



T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER  
HASTALIĞINDA ELEKTROFİZYOLOJİK  
BULGULAR;  
SİNİR İLETİM İNCELEMESİ, MÜP ANALİZİ,  
İNTERFERANS PATTERN ANALİZİ,  
MAKRO EMG, AKSON SAYIMI**

UZMANLIK TEZİ

DR. EMİNE YILMAZ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Nefati KIYLIOĞLU

**AYDIN-2009**

T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANA BİLİM DALI

**KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER  
HASTALIĞINDA ELEKTROFİZYOLOJİK  
BULGULAR;  
SİNİR İLETİM İNCELEMESİ, MÜP ANALİZİ,  
İNTERFERANS PATTERN ANALİZİ,  
MAKRO EMG, AKSON SAYIMI**

UZMANLIK TEZİ

DR. EMİNE YILMAZ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Nefati KIYLIOĞLU

**AYDIN-2009**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitim süreci uzun zorlu bir yol. Yolu tamamlamamda en önemli basamak olan tez çalışmam süresinde vaktini, emeğini ve desteğini esirgemeyen tez hocam sayın Doç. Dr. Nefati Kıyılıoğlu'na,

Bu yolda yürürken eğitimime katkıları ve emeklerinden dolayı değerli hocam Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali Akyol'a;

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan çekinmeden yaptıkları her türlü katkıdan dolayı sayın hocalarım Doç. Dr. Cengiz Tataroğlu ve Yrd. Doç. Dr. Ayça Özkul'a;

Teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyon eğitimime katkılarından dolayı ADÜTF Psikiyatri ABD, ADÜTF Dahiliye ABD ve EÜTF Pediatri ABD Nöroloji Bölümü saygıdeğer öğretim üyelerine, tez çalışmam sırasındaki yardımlarından dolayı Göğüs Hastalıkları ABD'dan Prof. Dr. Mehmet Polatlı ve Dr. Emine Afşin'e;

Uzmanlık eğitimim süresince yolumun kesiştiği tüm asistan arkadaşlarıma;

Teşekkür ederim.

Ayrıca sevgi, ilgi ve destekleri ile hep yanımda olan, beni bugünlere getiren aileme de şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emine Yılmaz

Aydın, 2009

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	Sayfa III
İÇİNDEKİLER .....	Sayfa IV
TABLO DİZİNİ .....	Sayfa V
ŞEKİL DİZİNİ.....	Sayfa VI
KISALTMALAR DİZİNİ.....	Sayfa VII
GİRİŞ VE AMAÇ.....	Sayfa 1
GENEL BİLGİLER.....	Sayfa 2
KRONİK OBSTRUKTİF AKCİĞER HASTALIĞI .....	Sayfa 2
NÖROLOJİK ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEMELER .....	Sayfa 15
GEREÇ VE YÖNTEM.....	Sayfa 22
BULGULAR.....	Sayfa 28
TARTIŞMA.....	Sayfa 39
Sinir İletimleri.....	Sayfa 39
Multi MUP ve İnterferans Patern Analizi.....	Sayfa 41
Akson Sayımı.....	Sayfa 44
Makro EMG.....	Sayfa 46
Ayırma Analizi Sonucu.....	Sayfa 47
SONUÇLAR.....	Sayfa 48
TÜRKÇE ÖZET.....	Sayfa 49
İNGİLİZCE ÖZET.....	Sayfa 51
KAYNAKLAR.....	Sayfa 53

## TABLO DİZİNİ

<b>Tablo I.</b> KOAH'ta yaşam süresini kısaltan faktörler.....	Sayfa 4
<b>Tablo II.</b> KOAH'ta risk faktörleri.....	Sayfa 5
<b>Tablo III.</b> KOAH'da akciğerde gözlenen hücresel ve yapısal değişiklikler.....	Sayfa 8
<b>Tablo IV.</b> KOAH'ta ATS-ERS, GOLD ve NICE rehberlerinin FEV1 değeri kullanılarak spirometrik evreleme kriterlerine göre karşılaştırılması .....	Sayfa 13
<b>Tablo V:</b> Üst ve alt ekstermedeki duyuşal sinir iletim çalışmasına ait veriler .....	Sayfa 29
<b>Tablo VI:</b> Üst ve alt ekstermedeki motor sinir iletim çalışmasına ait veriler .....	Sayfa 30
<b>Tablo VII:</b> Limit değerlerine göre (Ort $\pm$ 2SD) KOAH ve normal grupta gözlenen anormal parametrelerin dağılımı.....	Sayfa 30
<b>Tablo VIII:</b> Biseps braki kasında Multi-MUP analiz parametreleri. Bir olguyu 20 lifin ortalama değeri temsil etmektedir. ....	Sayfa 31
<b>Tablo IX:</b> Tibialis anterior kasında Multi-MUP analiz parametreleri. Bir olguyu 20 lifin ortalama değeri temsil etmektedir. ....	Sayfa 32
<b>Tablo X:</b> Biseps braki kasında Multi-MUP analiz parametreleri. Bir olgunun 20 kas lifi tek tek bir grubun içinde yer almıştır.....	Sayfa 32
<b>Tablo XI:</b> Tibialis anterior kasında Multi-MUP analiz parametreleri. Bir olgunun 20 kas lifi tek tek bir grubun içinde yer almıştır .....	Sayfa 33
<b>Tablo XII:</b> Biceps braki kasındaki IPA ortalama parametrelerinin karşılaştırılması...Sayfa 34	
<b>Tablo XIII:</b> Tibialis anterior kasındaki IPA ortalama parametrelerinin karşılaştırılması.....	Sayfa 34
<b>Tablo XIV:</b> Biceps braki kasındaki IPA bireysel parametrelerinin karşılaştırılması.....	Sayfa 35
<b>Tablo XV:</b> Tibialis anterior kasındaki IPA bireysel parametrelerinin karşılaştırılması.....	Sayfa 35
<b>Tablo XVI:</b> Tenar, hipotenar ve tibialis anterior akson sayımı verileri.....	Sayfa 36
<b>Tablo XVII:</b> Biceps braki ve tibialis anterior makro EMG verileri.....	Sayfa 37
<b>Tablo XVIII:</b> Biceps braki ve tibialis anterior kasındaki makro EMG bireysel verilerinin karşılaştırılması .....	Sayfa 38
<b>Tablo XIX:</b> Ayırma analizi sonuçlarına göre temel bileşenler.....	Sayfa 38
<b>Tablo XX:</b> Temel bileşenler ışığında normal ve KOAH grubunda ayırt edicilik değeri.....	Sayfa 39

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. KOAH'da hücrel mekanizmalar.....	Sayfa 7
Şekil 2. KOAH'da fizyopatolojik değişimler.....	Sayfa 9
Şekil 3. Motor sinir ileti incelemesinde elde edilen BKAP ve parametrelerinin ölçüm şekli.....	Sayfa 16
Şekil 4. Duysal sinir aksiyon potansiyeli incelemesinde elde edilen DSAP ve parametrelerinin ölçüm şekli.....	Sayfa 17
Şekil 5. Tek MUP .....	Sayfa 19
Şekil 6-A. Motor sinir ileti incelemesi.....	Sayfa 24
Şekil 6-B. Duysal sinir ileti incelemesi.....	Sayfa 24
Şekil 7. Akson sayımı kayıt örneği.....	Sayfa 25
Şekil 8. Multi-MUP analizi kayıt örneği .....	Sayfa 26
Şekil 9. Makro EMG yöntemi ile MUP kayıt örneği.....	Sayfa 27

## SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

AAT	: Alfa-1 Antitripsin
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AKG	: Arter Kan Gazları
ATS	: American Thoracic Society; Amerikan Toraks Derneği
BKAP	: Bileşik Kas Aksiyon Potansiyeli
CO <sub>2</sub>	: Karbondioksit
DSAP	: Duyusal Sinir Aksiyon Potansiyeli
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EDC	: Ekstansör Digitorum Kommunis
EKG	: Elektrokardiyografi
EMG	: Elektromiyografi
ENMG	: Elektronöromiyografi
ERS	: European Respiratory Society Obstructive Lung Disease
FEF	: Ekspiratuar Akım Hızları ( Forced Expiratory Flow)
FEF 25–75	: Maksimum Ekspiryum Ortası Akım Hızı
FEV <sub>1</sub>	: Birinci Saniye Zorlu Ekspirasyon Volumu
FRC	: Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
H <sup>+</sup>	: Hidrojen iyonu
HCO <sub>3</sub>	: Bikarbonat
İPA	: İnterferans Patern Analizi
İVK	: İspiratuar Vital Kapasite
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
m/sn	:metre/saniye
MSAP	: Mikst Sinir Aksiyon Potansiyeli
MSK	: Maksimum Solunum Kapasitesi
msn	: Milisaniye
MUNE	: Motor Unit Number Estimation; Tahmini motor ünite sayısı
MÜP	: Motor Ünite Potansiyeli

MÜAP	: Motor Ünite Aksiyon Potansiyeli
mV	: milivolt
NICE	: National Institute for Clinical Excellence
PA grafi	: Postero-Anterior Akciğer Grafisi
PaO2	: Arteryal Oksijen Basıncı
PEF	: Zirve Akım Hızı (L/sn)
PEEP	:Ekspirasyon sonu pozitif basıncı
PNP	: Polinöropati
RV	: Rezidüel Volüm
SFT	: Solunum Fonksiyon Testleri
TA	: Tibialis Anterior kası
TLC	: Total Akciğer Kapasitesi
TV	: Tidal Volum
VK	: Vital Kapasite
VL	: Vastus Lateralis



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hava yollarında dış etkenlere karşı gelişen, süregelen ve kötüleşme ile seyreden, hava akımının kısıtlandığı, hava yollarındaki anormal inflamatuvar bir süreçtir. Dünyada morbidite ve mortalite yaratan önemli bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün güncellediği verilere göre 2001 yılında, dünyadaki ölüm nedenleri içinde beşinci sırada yer almıştır (1). Zamanla hastalık mortalitesinin artacağı ve 2020 yılında dünyada üçüncü en sık ölüm nedeni olacağı tahmin edilmektedir (2). Tanının geç konuyor olması, gerçek prevalans değerinden daha düşük değerler elde edilmesine neden olmaktadır (3). Küresel Hastalık Yüku Çalışmasında tüm dünyadaki KOAH prevalansı erkeklerde 9,34 / 1000, kadınlarda da 7,33 / 1000 olarak bildirilmiştir (4). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre KOAH'ta mortalite hızı erkeklerde 4,55 / 1000, kadınlarda ise 4,19 / 1000'dur (5). ABD'de ölüm nedenleri arasında hızla ön sıralara yükselmektedir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sosyoekonomik sorun olarak yerini korumakta iken, üçüncü dünya ülkelerinde en hızlı artan hastalık olarak göze çarpmaktadır (4). Ülkemiz Sağlık Bakanlığı verilerine göre tüm hastanelere KOAH ve astım tanısıyla yatırılan hasta oranı, 1997'de 203 / 100000 olarak bulunmuştur (6). Ülkemiz hastane verilerine göre KOAH, hastanelerdeki ölüm nedenleri sıralamasında 11. sırada yer almaktadır. Türkiye'de KOAH'lı hasta sayısının 2,5 – 3 milyon olduğu tahmin edilmektedir (7).

Kronik ve kötüleşme ile seyreden bu süreç, dokuda hipoksemiye yol açmakta ve sadece akciğerleri değil tüm vücudu etkilemektedir. Periferik sinir sisteminde yer alan sinir ve kasların bu süreç içinde etkilenim özellikleri ile ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur. Ancak bu çalışmaların sayısı ve ayrıca var olan lezyonu ortaya koyma dereceleri sınırlıdır. Bu sınırlılığını aşmak amacı ile farklı inceleme yöntemlerinin beraber kullanımı, KOAH olgularının normal olgulardan farklı olup olmadığını göstermede faydalı olacaktır. Bu çalışmada sinir iletim incelemesi, motor ünite potansiyel (MÜP) analizi, interferans patern analizi (İPA), makro elektromiyografi (EMG), akson sayımı gibi sinir ve kası değerlendiren yöntemler beraber kullanılarak, olguların normalden farklı olup olmadıkları araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, başta sigara olmak üzere zararlı toz, partiküller ve diğer çevresel risk faktörlerinin etkisi ile ortaya çıkan, hava yolu obstrüksiyonu ve hava akımında azalma ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır. Genetik olarak yatkın kişilerde, risk faktörlerine uzun süre ve yüksek dozda maruziyet ile kronik inflamasyon gelişir ve hastalığın klinik, fizyolojik ve patolojik değişiklikleri ortaya çıkar (8). Hastalık için en sık kullanılan tanımlama, Amerikan Toraks Derneği (American Thoracic Society) (ATS)'nin 1995'de yayınladığı Tanı ve Tedavi Rehberinde yer alan tanımlamadır (9). Bu tanımda “KOAİ, kronik bronşit ve amfizeme bağlı hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir ve hava akımı kısıtlanması hava yolu hiperreaktivitesi ile birlikte bulunabilir” denmektedir. Genellikle progressif olduğu ancak kısmen geri dönüşümlü olabildiği belirtilmiştir. Bir başka tanımlama KOAİ için evrensel inisiyatif grubu (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) (GOLD) tarafından yapılmıştır. Burada KOAİ için benzer şekilde, “tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı sınırlanması ile karakterize bir hastalıktır” ifadesi kullanılmıştır. Yine bu sınırlanmanın genellikle ilerleyici ve akciğerlerin zararlı partikül ve gazlara karşı gelişen anormal inflamatuvar yanıtı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (10,11).

#### **Epidemiyoloji**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Global prevalansı 40 yaş ve üstünde yaklaşık % 9-10 olarak ortaya konmuştur, ve sigara içenlerde ve erkeklerde daha fazladır (12). Dünya Sağlık Örgütü 2002 Dünya Sağlık Raporuna göre; KOAİ dünyadaki beşinci ölüm nedenidir, her yıl 2,7 milyon kişi bu nedenle ölmektedir (13). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1966-1986 yılları arasında diğer tüm hastalıklardan (kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar dahil) kaynaklanan ölümlerde % 22 azalma görülürken, yaşa göre düzenlenmiş ölüm hızları KOAİ'ta % 71 artmıştır. ABD'de KOAİ, 40 yaş üstünde koroner arter hastalığından sonra ikinci sırada kalıcı maluliyet nedeni olarak bildirilmiştir (1993) (14). Macaristan'da yapılan en son istatistiklere göre, KOAİ prevalansı 609,27 / 1000.000 olgu iken 400.000 - 500.000 kişinin etkilendiği hesaplanmıştır (3). Amerikada 65-74 yaş grubundaki erkeklerin % 13,6, kadınların

% 11,8'inde KOAH saptanmıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı görülme sıklığı erkeklerde daha fazladır ve yaşla birlikte artmaktadır. Cinsiyet farklılığı erkeklerin daha çok sigara içmeleri ve mesleki toksik ajanlarla daha çok karşılaşmaları ile açıklanabilir. Kadınlarda sigara içme alışkanlığının artması ile hastalık prevalansı da artmaktadır (5). İngiltere'de yapılan bir çalışmada 30 yaş üstü KOAH mortalitesi erkeklerde azalırken kadınlarda artış göstermektedir ve cinsiyet farkının yakın zamanda ortadan kalkacağı düşünülmektedir (15).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre tüm hastanelere KOAH ve astım tanısıyla yatırılan hasta oranı, 1997'de 203 / 100.000'dir (6). Hastane verilerine göre KOAH, hastanelerdeki ölüm nedenleri sıralamasında 11. sırada yer almaktadır (7). 1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstü kişilerde KOAH prevalansı % 13,6 (erkeklerde % 20,1, kadınlarda % 8,2) olarak saptanmıştır (6). Aralık 2003 - Ocak 2004 döneminde Adana ilinde yapılan BOLD çalışması (16) sonucuna göre, burada yaşayan 40 yaş üstü nüfusta KOAH prevalansı % 20 olarak bulunmuştur. Türkiye' de KOAH'lı hasta sayısının yaklaşık üç milyon olduğu tahmin edilmektedir (7).

### **Klinik Seyir Ve Prognoz**

Klinik gözlem dışında KOAH seyri, solunum fonksiyon testleri ile izlenir. Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1) miktarındaki yıllık değişme önemlidir. FEV1'deki azalma, morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicisidir. Sigara içmeyen sağlıklı kişilerde FEV1 değeri 35 yaşından sonra yılda 25-30 ml azalır. Sigara içenlerde, FEV1'deki yıllık azalma miktarı sigara içmeyenlerin yaklaşık iki katıdır. Bu azalma günlük sigara tüketimine paralel olarak duyarlı kişilerde yılda 150 ml'ye kadar çıkabilir. Sigaranın bırakılması ile FEV1'deki azalma hızı yavaşlar ve hiç sigara içmemiş, aynı yaştaki kişilerin değerlerine ulaşabilir. Bu nedenle sigaranın bırakılması her yaşta prognozu olumlu etkilemektedir (17). Hava yolu obstrüksiyonunun reversibil olması, prognoz açısından olumlu bir faktördür. Ağır hava yolu obstrüksiyonuna hiperkapni eşlik ediyorsa, prognoz kötüdür. Prognoz, özellikle FEV1 değeri beklenenin < % 50'si olan hastalarda kötüdür. FEV1 değeri bir litrenin altında ise solunumsal yetersizlik gelişir ve oluşan ciddi dispne nedeniyle günlük yaşam etkilenir. Bu hastalarda bir yıl içinde mortalite yaklaşık % 50'dir. Ölüm genellikle akut solunum yetmezliği, pnömoni, pnömotoraks, kardiyak aritmi veya akciğer embolisi gibi

komplasyonlar nedeniyle olur. Ayrıca KOAH'ta yaşam süresini kısaltan faktörler Tablo I'de görülmektedir (18).

**Tablo I.** KOAH'ta yaşam süresini kısaltan faktörler (18) .

İleri yaş Sigara içmeye devam edilmesi FEV1'in <%50 olması FEV1'deki azalmanın hızlı olması Bronkodilatöre yanıtızlık Tedavi edilemeyen ileri dereceli hipoksemi Kor pulmonale
--

### **Risk Faktörleri**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişmesinde en önemli risk faktörleri sigara içimi, mesleki ve çevresel toz ve duman maruziyeti ile kalıtsal  $\alpha$ -1 antitripsin eksikliğidir (19). Sigara KOAH gelişmesi ve progresyonunda, en belirgin faktördür fakat tek faktör değildir. Sigara içenlerin % 25'inden azında KOAH görülmesi, sigara içmeyenlerde de KOAH'a bağlı mortalite oranının % 15 olması etiolojide sigaradan başka faktörlerin de önemli olduğunu desteklemektedir. Bu durum, sigara dumanının zararlı etkilerine karşı kişilerin duyarlılıklarının farklı olması ile ilişkili olabilir. KOAH gelişimi için risk faktörleri Tablo II'de görülmektedir.

**Aktif sigara içimi:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişiminde en önemli risk faktörü sigara içimidir. Gelişmiş ülkelerde KOAH gelişiminden % 80-90 oranında sigara içimi sorumlu tutulmaktadır. Sigara içmeyenlere göre, içenlerde KOAH gelişme riskinin 9,7-30 kat arttığı, KOAH nedeniyle gerçekleşen ölümlerin erkeklerde % 85'inden, kadınlarda ise % 69'undan sigara içiminin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Son 30 yılın verilerine göre sigara içimi KOAH gelişimi ile açık olarak ilişkili bulunmuş ve FEV1'de gözlenen yıllık azalma ile içilen sigara miktarının çok güçlü bir doz-cevap ilişkisi içinde olduğu görülmüştür. Sigara içiminin yoğunluğu [günde içilen sigara miktarı (paket) x sigara içme süresi (yıl)] ile sigaranın sağlığı etkileme durumu yakından ilişkilidir. KOAH'lı hastalarda genellikle 20 paket/yıldan fazla sigara içme öyküsü vardır. Yapılan son çalışmalar, kadınların sigara içiminin zararlı etkilerine karşı erkeklerden daha duyarlı olduklarını da göstermiştir. Ancak

vurgulanması gereken nokta, sigara içiminin bırakılması ile akciğer fonksiyonlarında düzelme, FEV1'deki yıllık azalmada küçülme, solunum semptomlarında hafiflemenin ortaya çıkabilmesidir (19,20).

**Tablo II.** KOAH'ta risk faktörleri (19).

<b>Çevresel Faktörler</b>	<b>Bireysel faktörler</b>
Sigara içimi Aktif sigara içimi Pasif sigara içimi Annenin sigara içimi Mesleki karşılaşmalar Hava kirliliği Sosyoekonomik faktörler / yoksulluk Diyetle ilgili faktörler Yüksek tuzlu diyet Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı Diyette doymamış yağ asitlerinin azlığı Enfeksiyonlar	Alfa-1 antitripsin eksikliği Genetik faktörler Aile öyküsü Etnik faktörler Yaş Hava yolu aşırı cevaplılığı Atopi Düşük doğum ağırlığı Semptomlar (aşırı mukus yapımı)

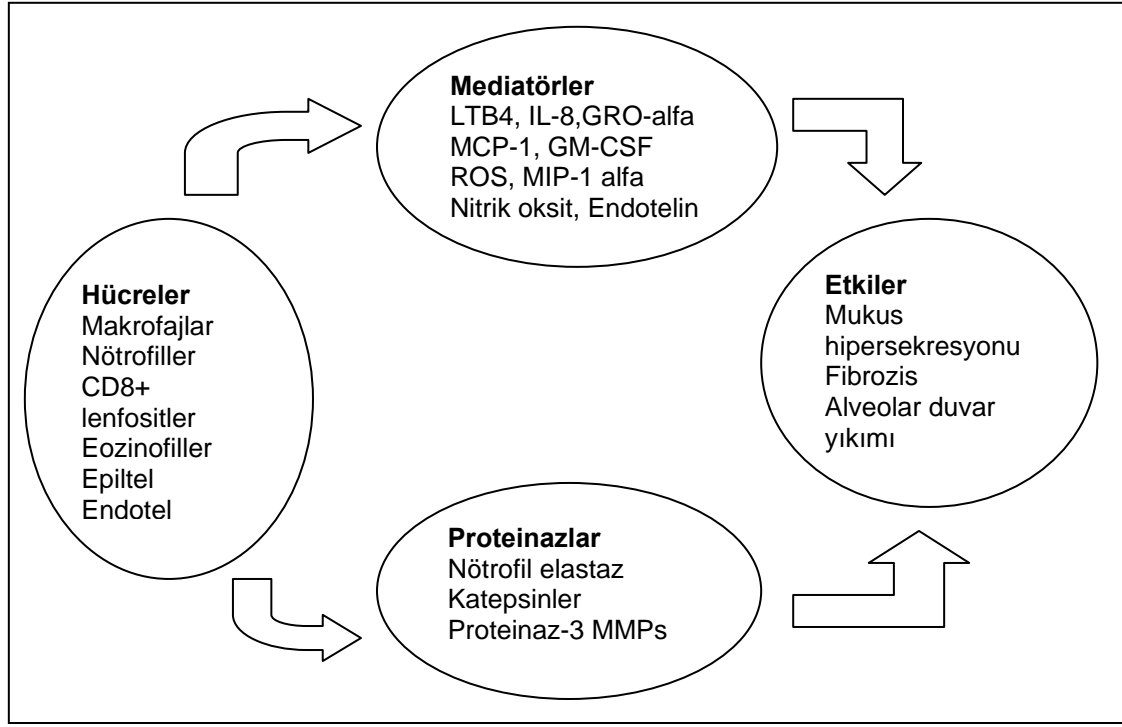
**Mesleki karşılaşma:** Organik-inorganik toz, duman ve gazlarla karşılaşan kişilerde KOAH daha sık görülmektedir. Madenlerde, inşaat / beton işlerinde, odun / kağıt işlerinde metal işleri, fırınlarda, ulaşımda, tahıl ve pamuk işlerinde, hayvan yemi ile ilgili işlerde çalışan işçilerde ve çiftçilerde KOAH gelişme riski yüksektir. Meslek nedenli maruz kalma sonucu yıllık FEV1'de azalmanın hızlanması, KOAH prevalansı ve mortalitesini artırmakta iken sigara içimi ve çevresel / mesleki karşılaşmalar karşılıklı olarak birbirlerinin etkilerini artırmaktadırlar (4).

