

NÖROMÜSKÜLER HASTALIKLAR TANI VE TEDAVİ REHBERİ

Sağlık Bakanlığı tarafından Nöroloji ile ilgili tanı ve tedavi protokolleri oluşturmak üzere getirilen öneri doğrultusunda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji A.B.D. Nöromüsküler Bilim Dalı üyelerinin (Prof. Dr. Piraye Serdaroğlu, Prof. Dr. Yeşim Parman, Prof. Dr. Feza Deymeer) hazırlayıp 2001’de Türk Nöroloji Derneği’ne gönderdiği “Nöromüsküler Hastalıklar” konusundaki rapor, 2006 yılında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.B.D.’dan Prof. Dr. Reha Kuruoğlu, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.B.D.’dan Doç. Dr. İhsan Şengün, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.B.D.’dan Prof. Dr. Hatice Karasoy ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.B.D.’dan Doç. Dr. Sevim Erdem tarafından güncelleştirilmiştir.
Rapor iki ana bölümden oluşmaktadır:

1. Nöromüsküler hastalıklar listesi
2. Nöromüsküler hastalıkların irdelenmesi
 - Nöronopatiler/Nöropatiler
 - i. Genel tanı protokolleri
 - ii. Genel tedavi protokolleri
 - iii. Hastalıklar
 - Sinir-kas kavşağı hastalıkları
 - i. Genel tanı protokolleri
 - ii. Genel tedavi protokolleri
 - iii. Hastalıklar
 - Kas hastalıkları
 - i. Genel tanı protokolleri
 - ii. Genel tedavi protokolleri
 - iii. Hastalıklar

NÖROMÜSKÜLER HASTALIKLAR LİSTESİ

Nöromusküler Hastalıkların sınıflandırılması birden fazla kaynaktan yararlanılarak, bugün varılan bilimsel aşamanın yansıdığı ölçüde yapılmıştır. Yapılmış olan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş olan kısaltmalardır. Yeni bilimsel verilerin bu sınıflamayı oldukça hızlı etkilemesi, yelpaze içine yeni hastalıkları katması kaçınılmazdır. Bu nedenle listenin belli aralıklarla güncellenmesi önerilir. Listedeki hastalıkların yanına eğer biliniyorsa ilgili protein ve genler yazılmıştır.

NÖRONOPATİLER

A- Kalıtsal nöronopatiler

1. Ailesel Amiyotrofik Lateral Skleroz

- ALS 1: SOD1; 21q
- ALS 2: Alsin; 2q33
- ALS 3: 18q21
- ALS 4: Senataxin; 9q34
- ALS 5: 15q15
- ALS 6: 16q12
- ALS 7: 20p13
- ALS 8: VAPB; 20q13
- ALS-FTD: 9q21-22
- ALS X: Xp11-12
- Diğer
 - a. Nörofilament (ağır zincir): 22q12
 - b. Peripherin: 12q12
 - c. Western-Pasific
 - d. Bulbar ALS
 - e. Tip2 ALS

2. Spinal Muskuler Atrofi (SMA)

- Survival Motor Neuron (SMN) proteini ilişkili Spinal Muskuler Atrofi (SMA5q); 5q12.2-q13
 - a. Artrogripozisle giden konjenital SMA
 - b. Werdnig-Hoffmann (Tip I)
 - c. Kugelberg-Welander (Tip II-III)
 - d. Geç başlangıçlı SMA (Tip IV)
- X'e bağlı SMA
 - a. Bulbo-Spinal Muskuler Atrofi (BSMA; Kennedy Sendromu); Xq12
 - b. Artrogripozisle giden infantil SMA; Xp11.3-q11.2
 - c. X'e bağlı Distal SMA; Xq13.1-21
- Proksimal SMA
 - a. Kontraktürlü benign konjenital SMA; 12q23-24
 - b. Jinekomastili Bulbo-SMA
 - c. Bacakları tutan nonprogressif konjenital SMA; 12q23-24
 - d. Herediter Motor Duysal Proksimal Nöropati (HMSN-P; CMT 2G); 3q13.1

