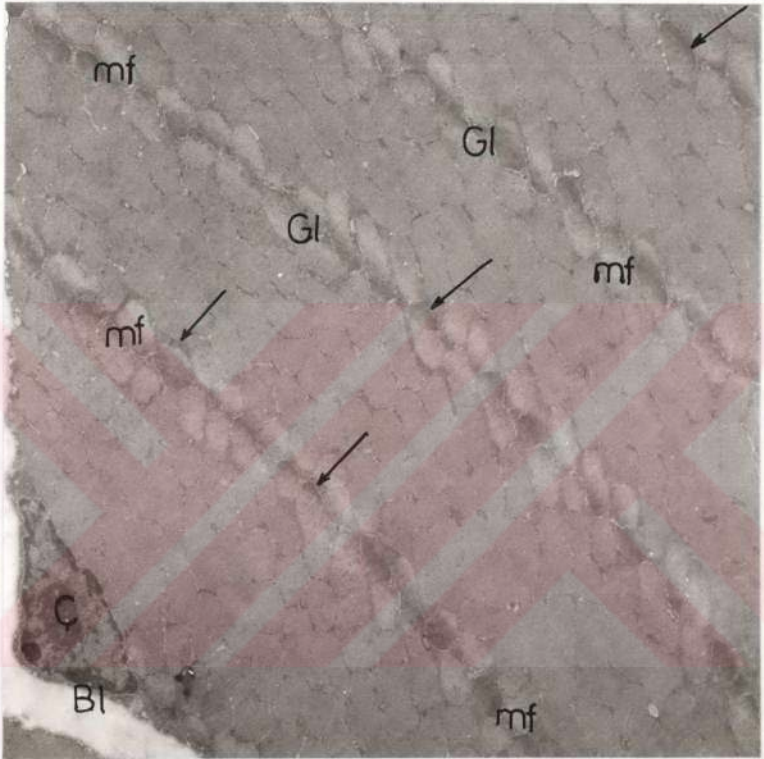
Resim6: (Olgu 2). Sol musculus gastrocnemius. Bazı sarkomerlerde yapısal bozulmalar (oklar) ve miyofibriller (mf) arasında aşırı glikojen birikimleri (Gl) ve vakuol (V) yapıları izlenmektedir . X 12.400.



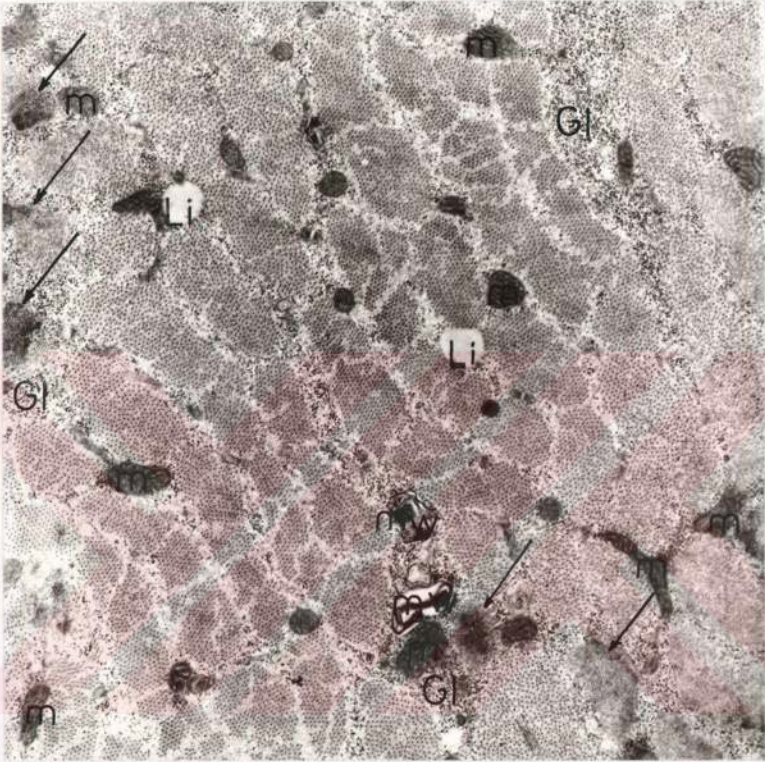
Resim7: (Olgu 2). Sol musculus gastrocnemius. Subsarkolemmal alanlarda aşırı glikojen birikimi (Gl) ve yapısal bozukluklarla birlikte mitokondriyon (m) kümeleri görülmekte, çekirdeklerde (Ç) aşırı indentasyonlar izlenmektedir. Endomisyumda (Em) belirgin kollojen (Kol) lifler ve bazal laminada (Bl) hafif kalınlaşmalar gözlenmektedir. Miyofibril (mf) X 16.100.