**Kalıtısal alfa-1 antitripsin eksikliği ve genetik:** KOAH gelişimine neden olduğu kanıtlanan tek genetik anormallik kalıtısal alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. Hastalığın tipik özelliği serum AAT düzeylerinde belirgin azalma ve 30-40 yaşlarında amfizem gelişme riskinin varlığıdır (21). Ancak sık bir neden değildir. Kuzey Amerika ülkelerinde yapılan çalışmalarda AAT eksikliği, KOAH'lı hastaların % 1'inden azında hastalık gelişiminden sorumlu bulunmuştur (22). Alfa-1 antitripsin eksikliği otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. Hastalık genetik yatkınlık ve çevresel maruziyetler arasında etkileşme sonucunda

ortaya çıkar. Alfa-1 antitripsin, proteolitik enzimlerin major inhibitörüdür ve karaciğerde sentezlenen bir serum proteinidir. Normal şartlarda akciğerdeki nötrofil elastazın akciğer dokusu üzerine yıkıcı etkisini engeller. Eksiklik durumunda alveol duvarında harabiyet olur ve amfizem gelişir. 2006 yılında KOAH gelişiminde rolü olabilecek aday genler, gen polimorfizmi, oksidatif stres, musinler ve inflamatuvar mediatörlere özgü yeni gelişmeler rapor edilmiştir (23-30). Tek nükleotid polimorfizmi SERPINA1 geninin, KOAH riskini arttırdığı bulunmuşken, diğer yeni risk faktörleri için kanıtlara gereksinim vardır (31).

### **Patogenez**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hava yolları, parankim ve vasküler yapıların kronik inflamasyonu ile karakterizedir (32,33,34). İn hale edilen zararlı partiküller ve gazlar öncelikle akciğerde kronik inflamasyona neden olur, doku yıkımını artırır. Ayrıca yıkımdan koruyan savunma mekanizmalarını ve onarım mekanizmalarını da bozar (31). Sonuçta bu etkenler, mukus hipersekresyonu, vasküler yapılarda bozulma, hava yolu daralması, fibrozis ve parankim destrüksiyonu gibi patolojik değişikliklere yol açar (35). Hastalığın patogenezinde, inflamasyondan başka, proteinaz-antiproteinaz dengesizliği ve oksidatif stres de etkilidir. İnflamasyonun yoğunluğu, hücresel ve moleküler özellikleri hastalık evrelerinde değişiklik göstermektedir (36). Biopsi örneklerinde lökosit yoğunluğunda artış görülmekte iken büyük bir çoğunluğun (> % 70) CD8+ T-lenfositleri olduğu gözlenmiştir. FEV1 ile CD8+ T-lenfosit sayısı arasında da negatif bir korelasyon bulunmaktadır. Net bir bilgi bulunmamakla birlikte, sigara dumanı ile hava yolu epitelinde ortaya çıkan hasarın, inflamasyonu başlatıp, devam ettirdiği düşünülmektedir (37). Yine farklı enflamatuvar hücrelerin hangilerinin, ne ölçüde hastalık patogenezine ya da progresyonuna etkili olduğu tam olarak bilinmemektedir. Ancak bu inflamatuvar hücreler arasındaki etkileşim de bilinen bir gerçektir (Şekil 1) (32).



**Şekil 1.** KOAH’da hücrel mekanizmalar (32).

### Patoloji

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile ilgili patolojik değişiklikler, büyük hava yollarında, küçük hava yollarında ve akciğer parankiminde görülür. Küçük hava yolları çapı 2 mm ve daha küçük olan membranöz bronşlar ve bronşiyollerdir. KOAH’ta hava yolu direnci artışının en önemli nedeni, bu hava yollarında oluşan yapısal değişikliklerdir (38,39). Bu değişiklikler, mukus plaklarıyla lümenin tıkanması, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarı enflamasyonu, fibrozis, düz kas hipertrofisi, bronşiyol-alveol tutamakların kaybı, bronşiyollerde daralma ve bükülmedir (40,41). Adventisya tabakasında B-lenfosit ve CD8+ T-lenfosit infiltrasyonu tespit edilmiştir (40,41,42). Enflamasyon sonrası ortaya çıkan yapısal değişiklikler, hava yolları duvarının kalınlaşmasına neden olur (43). Kronik inflamatuvar hastalıklarda erken dönemde başlayan tamir süreci de ikinci yapısal değişikliklere (remodelling) yol açar ve fonksiyonel bozukluğun temelini oluşturur (19,44).

Büyük hava yollarında ise submukozal müköz bezlerde genişleme (hipertrofi), düz kas hiperplazisi, duvarda kalınlaşma, kartilaj atrofisi, enflamasyon ve epitel tabakasına ait atrofi, goblet hücrelerinde sayıca artış, fokal skuamöz metaplazi, silli hücre sayısında ve ortalama sil uzunluğunda azalma gibi yapısal değişiklikler bildirilmiştir (42,45). Hava yolu epiteli ve submukozal bezlerde T lenfosit ve nötrofil, submukozada ise T lenfosit ve makrofaj

hakimiyetinde bir inflamasyon bulunduğu bildirilmiştir. Mukus hipersekresyonu inflamasyonun daha büyük hava yollarına yayıldığına bir göstergesidir ve kronik bronşitli hastalarda santral hava yollarında bulunur (46). İnflamasyon, hava yolu duvarında kalınlaşmaya ve lümeninde ilerleyici daralmaya yol açabilmektedir (47).

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında akciğer parankiminde gözlenen temel değişiklik ise amfizemdir. Amfizem terminal bronşiyollerin distalinde, belirgin fibrozis olmaksızın, duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişleme olarak tanımlanır (48). Ayrıca KOAH'ta alveoler hipoksi gelişimi ile pulmoner arteriollerin medial düz kasları, normalde kas içermeyen distaldeki damarlara doğru yayılır ve intimada kalınlaşma görülür. Amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında da kayıp gelişir. Oluşan pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi gelişimine (kor pulmonale) yol açabilir. Bazı olgularda diyafragma atrofisi de görülebilir (18).

**Tablo III:** KOAH'da akciğerdeki hücresel ve yapısal değişiklikler (49).

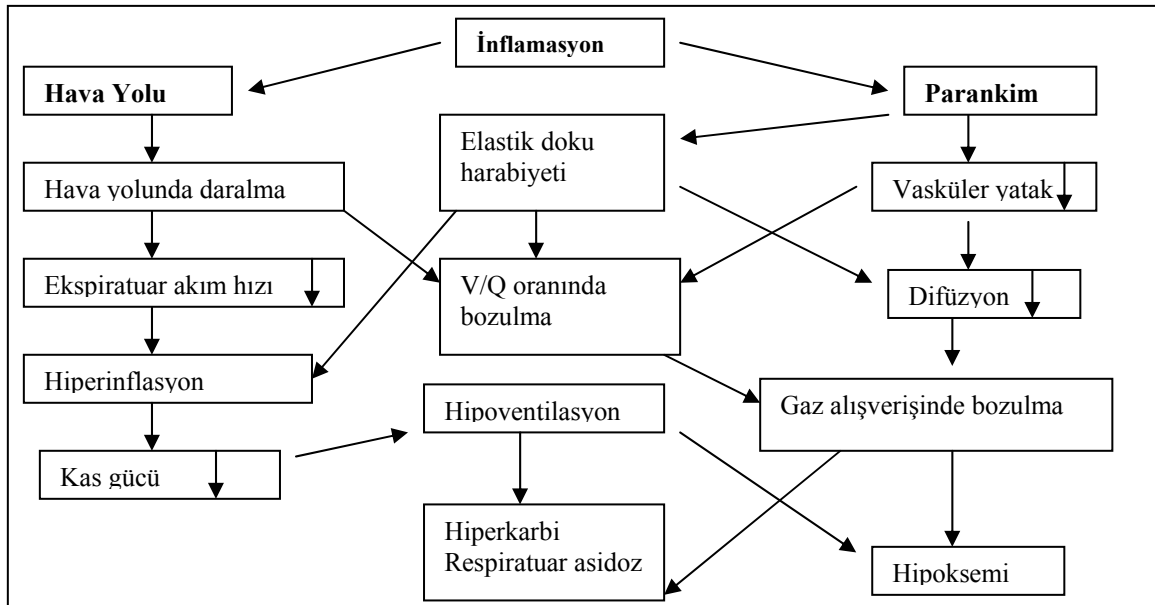
Santral hava yolu duvarı	Makrofaj ve T lenfositler artar (özellikle CD8+ T lenf.) şiddetli hastalıkta nötrofiller de olur
Lümen	Nötrofiller hakim
Periferik hava yolları	Goblet hücre metaplazisi ve mukus tıkaçı, Düz kas hücre hipertrofisi, Fibrozis, İnflamasyon (özellikle CD8+ T lenf.) tüm inflamatuvar hücreler ve şiddetli hastalıkta nötrofiller bulunur.
Parankim	İnflamasyon (özellikle CD8+ T lenf.), Destruksiyon (sentriyasiner ve panasiner amfizem), Fibrozis
Pulmoner arterler	Endotelial disfonksiyon, İntimada incelmeye, Medial incelmeye, Adventisyal inflamasyon (özellikle CD8+ T lenf.)

### **Solunum Fiziopatolojisi**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında ortaya çıkan patolojik değişikliklerin sonucu, ekspiratuvar hava akımı obstrüksiyonudur. İki temel patofizyolojik süreç bulunur. İlkinde, akciğer parankim hasarı ile amfizem gelişimi ve akciğer esnekliğinde kayıp ile hava



yollarının ekspirasyonda erken kapanarak akciğerde havanın hapis kalması (statik hiperinflasyon) ortaya çıkar. İkincisinde, küçük hava yollarındaki inflamasyon ve peribronşiyal fibrozis, bu hava yollarının daralmasına yol açar. Hem küçük hava yolu hastalığı ve hem de amfizem, hava yolu direncinde artmaya, maksimum ekspiratuar hava akım hızında azalmaya neden olurlar. Bu süreç ventilasyon dağılımı ve gaz değişiminde bozulma ile akciğerlerde aşırı havalanmaya neden olur. Patolojik değişikliklerin akciğerde düzenli bir dağılım göstermemesi, ventilasyonda da akciğerde benzer bir dağılıma yol açar ve bazı akciğer bölgeleri diğerlerine göre daha az ventile olur. Daha fazla etkilenen bölgelerde, bir soluk süresinde havanın boşalamaması ile hava tutulması görülür (dinamik hiperinflasyon) ve ekspirasyon sonu pozitif basınç gelişimi (intrinsek PEEP) olur. Akciğerlerde aşırı hava birikimi ile rezidüel volüm (RV), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC) ve bazen de total akciğer kapasitesinde (TLC) artışa neden olur. Akciğerin aşırı havalanması, inspiratuar kasların istirahatteki uzunluğunu kısaltır ve sonuçta bu kasların kontraksiyonda oluşturacakları kuvvetin de azalmasına yol açar (18,50). KOAH'ın tüm aşamalarında gaz değişimini bozan ve arteriyel hipoksemi gelişimine yol açan temel mekanizma, bu bahsedilen ventilasyon/perfüzyon dengesizliğidir.



**Şekil 2.** KOAH'da görülen fizyopatolojik değişimler (51).

### **KOAH'ta Solunum Merkezindeki Değişiklikler**

Solunum merkezinin kimyasal uyarımı karbondioksit (CO<sub>2</sub>)'tir. Karbondioksit miktarı arttıkça akut dönemde, CO<sub>2</sub> miktarı ile orantılı olarak solunum merkezi de aktivitesini artırır. Bu süreçte artan CO<sub>2</sub>'nin kan beyin bariyerini geçerek, beyin sıvısında H<sup>+</sup> ve HCO<sub>3</sub> haline gelmesi ile H<sup>+</sup> iyonunun artması, aşırı gerilmiş alveollerden kalkan Hering-Breuer refleksi, gerilmiş solunum kaslarının kas içciklerinin artmış uyarısı, PaO<sub>2</sub>'nin 60 mmHg altına inmesi ile de aktifleşen periferik kemosensitif alanlardan kalkan uyarılar solunum merkezini daha da aktif hale getirir. Aktif solunum merkezi ve kontrakte solunum kasları uyarılara ancak düşük cevap yanıtı oluşturabilirler (52,53). Kronik hipoksi, hiperkarbi, asidoz, uyku esnasında kortikal uyarımın azalması ve üst solunum yollarındaki gerilim reseptörlerinin aktivitelerinin azalması, KOAH olgularında uyku apne-hipopne sendromuna neden olabilir (52,54).

### **KOAH'ta Solunum ve İskelet Kaslarındaki Değişiklikler**

Solunum kasları ve periferik kaslar KOAH'ın erken döneminde de etkilenebilir (55,56). Aşırı havalanma, artan RV diyafragmayı batına doğru iter ve düzleştirir. Solunum kasları, artmış solunum frekansı ile birlikte sık kasılmakta ve kısa süreli gevşeme periyodunda kalmaktadır. Ayrıca eşlik eden kronik hipoksi, hiperkarbi ve asidoz nedeniyle solunum kaslarında yorgunluk oluşmaktadır. İspiratuar ve ekspiratuar yardımcı kaslar beraber kasıldıklarından dolayı daha da düşük güç oluştururlar. Diyafragma kası liflerinin kimyasal ve fiziksel yapısı da etkilenmiştir. Elektron mikroskopi çalışmaları ile, solunum kaslarının kapiller sayısında, kas hücrelerindeki mitokondri sayısında sağlıklı kontrollere göre azalma varlığı gösterilmiştir. İskelet kası anormallikleri ise benzer şekilde solunum işinin artması, inaktivite, sistemik inflamasyon, malnutrisyon, kan gaz anormallikleri, yetersiz oksijenizasyon, elektrolit imbalansı, ilaçlar ve komorbid durumlar nedeni ile ortaya çıkmış olabilir (57,58). Solunum kaslarının yükü solunum işinin artması ile artarken, ekstremitelerdeki kaslarının yükü inaktivite nedeniyle azalır (59,60).

### **Pulmoner Hipertansiyon, Kor Pulmonale ve Kardiyak Fonksiyonlar**

Kronik hipoksi, hiperkarbi ve asidoz periferik pulmoner arter kapillerlerinin intimasında kalınlaşmaya neden olur. KOAH olgularında, proteazlar ve oksidanlar elastik dokuda yıkım meydana getirir ve bu yıkım alveol duvarı ile birlikte pulmoner arter

kapillerlerini de kapsar. Ayrıca aşırı derecede gergin alveoller, duvarlarındaki pulmoner kapillerlere mekanik baskı da uygulayabilir (61). Tüm bunlar pulmoner arter basıncında artış ile sonuçlanır. Pulmoner hipertansiyon ise kor pulmonaleye sebep olur. Kor pulmonale, akciğerlerin fonksiyon ve yapısını etkileyen hastalıklara bağlı olarak oluşan sağ ventrikül hipertrofisidir. Hipoksi böbrek kan akımını kısıtlar. Hipoksik ve hiperkarbik KOAH'lılarda arginin – vazopressin seviyesi de uygunsuz şekilde yükselir. Son ortak yolda ise KOAH'a bağlı kronik kor pulmonalede hipoksi ve hiperkarbi ile birlikte sol ventrikül basıncındaki değişiklikler, tuz ve su retansiyonu, sol kalp yapı ve fonksiyonunu da etkileyerek konjestif kalp yetmezliğine neden olur (62,63).

### **Tanı**

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısında semptomlar ve maruziyet öyküsü yanında, solunum fonksiyon testleri ile havayolu obstrüksiyonunun gösterilmesi gereklidir.

#### ***1. Solunum fonksiyon testleri (Spirometri)***

Solunum fonksiyon testleri (SFT); KOAH'da tanı, hastalık şiddetinin değerlendirilmesi, takip ve prognozun belirlenmesi amacıyla kullanılır. Bu aşamada kısaca ölçüm parametreleri tanımlanabilir.

*Zorlu vital kapasite [Forced vital capacity (FVC)]:* Derin bir inspiryumdan sonra zorlu bir ekspiryumla ekspire edilen hava hacmidir. KOAH'ın erken döneminde ve amfizem komponentinin geri planda olduğu olgularda genellikle korunmuştur. İleri dönemde, RV'deki artışla birlikte vital kapasite azalır. Yine KOAH'ın ileri evrelerinde solunum kaslarındaki güçsüzlüğe bağlı olarak vital kapasite (VK)'de azalma meydana gelebilir.

*Birinci saniyede zorlu ekspiratuar hacimi [Forced expiratory volum in one second (FEV1)]:* Zorlu ekspiryumun birinci saniyesinde ekspire edilen hava hacmini yansıtır. Restriksiyonu olan olgularda FEV1 vital kapasitedeki azalmaya bağlı olarak azalabilirken, FEV1'in tek başına obstrüksiyon göstergesi olarak alınması yanıltıcı olabilir, zira kişinin başlangıç değerleri yüksek ise obstrüksiyon olmasına rağmen FEV1 değeri % 80'lerin üzerinde bulunabilir. Obstrüksiyon varlığı kesin ise hastalığın derecesini göstermede, en iyi parametrelerden biridir.

*Bronkodilatör reversibilite testi:* Tanı sırasında yapılır ve KOAH'ı astımdan ayırtetmede, hastanın en iyi akciğer fonksiyonlarını belirlemede ve tedavinin planlanmasında kullanılır. Oda havasında alınan FEV1 değeri, kısa etkili beta-2 agonist inhalasyonundan

15-20 dakika sonrası yapılan ikinci FEV1 değeri ile oranlanır. Bazal değere göre % 12'lik ve 200 ml'lik artış geri dönüşümlü kabul edilir (64). Uygulama sırasında olgunun stabil olması ve solunum enfeksiyonu olmaması gerekir iken, kısa ve uzun etkili beta-2 agonistler ile teofilin preparatlarını sırasıyla 6, 12 ve 24 saat önce bırakmış olması gereklidir.

Tek başına FEV1 erken dönem obstrüksiyonu değerlendirmede yetersiz olabileceği için ek parametre olarak oranların kullanımı çok faydalıdır. FEV1/FVC'nin mutlak değeri bir saniyede vital kapasitesinin ne kadarının çıkarıldığını gösterir ve bu amaç için kullanılan en önemli parametrelerden biridir. Ancak KOAH'ın ileri evrelerinde, amfizemin belirginleşmesi ile vital kapasitedeki azalmaya bağlı olarak, FEV1/FVC oranını yanıltıcı olarak normal sınırlarda elde edilebilir. FEV1/FVC'nin erken obstrüksiyonun göstergesi olduğu konusunda görüş birliği olmakla birlikte, sınırları konusunda net ortak bir görüş yoktur.

*Ekspiratuar akım hızları ( Forced Expiratory Flow; FEF 25, 50, 75 ,25-75 ):* Zorlu ekspiryum sırasında vital kapasitenin % 25, 50 ve 75'inin ekspire edildiği andaki hava akım hızıdır. Küçük hava yollarındaki obstrüksiyona işaret eder. En sık kullanılan FEF 25-75 (maksimum ekspiryum ortası akım hızı), orta porsiyondaki (% 25-75 arası) akım hızıdır. Ortalama akım hızını yansıtır. Ağır obstrüksiyon olan olgularda ekspirasyon süresinin kısalmasından dolayı FEF 25-75 yanlışlıkla yüksek bulunabilir (65).

### **Solunum fonksiyon testine göre evreleme**

Solunum fonksiyon testi değerleri ya da klinik hastalık ağırlık derecesine göre evreleme tanımları için Avrupa-Amerika Toraks Dernekleri ya da KOAH ile ilişkili yapılanmalar (ATS, ERS, GOLD, NICE) genellikle farklı olan rehberler oluşturmuştur. Örneğin ERS, FEV1/FVC değerinin erkekte % 88, kadında % 89'undan daha düşük bulunmasını obstrüksiyon kabul ederken, GOLD % 70'in altındaki değerleri kabul eder (65). KOAH ile ilgili en son yayınlanmış konsensus olan GOLD'a göre, bronkodilatör sonrası FEV1'in değerinin % 80'den ve eş zamanlı FEV1/FVC oranının % 70'ten küçük olması hava akımı kısıtlanmasının göstergesi olarak kabul edilmiştir. FEV1'in % 80'den büyük, FEV1 / FVC oranının % 70'ten küçük olması ise hava akımı kısıtlanmasının erken bir göstergesi olarak yorumlanmıştır (65).

ATS-ERS ve GOLD sınıflandırmaları 5 evreden oluşur. KOAH gelişimi için riskli bireyleri tanımlayan 'riskli' evresi (GOLD evre 0 ) ve 'çok şiddetli' ( GOLD evre IV) evresi

tartışmalıdır. NICE sınıflandırmasında ise hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3 evredir. Bunlar ATS-ERS'ye göre orta, şiddetli ve çok şiddetli evrelere; GOLD'a göre evre II, III ve IV'e karşılık gelmektedir. GOLD sistemine göre FEV1 değeri % 30-50 arasında ise hastanın kronik hipoksemik olduğu söylenebilir ( PaO<sub>2</sub> < 60mmHg) ve bu hasta evre III ve IV olarak sınıflanır (66). GOLD, FEV1 < % 40 olan olgularda arter kan gazı (AKG) önermektedir. Ayrıca akut ataklar sırasında gelişen solunum yetmezliğinde de AKG analizi zorunludur (67). ATS- ERS (68), GOLD (69,70) ve NICE (71) rehberlerine göre spirometrik evreleme kriterleri Tablo IV de karşılaştırılmıştır (66).