- Distal SMA
 - a. Distal Herediter Motor Nöropatiler (dHMN)
 - i. dHMN 1
 - ii. dHMN 2: HSPB8 (HSP22); 12q24
 - iii. dHMN 5A: GARS; 7p14
 - iv. dHMN 5B: BSCL2 (Seipin); 11q13
 - v. dHMN 7 (Kord Vokal); 2q14
 - vi. dHMN+vokal kord tutulumu: Dinactin; 2p13
 - vii. dHMN Jerash tipi (HMNJ): 9p21.1-12
 - viii. dHMN: 11p
 - ix. dHMN: HSPB1 (HSP 27); 7q11
 - b. Herediter Distal Ulnar-Median Muskuler Atrofi
 - c. Diyafragma Paralizili Distal İnfantil SMA (SMARD1): IGHMBP2; 11q13.2-13.4
 - d. Distal SMA 4; 11q13.3
 - e. Bacaklarda belirgin HMN
 - f. Distal SMA (Çocukluk başlangıçlı)
 - Diğer SMA
 - a. Spinal Muskuler Atrofi 2 (SMA2)
 - b. Konjenital kemik kırıklarıyla giden SMA
 - c. Pontoserebellar Hipoplazi ile giden SMA (PCH1)
 - d. Mitokondriyal SMA
 - e. Skapuloperoneal Sendromlar: 12q24
 - 3. Brown-Vialetto-van Laere
 - 4. Fazio-Londe
 - 5. Madras tipi Motor Nöron Hastalığı
 - 6. Worster-Drought Sendromu (Konjenital suprabulbar paralizi)
 - 7. Kortikal Suprabulbar Paralizi (Foix-Chavany-Marie)
 - 8. Heksosaminidaz A eksikliği (Tay Sachs): 15q23-q24
 - 9. Poliglukosan Cisim Hastalığı; 3
 - 10. Katarakt ve iskelet anormallikleri ile giden motor nöronopati: 10q23.3-q24.2
 - 11. Dizinhibisyon-Demans-Parkinsonizm-Amiyotrofi Kompleksi (DDPAC); 17q21-q22
 - 12. Demans ve oftalmopleji ile giden motor nöron hastalığı
- B- İdiopatik (sporadik) nöronopatiler
1. Sporadik (klasik) Amiyotrofik Lateral Skleroz
 2. Progressif Bulber Felç
 3. Progressif Spinal Muskuler Atrofi
 4. Primer Lateral Skleroz
 5. Distal Sporadik Fokal Spinal Muskuler Atrofi (Monomelik Amiyotrofi / Hirayama Sendromu)
 6. Benign alt ekstremite amiyotrofisi
 7. Atipik juvenil başlangıçlı MNH (sporadik Madras formu)
- C- Edinsel nöronopatiler
1. Enfeksiyöz
 - HTLV-1 ilişkili myelopati (HAM)
 - HIV ilişkili MNH sendromu
 - Lyme
 - Akut polyomyelit

- Creutzfeld-Jacob Hastalığı
- 2. Toksik
 - Kurşun
 - Bakır
 - Latirizm
 - Konzo
- 3. İnflamatuvar
 - Sjögren
- 4. Diğer
 - Postpolyo Muskuler Atrofi
 - Radyasyon

NÖROPATİLER

A- Kalıtsal nöropatiler

1. Herediter motor ve duysal nöropatiler (HMSN), Charcot-Marie-Tooth hastalığı (CMT)
 - CMT1A: PMP-22; 17p11
 - CMT1B: P₀; 1q22
 - CMT1C: LITAF; 16p13
 - CMT1D: EGR2; 10q21
 - CMT1E (sağırlıkla birlikte): P₀; 1q22
 - CMT1F: Neurofilament hafif zincir; 8p21
 - CMTX: Connexin32; Xq13
 - CMT2A1: KIF1B; 1p36
 - CMT2A2: MFN2; 1p36
 - CMT2B: RAB7; 3q13-22
 - CMT2C: 12q23-24
 - CMT2D: GARS; 7p14
 - CMT2E: Neurofilament hafif zincir; 8p21
 - CMT2F: HSPB1; 7q11-21
 - CMT2G: 12q12
 - CMT2H (piramidal işaretler): 8q21.3
 - CMT2I (geç başlangıçlı): P₀; 1q22
 - CMT2J (işitme kaybı ve pupilla anormallikleriyle birlikte): P₀; 1q22
 - CMT2K (vokal kord paraliziyle birlikte): GDAP1; 8q21
 - CMT2L: HSPB8; 12q24
 - HMSN3 (Déjerine-Sottas):
 - PMP-22; 17p11
 - P₀; 1q22
 - EGR2; 10q21
 - 8q23
 - CMT4A: GDAP1; 8q21
 - CMT4B: MTMR2; 11q23
 - CMT4B2: SBF2; 11p15
 - CMT4C: KIAA1985; 5q23-33
 - CMT4D (Lom): NDRG1; 8q24
 - CMT4E: EGR2; 10q21

-
- CMT4F: Periaxin; 19q13
 - CMT4H: 12q12
 - HMSN-Russe: 10q23
 - Konjenital hipomyelinizan nöropati: P₀; 1q22
 - HMSN5 (piramidal işaretler)
 - HMSN6 (işitme ve görme bozukluğu)
 - CMTDIA: 10q24
 - CMTDIB: DNM2; 19p12
 - CMTDIC: 1p34
 - CMTDI3 (Sinir iletimlerinde ılımlı yavaşlama): P₀; 1q22
 - CMTRIA (sinir iletimlerinde ılımlı yavaşlama): GDAP1; 8q21.1
 - Streoide yanıtı nöropati: P₀; 1q22
 - Akrodistrofi
 - Andermann sendromu: KCC3 (SLC12A6); 15q13-15
2. Herediter basınca duyarlılık nöropatisi (HNPP): PMP-22; 17p11
 3. Herediter nevraljik amiyotrofi: SEPT9; 17q25
 4. Herediter duyuşal ve otonomik nöropatiler (HSAN)
 - HSAN1: SPTLC1; 9q22
 - HSAN2: HSN2; 12p13
 - HSAN3: IKBKAP; 9q31
 - HSAN4: TRKA/ NGF reseptörü; 1q21
 - HSAN5
 5. Ailesel amiloid nöropati:
 - ATTR; 18q11
 - ApoA1; 18q23
 - Gelsolin; 9q32
 6. Herediter metabolik hastalıklar
 - Porfiri:
 - Porphobilinogen deaminase; 11q24.1-24.2
 - Coproporphyrinogen; 3q12
 - 3 oxidase
 - Protoporphyrinogen oxidase; 1q22
 - Tangier Hastalığı: ABC1; 9q31
 - Metakromatik lökodistrofi: Arylsulfatase A; 22q13.31
 - Fabry Hastalığı: α -Galactosidase; Xq22
 - Krabbe Hastalığı:
 - Galactosylceramide; 14q31
 - β -galactosidase
 - Refsum Hastalığı:
 - PHYH; 10pter-p11.2
 - PEX7; 6q22
 - PEX1; 7q21
 - Niemann-Pick Hastalığı: NPC1; 18q11-12
 - Adrenomyelonöropati: ALDP; Xq28
 - Glikojenöz tip 3: AGL; 1p21
 - Tirozinemi: Fumarylacetoacetase; 15q23-25
-