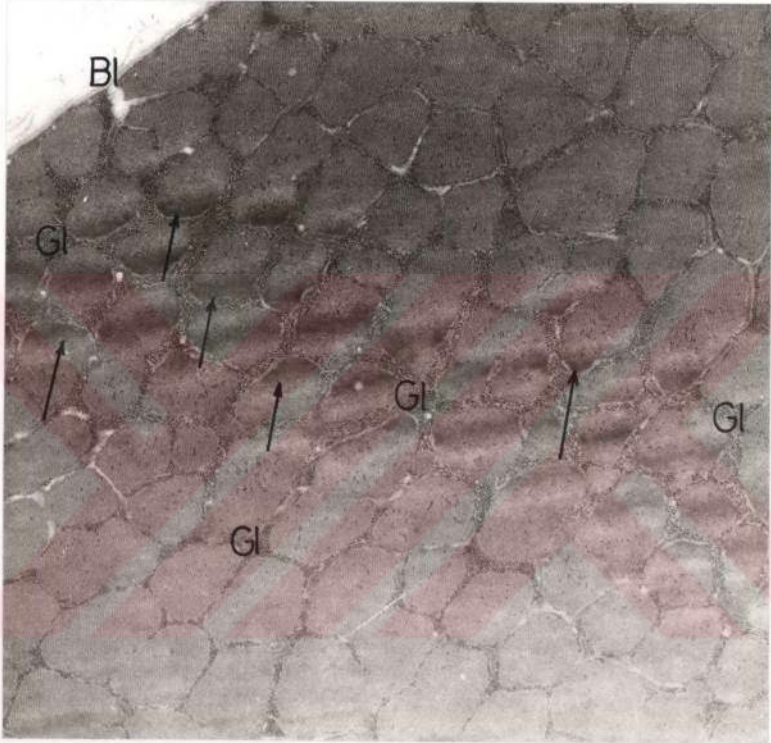
Resim8: (Olgu 2). Sol musculus gastrocnemius. Subsarkolemmal alanlarda ve miyofibrillerin aralarında aşırı glikojen birikimi (Gl) ve mitokondriyonlar (m) izlenmektedir. Çekirdeklerde (Ç) derin indestasyonlar, bazal laminada (Bl) hafif kalınlaşma ve kas lifleri arasında kollojen lifler (kol) ile fibroblastlar (F) izlenmektedir. Kapiller (Kap). X 12.400.