**Tablo IV:** KOAH'ta ATS-ERS, GOLD ve NICE rehberlerinin FEV1 değeri kullanılarak spirometrik evreleme kriterlerine göre karşılaştırılması

Şiddet veya Evre	FEV1 değeri		
	ATS-ERS	NICE	GOLD
KOAH için riskli	≥ 80	Evrelemede yok	(Evre 0) ≥ 80
Hafif KOAH	≥ 80	50 – 80	(Evre I ) ≥ 80
Orta KOAH	50 – 80	30 – 49	(Evre II ) 50 – 80
Şiddetli KOAH	30–50	< 30	(Evre III ) 30–50
Çok şiddetli KOAH	< 30	Evrelemede yok	(Evre IV ) < 30*

\*\*Üç rehber de KOAH tanısı konurken, hava yolu obstruksiyonu varlığı için FEV1/FVC oranının % 70'ten küçük olması kriteri alınmıştır.

\* FEV1 < % 50 ve PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg ise kronik respiratuar yetmezlik vardır.

#### **Türk Toraks Derneğinin Sınıflaması**

KOAH tanısı (FEV1 / FVC) < % 88 ise konur. Şiddetin değerlendirilmesi FEV1 değerine göre yapılır. FEV1 > % 70 - Hafif, FEV1 % 50-70 - Orta, FEV1 % 35-50 - Ağır, FEV1 < % 35 - Çok ağır olarak değerlendirilir (64).

## **2. Arter kan gazları :**

GOLD, FEV1 < % 40 olan olgularda arter kan gazları (AKG) önermektedir. Akut ataklarda gelişen solunum yetmezliğinde AKG analizi zorunludur (67).

## **3. Radyolojik yöntemler**

Postero-anterior akciğer grafisi (PA grafi) KOAH tanısı için duyarlı değildir ancak ilk değerlendirme için yararlıdır. Amfizem için tanıda radyolojik bulgular önemlidir. Akciğer grafisinde diyafragmaların aşağıda ve düzleşmiş olması, kalp gölgesinin uzun ve dar olması, her iki akciğerde havalanma artışı ile birlikte vasküler gölgelerin azalması, özellikle apekslerde büllerin varlığı ve lateral grafide retrosternal havalı bölgenin artmış olması aşırı havalanma bulguları olup amfizeme özgü bulgulardır. PA grafi ayrıca pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale varlığı ile ilgili bilgiler de verir.

## **4. Hemogram ve biyokimya**

Arteriyel oksijen desatürasyonuna sekonder olarak, özellikle PaO<sub>2</sub> < 55 mmHg'nın altındaki olgularda, eritrositozis gelişir. Hipoksemik hastalarda, trombosit fonksiyonlarında anormallik de izlenebilir. Trombosit aktivasyonundaki değişmelerin ve trombositlerden salınan faktörlerin hipoksemik KOAH'lılarda hiperkoagülabilitate ve tromboembolik olayların gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (72). Enfeksiyon eklendiğinde ya da steroid kullanımına bağlı olarak lökositoz gözlenebilir.

İleri derecede hipoksemi ve hiperkapni renal kan akımında azalma ile tuz ve su retansiyonuna ve sekonder olarak hiponatremiye neden olur. Sık görülen bir elektrolit bozukluğu da hipokalemidir. Oral alımın bozulması, kusma veya diyare gibi gastrointestinal kayıplar ya da tedavide diüretik veya beta-agonist verilmesi gibi iyatrojenik nedenlerle gelişebilir. Ciddi kardiyak aritmiler ve solunum kaslarında güçsüzlüğe neden olur. Ayrıca hipofosfatemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi de solunum kas zayıflığına neden olur. Hipomagnezeminin nedeni sık diüretik kullanımındadır (72).

## **5. Elektrokardiyografi**

Belirgin obstrüktif hava yolu hastalığı bulunan hastaların yaklaşık % 75'inde elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri görülür. Diyafragmanın hiperinflasyona bağlı olarak düzleşmesi nedeniyle kalp vertikal konum alır, longitudinal aksında saat yönünde rotasyon

olur. P dalgası DI'da bifazik olabilir. İleri dereceli olgularda p pulmonale görülebilir ( $p > 2,5\text{mm}$ ). QRS aksı sağa kaymıştır, genellikle  $+ 90^\circ$ 'nin altındadır. R/S oranı V5'e kadar birin altındadır. Transisyonel zon sola kaymıştır, düşük voltaj görülebilir. Kor pulmonaleli olgularda sağ ventrikül hipertrofisi bulguları görülebilir. Bunlar sağ aks ( $> + 110^\circ$ ), V1 'de R/S oranı  $> 1$ , V6' da R/S oranı  $< 1$  olarak tanımlanabilir (72). Akut atakta sağ ventrikül yüklenme bulguları, aritmiler ve iskemik ataklar gözlenebilir.

### **6. Balgam incelemesi**

Stabil kronik bronşitte balgam mukoid yapıdadır ve hakim hücre makrofajdır.

## **NÖROLOJİK ELEKTROFİZYOLOJİK İNCELEMELER**

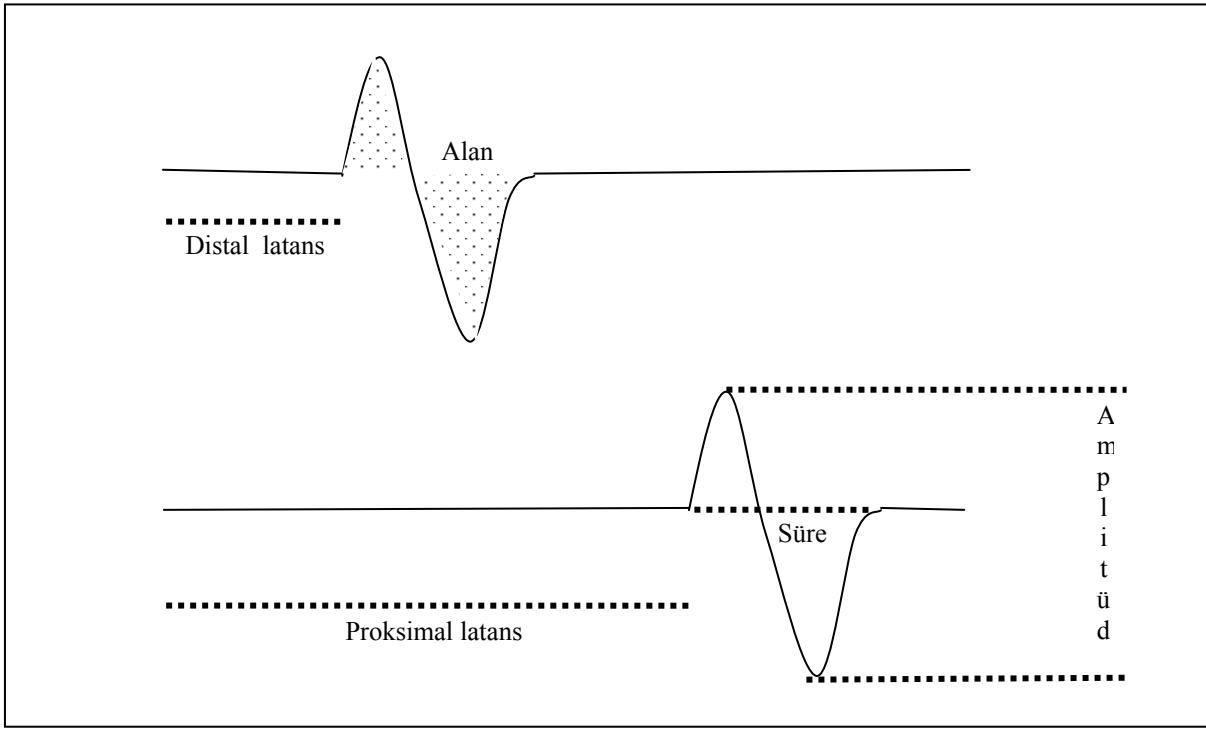
Nöroloji pratiğinde sorunun kaynağı (kas, sinir, sinir-kas kavşağı), doğası (edinsel, kazanılmış), derecesi (hafif, orta, ağır) ve seyri öykü ve fizik bakı ile saptanabilir. Kesin tanıya ulaşamadığında, sayısal değerler istendiğinde ya da nöropatolojinin varlığı sorgulandığında elektrofizyolojik yöntemlere başvurulabilir. Bu yöntemlerden sinir iletim incelemesi ve MÜP analizi günlük pratikte sık kullanılır. Elektromiyografi (EMG) cihazlarının gelişmesi ile bu yöntemlerin komputere edilmiş halleri Multi-MÜP (motor ünite potansiyel) analizi, interferans patern analizi (İPA), akson sarımı (tahmini motor ünite sayısı; MUNE) ve makro EMG gibi yöntemler ortaya çıkmış ancak günlük pratik kullanıma sınırlı olarak girmiştir. Aşağıda bu yöntemler ile ilgili kısa ve sınırlı açıklayıcı bilgi verilecektir.

### **SİNİR İLETİM İNCELEMESİ**

Sinir iletim incelemesi ile sinirde var olan etkilenmenin yeri (lokalize ya da yaygın), etkilenmenin doğası (demyelinizasyon ya da aksonal dejenerasyon), ya da süregiden etkilenmenin nasıl değiştiği hakkında bilgiler elde edilir. Bir periferik sinirin içinde motor lifler yanı sıra duyuşal lifler ve otonomik lifler de bulunur. Aranan patolojiye göre istenen liflerin uyarımı ve uygun şekilde kaydı yapılır. Örneğin motor liflerin uyarımı ile kas üzerinde bileşik kas aksiyon potansiyel amplitüdü (BKAP) elde edilirken, duyuşal liflerin uyarılması ile duyuşal sinir aksiyon potansiyel amplitüd (DSAP) elde edilir. Motor liflerin uyarımı ve kayıtlaması, kas göbeği-tendon yöntemine göre yerleştirilen yüzeyel kayıt elektrodu ve sinirin yüzeyel elektrodlar yardımı ile iki ayrı noktadan uyarılması ile elde edilir (Şekil 6A). Duyuşal

sinir uyarımı ve kayıtlamasında ise uyarım ve kayıt, sinir üzerinden yüzeyel elektrodlar ile olmaktadır (73) (Şekil 6B).

**Motor sinir iletim çalışması:** Motor sinirin innerve ettiği kasta elde edilen kas yanıtı BKAP, negatif başlangıçlı, bifazik basit bir dalgadır. Yanıtı tanımlamak için amplitüd, alan, süre, latans ve iletim hızı gibi parametreler kullanılır (Şekil3). Bu parametrelerin tanımları ve bizim kullandığımız ölçüm yöntemleri aşağıda verilmiştir.



**Şekil 3:** Motor sinir ileti incelemesinde elde edilen BKAP ve parametrelerinin ölçüm şekli.

**BKAP amplitüdü, alan ve süresi:** Zemin çizgisinde (izoelektrik hat) gözlenen sapmaların yani negatif ve pozitif tepelerin arası ölçüm amplitüdü verir ve milivolt (mV) olarak ifade edilir. Bu yanıt genel olarak uyarılan sinirdeki aksonların sağlamlığı ile orantılı bir yanıttır. Pozitif ve negatif tepelerin altında kalan alan ise BKAP alanıdır ve milivolt / milisaniye (mV / ms) şeklinde ifade edilir. Negatif tepenin başlangıcı ile pozitif tepenin bitiş arası süre BKAP süresini gösterir ve milisaniye (ms) olarak ifade edilir (Şekil 3). Sinir içinde farklı hızda ileten aksonların kayıt elektroduna geliş sürelerinin bir yansımasıdır.

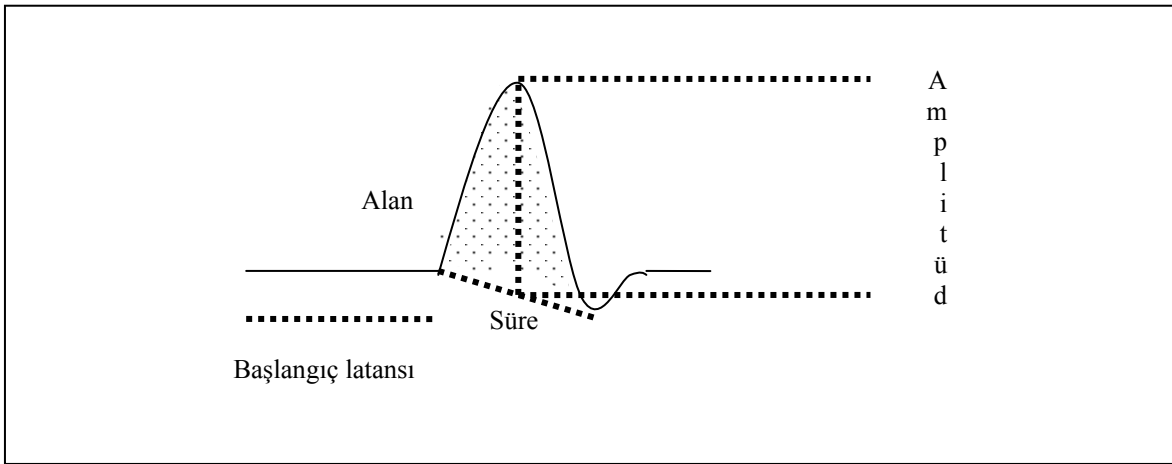
**BKAP Latans ve iletim hızı:** Latans, sinir uyarımı ile BKAP negatif tepesinin başlangıcı arasında geçen süredir. En hızlı ileten aksonun iletim hızını yansıtır ve milisaniye olarak ifade edilir. Motor sinir iletim hızı çalışmasında kayıtlama yerine yakın (distal latans)



ve uzak (proksimal latans) olmak üzere iki ayrı yerden uyarım yapmak gereklidir (Şekil 3). Çünkü latans süresi içinde sinir iletimi yanı sıra nöromüsküler kavşak ve kas membranı iletimi gibi diğer yapıların da iletimi bulunmaktadır. İletim hızını elde etmek için uyarım noktaları arası uzaklık proksimal ve distal latans farkına bölünmesi ile elde edilir ve metre / saniye (m / sn) olarak ifade edilir. En hızlı ileten aksonların ileti hızını verir formülü şu şekildedir.

Motor iletim hızı = (distal ve proksimal uyarım noktaları arasındaki uzaklık) / (proksimal latans - distal latans arasındaki fark)

**Duyusal Sinir İletim Çalışması:** Uygulanan uyarım ve kayıtlama yöntemine göre ortodromik kayıtlamada trifazik ve antidromik uygulamada difazik bir yanıt elde edilir. Kayıtlama ve uyarım sinir üzerinden yapıldığı için tek uyarım yeterlidir. Motor iletim çalışmalarına benzer parametreler kullanılır (Şekil 4).



**Şekil 4:** Duyusal sinir aksiyon potansiyeli incelemesinde elde edilen DSAP ve parametrelerinin ölçüm şekli.

**DSAP amplitüd, alanı ve süresi:** DSAP amplitüdü izoelektrik hattan ayrılan negatif tepenin başlangıç ve bitişi arası çizilen çizgiden, negatif tepenin yüksekliği ölçülerek bulunur. Mikrovolt olarak ifade edilir. BKAP amplitüdü gibi bu da duysal sinir akson sayısını yarı kantitatif olarak gösterir. DSAP alanı benzer olarak başlangıç ve bitiş arası çekilen çizi ile negatif tepe arasındaki alan iken, süre de çekilen çizginin süresidir. Birimleri ise sırasıyla  $\mu\text{V} / \text{ms}$  ve  $\text{ms}$ 'dir (Şekil 4).

**DSAP latans ve iletim hızı:** Latans, sinir uyarımı ile elde edilen negatif tepenin başlangıç noktasıdır ve ms olarak ifade edilir. BKAP'ta olduğu gibi en hızlı ileten liflerin

hızlarını değerlendirir. İletim hızı da uyarım ve kayıt elektrodları arası mesafenin distal latansa bölünmesi ile elde edilir. En hızlı ileten aksonların ileti hızını verir. Formülü aşağıdaki gibidir.

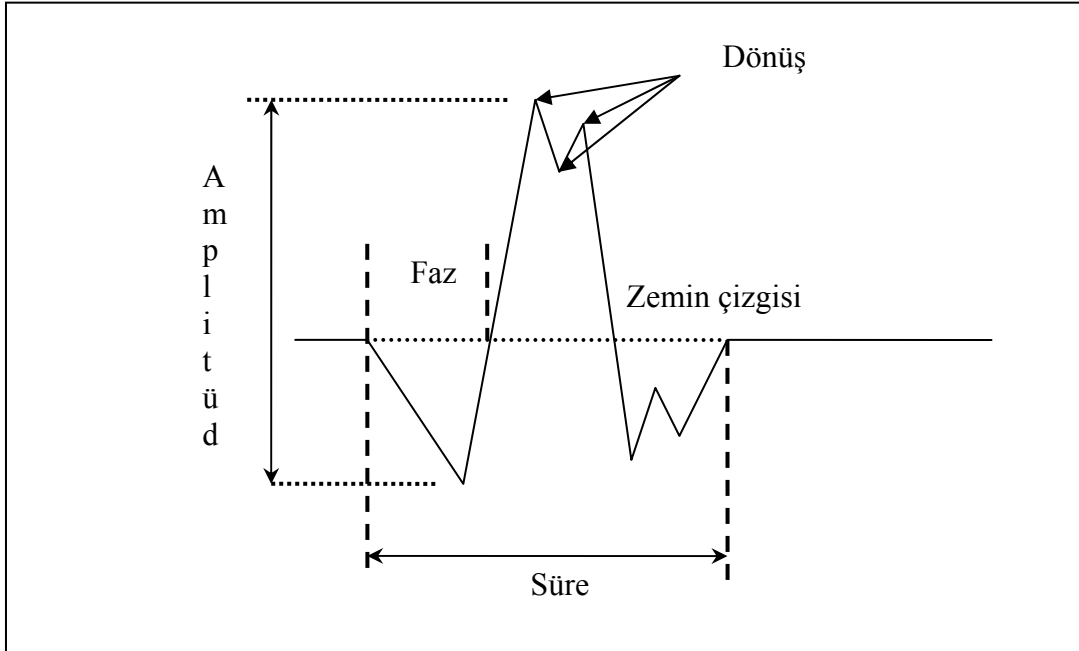
Duyusal iletim hızı = Uyarı ve kayıt elektrodu arasındaki uzaklık / başlangıç latansı

***Sinir İletimini Etkileyen Faktörler:*** Yaş, beden ısısı, boy ve anatomik varyasyonlar sinir iletimini etkileyen faktörlerdir. Örneğin doğumda ileti hızı yarı yarıya iken 5-40 yaş arasında normal değerlere gelir ve stabil kalır. Dördüncü dekattan sonra alt ekstremitede iletim hızında yavaşlama başlar, 60 yaşından sonra her dekatta sinir iletim hızında % 1,5'lik bir azalma tariflenir (75). Sıcaklık düştüğünde, duyuşsal ve motor yanıtlarda latans ve süre uzar, amplitüd artar. Fizyolojik sınırların üstünde sıcaklık artması ile de latans kısalır, ileti hızlanır, amplitüd düşer. 28-32° arası sıcaklıklarda normal bireylerde, her bir derece için 1,5-2 m / sn hız ve 0,3 msn latans düzeltilerek normal değerler elde edilebilir. Sinir iletim hızı boy ile de ters koreledir. Çok uzun boylu kişilerde yavaş iletim normal olabilirken çok kısa bireylerde de normal yanıtlar aslında patolojik olabilir. Bu değerler düzeltilebilir. Anatomik varyasyonlar % 5 oranında gözlenebileceğinden akılda tutulmalıdır.

### **MOTOR ÜNİTE POTANSİYEL ANALİZİ**

Motor ünite, ön boynuz motor nöron hücresi ve innerve ettiği kas liflerinden oluşan anatomik ve fonksiyonel bir birimdir. Motor ünitenin fizyolojik ve morfolojik görünümünü yansıtmada motor ünite potansiyel (MÜP) analizi 1940'lı yıllarda kullanıma girmiştir (76,77,78,79). Kayıtlama kas içinden iğne elektrodlar aracılığı ile yapılır. Pek çok laboratuvar kalitatif değerlendirme yapmakla beraber, kantitatif değerlendirme yöntemin ilk ortaya konması ile başlamış, ilk önceleri manuel ve zaman alan bir yöntem iken, iğnelerin ve yeni komputere yöntemlerin gelişmesi ve kullanılması ile otomatik, çok parametrel ve hızlı yapılabilir yapıya bürünmüştür (80,81,82). Multi-MÜP analizi de otomatik bir MÜP analiz yöntemidir ve hafif kasi sırasında motor ünite içindeki fizyolojik değişimleri incelemek için kullanılır. Motor ünite potansiyelini tanımlamada amplitüd, süre, alan, faz, turn (dönüş) sayısı, size index, thickness (kalınlık) gibi değerler kullanılabilir (Şekil 5). *Amplitüd*; uç tepeler arasındaki ölçümdür, mikrovolt olarak ifade edilir. Kaydedici elektrota en yakın olan kas liflerinin aktivitesinden oluşur. *MÜP süresi*; başlangıcın izoelektrik hattan ayrıldığı an ile tekrar geri döndüğü nokta arasındaki süredir ve milisaniye olarak verilir. Motor ünite meydana

getiren kas liflerinden gelen aksiyon potansiyellerinin toplamından oluşur. *Faz*; izoelektrik çizginin altında ve üstünde kalan tek yönlü aksiyon potansiyellerinin sayısıdır. Monofazik MÜP, izoelektrik çizginin altında veya üstünde kalan tek yönlü, bifazik MÜP izoelektrik çizgiyi bir kez kesen pozitif ve negatif iki komponenti olan aksiyon potansiyelleridir. Trifazik MÜP izoelektrik çizgiyi iki kez kesen ve üç komponenti olan, polifazik MÜP ise izoelektrik çizgiyi üçten fazla keserek dörtten fazla tepe yapmış potansiyellerdir. Normal çizgili kasta çoğunluk bifazik ve trifazik potansiyellerdir. Polifazik potansiyeller incelenen kasa göre % 5-15 oranında görülebilir. *Dönüş (turn)*; bir MÜP üzerinde meydana gelen ve yön değiştiren (pozitiften negatife veya tersi) ancak izoelektrik çizgiyi geçmeyen değişimlerdir. Genellikle 100 mikrovolttan daha büyük amplitüdü olması koşulu vardır (75). *Thickness* (kalınlık); alan / amplitüd şeklinde hesaplanır. *Size index*; MÜP kayıtlarının istatistiksel analizini verir. İğne tipi, hareketi ile değişmez, sabit bir değerdir. Nörojenik ve normal MÜP'lerin ayırımında önemlidir.  $Size\ Index = 2 \cdot \log(\text{amplitüd}) + (\text{alan} / \text{amplitüd})$  şeklinde hesaplanır (81). Hafif kası sırasında elde edilen 20 ayrı MÜP değeri normal değerler ile kıyaslanarak patolojik ya da normal diye sınıflandırılır. Bu sınıflandırma miyopati-nöropati gibi tanıları ortaya koyarken alt türleri tanımlamada yetersizdir. Basit bir ifade ile nöropatide amplitüd, süre, alan, kalınlık artarken, miyopatide azalır ve polifazi oranı artar.