7. Merkezi sinir sistemi tutulumuyla birlikte giden herediter nöropatiler

- Friedreich Ataksisi:
FRDA (Frataxin); 9q13-q21.1
FRDA2; 9p23-p11
- Nöroakantositoz: Chorein; 9q21
- Dev aksonal nöropati: Gigaxonin; 16q24
- Nöroaksonal distrofi
- Ataxia telenjipektazi: ATM; 11q22-q23
- Konjenital muskuler distrofi: Laminin $\alpha 2$; 6q22
- SCA1: Ataxin-1; 6p23
- SCA2: Ataxin-2; 12q 24.1
- SCA3 (Machado-Joseph): Ataxin-3; 14q32.1
- SCA4: PLEKHG4; 16q22.1
- SCAN1: TDP1; 14q31-q32
- CADASIL: NOTCH3; 19q12
- CEDNIK: SNAP29; 22q11.2
- IOSCA: Twinkle; 10q24
- CCFDN: CTDP1; 18q23
- Poliglukosan cisim hastalığı; Glikojen branching enzim
- Serebrotendinöz ksantomatozis: Cytochrome 450; 2q33-qter
- Chediak-Higachi sendromu: CHS1 (LYST); 1q42.1-42.2
- Farber hastalığı: Acid ceramidase; 8p22-p21.3
- Salla hastalığı: SLC17A5 (Sialin); 6q14-15
- Cockayne sendromu
- Navajo nöropati

8. Mitokondriyal hastalıklar

- NARP: ATPase 6; MtDNA nokta mutasyonları
- MNGIE: Thymidine phosphorylase; 22q13.32
- MERRF; MtDNA nokta mutasyonları
- MELAS: MtDNA nokta mutasyonları
- Kearns-Sayre Sendromu: MtDNA delesyon
- PEO: C10ORF2; 10q23.3-24.3
- PEOA1: POLG1; 15q25
- Leigh Sendromu: MtDNA delesyon
- Madelung Sendromu: MttRNA mutasyonu
- SANDO: POLG1; 15q25
- HADHA: Trifunctional protein alpha subunitesi; 2p23
- Alpers-Huttenlocher Hastalığı: POLG; 15q25
- MIRAS: POLG1; 15q25

9. Diğer

B- Edinsel Nöropatiler

1. Beslenme bozuklukları
 - Vitamin yetmezlikleri
 - Celiac hastalığı
 2. Enfeksiyonlar
 - İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV)
 - Lepra
 - Lyme hastalığı
-

-
- Sitomegalovirüs
3. İnflamatuvar
- Akut inflamatuvar demiyelinizan nöropati (Guillain-Barré sendromu) (GBS)
 - Duyusal GBS
 - Akut duyusal ataksik nöropati (ASAN)
 - Akut aksonal motor nöropati (AMAN)
 - Akut aksonal duyusal-motor nöropati (AMSAN)
 - Miller-Fisher sendromu
 - Subakut inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (SIDP)
 - Kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CİDP)
 - Distal edinsel demiyelinizan simetrik nöropati (DADS)
 - Kronik immün duyusal poliradikülopati (CISP)
 - Multifokal edinsel demiyelinizan duyusal ve motor nöropati (MADSAM)
 - Multifokal motor nöropati (MMN)
 - Vaskülit
 - a. Poliarteritis nodoza (PAN)
 - b. Churg-Strauss sendromu
 - c. Wegener granülomatozu
 - d. Kollajen doku hastalıkları
 - e. Behçet hastalığı
 - f. Hipersensitivite vaskülit
 - g. Dev hücreli arterit
 - h. İzole periferik sinir sistemi vaskülit
 - i. Kriyoglobulinemi
 - j. Kalsinozis, Raynaud fenomeni, eosofageal dismotilite, sklerodaktili, telenjektaziler (CREST)
 - k. Enfeksiyöz
 - l. Paraproteinemi
 - m. Nevraljik amiyotrofi
4. Metabolik hastalıklar
- Diabetes mellitus
 - a. Distal simetrik periferik nöropati
 - b. Otonom nöropati
 - c. Diabetik radikülopleksopati
 - d. İnsülin nöropatisi
 - e. Mononöropati (Kraniyal, dorsal, ekstremit)
 - Böbrek yetmezliği
 - Karaciğer hastalığı
 - Tiroid hastalıkları
5. Paraneoplastik
- Polinöropati, organomegali, endokrinopati, M-proteini, deri değişiklikleri (POEMS)
 - Karsinomatöz nöropati
6. Toksik nöropatiler (İlaçlar, endüstriyel toksinler, alkol, vs)
- İlaçlar
 - Vinka alkaloidleri (Vincristine)
 - Cisplatinum
-