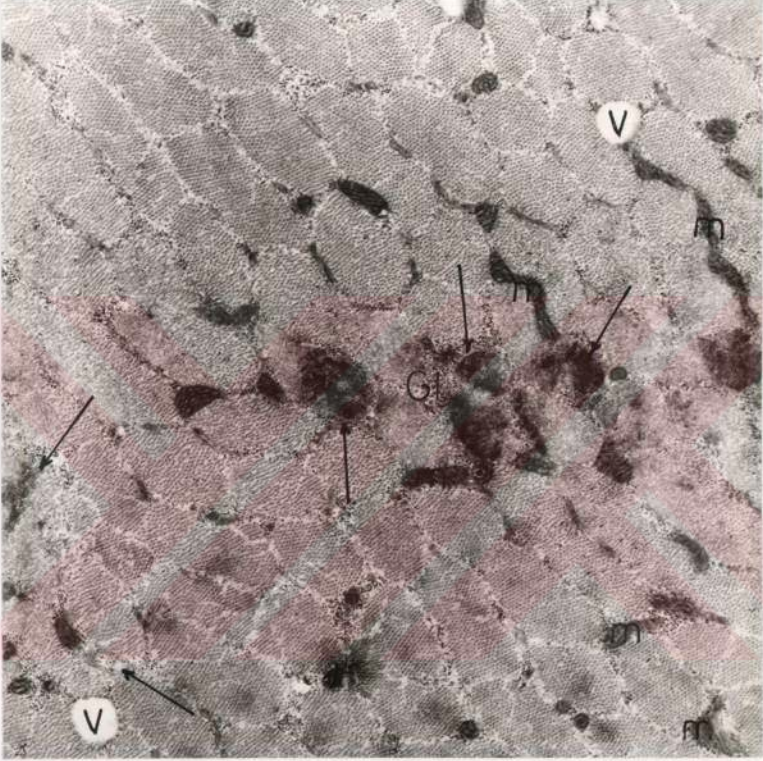
Resim9: (Olgu 3). Sol musculus biceps brachii. Çekirdeklerin (Ç) periferik kısımlarında heterokromatin artışı, miyofibriller arasında glikojen birikimleri (Gl) ve miyofibrillerin (mf) periferik kısımlarında miyofilamanlardan oluşan fincan şekilli elektrondens bölgeler izlenmektedir (oklar). Bazal lamina (Bl). X 10.100



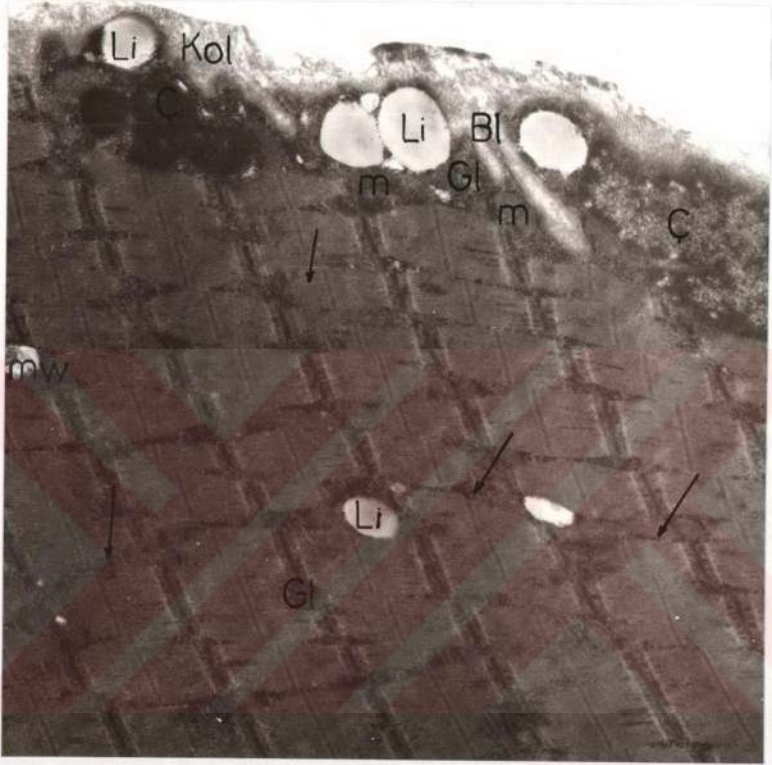
Resim10: (Olgu 3). Sol musculus biceps brachii. Bazı miyofibrillerin düzensiz bir görünümde ve fincan şekilli periferik bölgelere sahip oldukları (oklar), mitokondriyonların (m) yapısal bozukluklara uğrayarak elektrondens hale geldikleri, miyofibriller arasında aşırı glikojen birikimleri (Gl), membranöz whorl (mw) yapıları ve lipid damlacıkları (Li) görülmektedir. X 20.000