**Şekil 5:** Tek bir MÜP

## İNTERFERANS PATERN ANALİZİ

Multi-MÜP analizinde sadece zayıf efor sırasındaki fizyolojik değişimler gözlenirken, tüm kasılma dereceleri incelenemez. Kasılma sırasında eforun artması ile MÜP frekansı artar, yeni MÜP'ler eklenir. Sumasyon ve MÜP fazlarında ötelenmeler ortaya çıkar ve bireysel MÜP'ler seçilemez hale gelir. Bu nedenle zayıf efordan maksimal kasıya kadar değişen kasılma derecelerinde, farklı ve otomatize olmuş bir başka analiz yöntemine ihtiyaç doğmuştur. İnterferans patern analiz yöntemi bu aşamada kullanılır. Motor ünitenin zayıf kasıdan maksimum kasıya kadar olan fizyolojik değişmelerini göstermede daha başarılıdır. Yöntemin temeli turn denilen dönüşlerin (100 mV'dan fazla yön değiştiren potansiyeller) birim zaman içinde kas gücü artışı ile korele olarak sayısının artması gözlemine dayanır (83,84,85). İstemli kasıda bu korelasyon maksimal kasının % 50'sine kadar devam eder ve sonra stabil seyrederek. Yaş, cinsiyet ve sıcaklığın dönüş / amplitüd değeri üzerine etkisi yok ya da minimaldir (86,87,88,89,90). Birim zamandaki dönüşlerin sayısı motor ünite sayısı ve bunların ateşleme frekansına bağlıdır (88,91,92,93). Sumasyon arttıkça motor ünitelerin üst üste binmesi ile dönüş sayısı ve amplitüd etkilenecektir (84,89). Faz ötelenmesi küçük dikenlerde kayıba neden olurken, uzun MÜP süresi de (MÜP süresinin uzaması ile yine küçük dikenler kaybolur) dönüş sayısının daha az olmasına yol açmaktadır (94,95,96). Bireysel MÜP'lerin amplitüdü ve şekli de interferans patern analizi (İPA) amplitüd ve dönüş sayısını etkilemektedir (93,97,94,96). İPA analizi sırasında kasılma derecesi kontrolü daha sonra geliştirilen bulut yöntemi ile değişmiş ve farklı kası derecelerinde örneklem yapılabilir hale gelmiştir (98,99).

İPA analizi sırasında elde edilen bu parametreleri kısaca tanımakta fayda vardır. *Aktivite*, birim zaman içindeki motor ünite potansiyeli süresidir. İnterferans paterninin dolgunluğunu gösterir. 1,5-3 msn arasındaki, dönüşler arası segment sürelerinin ortalamasıdır. *Zarf amplitüdü*, interferans paterninde en büyük dikenlerin amplitüdür. *Küçük segment sayısı (KSS)*, motor ünite içinde, amplitüd değişmelerinde gözlenen dönüşlerin sayısıdır. Örneğin 0,5 mV'un altında 1,5 msn'den kısa süreli segmentlerin ortalaması gibi. Yüzde 10'dan fazla 'zarf / aktivite' ya da 'küçük segment / aktivite' anormalliği patolojiktir. Miyopatik süreçlerde bireysel MÜP'lerde kısa süre, polifazi artışı ve düşük amplitüd gözlenir. Bunun sonucu olarak İPA analizinde birim zaman içindeki ortalama dönüş sayısı artar, birim dönüş ile ortaya çıkan amplitüd azalır, dönüşlerin amplitüde oranı artar, dönüş arası küçük segment sürelerinin sayısı artar (100). Bireysel olarak büyük MÜP'lerin olduğu nöropatik süreçlerde

ise birim zaman içinde gözlenen ortalama dönüş sayısı azalır, birim dönüş ile ortaya çıkan amplitüd artar, dönüşlerin amplitüde oranı azalır, dönüş arası küçük segment sürelerinin sayısı azalır (96). Lif yoğunluğunda bir artış ile beraber amplitüd / dönüş artışı yanı sıra dönüş sayısında da azalmaya yol açar (101).

Normal, miyopatik ve nöropatik EMG olgularında MÜP analizi ve İPA sensitivite ile spesifitesi karşılaştırıldığında, spesifite her ikisinde de % 80 oranında iken, sensitivite İPA'da % 74 ve MÜP analizinde % 49 oranında bulunmuştur (102).

### **AKSON SAYIMI (TAHMİNİ MOTOR ÜNİTE SAYISI)**

Tahmini motor ünite sayısı (Motor Unit Number Estimation; MUNE), kası innerve eden aksonların sayısını belirlemek için kullanılan bir yöntemdir. İğne EMG ile aksonal harabiyetin bulguları ortaya konabilmekle beraber sayısal hale getirilemez ve hafif bulgular gözden kaçar. İlk kullanıma girdiği 1971 yılından sonra, gözlenen ilk eksikliklerin geliştirilen yeni yöntemler ile azaltılması, ardından motor nöron hastalıkları dışında farklı klinik durumlarda da kullanılması ile klinik pratikte kullanımı yaygınlaşmıştır. Adından da anlaşılacağı gibi akson sayısını tahmini değer olarak verir. Yapılan patolojik-elektrofizyolojik karşılaştırmalarda sonuçlar bire bir benzer olmamakla beraber, yöntemin özellikle takip amaçlı olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir (103). MUNE değerleri 60 yaşına kadar stabil kalır ve sonra hızla düşer. Örneğin 70 yaşında 20-30 yaşlarının 1/3'üne kadar düşer (75).

### **MAKRO EMG**

Makro EMG, motor ünite alanının tamamını görmek amacıyla kullanılır ve iğnesi konsantrik EMG iğnesinden farklı bir yapıda ve motor ünite alanının tamamını görmek üzere tasarlanmıştır. Multi-MÜP analizinde motor ünitenin tamamı gözlenemez, çünkü 2 mm'lik bir çap içindeki liflerin aktivitesi ancak iğne için gözlenebilir durumdadır. Motor ünite alanı biceps kasında 5 – 10 mm arasındadır. Özel tasarlanmış iğne ile tüm motor ünite alanı kapsanacak tarzda kayıtlama yapılabilir. Finsterer ve Fuglsang (104), yaptıkları çalışmada MÜP süresi ile makro MÜP amplitüdü ve alanı arasında yüksek korelasyon gözlemekle beraber, amplitüdüler arası korelasyon gözlememişlerdir. Bu da her iki yöntemin farklı pencerelerden baktığını düşündürmektedir. Multi-MÜP analizi ile makro EMG miyopati ve nöropatiyi ortaya koyma konusunda karşılaştırıldığında, nöropatide MÜP süre, amplitüd ve polifazi oranı artışına karşılık olarak, makro MÜP amplitüd, alan ve lif dansitesi artışı karşılık

gelmektedir. Her iki yöntemin sensitivitesi sırasıyla % 80 ve % 85 olarak bulunmuştur. Miyopatide ise sadece lif dansitesi artışı anlamlı bulunmuş ve her iki yöntemde bu durumda sensitivitesi % 50 olmuştur. İki yöntem beraber uygulandığında ise nörojenik bozukluklarda sensitivite % 95 ve miyopatide % 65'e yükselmektedir (105).

Lif dansitesi ise makro EMG iğnesinde bulunan 25 µm'lik kayıt alanı içinden gözlenen liflerin yoğunluğunu verir. Bu pencereden normal durumda ancak bir-iki kas lifi görülebilir durumdadır. Yirmi ayrı kas lifi gözlenerek lif sayısında ortalama alınır ve o kasa ait değer elde edilir. Örneğin biceps braki kasında 15 kas lifi ile ortalama lif dansitesi 1,35 olarak bulunmuştur. Bu değer tek lif iğne EMG elektrodu ile elde edilen değerdir ve makro iğne EMG'de pencere yerleşiminin farklı olması ile daha farklı bulunur.

**Çalışmanın Hedefi:** KOAH olgularını normal olgulardan farklı olup olmadığını göstermek amacıyla elektrofizyolojik yöntemlerden sinir iletim incelemesi, MÜP analizi, intefrans patern analizi, makro EMG, akson sayımı gibi sinir ve kası değerlendiren yöntemler beraber kullanılacaktır. Bu yöntemler ile olguların birbirinden ayrılabilme oranları araştırılacaktır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **HASTA SEÇİMİ**

Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Nöroloji ve Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde yapıldı. Çalışma için yerel etik kurul onayı alındı. Çalışma protokolüne uygun yaş aralığında olan olgular öncelikle çalışmaya davet edildi. Kabul edenlerden yazılı onamları alındı. Olgulara olası nöropatoloji varlığı açısından öykü ve fizik bakı ardından, nörolojik bakı uygulandı. Gerekli olan olgularda lumbal ve servikal radiküler tutuluş açısından radyolojik inceleme yapıldı. KOAH varlığını araştırmak amacı ile her olguya SFT testi uygulandı. Çalışma kriterlerine uyan olgularda daha önce planlanmış olan elektrofizyolojik çalışmalar yapıldı.

Dahil edilme kriterleri arasında 45 yaş sonrası erkek olmak, SFT ile KOAH tanısı almış ya da normal olmak, KOAH olgularının stabil durumda olması, gönüllü olmak, dışlama kriterlerine sahip olmamak yer alırken, dışlama kriterleri arasında öykü, fizik ve nörolojik bakı ile nöropati - miyopati semptomu, bulgu ya da hastalık öyküsü (Diabetes mellitus,

alkolizm, üremi, sarkoidoz, malignite, periferik sinirleri etkileyen herediter hastalıklar, periferik sinir travması, servikal ve lomber diskopati, miyopati, serebrovasküler hastalıklar) ile nörotoksik ilaç kullanımı öyküsü olmak, ciddi psikiyatrik rahatsızlığı ya da sınırlı mental kapasitesi olmak, kanama bozukluğu veya buna neden olabilecek ilaç kullanımı olmak, yapılan işlemi tolere edememek gibi durumlar yer aldı. Olgulara çalışmanın her anında istedikleri taktirde çalışmadan ayrılacakları ifade edildi.

KOAH tanısı için modifiye GOLD rehberi kriterleri kullanıldı (70). Sigara içme öyküsü sorgulandı.

### **SOLUNUM FONKSİYON TESTİ**

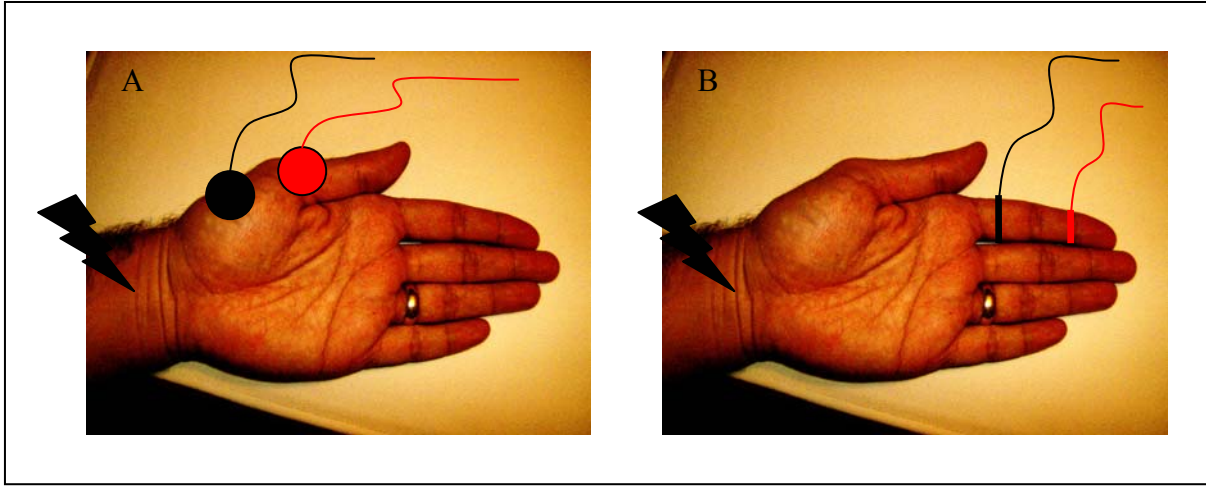
Normal olgularda ve KOAH olgularında Minato AutospiroPal kuru spirometri cihazı ile solunum fonksiyon testleri yapıldı. Test olgulara anlatılıp gösterildikten sonra, ölçüm öncesi oturur pozisyonda, en az 15 dakika boyunca olgular dinlendirildi. Olgular rahat oturur pozisyonda iken burunu klip ile kapatıldı ve diş ile dudaklar arasına yerleştirilen ağızlık ile soluk alıp vermesi istendi. Hava kaçağı var olup olmadığı kontrol edildi. İlk olarak yapılan derin inspiriyum ardından, olabildiğince hızlı ve güçlü ekspiryum yapması istendi. Test son olarak yapılan derin inspiriyum ile beraber tamamlandı. Uygulama 3 kez tekrarlandı ve standardizasyonu kılavuzuna göre “kabul edilebilirlik” ve “tekrarlanabilirlik” kriterlerine uygun olup olmadığı araştırıldı. Zorlu vital kapasite (FVC), 1. saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV1), FEV1/FVC, maksimum ekspirasyon ortası akım hızı (FEVF%25-75, FEF %50), zirve akım hızı (L/sn) (PEF), vital kapasite (VK), FEV1/VK, tidal volum (TV), inspiratuar vital kapasite (İVK), maksimum solunum kapasitesi (MSK) değerleri elde edildi. Olgular SFT sonuçlarına göre GOLD rehberi kullanılarak normal, hafif- orta - ağır evre KOAH olarak sınıflandırıldı.

### **ELEKTROFİZYOLOJİK ÇALIŞMALAR**

Nörolojik elektrofizyolojik incelemeler saat 12.00 - 13.30 arasında, olgu sırt üstü yatar pozisyonda ve vucut sıcaklığı 32°C, oda sıcaklığı 26°C'nin üzerinde iken Key-Point EMG (version 5.11) cihazı kullanılarak yapılmıştır. KOAH olguları ve normal olgulara sinir iletim incelemesi, akson sayımı, biceps ve tibialis anterior kaslarından motor ünit potansiyel analizi, yine aynı kaslardan interferans patern analizi ve makro MÜP analizi yapılmıştır.

## Sinir İletim İncelemesi

Üst ekstremitede median ve ulnar sinir duyuşal / motor iletileri ile alt ekstremitede tibial ve fibular sinir motor iletiler ve sural sinir duyuşal ileti incelemesi yapıldı. Uyarım için bipolar yüzeyel stimülatör elektrod (6 mm çaplı keçe elektrod ve elektrod arası mesafesi 23 mm), kayıt için ise bar elektrod (10 mm çaplı disk ve diskler arası mesafe 3 cm) ve yüzük elektrod (elektrodlar arası mesafe 3 cm) kullanıldı. Motor sinir ileti kaydı yüzeyel bar elektrod ile, kas göbeği-tendon yöntemine göre yapıldı. Motor sinir ileti kaydı median sinir için tenar bölgeden, ulnar sinir için hipotenar bölgeden, tibial sinir için abduktor hallusis kasından ve fibular sinir için de ekstansor digitorum brevis kasından yapıldı. Duyuşal sinir ileti kaydı median ve ulnar sinirin antidromik yöntem ile bilekten uyarımı ve sonrasında birinci, ikinci ve beşinci parmaktan yüzük elektrod ile kayıtlaması ile yapıldı. Sural duyuşal sinir ise ortodromik yöntem ile lateral malleoldan uyarılmış ve gastrocnemius kası üzerine konmuş bar elektrod ile kayıtlandı. Motor ve duyuşal sinir iletim kayıtlamaları sırasında filtre değeri 20 Hz -10 KHz arasında tutuldu.



Şekil 6-A: Motor sinir ileti incelemesi

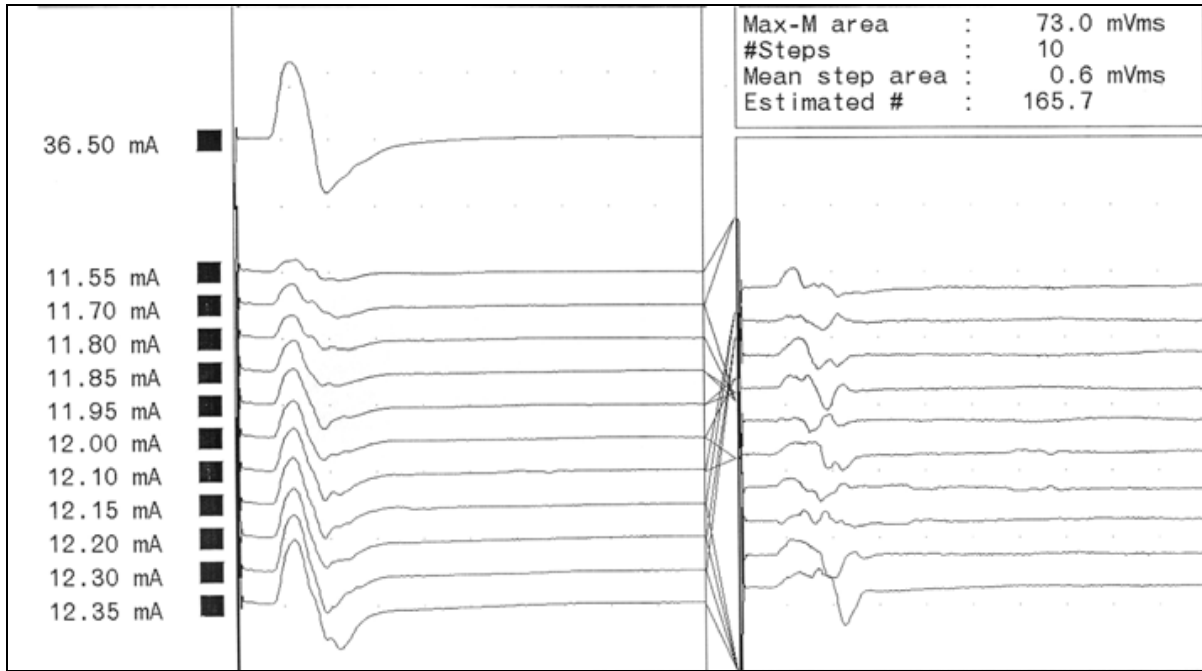
Şekil 6-B: Duyuşal sinir ileti incelemesi

## Akson Sayımı (Tahmini Motor Ünite Sayımı)

Modifiye McComas yöntemi kullanılarak akson sayımı yapıldı. Kayıtlamalar tenar ve hipotenar bölgede motor sinir iletimi kayıt yönteminde olduğu gibi bar elektrod kullanılarak yapılırken, tibialis anterior kasında bar elektrodun aktif diski kasın orta noktasına, referans diski kemik üzerine konmuş durumda, fibula başından fibular sinir uyarımı ile yapıldı. Akson sayısı için önce maksimum M yanıtı alanı elde edildi (mVms). Daha sonra,



artışın olduğu ekran sensitivitesi 1mv – fark ekranı 0,5 mV iken, 0.04 ms süreli kare dalga uyarılar ile amplitüd artışının başladığı yer tespit edildi. Artış ekranı ve fark ekranı takip edilerek uyarı şiddeti arttırıldı, fark ekranında gözlenen negatif başlangıçlı 0.250 mV üzeri artışlar yeni bir aksonun uyarımına bağlı potansiyel artışıdır diye nitelendirilerek bu artışın en az iki kez sabit bir biçimde gözlenip gözlenmediği uyarım yolu ile kontrol edildi. On farklı alan artışın değeri (mVms) ortalama yöntemi kullanılarak hesaplandı (ortalama adım alanı) ve başlangıçta elde edilen maksimum M yanıtı alanına bölünerek bileşik kas aksiyon potansiyeli içindeki tahmini akson sayısı bulundu. EMG cihazı bu yöntemle elde edilen akson sayımı değerini otomatik olarak vermekteydi. Uyarım süresi 0.04 ms iken 10 farklı yanıt elde edilemediğinde ise 0.1 ms süreli uyarım kullanıldı. Filtre değerleri 20 Hz – 10 KHz ve 5 ms'lik tarama zamanı kullanıldı.

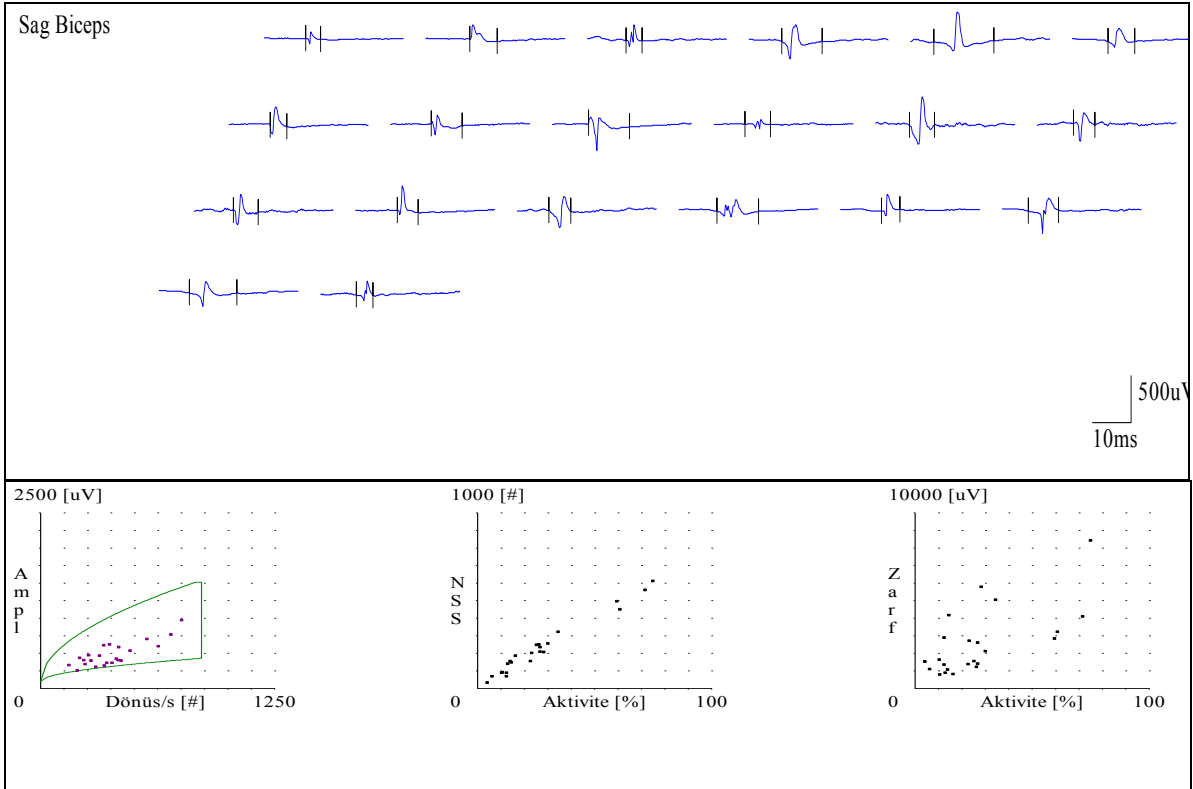


**Şekil 7:** Akson sayımı kayıt örneği. Solda M yanıtında inkremental artış, sağda ise ardışık M yanıtları arasındaki fark görülmektedir.