-
- Doxorubicin
 - Almitrine
 - Amiodarone
 - Chloramphenicol
 - Colchicine
 - Dapsone
 - Disulfiram
 - Altın
 - Isoniazid (INH)
 - Ethambutol
 - Hexachlorophene
 - FK506 (Tacrolimus)
 - Lithium
 - Taxol
 - Statinler
 - İnterferon- α
 - Metronidazole
 - Misonidazole
 - Nitrofurantoin
 - Perhexiline
 - Phenytoin
 - Suramin
 - Thalidomide
 - Zimeldine
 - Diğer
 - Endüstriyel toksinler
 - Akrilamid
 - Allil klorid (3-Kloropropen)
 - Heksakarbonlar
 - n-Heksan
 - Metil n-Butil keton
 - Karbon disülfid
 - Dimetil aminopropiyonitril (DMAPN)
 - Etilen oksit
 - Metil bromid
 - Organofosfor esterleri
 - Poliklorinli bifeniller
 - Trikloretilen
 - Vacor (PNU)
 - Ağır metal zehirlenmelerinde görülen nöropatiler
 - Kurşun nöropatisi
 - Arsenik nöropatisi
 - Civa nöropatisi
 - Talyum nöropatisi
 - Altın nöropatisi
 - Platin nöropatisi
 - Biyolojik toksinler
 - a. Difteri
 - b. Tik paralizisi
7. Yoğun bakım (kritik hastalık) nöropatisi
-

8. Mononöropati
 - Tuzak
 - Kompresyon
 - İskemik
9. Diğer

SİNİR-KAS (NÖROMÜSKÜLER) KAVŞAK HASTALIKLARI

A- Kalıtsal kavşak hastalıkları (Konjenital miyastenik sendromlar)

1. Presinaptik defektler
 - Epizodik apne: ChAT; 10q11
 - Sinaptik vezikül azlığı
 - Asetilkolin (ACh) boşalma defektleri
 - Konjenital Lambert-Eaton benzeri sendrom
2. Sinaptik defektler
 - Son plak asetilkolinesteraz defekti: ColQ; 3p25
3. Post-sinaptik defektler
 - ACh reseptör defektinin eşlik ettiği veya etmediği primer kinetik anomaliler (AChR $\alpha>\epsilon,\beta,\delta$ subunit)
 - i. Yavaş kanal sendromları
 - ii. Hızlı kanal sendromları
 - Minör kinetik anomalinin eşlik ettiği veya etmediği primer ACh reseptör defekti
 - Diğer post-sinaptik defektler
 - i. MuSK: 9q31
 - ii. Plectin eksikliği: Plectin; 8q24
 - iii. Rapsyn: 11p11
 - iv. Sodyum kanal anomalisi: SCN4A; 17q35
4. Belirlenememiş diğer defektler

B- Edinsel kavşak hastalıkları

1. Pre-sinaptik
 - Lambert-Eaton miyastenik sendrom (LEMS)
 - i. Kanserle ilişkili LEMS
 - ii. Otoimmün LEMS
 - Botulizm
 - i. Toksin içeren yiyeceklerle zehirlenme
 - ii. İnfekte yarada toksin oluşması
 - iii. Bebekte barsakta bakteri kolonizasyonu
 - iv. Toksin inhalasyon ve iyatrojenik injeksiyonu
2. Post-sinaptik
 - Myasthenia gravis (MG)
 - i. Antikor bulunmasına göre
 1. Anti-AChR antikor pozitif MG
 2. Anti-AChR antikor negatif MG
 - a. Anti-MuSK pozitif MG
 - b. Anti-MuSK negatif MG
 - ii. Dağılımına göre
 1. Oküler MG
 2. Jeneralize MG
 - iii. Başlama yaşına göre

1. Erken başlangıçlı MG
2. Geç başlangıçlı MG
3. Diğer nöromusküler kavşak bozuklukları (yılan zehirlenmeleri vb)

KAS HASTALIKLARI (MİYOPATİLER)