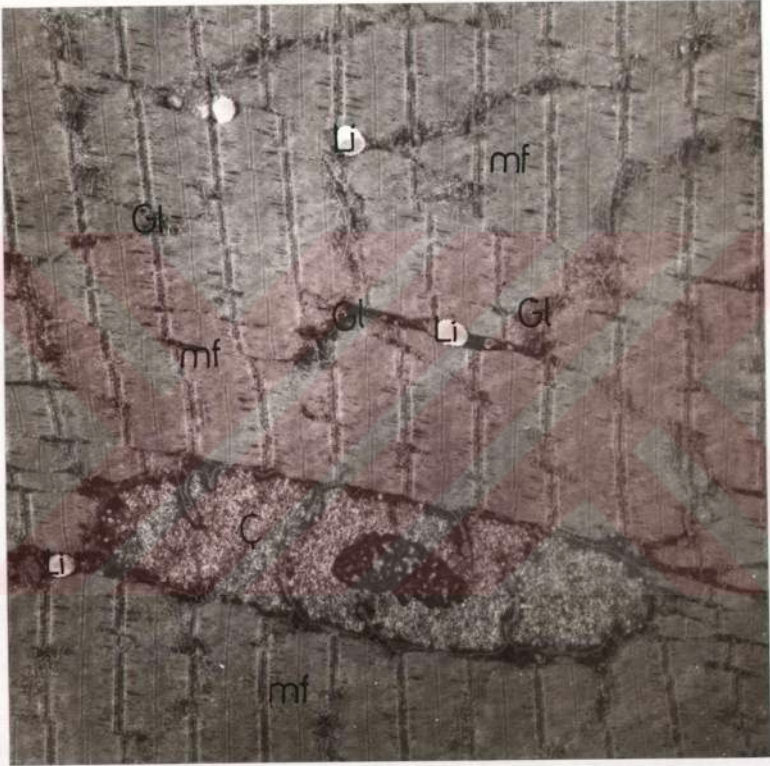
Resim11: (Olgu 3). Sol musculus biceps brachii. Miyofibriller arasında aşırı glikojen birikimleri (Gl), miyofibrillerin periferik kısımlarında fincan şekilli elektrondens bölgeler izlenmektedir (oklar). Bazal lamina (Bl). X 20.000



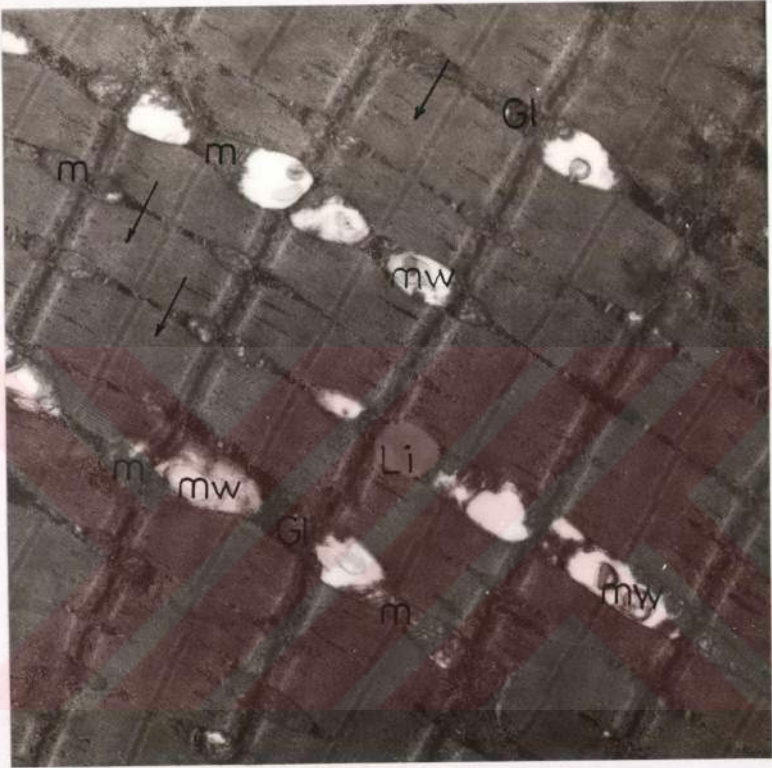
Resim12: (Olgu 3). Sol musculus biceps brachii. Miyofibriller arasında yerleşen mitokondriyonların (m) boyca uzadıkları ve elektrondens bir hal aldıkları gözlenmektedir. Bazı miyofibrillerin parçalandıkları (oklar), aralarında glikojen birikimlerinin (Gl) varlığı izlenmektedir. Vakuol (V) X 20.000