### **Multi-MÜP Analizi ve İnterferans Patern Analizi**

Biceps braki ve tibialis anterior kaslarında spontan aktivite varlığı ile, multi-MÜP analiz yöntemi kullanılarak motor ünite potansiyel analizi, interferans patern analiz yöntemi kullanılarak maksimal kası analizi yapıldı. Her iki kas için iğne elektrod giriş noktaları ayrıca

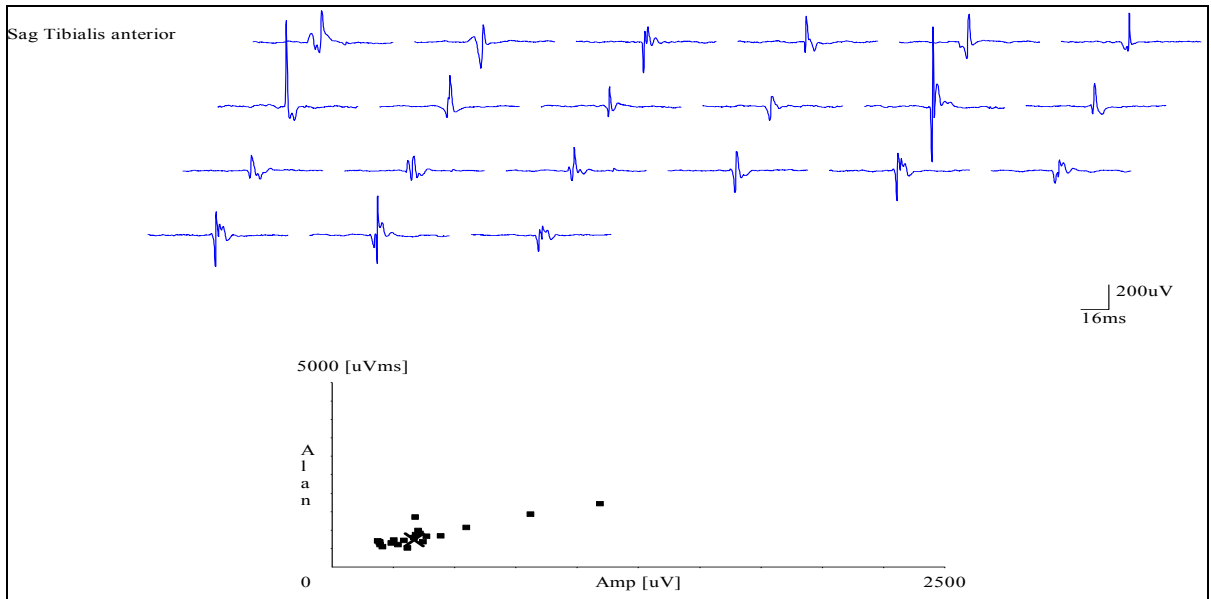
belirlendi. Giriş yeri için öncelikle kasın orta noktası saptandı ve orta noktanın 2 cm distalinde kalan bölge işaretlendi. İşaretlenen bölgede, kasın uzun ekseninde aralarında 2 cm bulunan üç nokta iğne giriş noktası olarak seçildi. Her giriş yerinde 7 - 8 MÜP ve maksimal kası örneği, iğnenin 5 mm'lik geri çekilmesi ile değişen noktalardan, tek kullanımlık konsantrik iğne elektrodları aracılığı ile (DCN37, 37 mm, 26 G, 0.07 mm<sup>2</sup> kayıt alanı) alındı (104). Multi-MÜP analiz yönteminde hafif kası sırasında 20 farklı MÜP elde edildi ve bu MÜP tanımlayıcı değerleri (amplitüd, süre, alan, dönüş - faz sayısı, kalınlık..vs) kaydedildi. MÜP tanımlayıcı değerlerleri otomatik işaretleyen kursörler yardımı ile belirlendi ancak süre değeri gerektiğinde elle düzeltildi. Yine 3-5 farklı kası derecesinde, üç noktadan giriş ile 6-10 farklı yerden 20 kası örneği elde edildi ve maksimal kası tanımlayıcı değerleri (dönüş, amplitüd, dönüş/amplitüd, zarf, kısa segment sayısı) kaydedildi. Filtre değerleri spontan potansiyel için 20 Hz – 10 KHz, sensitivite 50 µV / D ve tarama zamanı 20 ms / D'dir. Multi-MÜP analizi sırasındaki filtre değeri 5 Hz – 10 KHz, sensitivite 0,2 mV/D ve tarama zamanı 5 ms / D idi. Başlangıç ve bitiş noktaları elle düzeltilir iken sensitivite 0,1 mV / D'dir. İnterferans patern analiz yöntemi sırasındaki filtre değerleri 20 Hz – 10 Hz, sensitivite 1 mV/D ve tarama zamanı 20 ms / D idi.



**Şekil 8 :** Multi-MÜP analizi kayıt örneği

## Makro EMG

Makro EMG iğnesi 15 mm'lik uç kısmı dışında kalan bölgesi teflon ile kaplanmış, açık bölgenin ortasında tek lif EMG'de olduğu gibi 25 µm çapında bir kayıt alanı olan özel tasarım bir iğnedir. İğne ile birinci kanalda tek lif EMG potansiyeli kayıtlanırken ikinci kanalda makro EMG iğnesinin açık olan dış kısmı ile sessiz ve uzak bir yerde bulunan yüzeyel elektrod arası potansiyel farkı kayıtlanır. Referans elektrod biceps braki kasında tendona, tibialis anterior kasında ise patella üzerine yerleştirildi. Birinci kanaldaki tek lif potansiyelinin tetiklediği ve zamansal olarak kilitlemiş makro EMG potansiyeli multi-MÜP analizine benzer iğne girişi ile ancak ortalama yöntemi kullanılarak elde edildi. Ortalama zemin çizgisi düzeline ya da ortalama sayısı 200'e ulaşana dek sürdürüldü. Tetikleme yapan tek lif potansiyel amplitüdünün 200 µV'un üzerinde ve süresinin de 300 µs'den kısa olmasına dikkat edildi (106,107,108,109). Bu esnada gözlenen lif sayısı kaydedildi. Kayıtlama sırasında tetikleyen tek lif potansiyelinin sabit olması ve makro iğne EMG'sinin açık kısmının tamamen kas içinde kalmasına özel dikkat gösterildi. Tanımlayıcı parametreler olarak kullanılan ve EMG programı tarafından otomatik olarak verilen median makro MÜP amplitüdü, alanı ve ortalama kas lifi yoğunluğu kaydedildi. Filtre değerleri birinci kanal için 500 Hz – 10 KHz, sensitivite 50 µV / D ve tarama zamanı 20 ms / D iken, ikinci kanal için filtre değeri 5 Hz – 10 KHz, sensitivite 0,2 mV / D ve tarama zamanı 5 ms / D idi.



Şekil 9 : Makro EMG yöntemi ile MÜP kayıt örneği

## **İSTATİSTİKSEL YÖNTEM**

Olguların demografik özellikleri, yapılan tüm elektrofizyolojik incelemeler, tanımlayıcı istatistikler kullanılarak ifade edildi. KOAH ve normal olgular birbiri ile kıyaslanırken bağımsız örneklerde student t testi kullanıldı. Yapılan elektrofizyolojik testlerin verileri temel bileşenler analizi (principal component) ile küçültüldükten sonra ayırma analizi (discriminant) yöntemi ile KOAH ve normal olguların, bu bileşenler aracılığı ile ne kadar ayırt edilebildiği araştırıldı.

## **4. BULGULAR**

### **HASTALAR**

Çalışma, Aydın'da yaşayan 32 KOAH olgusu ile 28 sağlıklı gönüllüde yapıldı. Olguların tamamı erkekti. KOAH grubunda yaş ortalaması  $63,09 \pm 7,65$  ve yaş aralığı 48-77 iken, sağlıklı kontrol grubunda yaş ortalaması  $61,50 \pm 7,27$  ve yaş aralığı 50-76 idi. Gruplar arası yaş farkı izlenmedi ( $p=0,413$ ). Tüm KOAH olguları sigara kullanım öyküsü verdi ve yapılan SFT çalışmasında, bronkodilatatör sonrası elde edilen FEV1 değeri % 80'in altında ve FEV1 / FVC değeri % 70'in altında bulundu. Kontrol olgularının SFT sonuçları normal sınırlarda idi.

### **SİNİR İLETİM İNCELEMESİ**

Üst ve alt ekstremitede incelenen duyuşal ve motor sinir iletim verileri sırasıyla Tablo V ve Tablo VI'de gösterildi. Duyuşal sinir iletimlerinde üstte ulnar sinir duyuşal latans ve hız değerinin, altta ise sural sinir duyuşal süre ve sural sinir latans değerinin, normal olgulara göre KOAH olgularında latans ve süre olarak uzun, hız olarak yavaş olduğu gözlemlendi. Motor sinir iletimlerinde ise ulnar motor sinir latansının, KOAH olgularında normal olgulara göre daha uzun olduğu gözlemlendi.

Normal grup olgularının sinir iletim çalışması sırasında elde edilen amplitüd, alan, süre, latans ve hız parametreleri kullanılarak (ortalama  $\pm 2SD$  değeri sınır olarak kullanılmıştır) KOAH grubunda gözlenen sinir iletim verilerindeki farklılıklar araştırıldı. Normal sınırların dışında olan duyuşal, motor ya da her iki sinir değerlerinde gözlenen anormallik oranı çıkarıldı. Bu sınır değerler kontrol grubuna da uygulandı ve etkilenme oranları bulundu (Tablo VII). KOAH olgularında etkilenme oranı % 40,6 iken, normal grupta

% 21,4 oranında gözlemlendi. Anormal parametre oranı KOAH ve normal grupta farklı değildi (Chi-square test, p=0,165). Ancak KOAH grubunda anormallik görülme oranı normal gruba göre 1,89 kat daha yüksek bulundu. Etkilenen parametreler KOAH grubunda motor iletimlerin distal latansı ile duyuşsal yanıtların latansı, ileti hızı ve süre değeri olarak gözlemlenmiştir. Duyuşsal sinir, motor sinir ya da her iki tipte sinirin beraber etkilenimi KOAH grubunda gözlemlenirken, normal grupta tek başına motor tutulum gözlemlenmemiştir.

Nöropati gelişimi ile hastaların yaş ve KOAH şiddeti (SFT'ye göre) arasında ilişki olup olmadığı Spearman korelasyon analizi kullanılarak incelendi, anlamlı bir ilişki olmadığı gözlemlendi.

**Tablo V:** Üst ve alt ekstermitedeki duyuşsal sinir iletim çalışmasına ait veriler

Duyuşsal sinir iletim parametreleri	Gruplar		P
	KOAH (n=32)	Normal (n=28)	
	Ort ± SD	Ort ± SD	
Median amplitüd 1. parmak	18,90 ± 8,62	19,99 ± 9,14	0,640
Median alan 1. parmak	11,66 ± 5,23	12,36 ± 5,48	0,617
Median süre 1. parmak	1,41 ± 0,20	1,44 ± 0,37	0,733
Median latans 1. parmak	2,33 ± 0,33	2,25 ± 0,34	0,413
Median hız 1. parmak	58,47 ± 7,74	58,70 ± 6,94	0,905
Median amplitüd 2. parmak	16,67 ± 6,88	15,99 ± 5,78	0,685
Median alan 2. parmak	13,17 ± 5,50	12,32 ± 4,56	0,526
Median süre 2. parmak	1,82 ± 0,38	1,78 ± 0,43	0,678
Median latans 2. parmak	2,91 ± 0,31	2,86 ± 0,41	0,621
Median hız 2. parmak	59,45 ± 6,00	58,76 ± 7,74	0,706
Ulnar amplitüd	17,24 ± 9,73	16,80 ± 6,45	0,840
Ulnar alan	11,95 ± 8,31	11,26 ± 4,91	0,706
Ulnar süre	1,51 ± 0,32	1,58 ± 0,30	0,383
Ulnar latans	2,61 ± 0,22	2,39 ± 0,26	<b>0,001</b>
Ulnar hız	54,55 ± 5,04	57,59 ± 4,85	<b>0,022</b>
Sural amplitüd	8,80 ± 5,80	9,79 ± 5,67	0,511
Sural alan	7,44 ± 4,76	7,14 ± 3,79	0,788
Sural süre	1,79 ± 0,33	1,59 ± 0,29	<b>0,017</b>
Sural latans	3,09 ± 0,54	2,79 ± 0,33	<b>0,012</b>
Sural hız	48,82 ± 6,31	50,26 ± 6,83	0,403

**Tablo VI:** Üst ve alt ekstermitedeki motor sinir iletim çalışmasına ait veriler

Motor sinir iletim Parametreleri	Gruplar		p
	KOAH (n=32)	Normal (n=28)	
	Ort ± SD	Ort ± SD	
Median amplitüd	14,89 ± 4,01	14,04 ± 3,97	0,415
Median alan	52,79 ± 18,26	52,18 ± 18,73	0,900
Median süre	18,90 ± 1,51	18,61 ± 3,32	0,661
Medianlatans	3,49 ± 0,41	3,45 ± 0,48	0,773
Median iletim hızı	54,11 ± 3,65	55,87 ± 3,38	0,061
Ulnar amplitüd	11,18 ± 2,48	10,28 ± 2,94	0,205
Ulnar alan	36,97 ± 12,02	34,79 ± 15,08	0,535
Ulnar süre	16,26 ± 1,60	15,54 ± 6,78	0,563
Ulnar latans	2,63 ± 0,27	2,47 ± 0,31	<b>0,039</b>
Ulnar iletim hızı	56,29 ± 3,52	56,84 ± 4,84	0,618
Tibial amplitüd	9,66 ± 5,12	9,57 ± 4,40	0,937
Tibia lalan	20,71 ± 9,46	23,08 ± 12,71	0,412
Tibial süre	18,99 ± 7,10	20,31 ± 8,92	0,525
Tibial latans	4,51 ± 0,72	4,25 ± 0,66	0,155
Tibial iletim hızı	44,94 ± 2,97	45,92 ± 3,83	0,269
Peroneal amplitüd	4,65 ± 2,83	4,62 ± 2,79	0,963
Peroneal alan	12,19 ± 7,62	13,52 ± 10,02	0,563
Peroneal süre	17,61 ± 10,12	14,97 ± 7,42	0,260
Peroneal latans	4,27 ± 0,69	3,99 ± 0,85	0,160
Peroneal iletim hızı	49,65 ± 4,36	50,46 ± 5,03	0,503

**Tablo VII:** Limit değerlerine göre (Ort ± 2SD) KAOH ve kontrol grubunda gözlenen anormal parametrelerin dağılımı

Etkilenen parametreler	Gruplar	
	KOAH n (%)	Normal n (%)
Motor	3 (9,4)	0
Duyusal	6 (18,8)	4 (14,3)
Mikst	4 (12,5)	2 (7,1)
Normal	19 (59,4)	22 (78,6)

## MOTOR ÜNİTE POTANSİYEL ANALİZİ

Üst ekstremitede biceps braki ve alt ekstremitede tibialis anterior kasına ait olan ve Multi-MÜP analiz yöntemi ile elde edilen MÜP parametrelerinin ortalama verileri Tablo VIII ve IX'da verildi. Kaslara ait ortalama MÜP değerleri, gruplar karşılaştırıldığında farklılık göstermedi. Ancak kasların tek tek MÜP parametreleri karşılaştırıldığında bazı parametreler iki grup arasında farklı bulundu (Tablo X ve XI). Biceps braki kasında MÜP fazı ve dönüş sayısı farklı iken tibialis anterior kasında MÜP süresi, MÜP alanı, MÜP alan / amplitüd oranı, size index değeri ve MÜP dönüş sayısı değerleri farklı idi (Tablo X ve XI). Genel olarak KOAH grubunda MÜP'lerde faz ve dönüş değerlerinin arttığı, süre, alan, alan / amplitüd oranı ve size indeks değerinin küçüldüğü izlendi.

**Tablo VIII:** Biceps braki kasında Multi-MÜP analiz parametreleri. Bir olguyu 20 lifin ortalama değeri temsil etmektedir.

MÜP parametreleri	Gruplar		p
	KOAH (n=32)	Normal (n=28)	
	Ort ± SD	Ort ± SD	
Amplitüd	537,90 ± 123,96	553,20 ± 127,23	0,639
Süre	9,46 ± 1,36	9,14 ± 1,09	0,316
Alan	775,98 ± 284,30	788,24 ± 244,95	0,860
Alan / amplitüd oranı	1,40 ± 0,20	1,39 ± 0,16	0,853
Size indeks	0,74 ± 0,32	0,75 ± 0,29	0,907
Polifazi	2,94 ± 0,28	2,82 ± 0,31	0,139
Dönüş	2,76 ± 0,38	2,57 ± 0,39	0,069

**Tablo IX:** Tibialis anterior kasında Multi-MÜP analiz parametreleri. Bir olguyu 20 lifin ortalama değeri temsil etmektedir.

MÜP parametreleri	Gruplar		p
	KOAH (n=32)	Normal (n=28)	
	Ort ± SD	Ort ± SD	
Amplitüd	828,59 ± 245,29	890,23 ± 308,14	0,392
Süre	11,47 ± 1,90	12,06 ± 1,37	0,178
Alan	1392,08 ± 497,29	1580,58 ± 615,64	0,195
Alan / amplitüd oranı	1,66 ± 0,23	1,77 ± 0,22	0,079
Size indeks	1,35 ± 0,36	1,51 ± 0,38	0,089
Polifazi	3,34 ± 0,33	3,26 ± 0,24	0,277
Dönüş	3,51 ± 0,54	3,32 ± 0,50	0,162

**Tablo X:** Biceps braki kasında Multi-MÜP analiz parametreleri. Bir olgunun 20 kas lifi tek tek bir grubun içinde yer almıştır.

MÜP parametreleri	Gruplar		p
	KOAH (n=639)	Normal (n=560)	
	Ort ± SD	Ort ± SD	
Amplitüd	542,98 ± 311,23	553,20 ± 323,41	0,578
Süre	9,50 ± 3,60	9,14 ± 3,48	0,079
Alan	781,75 ± 595,51	788,24 ± 600,18	0,851
Alan / amplitüd oranı	1,40 ± 0,49	1,39 ± 0,45	0,626
Size indeks	0,75 ± 0,72	0,75 ± 0,70	0,978
Polifazi	2,94 ± 0,94	2,82 ± 0,97	<b>0,039</b>
Dönüş	2,78 ± 1,25	2,58 ± 1,17	<b>0,003</b>



**Tablo XI:** Tibialis anterior kasında Multi-MÜP analiz parametreleri. Bir olgunun 20 kas lifi tek tek bir grubun içinde yer almıştır.

MÜP parametreleri	Gruplar		p
	KOAH ( n=640 )	Normal ( n=560 )	
	Ort ± SD	Ort ± SD	
Amplitüd	828,59 ± 541,48	890,23 ± 624,37	0,067
Süre	11,47 ± 3,92	12,06 ± 3,66	<b>0,007</b>
Alan	1392,08 ± 1042,20	1580,58 ± 1160,90	<b>0,003</b>
Alan / amplitüd oranı	1,66 ± 0,58	1,77 ± 0,56	<b>0,001</b>
Size indeks	1,35 ± 0,81	1,51 ± 0,79	<b>0,000</b>
Polifazi	3,34 ± 0,98	3,26 ± 0,94	0,134
Dönüş	3,51 ± 1,45	3,32 ± 1,29	<b>0,016</b>

### İNTERFERANS PATERN ANALİZİ

Üst ekstremitede biceps braki ve alt ekstremitede tibialis anterior kasına ait olan İPA analiz yöntemi parametre verileri Tablo XII ve XIII'de verildi. Kaslara ait ortalama İPA parametreleri karşılaştırıldığında gruplar arasında biceps braki kasında dönüş, aktivite ve KSS parametreleri farklı olduğu gözlenirken, tibialis anterior kasında bir fark izlenmedi (Tablo XII ve XIII). Her iki kasın tek MÜP değerleri karşılaştırıldığında ise iki grup arasında MÜP parametrelerinin incelenen iki kasta da farklı olduğu gözlendi (Tablo XIV ve XV). Farklı olan parametreler üstte biceps braki kası dönüş, aktivite ve KSS parametreleri iken, altta tibialis anterior kasında dönüş, amplitüd, aktivite ve KSS parametreleri idi. Genel olarak KOAH grubunda İPA analizinde MÜP'lerin dönüş, aktivite, KSS değerlerinin arttığı ve amplitüd değerinin ise küçüldüğü gözlenmiştir.

**Tablo XII:** Biseps braki kasındaki ortalama İPA parametrelerinin karşılaştırılması.

İPA parametreleri	Gruplar		p
	KOAH ( n=32 )	Normal ( n=28 )	
	Ort ± SD	Ort ± SD	
Dönüş	454,76 ± 88,71	396,28 ± 65,94	<b>0,005</b>
Amplitüd	564,04 ± 76,02	553,10 ± 73,32	0,574
Dönüş / amplitüd oranı	0,82 ± 0,16	0,74 ± 0,11	<b>0,029</b>
Aktivite	32,77 ± 9,60	27,14 ± 7,44	<b>0,013</b>
KSS	296,06 ± 90,72	234,65 ± 64,78	<b>0,004</b>
Zarf	2942,45 ± 642,80	2956,57 ± 791,72	0,940

**Tablo XIII:** Tibialis anterior kasındaki ortalama İPA parametrelerinin karşılaştırılması.

İPA parametreleri	Gruplar		p
	KOAH ( n=32 )	Normal ( n=28 )	
	Ort ± SD	Ort ± SD	
Dönüş	377,33 ± 88,22	347,77 ± 79,36	0,180
Amplitüd	708,45 ± 118,82	739,04 ± 174,52	0,426
Dönüş / amplitüd oranı	0,56 ± 0,11	0,81 ± 1,19	0,239
Aktivite	28,88 ± 9,70	26,53 ± 9,93	0,358
KSS	230,21 ± 79,21	196,89 ± 66,79	0,086
Zarf	3324,96 ± 678,59	3419,43 ± 866,87	0,638

**Tablo XIV:** Biseps braki kasındaki bireysel İPA parametrelerinin karşılaştırılması

İPA parametreleri	Gruplar		p
	KOAH ( n=640 )	Normal ( n=560 )	
	Ort ± SD	Ort ± SD	
Dönüş	454,76 ± 149,40	396,28 ± 126,42	<b>0,000*</b>
Amplitüd	564,04 ± 154,31	553,10 ± 164,37	0,235
Dönüş / amplitüd oranı	0,82 ± 0,29	0,74 ± 0,22	<b>0,000*</b>
Aktivite	32,77 ± 15,46	27,14 ± 13,80	<b>0,000*</b>
KSS	296,06 ± 154,82	234,65 ± 122,55	<b>0,000*</b>
Zarf	2942,45 ± 2015,42	2956,57 ± 2044,89	0,904

**Tablo XV:** Tibialis anterior kasındaki bireysel İPA parametrelerinin karşılaştırılması

İPA parametreleri	Gruplar		p
	KOAH ( n=640 )	Normal ( n=560 )	
	Ort ± SD	Ort ± SD	
Dönüş	377,33 ± 140,37	347,77 ± 123,66	<b>0,000*</b>
Amplitüd	708,45 ± 233,89	739,04 ± 265,62	<b>0,036*</b>
Dönüş / amplitüd oranı	0,56 ± 0,11	0,50 ± 0,10	<b>0,034*</b>
Aktivite	28,88 ± 15,55	26,53 ± 14,38	<b>0,007*</b>
KSS	230,21 ± 126,70	196,89 ± 106,43	<b>0,000*</b>
Zarf	3324,96 ± 1951,99	3419,43 ± 2092,55	0,419

## TAHMİNİ MOTOR ÜNİTE SAYISI

Üst ekstremitede tenar ve hipotenar bölge kaslarından, alt ekstremitede ise tibialis anterior kasından elde edilen tahmini motor ünite sayısı Tablo XVI'da verildi. Tibialis anterior tahmini motor ünite sayısı normal olgularda daha düşük oranda bulundu.