A- Kalıtsal

1- Kas distrofileri

a) Kavşak tipi kas distrofileri

- X'e bağlı resesif kalıtılanlar
 - a- Distrofinopatiler: Distrofin; Xp21
 - i. Duchenne tipi kas distrofisi (DMD)
 - ii. Becker tipi kas distrofisi (BMD)
 - iii. Manifest DMD/BMD taşıyıcıları
 - iv. Kardiyomiyopati
 - v. Kramp-miyalji sendromu
 - vi. İdiyopatik CK yüksekliği
 - b- X'le kalıtılan dilate kardiyomiyopati (Barth sendromu): Taffazin defekti; Xq28
 - c- McLeod sendromu: XK membran transport proteini; Xq28
 - d- X'le kalıtılan, aşırı otofajinin eşlik ettiği vakuoler miyopati: Xq28
 - e- X'le kalıtılan vakuoler miyopati+Mental retardasyon+Kardiyomiyopti
 - Otozomal dominant kalıtılanlar (LGMD-1)
 - a- LGMD-1A: Miyotilin; 5q22-31
 - b- LGMD-1B: Lamin A/C; 1q11-21
 - c- LGMD-1C: Kaveolin-3; 3p25
 - d- LGMD-1D: 7q
 - e- Diğer
 - Otozomal resesif kalıtılanlar (LGMD-2)
 - a- LGMD-2A: Kalpain-3; 15q15
 - b- LGMD-2B: Disferlin; 2p13.1
 - c- LGMD-2C: γ -Sarkoglikan; 13q12
 - d- LGMD-2D: α -Sarkoglikan; 17q21
 - e- LGMD-2E: β -Sarkoglikan; 4q12
 - f- LGMD-2F: δ -Sarkoglikan; 5q33
 - g- LGMD-2G: Teletonin; 17q11-12
 - h- LGMD-2H: TRIM32; 9q31-33
 - i- LGMD-2I: FKRP; 19q13.3
 - j- LGMD-2J: Titin; 2q31
 - k- LGMD-2k: POMT1; 9q344
 - l- Diğer
- ##### b) Özel zaaf dağılımı gösteren kas distrofileri
- Fasio-skapulo-humeral kas distrofisi (FSHD): 4q35
 - Emery-Dreifuss kas distrofisi (EDMD)
 - a- X'e bağlı otozomal resesif kalıtılan: Emerin; Xq28
 - b- Otozomal dominant kalıtılan: Lamin A/C; 1q21.2
 - c- Otozomal resesif kalıtılan: Lamin A/C; 1q21.2
 - Miyotonik distrofi (DM)

- a- DM1: DMPK; 19q13.3
- b- DM2 (PROMM): ZNF9; 3q21
- Okülofaringeal distrofi (OPMD): PABP2; 14q11
- Konjenital mskler distrofi (CMD)
 - a- Fukuyama tipi CMD: Fukutin; 9q31
 - b- Merozin (Lamin α 2) eksikliği ile giden CMD: 6q22
 - c- "Saf" tip CMD: 4p16
 - d- Kas-gz-beyin ("Muscle-Eye-Brain") sendromu (MEB): POMGnT1; 1p32
 - e- Walker-Warburg:
 - i. POMT1; 9q34
 - ii. POMT2; 14q24
 - f- Santavuori (Finnish): POMGnT1; 1p32
 - g- İntegrin eksikliği ile CMD: İntegrin- α 7; 12q13
 - h- CMD ve sekonder merozin eksikliği
 - i. 1q42
 - ii. FKRP; 19q1 (LGMD2I ile allelik)
 - i- CMD ve ağır mental redasyon ile anormal distroglikan glikozilasyonu: LARGE; 22q12
 - j- Ullrich sendromu:
 - i. Kollajen tip VI α 1 altnitesi; 21q22
 - ii. Kollajen tip VI α 2 altnitesi; 21q22 (Bethlem myopati ile allelik)
 - iii. Kollajen tip VI α 3 altnitesi; 2q37
 - k- CMD ile "Rigid spine" sendromu: Selenoprotein N1; 1p36

2- Distal miyopatiler

- a) Welander tipi: 2p13
- b) Miyoshi miyopatisi \pm LGMD-2B: Disferlin; 2p13.3-13.1
- c) Markesbery (Fin) tipi: Titin; 2q31
- d) Nonaka tipi (HIBMR veya HIBM2): GNE; 9p12-p11
- e) Gowers-Laing tipi (MPD1): MHC7; 14q12
- f) Distal distrofi \pm çerçeveli vakuoller: 19p13.3
- g) Herediter IBM (HIBM)
- h) Oklofaringodistal miyopati
- i) LGMD-2G: Telethonin; 17q11-12
- j) Distal miyopati+Vokal kord ve faringeal paralizi: 5q31
- k) Desmin miyopatisi: 2q35
- l) α B-kristalin miyopatisi: α B-crystallin; 11q22.3-23.1
- m) Miyopati + Paget hastalığı

3- Konjenital miyopatiler

- a) "Central core" miyopati: Ryanodine reseptr; 19q13.1
- b) "Multi-Minicores" miyopati:
 - Ryanodine reseptr; 19q13.1
 - SEPN1; 1p35-36
- c) "Cap" hastalığı
- d) "Nemalin" ("Rod") miyopatisi:
 - α -aktin, iskelet; 1q42.1
 - α -tropomyozin; 1q21-q23,
 - β -tropomyozin; 9p13,