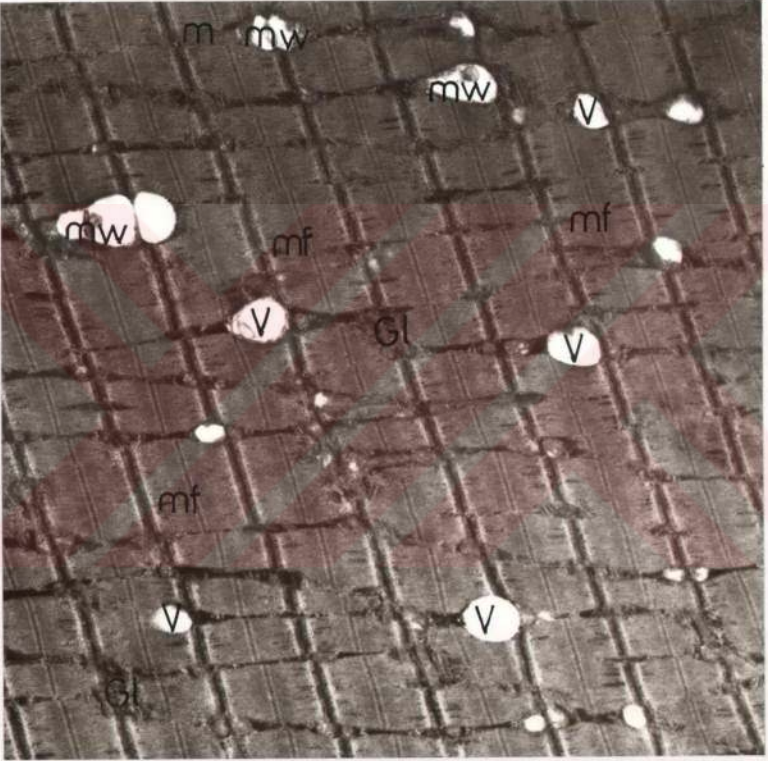
Resim13: (Olgu 4). Sol musculus biceps brachii. Bazı sarkomerlerde hafif yapısal bozukluklar (oklar), subsarkolemmal alanlar ile miyofibrillerin arasında glikojen (Gl) ve lipid (Li) birikimleri, çekirdeklerde (Ç) hiperkromatin artışı, mitokondriyonlarda (m) yapısal bozukluklar izlenmektedir. Membranöz whorl (mw), Bazal lamina (Bl), Kollojen (Kol). X 16.100



Resim14: (Olgu 4). Sol musculus biceps brachii. Çekirdeklerde (Ç) derin indentasyonlar, miyofibriller (mf) arasında glikojen birikimleri (Gl) ve lipid (Li) damlacıkları izlenmektedir. X 8.100



Resim15: (Olgu 4). Sol musculus biceps brachii. Miyofibriller arasındaki mitokondriyonların (m) aşırı miktarda genişlemesi ve yapısal bozulmalara uğrayarak membranöz whorl (mw) yapılarına dönüşmeleri dikkat çekmektedir. Bu bölgelerde aşırı glikojen birikimleri (Gl) ve sarkomerlerde genişlemeler izlenmektedir (oklar). Lipid (Li). X 20.000



Resim16: (Olgu 4). Sol musculus biceps brachii. Miyofibrillerin (mf) arasında glikojen birimleri (Gl), vakuolizasyon(V), mitokondriyonlarda (m) parçalanmalar ve membranöz whorl (mw) yapıları görülmektedir. X 12.400