**Tablo XVI:** Tenar, hipotenar ve tibialis anterior MUNE verileri

Kas	Gruplar						p
	KOAİ (n=32)			Normal (n=28)			
	Ort ± SD	Min.	Max.	Ort ± SD	Min.	Max.	
Tenar	39,67 ± 19,43	17,95	83,35	40,23 ± 16,33	18,40	78,75	0,904
Hipotenar	32,34 ± 12,44	15,80	65,00	33,01 ± 16,06	14,10	70,60	0,856
Tibialis anterior	28,39 ± 10,83	15,60	66,00	22,64 ± 8,59	8,25	40,30	<b>0,026</b>

## MAKRO EMG

Üst ekstremitede biceps ve alt ekstremitede tibialis anterior kasına ait olan makro EMG analiz parametre verileri Tablo XVII'de gösterildi. Grupların kaslara ait median makro EMG amplitüd ve alan parametreleri ile ortalama lif dansitesi karşılaştırıldığında bir fark izlenmedi (Tablo XVII). Her iki kasın tek makro MÜP parametreleri karşılaştırıldığında ise tibialis anterior kasında lif dansitesi değerinin farklı olduğu, KOAH grubunda tibialis anterior kası lif dansitesi değerinin normal olgulardan daha yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo XVIII).

**Tablo XVII:** Biseps braki ve tibialis anterior makro EMG verileri

Makro MÜP parametreler	Gruplar								p*
	KOAİ (n=32)				Normal (n=28)				
	Ort ± SD	Median	Min.	Max.	Ort ± SD	Median	Min.	Max.	
Biseps braki amplitüd	366,22 ± 97,75	364,50	219,00	574,00	411,89 ± 157,13	383,00	122,00	929,00	0,176
Biseps braki alan	795,50 ± 233,34	756,50	489,00	1384,00	927,33 ± 435,16	867,00	351,00	2586,00	0,114
Biseps braki lif dansitesi	1,92 ± 0,28	1,90	1,45	2,60	1,80 ± 0,28	1,70	1,38	2,45	0,127
Tibialis anterior amplitüd	690,88 ± 271,40	644,50	323,00	1386,00	645,33 ± 193,76	631,00	334,00	1174,00	0,469
Tibialis anterior alan	1448,97 ± 480,73	1314,50	750,00	2955,00	1545,11 ± 442,82	1492,00	734,00	2654,00	0,431
Tibialis anterior lif dansitesi	2,17 ± 0,30	2,20	1,70	2,80	2,04 ± 0,31	2,00	1,60	2,95	0,127

**Tablo XVIII:** Biceps braki ve tibialis anterior kasındaki bireysel makro EMG verilerinin karşılaştırılması

Makro MÜP parametreler	Grup		p
	KOAH ( n=640 )	Normal ( n=560 )	
	Ort ± SD	Ort ± SD	
Biceps braki amplitüd	457,65 ± 337,31	480,58 ± 326,87	0,238
Biceps braki alan	1003,53 ± 813,92	1077,98 ± 1052,44	0,171
Biceps braki lif dansitesi	1,97 ± 1,71	1,84 ± 0,83	0,087
Tibialis anterior amplitüd	812,55 ± 645,69	774,89 ± 590,37	0,301
Tibialis anterior alan	1723,48 ± 1337,89	1813,65 ± 1340,70	0,250
Tibialis anterior lif dansitesi	2,23 ± 1,88	2,06 ± 0,91	<b>0,040</b>

### Temel Bileşenler Analizi ve Ayırma Analizi ile Normal ve KOAH Gruplarının Ayırt Edilmesi

Sinir iletimleri (üst / alt ekstremiteler, motor / duyuşsal olarak gruplandırılmıştır), MÜP analizi - interferans patern analizi - makro EMG (üst / alt ekstremiteler) ve tahmini motor ünite sayısı içindeki bileşenler çıkarılmış ve ardından ayırma analizi uygulanmıştır. Veriler ve sonuç aşağıda Tablo XIX ve Tablo XX’de verilmiştir.

**Tablo XIX:** Ayırma analizi sonuçlarına göre temel bileşenler.

	Temel bileşenler		P
<b>Faktör 1</b>	Ulnar duyuşsal hız	-0,909	0,05
	Ulnar duyuşsal latans	0,900	
<b>Faktör 2</b>	Biceps braki İP dönüş	0,945	<b>0,01</b>
	Biceps braki İP KSS	0,937	
	Biceps braki İP dönüş/amplitüd	0,874	
	Biceps braki İP aktivite	0,870	

**Tablo XX:** Temel bileşenler ışığında normal ve KOAH grubunda ayırt edicilik değeri.

		Hastalık grubu	Grup üyeliğini tahmin etme		
			KOAH	Normal	Toplam
Olgular	Sayı	KOAH	20	12	32
		Normal	7	21	28
	%	KOAH	62,5	37,5	100,0
		Normal	25,0	75,0	100,0

\*Orjinal olguların % 68,3'ü doğru olarak sınıflandırılmıştır.

## 5. TARTIŞMA

### SİNİR İLETİMLERİ

Kronik obstruktif akciğer hastalığı olgularında periferik sinir etkilenimi olduğuna dair çok sayıda çalışma mevcuttur (111-124). Etkilenme oranları yapılan çalışmaların metodolojisine bağlı olarak birbirinden oldukça farklı bildirilmiştir. Klinik kriterler temel alındığında % 7-88 arasında değişirken, elektrofizyolojik kriterler dikkate alındığında oran % 58-95 arasında gözlenmektedir (116,121,122). Örneğin Pfeiffer ve arkadaşları (118) klinik ve elektrofizyolojik yöntemlerin beraber kullanıldığı 151 olguda etkilenme oranını % 28 olarak bildirmişlerdir. Jarrat ve ark.'nın (123) çok merkezli çalışmasında ise 89 olgu incelenmiş, % 44 oranında sinir iletim anormalliği saptanırken, elektrofizyolojik tanı kriterleri ile jeneralize periferik nöropati oranı % 5-18 oranında bulunmuştur. Yurdumuzda iki ayrı çalışmada farklı sonuçlar bulunmuştur. Özge ve ark.'nın (125), elektrofizyolojik yöntemleri kullandığı 49 olguluk çalışmasında polinöropati oranı % 44,8 olarak bulunurken, Kayacan ve ark.'nın (115) 32 olgusunda oran % 93,8 bulunmuştur. Moore ve ark. (121) 43 olguda median duysal-peroneal motor ileti hızları ve median duysal aksiyon potansiyel amplitüdü çalışmış, % 58 oranında en az bir parametrede anormallik bulurken, % 2 oranında da üç parametrede anormallik bulmuştur. Lerebours ve ark.'da (124) benzer çalışmalarında üç ölçümün en az birinde anormallik oranını % 62 olarak bulmuştur. Poza ve ark. (114) ise 30 olguda yaptıkları çalışmada % 87 oranında anormallik saptarken, benzer olgu sayısında Agrawal ve ark.'nın

(126) çalışmasında oran % 16,7 olarak bulunmuştur. Düşük sayıdaki olgular ile yapılan çalışmalar daha yüksek oranlar vermekle birlikte bu çalışmalarda sınırlılıklar bildirilmiştir. Appenzeller ve ark. (116) 8 hastada % 87 oranında anormallik tanımlamış ancak çalışma ciddi kilo kaybı ve kas güçsüzlüğü olan malnutrisyonlu hasta grubunda yapılmıştır.

Duyusal sinir aksiyon potansiyel amplitüdlerinde düşme (113,117), distalde belirgin, duyusal ağırlıklı, patolojik olarak aksonal dejenerasyon ve bazen de demyelinizasyon ile seyreden nöropati (119,120), duyusal liflerin belirgin etkilendiği aksonal tip nöropati (114,126,123) tanımlamaları bu çalışmalarda periferik sinir tutuluşunu ifade etmede kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda anormallik oranı KOAH grubunda % 40,6 olarak bulunmuş ve etkilenme şekli olarak izole duyusal, izole motor ya da mikst tipte olabilmektedir. Diğer çalışmalardan farklı olarak sınır değerlerin normal gruba da uygulanması yapılmış ve normal grupta anormallik durumu araştırılmıştır. KOAH grubundan farklı olarak normal grupta izole motor etkilenme gözlenmemiştir. Anormallik oranları karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel bir fark izlenmemiştir. Fark olmamasına rağmen, KOAH grubunda gözlenen anormallik oranı 1,89 kat daha yüksek bulunmuştur.

Periferik sinir sisteminde gözlenen bu etkilenmenin doğasını açıklamada değişik faktörlerin etkisi incelenmiştir. Bu faktörler arasında sigara içilmesi (113,115), hastalık süresi (114), yaş, malnutrisyon (116), ciddi hipoksi (111,112,114,115,121,124) ve hiperkapninin (117,127) olası kofaktörler olduğu öne sürülmüştür. Gözlenen nöropatik değişiklikler ile yaş ve hipoksi arasında Paramella ve ark. (127) anlamlı korelasyon olduğunu bildirirken, Lerebours ve ark (124) yaş ile hipoksi süresinin etkin olduğunu, motor iletim hızı azlığını yaş etkisinde bağımsız, hipoksi süresi ile parsiyel korele olduğunu bulmuştur. Jarrat ve ark. (123) ise az sayıda olguda yaygın periferik nöropatinin yaş ile korele olduğunu göstermiştir. Nöropatili olgular, elektrofizyolojik anormallik olmayanlara kıyasla daha fazla hipoksemik bulunmuş ancak istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. Biz de olgularımızda nöropati varlığı ile yaş ve KOAH şiddeti (SFT'ye göre) arasında ilişki varlığını inceledik ancak anlamlı bir ilişki saptamadık.

Nöropati gelişiminde en önemli etkenin, uzun süreli kan oksijen konsantrasyonundaki düşüklük olduğu ileri sürülmüştür (111,112,114,115,121,124). Hipoksik nöropatide, sinirin kapiller endotelial hücrelerinde hiperplazi ve hipertrofi ile luminal okluzyona yatkınlık durumu vardır. Sinir perinöriumunda kalınlaşma da patolojik sürece eklenince, besin - oksijen transportu engellenir ve aksonal transportun bozulması ile aksonal dejenerasyonun ortaya



çıkıldığı gözlenir (128). Endonöral hipokseminin patogenetik önemini vurgulayan deneysel çalışmalar da mevcuttur. Ratlarda kronik hipoksemi ile sinir iletim hızında yavaşlama geliştiği görülmüş (129), ödem altında periferik sinirin oksijen tüketimi çalışmalarında (130) ve de deneysel diabetik nöropatide (131) periferik sinir dokusunun ciddi olarak oksijene bağımlı olduğu gösterilmiştir. Hipoksi periferik sinir dokusunun enerji metabolizmasını engeller (130, 131). Oksijen bağımlı Na-K-ATPaz aktivitesinin azalması ile nodal eksitabilitenin değişmesine ve sinir iletim hızının azalmasına neden olabilir (132). Endonöral hipoksinin diyabetik nöropatideki patojenik faktör olduğu düşünülmekte (131) ve kronik hipokseminin de polinöropatiye neden olabileceği ileri sürülmektedir. Olgularımızda kan gazı çalışması ile kan oksijenasyon düzeyi çalışılmamıştır. Ancak SFT ile olgularda kronik hipoksemi durumuna yol açabilecek KOAH varlığı ve derecesi bulunmuştur. Çalışmanın kesitsel bir çalışma olması nedeniyle etyolojiye yönelik bir çıkarım yapılamamış olup sadece gözlenen durum ortaya konmuştur.

## **Multi MÜP VE INTERFERANS PATTERN ANALİZİ**

### **Multi MÜP Analizi**

KOAH olgularında yapılan çalışmalarda, Tip I kas lifinde azalma olduğu ve bu durumun tip II kas lifi artışı ile kompanse edildiğine, oksidatif enzimlerin azaldığına ve iskelet kasının disfonksiyone olduğuna ilişkin veriler bulunmaktadır (133-139). Örneğin egzersiz ile quadriceps kası M yanıtı amplitüdü ufalma ve yanıtın süresinde uzama gösterilmiş olup bu değişmeler kas sarkolemmasındaki azalmış eksitabilite ile aksiyon potansiyelinin iletimindeki yetersizliğe bağlanmıştır (140,141). Kasılma sırasındaki median frekans değeri KAOH olgularında daha yüksek bulunmuş ve bunun da tip II kas lifi artışı ile uyumlu bir bulgu olduğu ifade edilmiştir (142). Çalışmanın bir sonraki basamağında yüzeysel EMG ile kaydedilen kuadriseps femoris kasılma yanıtının amplitüdü, Root Mean Square değeri (RMS), ve RMS/oksijen uptake oranı oda havası ve hiperoksi (nasal % 30 O<sub>2</sub>) durumunda karşılaştırılmış, parametrelerin tümünde farklılık olduğu ve oksijen ile kasın daha iyi eksitabilite gösterdiği, ayrıca daha geç yorulduğu gözlenmiştir (140). Yine yüksek irtifada (hipoksik ortamda) yapılan bir yüzeysel EMG çalışmasında, elektriksel uyarım ile deniz seviyesine göre bir fark bulunmamış iken, % 80'lik bir kası sırasında (motor nöron havuzunun tamamı ateşlenir) hipoksik ortamda daha yüksek ateşleme frekansı gözlenmiştir (143). Derin

hipoksiyi simüle eden çalışmalarda da kas ve yağ volümünde değişme olduğu, biyopsi sonucunda kas alanının azaldığı ve özellikle bu azalmanın tip I kas liflerinde olduğu gösterilmiştir (144). Kısaca hatırlamak gerekirse tip I kas lifleri oksidatif metabolizmalı, yavaş kasılan ve yorgunluğa dirençli liflerdir ve KOAH olgularında azalmaktadır. Tip I lifler yanı sıra oksidatif metabolizmalı ancak hızlı kasılan ve yorgunluğa görece daha az dirençli Tip IIa lifleri de azalmaktadır. Tip IIb olarak bilinen glikolitik mekanizmayı kullanan, hızlı kasılan ancak yorgunluğa karşı en az direnci olan liflerde artma gözlenmiştir (133). Etiyolojide ise yetersiz beslenme, aktivitenin azalması - kullanmama durumu, hipoksi ile uyarılan proteinlerdeki katabolik-anabolik süreç değişimleri ileri sürülmüştür (144). Oysa yaşlılıkta daha çok tip II kas liflerinin atrofisi görülmektedir (145).

Kas lifinin ya da kası innerve eden sinirin fizyolojik durumunu ortaya koymada, etkilenme türlerini ayırt etmede motor ünite potansiyel analizi ve interferans patern analizi kullanılan bir yöntemdir. Her ikisinde de gözlenen spesifikite % 80 oranında iken, sensitivite İPA'da % 74 ve MÜP analizinde % 49 oranında bulunmuştur (102). KOAH olgularında MÜP analizi yöntemi sık kullanılmamıştır. Valli ve ark. (146) 19 KOAH ve 18 normal olguda yaptıkları çalışmalarında 7 hastada (% 36,6) denervasyon izlerken, 12 hastada (% 63) interferans paterninde azalma ve 15 hastanın bir veya iki kasında polifazi oranında artma gözlemişler ve toplam anormallik oranını % 94,7 olarak vermişlerdir. Kontrol ve KOAH olgularının yaş dağılımı ( $59,7 \pm 13,2$  ;  $61,4 \pm 12,2$  ) benzer iken, bu çalışmada 13 hastanın günlük yaşamdaki aktiviteler sırasında (yürüme, merdiven çıkma) bile dispneik olması, olguların ağır KOAH olduğunu düşündürmüştür. Çalışmanın tartışma bölümünde de denervasyon, polifazi artışı ile beraber interferans paternindeki azalmanın ön boynuz motor nöronun etkilenme bulgusu olarak açıklanabileceği ifade edilmiştir. O dönemde yapılan bir başka çalışma ile verilerini kıyaslamışlar ve bu çalışmada gözlenen anormal bulgu oranı farklılığını (% 20) metodolojik yöntemlerdeki farklılığa bağlamışlardır (113). Biz normal ve KOAH olgularında Valli ve arkadaşlarının gözlediği denervasyon aktivitesi ya da interferans paterninde azalma yanıtlarını gözlemedik. İki grup parametrelerini istatistiksel yöntemler ile karşılaştırdığımızda ise ortalama değerler arasında bir fark elde etmedik. Fark bulmamış olmamız fark olmadığı anlamına gelmemekte idi. Stalberg ve Karlsson'un (147) yaptıkları MÜP analizi kayıtlaması ile ilişkili simulasyon çalışmasında, tekrarlanan ölçümler sırasında gözlenen varyasyon katsayısı değerleri oldukça büyük olarak elde edilmiştir. Özetle söylemek gerekir ise amplitüd, rise time, süre, alan, kalınlık, size indeks, faz ve dönüş değerlerinde

sırası ile 41,5; 57,1; 18; 37,2; 18,3; 54; 15,2; 38,7 gibi değerler bulmuşlardır. Değişkenliğin bu denli yüksek olması nedeniyle gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda bir fark gözlenmemiştir. Çalışmamızda karşılaştırmanın güç değeri de fark olmadığı konusunda yeterli güç oranına ulaşılmadığını göstermektedir (Güç değerleri MÜP süresi 0,25; amplitüdü 0,07; alanı 0,05; kalınlığı 0,13; size indeks 0,05; polifazi 0,33; dönüş 0,46 olarak elde edilmiştir). Elde edilen MÜP değerlerini bireysel olarak incelediğimiz de ise biceps kasında polifazi ve dönüş farklı olarak bulunmuştur (Güç değerleri MÜP süresi 0,41; amplitüdü 0,08, alanı 0,05; kalınlığı 0,06; size indeks 0,05; polifazi 0,58; dönüş 0,81 olarak elde edilmiştir). Tibialis anterior kasında ise MÜP parametrelerinden süre, alan, amplitüd / alan oranı, size indeks ve dönüş sayısı farklılık göstermiştir (Güç değerleri MÜP süresi 0,76; amplitüdü 0,44; alanı 0,83; kalınlığı 0,91; size indeks 0,93; polifazi 0,30; dönüş 0,66 olarak elde edilmiştir). Görüldüğü gibi olgu sayısı amplitüd ve polifazi sayısı için halen yeterli güç oluşturacak seviyeye ulaşmamıştır. Tibialis anterior kasında süre ve alan değerinin ufaldığı, bununla ilişkili parametreler olan size indeks ve kalınlık değerlerinin ufaldığı gözlenmiştir. Buna karşın dönüş sayısında artış vardır. Biceps kasında ise sadece polifazi ve dönüş sayısında artış gözlenmiştir. Sinir ve kas lifi ile ilgili patolojilerde MÜP parametrelerindeki değişmeyi modelleyen simulasyon çalışmalarında, kas lifi kaybı olduğunda MÜP alanında küçülme olduğu, lif çapları farklılaştığında, geç komponentlerde artma (satellitlerin gözlenmesi) ve kompleks MÜP oluşması (polifazi artışı ve dönüşlerde artma) ortaya çıkmaktadır. Lif kaybı ve lif çapı farklılaşması beraber iken alanda küçülme, geç komponentlerde artma, ancak kompleks MÜP oranında azalma olduğu gözlenmiştir. Reinnervasyon durumunda ise MÜP alanında artma, geç komponentlerde normale dönüş ancak kompleks MÜP oranında artış ortaya çıkmaktadır (148). Bu bulguları sonuçlarımıza uyguladığımızda, lif kaybını ve lif çapında farklılaşmalar olduğunu söyleyebiliriz. Ayrıca bulguların sadece kas lifi değişimleri ile ilişkili olduğunu, periferik sinir lifleri ya da ön boynuz motor nöron hücreleri ile ilişkili değişimlerin olmadığını söyleyebiliriz. KOAH olgularında yukarıda bahsedilen tip I kas lifi kaybı ve tip II kas lifi ile kompensasyonu gözlenen elektrofizyolojik bulguları açıklar gibi görünmektedir.