- Nebulin; 2q21.-q22,
“Slow” troponin T; 19q13
- e) Sitoplazmik cisim miyopatisi
- Kavşak tipi
 - a- Otozomal resesif ağır form
 - b- Otozomal dominant hafif form
 - Proksimal ve erken solunum kas tutulumu
 - a- Tip 1 (dominant) : 2q24-q31
 - b- Tip 2 (dominant) : 2q21
 - Distal dominant tip
- f) Sferoid cisim miyopatisi: Myotilin; 5q31
- g) “Mallory” benzeri cisim miyopatisi
- h) Granülofilamentöz cisim miyopatisi
- i) Desmin miyopatisi: desmin; 2q35
- j) Miyotübüler miyopati:
- Myotubularin; Xq27.3-28
MYF6; 12q21
- k) Sentronükleer miyopati: Dynamin2; 19p13
- l) Nükleodejeneratif miyopati
- m) Parmak izi cismi miyopatisi
- n) Zebra cismi miyopatisi
- o) “Reducing” cisim miyopatisi
- p) Tubulofilamentöz inklüzyon cisim miyopatisi
- q) Silindirik spiral miyopatisi
- r) Sarkotubuler miyopati: TRIM32; 9q31-33
- s) Tubuler agregat miyopatisi
- t) Balpeteği miyopatisi
- u) Granulovakuoler miyopati
- v) Minimal değişiklik miyopatisi
- w) Konjenital lif tipi oransızlığı
- ACTA1; 1q42.1
Xq13.1-q22.1
- x) Tip-I lif baskınlığı
- y) Üniform tip-I
- z) Mikrolif miyopatisi
- aa) Tip-II kas lifi hipoplazisi
- bb) Tip-I kas lifi hipotrofisi
- cc) Bethlem miyopatisi:
- COL6A1; 21q22.3
COL6A2; 21q22.3
COL6A3; 2q37
- dd) Konjenital miyastenik sendromlar (Bkz: Sinir-kas kavşağı hastalıkları)
- 4- Kas iyon kanalı hastalıkları
- a) Kalsiyum kanalı hastalıkları
- Hipokalemik periyodik paralizi: CACNL1A3; 1q31-32
- b) Sodyum kanalı hastalıkları
- Hiperkalemik periyodik paralizi: SCN4A, α -subunit; 17q13
 - Paramyotonia congenita: SCN4A, α -subunit; 17q13
 - Myotonia fluctuans: SCN4A, α -subunit; 17q13

- Hipokalemik periyodik paralizi: SCN4A, α -subunit; 17q13
 - c) Klor kanalı hastalıkları
 - Myotonia congenita: CLC1; 7q35
 - d) Potasyum kanalı hastalıkları
 - Andersen sendromu: KCNJ2 (Kir2.1); 17q23
 - Hipokalemik periyodik paralizi: KCNE3; 11q13-14
 - e) Malin hipertermi: Ryanodine reseptör; 19q13.1
- 5- Metabolik kas hastalıkları
- a) Glikojen metabolizması hastalıkları
 - Lizozomal glikojen depo hastalıkları
 - a- Asit maltaz eksik (AMD) (Pompe hastalığı) (Tip-II)
 - i. İnfantil tip
 - ii. Juvenil tip
 - iii. Erişkin tip
 - b- Asit maltaz normal
 - c- X'le kalıtılan vakuoler kardiyomiyopati-miyopati (Lizozomla ilgili membran proteini 2 eksikliği) (Lamp2)(Tip-IIb)
 - Non-lizozomal glikojenozlar
 - a- Fosforilaz b-kinaz eksikliği (PBK) (Tip-VIII)
 - b- Fosforilaz eksikliği (Mc Ardle hastalığı) (Tip-V)
 - c- “Debrancher” enzim eksikliği (Cori-Forbes hastalığı) (Tip-III)
 - d- Fosfofruktokinaz eksikliği (Tarui hastalığı) (Tip-VII)
 - e- Fosfogliserat kinaz eksikliği (PGK) (Tip-X)
 - f- Fosfogliserat mutaz eksikliği (PGAM) (Tip-X)
 - g- Laktat dehidrokinaz eksikliği
 - h- “Brancher” enzim eksikliği (Andersen hastalığı) (Poliglukozan cismi hastalığı) (Tip-IV)
 - i- Aldolaz A eksikliği
 - j- Trozofosfat izomeraz (TIM) eksikliği
 - k- Diğer
 - b) Lipid metabolizması hastalıkları
 - Yağ asidi transport bozuklukları
 - a- Karnitin eksikliği
 - i. Sistemik karnitin eksikliği
 - ii. Kas karnitin eksikliği
 - b- Karnitin palmitil transferaz (CPT) eksikliği
 - c- Karnitin acil-karnitin translokaz eksikliği
 - β -Oksidasyon defektleri
 - a- Uzun zincirli acil-Koenzim-A dehidrogenaz eksikliği
 - b- Orta zincirli acil-Koenzim-A dehidrogenaz eksikliği
 - c- Kısa zincirli acil-Koenzim-A dehidrogenaz eksikliği
 - d- 3-Hidroksi acil-Koenzim-A dehidrogenaz eksikliği
 - Transfer flavoprotein defektleri
 - a- Elektron transfer flavoprotein (ETF) defekti
 - b- ETF-Koenzim Q oksidoredüktaz defekti
 - c- Riboflavine duyarlı formlar
 - Solunum zinciri defektleri
 - a- Koenzim Q defektleri

- Diğer
 - a- Multisistem trigliserid depo hastalığı (Chanarin hastalığı)
 - b- Etiyolojisi tanımlanamamış lipid depo hastalıkları
- c) Mitokondriyal hastalıklar
 - Kearns-Sayre sendromu (KSS): MtDNA delesyonu
 - Pearson sendromu (\pm Multisistem tutulumu): Tek, büyük mtDNA delesyonu
 - Progresif eksternal oftalmopleji (PEO)
 - a- PEO
 - i. mtDNA nokta mutasyonları
 - ii. Tek, büyük mtDNA delesyonu
 - iii. Multiple mitokondriyal delesyonlar
 - iv. Otozomal dominant
 - 1. Twinkle: 10q23
 - 2. ANTF1: 4q35
 - 3. POLG: 15q25
 - b- PEO/Myokloni: tRNALys nokta mutasyonu
 - c- PEO/Multisistemik tutulum
 - d- PEO/Miyopati/ani ölüm: tRNALys nokta mutasyonu
 - e- PEO/Diyabet/Ataksi
 - f- PEO/Kardiyomiyopati
 - g- PEO/Duyusal ataksik nöropati/Dizartri (SANDO): POLG; 15q25
 - h- PEO/motor nöron hastalığı: tRNAIle nokta mutasyonu
 - Mitokondriyal ensefalopati-Laktik asidoz-İnme benzeri epizodlar (MELAS)
 - a- MELAS: MtDNA nokta mutasyonları
MELAS/Parkinsonizm
 - b- MELAS/Bilateral striatal nekroz
 - Miyoklonik epilepsi-“Ragged-red”lifler (MERRF): MtDNA nokta mutasyonları
 - Leber’in herediter optik nöropatisi (LHON)
 - a- LHON (Değişik tipte mutasyonlar)
 - b- LHON/Distoni
 - MELAS/MERRF: mtDNA nokta mutasyonları
 - MELAS/LHON
 - Leigh sendromu: MtDNA nokta mutasyonları
 - Nöropati-ataksi-“retinitis pigmentosa” (NARP): ATPase 6, MtDNA nokta mutasyonları
 - Anneden kalıtılan Leigh sendromu (MILS): Kompleks V (ATP sentaz): mtDNA nokta mutasyonları
 - NARP/ MILS: Kompleks V (ATP sentaz): mtDNA nokta mutasyonları
 - Mitokondriyal-Nörogastrointestinal Ensefalomiyopati (MNGIE): tymidine fosforilaz; 22q13-32
 - Miyopati
 - a- Miyopati
 - b- Miyopati/Ağrılı sertlik

- c- Miyopati/Nöropati
- d- Miyopati/Distoni
- e- Mitokondriyal miyopati-kardiyomiyopati (MiMyCa)
- f- Miyopati/Sideroblastik anemi
 - i. Multipl delesyonlar
 - ii. Pseudouridine sentaz 1, nokta mutasyonu
 - iii. 12q24-23
- g- Miyopati/Ensefalopati
- h- Fatal infantil miyopati
- i- Familial reküran miyoglobinüri: MtDNA nokta mutasyonları
- j- Egzersiz intoleransı/Miyoglobinüri: MtDNA nokta mutasyonları
- k- Ensefalomiyopati/Diyabet
- Kardiyomiyopati
 - a- Hipertrofik kardiyomiyopati
 - b- Kardiyomiyopati/Multisistemik tutulum
 - c- Fatal konjenital multisistem hastalık
 - d- Ani ölüm/Multisistem hastalık
 - e- Kardiyomiyopati
- Diyabet
 - a- Diyabet/Sağırılık
 - b- Diyabet/Optik atrofi/Sağırılık (Wolfram sendromu): Wolframin; 4p16.1
 - c- Diyabet/Sağırılık/Makulopati/Katarakt
 - d- Diyabet/Tubulopati/Serebellar ataksi: mtDNA duplication
 - e- Diabetes insipidus/Diabetes mellitus/Optik atrofi/Sağırılık (DIDMOAD) (Wolfram sendromu) Wolframin; 4p16.1
- Ataksi
 - a- Ataksi/Lökodistrofi
 - b- İşitme kaybı/Ataksi/Miyokloni
- Ensefalopati
 - a- Mitokondriyal ensefalomiyopati
 - b- İnfantil ensefalopati
 - c- Ensefalopati/hepatopati
 - d- Progresif ensefalomiyopati
- Diğer
 - a- Motor nöron hastalığına benzer tablo/Gastrointestinal sendrom/Ensefalonöropati
 - b- Kronik diyare/Villöz atrofi/Multisistem tutulumu
 - c- Aminolikozide bağlı ve non-sendromik sağırılık
 - d- Sensorinöral sağırılık
 - e- Edinsel idiyopatik sideroblastik anemi
 - f- Lökodistrofi/Miyoklonik epilepsi
 - g- Fatal multisistem Kompleks-I eksikliği

B- Edinsel

1- İnflamatuvar miyopatiler

a) İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler

- Polimiyozit (PM)
- Dermatomiyozit (DM)
 - a- Çocukluk çağı DM
 - b- Erişkin DM
- PM veya DM+
 - a- Skleroderma
 - i. PM-Scl
 - ii. Skleromiyozit
 - b- Sjögren sendromu
 - c- Sistemik “lupus erythematosus”
 - d- Romatoid artrit
 - e- Mikst bağ dokusu hastalığı
 - f- Malinite
- Antikorlara özgü belirlenmiş tablolar
 - a- Anti-sentetaz sendromu
 - b- Anti-SRP
 - c- Anti dekorin (BJ)
 - d- Henüz özgünlüğü kanıtlanmamış olanlar (Anti-Mi2, anti-MAS, anti-EJ, v.s)
- İnküzyon cismi miyoziti

b) Viral

- Akut viral miyozit
- Retrovirüs (HIV) miyoziti

c) Parazitik

d) Diğer

- Hiper-eozinofili
 - a- Eozinofilik miyozit
 - b- Eozinofili-miyalji sendromu
- Makrofajik miyofasiit
- Fokal miyozit
- Lokalize nodüler miyozit
- Granülomatöz miyozit
- “Miyozitis ossificans”
- İdiyopatik orbital miyozit (“Pseudotumor orbita”)
- Sarkoid miyopati
- Vaskülit
- “Polymyalgia rheumatica”
- Dissemine infeksiyonlar
- Diğer sistemik hastalıkların seyri sırasında görülen miyozitler