### **İnterferans Patern Analizi**

İnterferans patern analizi MÜP analizinden farklı olarak, hafif kasılmadan daha güçlü kasılma sırasındaki MÜP'leri değerlendirmede kullanılır. Dönüş sayısı artışı, birim

zamanda gözlenen kas gücü artışı ile koreledir (83,84,85). Birim zamandaki dönüşlerin sayısı motor ünite sayısı ve bunların ateşleme frekansına bağlıdır (88,91,92,93). Bireysel MÜP'lerin amplitüdü ve şekli de interferans patern analizi (İPA) amplitüd ve dönüş sayısını etkilemektedir (93,97,94,96). Bu veriler temel alındığında önceki MÜP analizi sonuçlarını da birleştirerek bizim elde ettiğimiz sonuçları yorumlayabiliriz. Daha önce belirttiğimiz gibi biz interferans paterninde bir zayıflama gözlemedik. KOAH ve normal grubu kıyasladığımızda ortalama değerler biceps kası dönüş, dönüş/amplitüd, aktivite ve kısa segment sayısı gibi değerlerde farklılık göstermiştir. Tibialis anterior kasında ise ortalama değerler arasında bir fark yoktur. MÜP analizinde olduğu gibi bazı parametreler için olgu sayısı yeterli güç değerini ortaya çıkaramamıştır. Güç değerleri biceps braki kası için dönüş 0,81; amplitüd 0,08; dönüş / amplitüd 0,60; aktivite 0,70; KSS 0,76; zarf 0,05 iken, tibialis anterior kası için dönüş 0,26; amplitüd 0,12; dönüş/amplitüd 0,20; aktivite 0,14; KSS 0,40, zarf 0,07 olarak elde edilmiştir. İki grup arasında bireysel veriler kıyaslandığında ise biceps braki kasında ortalama değerlerde izlenen fark devam ederken, tibialis anterior kasında dönüş, amplitüd, dönüş / amplitüd, aktivite ve kısa segment sayısı değerlerinin farklılaştığı izlenmiştir. Bu durumda biceps braki kasında gözlenen güç değerleri dönüş 1; amplitüd 0,22; dönüş / amplitüd 0,99; aktivite 0,99; KSS 1; zarf 0,05 olarak bulunurken tibialis anterior kasında dönüş 0,97; amplitüd 0,55; dönüş/amplitüd 1; aktivite 0,77; KSS 0,99, zarf 0,12 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar incelendiğinde kasılmanın arttığı, dolayısı ile güç üretiminin yükseldiği evrelerde, kaslarda dönüş sayısında artma olduğu ve bu artışın amplitüd artışına göre daha yüksek olduğu, aktivitenin ve kısa segment sayısı değerlerinin de anlamlı olarak arttığı izlenmiştir. Aktivite birim zaman içindeki kasıya katılan MÜP sayısıdır. Kısa segment sayısı ise birim zaman içinde gözlenen küçük amplitüdü ve yüksek frekanslı değişmelerin toplamıdır. MÜP kompleksitesinin bir göstergesi ve sensitif bir değeri olarak öne çıkarken spesifik değildir (149). Bu da yine kas lifleri farklılığını yansıtan bir durum olarak değerlendirilebilir. Amplitüd ve zarf değerlerinde ise fark yoktur diye tanımlanabilecek yeterli güç seviyelerine ulaşmadığı görülmektedir. Bu değerlerin değişmemiş olması, aksine TA kasında amplitüdde düşme olması nörojenik etkilenmeyi dışlar nitelikte bulgulardır.

### **AKSON SAYIMI**

Kronik obstruktif akciğer hastalığı olgularında akson sayımı daha önce çalışılmamıştır. Yöntem bileşik kas aksiyon potansiyeli içinde, tek aksone ait yüzeysel aksiyon

potansiyeli elde ederek akson sayısının bulunması ilkesine dayanır. Yöntemin birtakım aksayan yönleri bulunmakla beraber, sinir lifinde bulunan tahmini MÜP sayısını ortaya koymak ve bu sayının değişimini gözlemlemek için kullanılır (103). Ancak yöntemi standart bir prosedür içinde uygulamak yöntemin doğası gereği ya da uygulanım sırasında ortaya çıkan farklılıkları azaltmak amacıyla gereklidir. Bu farklılıklar sonuçların tekrar edilme oranını değiştirmektedir. Tekrar edilme değeri farklı yöntemlerde % 10-45 gibi farklılık göstermiştir. Yüksek oranlar yani gözlenen artmış değişkenlik, zaman içinde çıkabilecek farklılıkları ortaya koymada bir yetersizlik nedeni olabilir (150). Motor nöron hastalığı olan ALS'de, tahmini motor ünite sayısını ölçmek izlem sürecinde araştırılmış ve faydalı bulunmuştur. Hatta bireylerdeki bileşik kas aksiyon potansiyel amplitüdü daha değişmeden tahmini motor ünite sayısı değişmiş ve ilerlemeyi göstermede BKAP ya da el sıkma gücünden daha faydalı olarak bulunmuştur (151). Biz de KOAH olgularında tahmini motor ünite sayısında bir farklılık olup olmadığını ortaya koyabilmek için inkremental MUNE yöntemini kullandık. Bu yöntem ilk kullanılan yöntemdir ve stimulus şiddeti artışı ile eklenen yeni yüzeyel MÜP'lerin bulunması temeline dayanır. Buradaki sorun, eşik değeri aynı olan iki motor ünitenin bazen birinin bazen de diğerinin ateşlenmesi durumudur (alternasyon). Bu durum olduğunda daha düşük yüzeyel ortalama MÜP bulunmasına ve tahmini motor ünite sayısında aşırı artmaya neden olabilecektir. Bu durumu aşmak amacı ile biz minimum stimulus süresini (0.04 ms), artışın başladığı ve sürdüğü aralığı kullandık. Kayıtlarımızı da tenar, hipotenar ve tibia üzerine konan bar elektrod ile gerçekleştirdik. Elde edilen veriler diğer çalışmalar ile kıyaslandığında yukarıda saydığımız nedenlerden dolayı veriler daha düşük olarak bulunmuştur. Ancak burada olguların yaş durumunun da ileri olduğunu ve bu yaşta tahmini motor ünite sayısında azalmalar olduğunu da belirtmek gerekir (152).

Çalışmamızdaki tenar, hipotenar ve TA kasından elde edilen tahmini motor ünite sayısı KOAH ve normal olgular arasında karşılaştırıldığında fibular sinirdeki tahmini motor ünite sayısı normal gruba göre KOAH grubunda anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Elde edilen güç değerleri sırasıyla 0,05; 0,05 ve 0,60 oranında gerçekleşmiştir. Burada gözlenen KOAH grubunda korunmuş tahmini motor ünite sayısı değeri için bir yorum yapılamamıştır. Teknik faktörler -yöntemin içinde var olan değişkenlik ya da tetkik yapan araştırmacıdan kaynaklanan faktörler- ile bu şekilde bulunmuş olabilir ya da şu an bilemediğimiz bir nedenden dolayı KOAH'ta motor ünite sayısı korunuyor olabilir.

## MAKRO EMG

KOAH olgularında makro EMG çalışması yapılmamıştır. Makro EMG kullanılan iğne elektrodu aracılığı ile motor ünite alanını tamamen gösteren ve özellikle nörojenik durumlarda faydalı olan bir yöntemdir. Nörojenik etkilenmede makro MÜP amplitüd, alan ve lif dansitesi artar. Bu değişimler denervasyon sonrası reinnervasyona, birim motor ünite başına düşen lif sayısındaki artışa ve küçük liflerin kaybına ya da polio da olduğu gibi kas lifi hipertrofisine bağlı olabilir (107,108). Nörojenik durumlarda gözlenen amplitüd düşmesi ise kas lifi içindeki sinir ağacında impuls blokajına bağlı olarak olabilmektedir (153). Miyopatik durumlarda ise makro EMG amplitüdü normal ya da azalmış iken, lif dansitesi artmıştır (108). Bulguların açıklanmasında kas liflerinin hacimce küçülmesi, dispersiyon ortaya çıkması, anormal volum kondüksüyonu olması ve de kas liflerinin rastgele kaybı gibi mekanizmalar öne sürülmüştür (154). Hastalık süreçleri yanı sıra yaşın da motor ünite üzerine etkisi kaçınılmazdır. Altmış yaşına kadar el ve ayak kaslarında motor ünite sayısı stabil kalır. Sonraki yıllarda motor ünite sayısı azalmakla birlikte hacim olarak artma göstermektedir (155,156). Keza lif dansitesi de tibialis anterior (TA) ve ekstansör digitorum kominis (EDC) kaslarında 60 yaşından sonra değişme gösterirken, bu değişme biceps braki ve vastus lateralis (VL) kaslarında minimaldir (110). Yaşla birlikte normalde amplitüd artışı gözlenir. Makro EMG ile kayıtlanan amplitüd, elektodun kas liflerine olan uzaklığına, kas liflerinin hacmine ve motor ünite içinde bulunan kas lifi sayısına, kasın volüm karakteristiklerine, kayıtlama sisteminin elektriksel özelliklerine bağlıdır. Yaşlanma ile beraber motor ünite içinde, nörojenik olaylarda olduğu gibi lif gruplaşmaları gözlenir. Biyopsi ile gözlenen bu olayın patolojik durumlar dışında normalde de gözlenmesi bu yanıtın bir savunma metodu olabileceğini ve böylece klinik güçsüzlük ve atrofiyi öteleyebileceğini düşündürmüştür (109). Bu çalışmada, amaç KOAH grubunda normale göre bir farklılık olup olmadığının saptanmasıdır. Kronik hipoksinin KOAH olgularında sinirleri ve hatta ön boynuz hücrelerini etkilediğini ifade eden yazılar bulunmaktadır (146). Bu tarz bir etkilenme makro EMG yöntemi ile amplitüd ve alanda büyüme ve lif dansitesinde artma olarak gözlenebilecektir. Çalışmamızda median verilerin karşılaştırılması ile bir fark ortaya çıkmamıştır. Gözlenen güç oranları bisep kası amplitüd, alan ve lif dansitesi için sırasıyla 0,90; 0,83; 0,99 olarak bulunmuştur. Tibialis anterior kası için yine sırasıyla 0,91; 0,89; 0,99 olarak bulunmuştur. Olguların bireysel değerlerinin karşılaştırması da tibialis anterior kasında gözlenen lif dansitesi farklılığı dışında benzer sonucu vermiştir. Ancak burada gözlenen güç oranları daha

düşük olarak bulunmuştur. Gözlenen güç oranları bisep kası amplitüd, alan ve lif dansitesi için sırasıyla 0,21; 0,27; 0,37 olarak bulunmuş iken, tibialis anterior kası için yine sırasıyla 0,17; 0,20; 0,50 olarak bulunmuştur. Bu veriler ile normal ve KOAH grubu arasında bir fark olmadığı ve sonuçta kasta nörojenik ya da myopatik bir etkilenim olmadığı söylenebilir.

### **AYIRMA ANALİZİ SONUCU**

Elektrofizyolojik veriler ile SFT sonuçlarına göre gruplara ayrılmış KOAH ve normal olguları birbirinden ayırt eden parametreler, ulnar duyusal sinir iletim hızı – latans değeri ile biceps braki kasına ait interferans patern analizi MÜP parametreleri olmuştur. Bu parametreler kullanılarak normal - KOAH ayrımını % 68,3 oranında doğru olarak yapılabilmektedir. MÜP dönüş sayısı, KSS sayısı ve katılan MÜP sayısında artma KOAH olgularında daha fazla bulunurken, ulnar sinir iletim hızı daha yavaştır.

## 6. SONUÇLAR

1. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olgularında periferik sinir iletim patolojisi normale göre 1,89 kat daha yüksektir ve izole motor - duyuşal ya da mikst tipte etkilenim olabilir. Bizim olgularımızda nöropati varlığı yaş ya da KOAH şiddeti (SFT'ye göre) ile ilişkili bulunmamıştır.
2. Ortalama MÜP parametreleri bireyler arasında karşılaştırıldığında sonuçlara ait güç değerleri oldukça düşük kalmaktadır. Elde edilen MÜP'lerin bir havuzda toplanarak normal ve KOAH grubunda kıyaslanması sonucunda elde edilen güç değerleri yükselmektedir. KOAH grubunda, biceps braki kasında MÜP kompleksliğinde artma (polifazi, dönüş artışı) izlenirken, tibialis anterior kasında süre, alan, size indeks ve kalınlık değerlerinin küçüldüğü izlenmiştir. Bulgular kas liflerinde kayıp ve lif çaplarında farklılaşmalar olduğu zaman gözlenen bulgulara benzemektedir. Patoloji çalışmalarında gözlenen tip I kas lifinin azalıp tip II kas lifinde gözlenen artma ile ilişkili bulgular gibi görünmektedir.
3. İnterferans patern analizi sırasında gözlenen bulgular da MÜP analizine benzer tarzda yorumlanabilir. Ek olarak amplitüd değerlerinde artma gözlenmemiş olması kasılma sırasında nörojenik etkilenmeyi düşündüren bulguların olmadığını ortaya koymuştur.
4. Tahmini motor ünite sayımı ile KOAH grubunda normale göre daha iyi bir motor ünite varlığı gözlenmiş olup, açıklanamamıştır.
5. Makro EMG verileri her iki kas (biceps braki ve tibialis anterior) için de myopatik ya da nörojenik tipte bir tutulum paterni göstermemiştir.
6. Olguları elektrfoziyolojik yöntemler yolu ile birbirlerinden ayırt etmek mümkündür. Ulnar duyuşal yanıt iletim hızı ve biceps braki kası interfererans patern analizi sonuçları, diğer verilerin de varlığı sırasında % 68,3 oranında grupları ayırt edebilir.



## ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), hava yollarında hava akımının kısıtlandığı inflamatuvar bir süreçtir. Kronik ve kötüleşme ile seyreden bu süreç, dokuda hipoksemiye yol açmakta, akciğerleri ve tüm vücudu etkilemektedir. Periferik sinir ve kaslarda da bu süreç içinde harabiyet olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Fakat bu çalışmaların sayısı ve var olan harabiyeti ortaya koyma konusundaki duyarlılıkları sınırlıdır.

Bu çalışmada KOAH tanısı almış olgularda ve normal bireylerde, sinir ve kası değerlendiren sinir iletim incelemesi, motor ünite potansiyel analizi, interferans patern analizi, makro elektromiyografi ve akson sayımı yöntemleri kullanılmıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olgularının normal bireylerden farklı olup olmadığı ve bu yöntemler ile normal bireylerden hangi oranda ayrılacağı incelenmiştir.

Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ve Göğüs Hastalıkları ABD’de gerçekleştirilmiştir. Tamamı erkek olan yaş olarak benzer (KOAH  $63,09 \pm 7,65$ ; normal  $61,50 \pm 7,27$ ) 32 KOAH ve 28 sağlıklı gönüllü olgu (toplam 60) çalışmaya alınmıştır.

Sinir iletim çalışmasında, KOAH grubunda ulnar duyuşal latans ve hız, sural duyuşal süre ve latans, ulnar motor distal latans değeri farklı bulunmuştur (latans ve süre uzun, hız yavaşlamış). Her iki gruptaki anormallik oranı istatistiksel olarak farklı değil iken, (KOAH % 40,6; normal % 21,4) KOAH grubunda 1,89 kat daha yüksek anormallik oranı izlendi. Sinir etkilenmesi izole duyuşal, izole motor ya da mikst tipte olabilir iken, sinir etkilenmesi ile hastaların yaş ve KOAH derecesi arasında ilişki saptanmadı. Motor ünite potansiyel analizinde KOAH grubunda, MÜP’lerde faz ve dönüş değerlerinin arttığı, süre, alan, alan / amplitüd oranı ve size indeks değerinin küçüldüğü izlendi. İnterferans patern analizinde KOAH grubunda MÜP’lerin dönüş, aktivite, kısa segment sayısı değerlerinin arttığı ve amplitüd değerinin de küçüldüğü gözlemlendi. Tahmini motor ünite sayımı ile KOAH grubunda tenar ve hipotenar bölgede bir fark izlenmez iken tibialis anterior kasında daha iyi motor ünite sayısı elde edildi. Makro EMG ile KOAH grubunda normal grup ile benzer sonuçlar elde edildi.

KOAH olgularında sinir harabiyeti her türde gözlemlenebilir. Biz görülme sıklıkları arasında istatistiksel bir fark gözlemedik ama sinir harabiyeti görülme oranı KOAH grubunda daha yüksek idi. MÜP analizi ve interferans patern analizi sırasında elde edilen bulgular kas

liflerinde kayıp ve lif çaplarında farklılaşmalar olduğu zaman gözlenen bulgulara benzemektedir. Bu bulgular patoloji çalışmalarında gözlenen tip I kas lifi kaybı ve tip II kas lifi artışı bulgularının elektrofizyolojik yansımaları gibi görünmektedir. Makro EMG analizinde gruplar arasında bir fark olmamasından dolayı, KOAH hastalarında motor ünite alanında genişleme olmadığını düşündürmüştür. Akson sayımı yönteminde gözlenen fibular MUNE değerinin daha iyi elde edilemesi açıklanamamıştır. Yapılan bütün elektrofizyolojik çalışmalar temel bileşenler analizi ve ayırma analizi ile incelendiğinde gruplar % 68,3 oranında doğru olarak ayırt edilebilmiştir. Burada en çok ayırt edici değerler ulnar duyuşal iletim hızı ve biceps braki kası interferans patern analizi değerleri olmuştur.

**Anahtar kelimeler:** KOAH, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, sinir iletimi çalışması, motor ünit potansiyel analizi, interferans patern analizi, IPA, makro EMG, akson sayımı, MUNE, temel bileşenler analizi, ayırma analizi.

## SUMMARY

### **ELECTROPHYSIOLOGICAL FINDINGS IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE; NERVE TRANSMISSION EVALUATION, MUP ANALYSIS, INTERFERENCE PATTERN ANALYSIS, MACRO EMG, MOTOR UNIT NUMBER ESTIMATION**

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is an inflammatory process with limitation of the airflow in the lung. COPD is a chronic and progressive process that leads to tissue hypoxemia and thereby affects lung and the whole body. There are some studies reporting the damage of peripheral nerves and muscles in this process. But, the number of these reports and also the sensitivity of these methods for the demonstrating of damage were limited.

In this study, some electrophysiological methods which investigate nerve and muscle functions (nerve conduction study, motor unit potential analysis, interference pattern analysis, macro electromyography and motor unit number estimation) were used to find any similarities and differences between in patients who diagnosed as COPD and in normal individuals.

This study was performed in Adnan Menderes University Medical Faculty at the departments of Neurology and Chest Diseases. 32 COPD patients and 28 voluntary healthy individual (totally 60 patients) were involved in the study. All of them were male and were in similar ages (COPD  $63,09 \pm 7,65$ ; normal  $61,50 \pm 7,27$ ).

In nerve conduction study, ulnar sensory latency and velocity, sural sensory duration and latency, and ulnar motor distal latency values were different in the COPD group than the normal. (Latency and duration were long, and velocity was decreased). While abnormality rate was not different statistically between in these groups (COPD 40,6 %; normal 21,4 %), the COPD group revealed high abnormality ratio (1,89) than the normal. Nerve damage might be isolated sensory, isolated motor or both nerves, and nerve damage was not related with patients' age and COPD severity. In motor unit potential analysis, phase and turn values of motor unit potential were increased while duration, area, area/amplitude ratio, and size index values of motor unit potential were decreased in COPD group compared to normal. In interference pattern analysis turn, activity and number of short segment values of motor unit potential were increased, but amplitude value was decreased in COPD group compared to

normal. In motor unit number estimation test, while the thenar and hypothenar region MUNE values were not different in these two groups, better motor unit number count was detected on the tibialis anterior muscle in COPD group than normal. In macro EMG analysis, results found similar in both COPD and normal group.

All types of nerve damage can be seen in COPD cases. We did not observed statistically significant difference between COPD group and normal, but there was a high abnormality ratio in COPD group. Findings gathered from MUP analysis and interference pattern analysis were similar to findings that observed when there were muscle fiber loss and muscle fiber diameter changes. These electrophysiological findings may reflect the pathological changes of muscle fibers that loss of type I muscle fibers and increased of type II muscle fibers in COPD patients. In macro EMG analysis, because of absence of statistically significant difference between groups suggested that motor unit area did not increase in COPD patients. Better fibular MUNE values observed in motor unit number estimation method couldn't be explained. According to principal component analysis and discriminant analysis, all performed electrophysiological investigations classified groups accurately at a rate of 68,3 %. The most distinguishing parameters were the results of ulnar sensory nerve conduction velocity and the results of interference pattern analysis of biceps brachii muscle.

**Key words:** COPD, nerve conduction study, motor unite potential analysis, interference pattern analysis, IPA, macro EMG, axon counting, MUNE, basic components analysis, detachment analysis.

## KAYNAKLAR

1. The world health report 2004-changing history. 2005. Available at:  
<http://www.who.int/whr/2004/en/>
2. Hansel TT, Barnes PJ, Celli BR. Introduction: definitions, burden and causation. In: An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Eds: Hansel TT, Barnes PJ and Celli BR), The Parthenon Publishing Group, 2004; pp. 1-19.
3. Böszörményi Nagy G: Chronic obstructive pulmonary disease. In: Epidemiology and Functional Data in Pulmonology Institutions in year 2004 [book in Hungarian] (Eds: Jonás J, Fodor K, Türgyei M and Nyári L), Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet, 2005, pp. 50-56.
4. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. Lancet 1997; 349: 1498-1504.
5. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi Ağustos 2000; 1 (2).
6. Baykal Y. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. Tüberküloz ve Toraks 1976; 24: 3-18.
7. Çöğlü L, Selçuk ZT. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi rehberi. Toraks 2000; 1: 1-4
8. Samurkaşoğlu B. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB, Acıcan T (Ed), Ankara: Bilimsel Tıp 2003: 9-20.
9. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 577-120.
10. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI / WHO Workshop Report. Global initiative for chronic obstructive lung disease . National institutes of Health 2001: 12-25.
11. Dodurgalı R, Öztürk S, Can H, Atabey F, Kaşkır N, Seçik F, Şentürk A, Poluman A. KOAH ayırıcı tanısı ve evrelemesinin klinik değeri. Türkiye Hastane Tıp Dergisi 1997; 51(3): 73-75.
12. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J 2006; 28: 523-532.
13. Pavwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary

- disease (COPD). *Lancet* 2004; 364: 613–20.
14. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000; 117: 5-9
  15. Devereux G. ABC of chronic obstructive pulmonary disease: definition, epidemiology, and risk factors. *BMJ* 2006; 332: 1142–1144.
  16. Sağlık İstatistikleri 1964-1994. SB APK Dairesi Yayınları, Ankara; 1995
  17. Seçik F, Dalar L, Sarıyıldız S, Kaplan Kılıçkesmez N, Güven S, Atabey F, Poluman A. KOAH olgularımızın retrospektif incelemesi. *Toraks Derneği 7. Yıllık Kongresi*, 28.04-01.05.2004 Belek Özet Kitabı PS:781 s:214.
  18. KOAH Çalışma Grubu, Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi Ağustos 2000; Cilt 1, Ek 2, s:4-22.*
  19. Umut S, Erdiñç E. (eds). *Epidemiyoloji ve Doğal Gelişim*. In: *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Toraks Kitapları*. Sayı 2. İstanbul; Turgut Yayıncılık Ekim 2000; s:11-18.
  20. Şahin F, Can H, Dodurgalı R, Atabey F, Öztürk S, Poluman A. Sigara içicilerde lenfosit subpopülasyonları. *Sigara ve Sağlık Ulusal Kongresi 7-8.11.1997 İstanbul Özet Kitabı s:45.*
  21. Wiedemann HP, Stoller JK. Lung disease due to  $\alpha$ -1 antitrypsin deficiency. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1996; 2: 155–160.
  22. Anthonisen N. Epidemiology and the lung health study. *Eur Respir Rev* 1997; 7: 202–205.
  23. Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Marklund S, Lange P, Nordestgaard BG. Genetically increased antioxidative protection and decreased chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173: 858–864.
  24. Guenegou A, Leynaert B, Benessiano J, Pin I, Demoly P, Neukirch F, Boczkowski J, Aubier M. Association of lung function decline with the heme oxygenase-1 gene promoter microsatellite polymorphism in a general population sample: results from the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), France. *J Med Genet* 2006; 43: e43.
  25. Young RP, Hopkins R, Black PN, Eddy C, Wu L, Gamble GD, Mills GD, Garrett JE, Eaton TE, Rees MI. Functional variants of antioxidant genes in smokers with COPD and in those with normal lung function. *Thorax* 2006; 61: 394–399.
  26. Rousseau K, Vinnall LE, Butterworth SL, Hardy RJ, Holloway J, Wadsworth ME, Swallow DM. Muc7 haplotype analysis: results from a longitudinal birth cohort support protective effect of the MUC7\*5 allele on respiratory function. *Ann Hum Genet* 2006; 70: 417–427.
  27. Takabatake N, Shibata Y, Abe S, Wada T, Machiya J, Igarashi A, Tokairin Y, Ji G, Sato H, Sata M, et al. A single nucleotide polymorphism in the ccl1 gene predicts acute

- exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 875–885.
28. Van Diemen CC, Postma DS, Vonk JM, Bruinenberg M, Nolte IM, Boezen HM. Decorin and TGF-beta1 polymorphisms and development of COPD in a general population. *Respir Res* 2006;7:89.
  29. Brogger J, Steen VM, Eiken HG, Gulsvik A, Bakke P. Genetic association between COPD and polymorphisms in TNF, ADRB2 and EPHX1. *Eur Respir J* 2006;27:682–688.
  30. Matheson MC, Ellis JA, Raven J, Johns DP, Walters EH, Abramson MJ. Beta2-adrenergic receptor polymorphisms are associated with asthma and COPD in adults. *J Hum Genet* 2006;51:943–951.
  31. Chappell S, Daly L, Morgan K, Guetta Baranes T, Roca J, Rabinovich R, Millar A, Donnelly SC, Keatings V, MacNee W, et al. Cryptic haplotypes of SERPINA1 confer susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Hum Mutat* 2006;27:103–109
  32. Acıcan T. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Saryal SB, Acıcan T (Ed), Ankara. Bilimsel Tıp Yayınevi 2003: 21–33.
  33. In: Fishman AP, Elias JA, ve ark. Eds. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. 3rd. Ed, McGraw-Hill, 1998.
  34. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5): 1256–1276.
  35. Çöplü L. (ed) *Modern Tıp Seminerleri: 23, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*, Güneş Kitabevi Ankara 2002; s:16
  36. Bartu Saryal S, Acıcan T. (eds) *Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri*. In: *Güncel Bilgiler Işığında KOAH*, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara 2003; s:16-s24.
  37. Kaşkır N, Dodurgalı R, Atabey F, Can H, Öztürk S, Yıldız Ü, Poluman A. The comparison of peripheral blood T-lymphocyte subpopulations and activation markers in COPD and asthma. *Bursa J Med SCI* 2(2-4):81-82, 1998.
  38. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, et al: Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1304-1309, 2001.
  39. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968; 278: 1355–1360.

40. Jeffery PK. Pathology of asthma and COPD: a synopsis. *Eur Respir Rev.* 1997;7:43; 111-118.
41. O'Shaughnessy C, Ansari AW, Barnes NC, Jeffrey PK. Inflammation of bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8 T-lymphocytes with FEV1. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997-155:852-857.
42. Saetta M, Timens W, Jeffery PK. Pathology, In; Postma DS, Siafakas NM (ed). *Management of Chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Monograph*, 1998: 92–101.
43. Kuwano K, Bosken CH, Pare PD, ve ark. Small airways dimensions in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1220–1225.
44. Pare PD, Stanford AJ, Bai TR. Pathophysiological processes in COPD. Barnes PJ, Buist AS. *The role of anticholinergics in COPD and chronic asthma.* 1997. First edition; 19-30.
45. Riise GC. Bronchial brush biopsies: a bronchoscopic method for the study of bronchial epithelial cells and airway inflammation. *Eur Respir Rev* 1998; 8:1086–1088.
46. Saetta M: Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 160: S17-S20, 1999.
47. Şahin F, Dodurgalı R, Seçik F, Karapınar G, Can H, Poluman A. KOAH'lıların solunum yolu infeksiyon ataklarında periferik kan T-lenfosit subpopülasyonları. *Toraks Derneği 7. yıllık kongresi 28.04-01.05.2004 Belek Antalya Özet PS:774 s:212.*
48. Snider GI, Kleinerman J, Thurlbeck WM, Bengali ZH. The definition of emphysema: report of a National Heart and Blood Institute, Division of Lung Diseases, Workshop. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 182–185.
49. Szilasi M, Dolinay T, Nemes Z, Strausz J. Pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Pathol Oncol Res.* 2006;12(1):52-60.
50. Öztürk S, Kıral F, Dodurgalı R, Poluman A. KOAH'ta erken radyolojik hiperinflasyon bulgusunun belirlenmesinin önemi ve değeri. *Göğüs Hastalıkları Araştırma Dergisi Özel Sayı* 41-45;1995.
51. Yıldırım N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kronik solunum yetersizliği döneminin fizyopatolojisi (Sistemik hastalık olarak KOAH). *Solunum* 2002; 1:56–65
52. Cherniack NS, Pack AI. Control of ventilation. Fishman AP (ed), *Pulmonary diseases and disorders.* New York, McGraw-Hill, 3rd ed, 1998; 163-176.
53. Dodurgalı R, Öztürk S, Kıral F. KOAH olgularında almitrin bismesilat tedavisinin



- etkinliğinin araştırılması. *Göğüs Hastalıkları Araştırma Dergisi Özel Sayı 47-53*; 1995.
54. Wagner PD. Effect of COPD on gas exchange. Cherniack NS (ed), COPD. Philadelphia, WB Saunders Company, 1st ed, 1991; 73-78.
  55. Ottenheijm CA, Heunks LM, Hafmans T, van der Ven PF, Benoist C, Zhou H, Labeit S, Granzier HL, Dekhuijzen PN. Titin and diaphragm dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:527–534.
  56. Swisher AK, Alway SE, Yeater R. The effect of exercise on peripheral muscle in emphysema: a preliminary investigation. *COPD* 2006;3:9–15.
  57. MacIntyre NR. Muscle dysfunction associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2006;51:840–847.
  58. McKenzie D. To breathe or not to breathe: the respiratory muscles and COPD. *J Appl Physiol* 2006;101:1279–1280.
  59. O'Donnell DE. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:180–184.
  60. Cooper CB. The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function. *Am J Med* 2006;119:21–31.
  61. Çetin S, Poluman A, İlker O. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında kronik hipoksi ile trombosit volüm değişiklikleri arasındaki ilişkinin araştırılması. *Solunum Hastalıkları Dergisi* 3(1): 35-41, 1992.
  62. MacNee W. State of the art: Pathophysiology of cor pulmonale in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 150:Part I 883-852, Part II 1158-1168.
  63. Fishmann AP. Pulmonary hypertension and cor pulmonale. Fishmann AP (ed) *Pulmonary diseases and disorders*. New York, McGraw-Hill, 3rd ed, 1998; 1297-1330.
  64. Türk Toraks Derneği web sayfası, Toraks rehberleri / KOAH; 11.10.2009 <http://www.toraks.org.tr/guide.php>
  65. Demir T. KOAH'da Solunum Fonksiyon Testleri. Umut S, Yıldırım N (Ed). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş. 2005: 74–82.
  66. David J Pierson MD FAARC ; Clinical practice guidelines for chronic obstructive pulmonary disease: a review and comparison of current resources; *Respir Care*. 2006 Mar;51;39:277-88.
  67. Barbera JA, Roca J, Ferrer A, Felez MA, Diaz O, Roger N, ve ark. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary

- disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1285–1291.
68. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 004;23(6):932–946.
  69. Fabbri LM, Hurd SS; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: 2003 update (editorial). *Eur Respir J* 2003;22(1):1–2.
  70. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com). Accessed December 9, 2005.
  71. National Institute for Clinical Excellence. CG12 chronic obstructive pulmonary disease full guideline. [http://www.nice.org.uk/page.aspx?o\\_107650](http://www.nice.org.uk/page.aspx?o_107650). Accessed December 8, 2005.
  72. Toraks Derneği. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Çavdar T, Ekim N (Ed). Ekim 2000
  73. Bradley W.G, Daroff R.B, Fenichel g.M, Jankovic J. Neurology in Clinical Practice (Türkçe). 5. baskı İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık, 2008: 483-86.
  74. Ertaş M. Elektromiyografi. [http:// www.itfnoroloji.org/ekitap.htm/26.08.2009](http://www.itfnoroloji.org/ekitap.htm/26.08.2009).
  75. Ertekin C. Sentral ve Periferik EMG Anatomi-Fizyoloji-Klinik. İzmir: Meta Basım Matbaacılık Hizmetleri, 2006.
  76. Buchthal F, Clemmensen S. On the differentiation of muscle atrophy by electromyography. *Acta Psychiatr Neurol* 1941;16:143–81.
  77. Kugelberg E. Electromyograms in muscular disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1947;10:122–33.
  78. Buchthal F, Pinelli P. Analysis of muscle action potentials as a diagnostic aid in neuromuscular disease. *Acta Med Scand* 1952;266(Suppl 142):315–327.
  79. Buchthal F, Guld C, Rosefalc P. Action potential parameters in normal human muscle and their dependence on physical variables. *Acta Physiol Scand* 1954;32:200–218.
  80. Nandedkar SD, Barkhaus PE, Sanders DB, Stalberg EV. Analysis of amplitude and area of concentric needle EMG motor unite action potentials. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1988b;69:561–567.
  81. Sonoo M, Stalberg E. The ability of MÜP parameters to discriminate between normal and neurogenic MÜPs in concentric EMG: analysis of the MÜP ‘thickness’ and the proposal of size index. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1993;89:291–303.
  82. Zalewska E, Hausmanova- Petruszewicz I. Evolution of MUAP shape irregularity – a new

- concept of quantification. *IEEE Trans Biomed Eng* 1995;42(6):616–620.
83. Hass E. U ber die Art der Tatigkeit unserer Musklen beim Halten verschieden schwerer Gewichte. *Pfluügers Archiv* 1926;212:651–656.
  84. Christensen H, Lo-Monaco M, Dahl K, Fuglsang-Frederiksen A. Processing of electrical activity in human muscle during a gradual increase in force. *Electroencephalogr Clin Neuro-physiol* 1984;58:230–239.
  85. CloseJR, Nickel ED, Todd FN. Motor-üniteaction-potential counts. Their significance in isometrican disotonic contraction. *JboneJointSurg* 1960;42A:1207–1222.
  86. FinstererJ, MamoliB. T/A-analysis with or without measuring force:problems in the evaluation of normal limits. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1994;34:215–224.
  87. Finsterer J, Mamoli B. Turn/amplitude parameter changes during sustained effort. *Electroencephalogr Clin Neuro-physiol* 1996;101:438–445.
  88. Fuglsang-Frederiksen A, Mansson A. Analysis of electrical activity of normal muscle in man at different degrees of voluntary effort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;38:688-694.
  89. Liguori R, Dahl K, Fuglsang-Frederiksen A. Turns-amplitude analysis of the electromyographic recruitment pattern disregarding force measurement. I.Method and reference values in healthy subjects. *MuscleNerve* 1992;15:1314–1318.
  90. Stalberg E, Chu J, Bril V, Nandedkar S, Stalberg S, Ericsson M. Automatic analysis of the EMG interference pattern. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983;56:672–681.
  91. Fuglsang-Frederiksen A, Smith T, Hogenhaven H. Motor ünite firing interval sandother parameters of electrical activity in normal and pathological muscle. *J Neurol Sci* 1987;78:51-62.
  92. Mc Gill KC, Lau K, Dorfman LJ. A comparison of turns analysis and motor ünite analysis in electromyography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:8–17.
  93. Nandedkar SD, Sanders DB, Stalberg EV. Simulation and analysis of the electromyographic interference pattern in normal muscle. Part I: turns and amplitude measurements. *Muscle Nerve* 1986;9:423–430.
  94. Fuglsang-Frederiksen A. Electrical activity and force during voluntary contraction of normal and diseased muscle. *Acta Neurol Scand* 1981;63(suppl83):1–60.
  95. Fuglsang-Frederiksen A, Rønager J. EMG power spectrum, turns amplitude analysis and motor ünite potential duration in neuromuscular disorders. *J Neurol Sci* 1990;97:81–91.

96. Fuglsang-Frederiksen A, Scheel U, Buchthal F. Diagnostic yield of the analysis of the pattern of electrical activity of muscle and of individual motor unit potentials in neurogenic involvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40:544–554.
97. Hayward M, Willison RG. Automatic analysis of the electromyogram in patients with chronic partial denervation. *J Neurol Sci* 1977;33:415–423.
98. Nandedkar SD, Sanders DB, Stalberg EV. Automatic analysis of the electromyographic interference pattern. Part I: development of quantitative features. *Muscle Nerve* 1986;9:431-439.
99. Nandedkar SD, Sanders DB, Stalberg EV. Simulation and analysis of the electromyographic interference pattern in normal muscle. Part II: activity, upper centile amplitude, and number of small segments. *Muscle Nerve* 1986;9:486–490.
100. Buchthal F. Electromyography in the evaluation of muscle diseases. *Methods Clin Neurophysiol* 1991;2:25–45.
101. Fisher MA. Root mean square voltage/turn in chronic neuropathies related to increase in fiber density. *Muscle Nerve* 1997;20:241–243.
102. Nirkko AC, Rosler KM, Hess CW. Sensitivity and specificity of needle electromyography: a prospective study comparing automated interference pattern analysis with single motor unit potential analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;97:1–10.
103. Mark B. Bromberg. Updating motor unit number estimation (MUNE). *Clinical Neurophysiology* 118 (2007) 1–8.
104. Finsterer J, Fuglsang-Frederiksen A. Concentric needle EMG versus macro EMG. I Relation in healthy subjects. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1211-1215.
105. Finsterer J, Fuglsang-Frederiksen A. Concentric-needle versus macro EMG II. Detection of neuromuscular disorders. *Clinical Neurophysiology* 112 (2001) 853-860
106. Stalberg E. Macro EMG, a new recording technique. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980;43:475-482.
107. Stalberg E. Macro EMG. *Muscle Nerve* 1983;6:619-630.
108. Stalberg E. Use of single fiber EMG and macro EMG in the study of reinnervation. *Muscle Nerve* 1990b;13:804-813.
109. Stalberg E, Fawcett PRW. Macro EMG in healthy subjects of different ages. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:870-878.

110. Stalberg E, Trontelj J. Single Fibre Electromyography. Woking, England: Mirvalle Press, 1979.
111. Gupta PP, Agarwal D. Chronic obstructive pulmonary disease and peripheral neuropathy. *Lung India* 2006; 23:25-33.
112. Stoebner P, Mezin P, Vila A, et al. Microangiopathy of endoneurial vessels in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A quantitative ultrastructural study. *Acta Neuropathol (Berl)* 1989;78:388-95.
113. Faden A, Mendoza E, Flynn F. Subclinical neuropathy associated with chronic obstructive pulmonary disease: possible pathophysiologic role of smoking. *Arch Neurol* 1981 Oct; 38(10):639-42.
114. Poza JJ, Martí-Massó JF. Peripheral neuropathy associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Neurologia* 1997; 12:389-94.
115. Kayacan O, Beder S, Deda G, Karnak D. Neurophysiological changes in COPD patients with chronic respiratory insufficiency. *Acta Neurol Belg* 2001; 101:160-5.
116. Appenzelder O, Parks RD, MacGee J. Peripheral neuropathy in chronic disease of the respiratory tract. *Am J Med*, 1968; 44 :873-880.
117. Narayan M, Ferranti R. Nerve conduction impairment in patients with respiratory insufficiency and severe chronic hypoxemia. *Arc Phys Med Rehabil*, 1978; 59:188-192.
118. Pfeiffer G, Kunze K, Brüch M, Kutzner M, Ladurner G, Malin JP, Tackmann W. Polyneuropathy associated with chronic hypoxaemia: prevalence in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *J Neurol*. 1990 Jul;237(4):230-3.
119. Gasnault J, Moore N, Arnaud F, Randot P. Peripheral neuropathies during hypoxaemic chronic obstructive airways disease. *Bull Eur Physiopathol Respir*, 1987; 23 (Suppl. 11): 199-202S.
120. Howard P. Hypoxia, almitrine and peripheral neuropathy . *Thorax*, 1989;44: 247-250.
121. Moore N, Lerebours G, Senanat J, Ozenne G, David Ph, Nouvet G. Peripheral neuropathy in chronic obstructive lung disease. *Lancet* 1985; ii:1311.
122. Valli G, Barbieri S, Sergi P, Fayoumi Z, Berardinelli P. Evidence of motor neuron involvement in chronic respiratory insufficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 1984; 47: 1117-1121.
123. Jarratt JA, Morgan CN, Twomey JA, Abraham R, Sheaff PC, Pilling JB, Payan J, Mitchell JD, Tang O, Arnaud F, et al.- Neuropathy in chronic obstructive pulmonary

- disease: a multicentre electrophysiological and clinical study. *Eur Respir J*. 1992; May 5(5) :517-24.
124. Lerebours G, Senant J, Moore N, Arnaud F, David P, Ozenne G, Nouvet G. Evolution of peripheral nerve function in hypoxaemic COPD patients taking almitrine bismesylate: a prospective long-term. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1987 Aug;23 Suppl 11:203-206s.
  125. Ozge A, Atiş S, Sevim S.- Subclinical peripheral neuropathy associated with chronic obstructive pulmonary disease. - *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 2001 Apr-May;41(3):185-91.
  126. Agrawal D, Vohra R, Gupta P P, Sood S. Subclinical peripheral neuropathy in stable middle-aged patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Singapore Med J*. 2007 Oct;48(10):887-94.
  127. Paramelle B, Vila A, Stoebner P, Muller P, Gavelle D, Lesbros J, Brambilla C.- Peripheral neuropathies and chronic hypoxaemia in chronic obstructive lung disease. *Eur J Respir Dis*. 1986; 69(suppl. 146) :715.
  128. Mayer P, Dematteis M, Pépin JL, et al. Peripheral neuropathy in sleep apnea. A tissue marker of the severity of nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:213-9.
  129. Low PA, Nukada H, Schmelzer JD, Ward KK, Yao JK (1986) Experimental chronic hypoxic neuropathy: relevance to diabetic neuropathy. *Am J Physiol* 250:E94-99.
  130. Low PA, Nukada H, Schmelzer JD, Tuck RR, Dyck PJ (1985) Endoneurial oxygen tension and radial topography of nerve edema. *Brain Res* 341:147-154.
  131. Tuck RR, Schmelzer JD, Low PA (1984) Endoneurial blood flow and oxygen tension in the sciatic nerves of rats with experimental diabetic neuropathy. *Brain* 107:935-950.
  132. Brismar T. Potential clamp analysis of the effect of anoxia on the nodal function of rat peripheral nerve fibres. *Acta Physiol Scand* 1981;112:495-496.
  133. Satta A, Migliori GB, Spanevello A, Neri M, Bottinelli R, Canepari M, Pellegrino MA, Reggiani C. Fibre types in skeletal muscle of chronic obstructive pulmonary disease patients related to respiratory function and exercise tolerance. *Eur Respir J* 1997;10:2853–2860.
  134. Kutsuzawa T, Shioya S, Kurita D, Haida M, Ohta Y, Yamabayashi H. 31P-NMR study of skeletal muscle metabolism in patients with chronic respiratory impairment. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1019–1024.

135. Maltais F, Jobin J, Sullivan MJ, Bernard S, Whittom F, Killian KJ, Desmeules M, Belanger M, LeBlanc P. Metabolic and hemodynamic responses of lower limb during exercise in patients with COPD. *J Appl Physiol* 1998;84:1573–1580.
136. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:976–980.
137. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda L. Quadriceps fatigue after cycle exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:447–453.
138. Serres I, Gautier V, Varray A, Préfaut C. Impaired skeletal muscle endurance related to physical inactivity and altered lung function in COPD patients. *Chest* 1998;113:900–905.
139. Zattara-Hartmann MC, Badier M, Guillot C, Tomei C, Jammes Y. Maximal force and endurance to fatigue of respiratory and skeletal muscles in chronic hypoxemic patients: the effects of oxygen breathing. *Muscle Nerve* 1995;18:495–502.
140. N. Gosselin, F. Durand, M. Poulain, K. Lambert, F. Ceugniet, C. Préfaut, A. Varray. Effect of acute hyperoxia during exercise on quadriceps electrical activity in active COPD patients. *Acta Physiol Scand* 2004, 181, 333–343.
141. Overgaard K, Nielsen OB. Activity-induced recovery of excitability in K(+)-depressed rat soleus muscle. *Am J Physiol* 2001; 280:R48–R55.
142. Gosselin N, Matecki S, Poulain M, Ramonatxo M, Ceugniet F, Préfaut C, Varray A. Electrophysiologic changes during exercise testing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Muscle Nerve*. 2003 Feb;27(2):170-9.
143. Casale R, Farina D, Merletti R, Rainoldi A. Myoelectric manifestations of fatigue during exposure to hypobaric hypoxia for 12 days. *Muscle Nerve*. 2004 Nov;30(5):618-25.
144. MacDougall J, Green H, Sutton J, Coates G, Cymerman A, Young P, Houston C. Operation Everest II: structural adaptations in skeletal muscle in response to extreme simulated altitude. *Acta Physiol Scand* 1991;142:421–427.
145. Lexell J. Ageing and human muscle: observations from Sweden. *Can J Appl Physiol* 1993 Mar;18(1):2-18.
146. Valli G, Barbiieri S, Serg P, Fayoumi Z, Berardinelli P. Evidence of motor neuron involvement in chronic respiratory insufficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984 Oct;47(10):1117-21.
147. E. Stalberg, L. Karlsson. Simulation of the normal concentric needle electromyogram by

- using a muscle model. *Clinical Neurophysiology* 112 (2001) 464-471.
148. Sanjeev D. Nandedkar, Donald B. Sanders, Md. Simulation Of Myopathic Motor Unit Action Potentials. *Muscle & Nerve* 12:197-202 1989.
  149. Buchthal F. Electrophysiologic studies in differential diagnosis of primary muscle disease. Proceedings of the Didactic Session of the 30th Annual Meeting of the American Association of Electromyography and Electrodiagnosis, Toronto, September, 1983.
  150. Shefner JM. Motor unite number estimation in human neurological diseases and animal models. *Clinical neurophysiology* 2001;112:955-64.
  151. Yuen EC, Olney RK. Longitudinal study of fiber density and motor unite number estimate in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1997;49:573-578.
  152. Galea V. Changes in motor unite estimates with age. *J Clin Neurophysiol* 1996;13(3): 253-60.
  153. Stalberg E. Macro EMG. *Methods Clin Neurophysiol* 1990b;1:1-14.
  154. Hilton-Brown P, Staëlberg E. Motor unite size in muscular dystrophy, a macro EMG and scanning EMG study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:996-1005.
  155. Cambell MI, McComas AJ, Petito F. Physiological changes in age muscles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973;36:174-82.
  156. Brown WF. Functional compensation of human motor unites in health and disease. *J Neurol Sci* 1973;20: 199-209.