2- Metabolik-endokrin miyopatiler

a) Tiroid hastalıkları

- Hipertiroidi
 - a- Akut tirotoksik miyopati
 - b- Tiroid oftalmopatisi
 - c- Tirotoksik periyodik paralizi
- Hipotiroidi

-
- a- Hipotiroi miyopati
 - b) Paratiroid hastalıkları
 - Hiperparatiroidi
 - a- Primer hiperparatiroidizm
 - b- Sekonder hiperparatiroidizm
 - Hipoparatiroidi
 - a- Kronik miyopati
 - b- Tetani
 - Osteomalazi
 - c) Surrenal hastalıkları
 - Cushing hastalığı (Kortikosteroid miyopati)
 - Addison hastalığı miyopatisi
 - Hiperaldosteronizm (Hipokalemik periyodik paralizi)
 - d) Hipofiz hastalıkları
 - Hiperpituitarizm (Akromegalik miyopati)
 - Hipopituitarizm
 - e) Üremik miyopati
 - f) Diyaliz miyopatisi
- 3- Toksik-ilaca bağlı miyopatiler
- a) Fokal miyopati
 - Akut
 - a- IM enjeksiyon (Bazı ajanlarla daha belirgin)
 - i. Lidokain
 - ii. Diazepam
 - b- EMG
 - Kronik
 - a- Çocuklarda antibiyotik enjeksiyonu
 - b- Narkotik alışkanlığı
 - b) Akut ve subakut ağırlı miyopati
 - Miyalji/CK yüksekliği
 - a- Antikolinesterazlar
 - b- Karbimazol
 - c- Diüretikler
 - d- Kalsiyum antagonistleri
 - e- β -Agonistleri
 - f- Danazol
 - g- Enalapril
 - h- Dipiridamol
 - i- Suksametonyum
 - Nekrotizan
 - a- Alkol
 - b- Opiat türevleri
 - c- Lipid düşürücü ilaçlar
 - i. HMG CoA redüktaz inhibitörleri
 - ii. Fibrik asit türevleri (klofibrat, gemfibrozil)
 - d- Kortikosteroidler
 - e- Siklosporin
 - f- "Ipecac" alkaloidleri
 - g- Yılan zehirleri
-

-
- h- E-Vitamini
 - i- Organofosfatlar
 - j- ϵ -Amino kaproik asit
 - k- β -Reseptör blokerleri
 - l- A-Vitamini analogları
 - m- İzoniazid
 - n- Amphoterasin B
 - o- Karbon monoksit
 - p- Kolşisin
 - q- Diüretikler
 - r- Laksatifler
 - s- Yılan zehirleri
 - t- Organofosfatlar
 - u- Baryum
- Vakuoler
 - a- Hipokalemi yapan ilaçlar
 - İnflamatuvar
 - a- D-Penisilamin
 - b- Levodopa
 - c- Kromoglikat
 - d- Propiltiyourasil
 - e- Simetidin
 - f- Prokainamid
 - g- L-Triptofan (eozinofili myalji sendromu)
 - Mitokondriyal
 - a- AZT (zidovudine)
 - b- Germanium
 - Akut Kuvadriplejik miyopati (Miyozin kaybı miyopatisi)
 - a- İV Kortikosteroid kullanımı
- c) Kronik, ağrısız proksimal miyopati
- Tip-II atrofisi
 - a- Alkol
 - b- Kortikosteroid kullanımı
 - Vakuoler
 - a- Klorokin
 - b- Amiodarone
 - c- Perheksilen
 - d- Kolşisin
 - e- Vinkristin
- d) Miyotoni
- 20,25-diazakolesterol
 - Klorokin
 - Klofibrat
 - Kolşisin
 - Statinler
 - Triparanol
- e) Diğer
- Ağır metal zehirlenmelerinde görülen miyopatiler
 - a- Talyum (miyalji ve miyopati)
-

- b- Civa (miyalji ve kas spazmları)
- c- Cadmiyum (miyalji)
- d- Baryum (rabdomiyoliz)

- Endüstriyel toksinler
 - a- Trikloroasetilen
 - b- Toluen

C- Diğer

- 1- Miyoadenilat deaminaz (MAD) eksikliği
- 2- Miyoglobüri/Rabdomiyoliz
 - a) Fiziksel
 - Aşırı egzersiz
 - Hipertermi
 - Kompartman sendromları
 - “Crush” sendromu
 - Koma (bası)
 - Kas iskemisi
 - Reperfüzyon
 - İstemsiz hareketler
 - b) İnflamasyon
 - İnfeksiyonlar (Viral, bakteriyel, v.s.)
 - İnflamatuvar kas hastalığı
 - c) Metabolik miyopatiler
 - İntermedyer metabolizma hastalıkları
 - Paroksizmal miyoglobüri
 - Mitokondriyal miyopatiler
 - MAD eksikliği
 - Malin hipertermi
 - d) Sistemik hastalıklar
 - Hiponatremi
 - Hipokalemi
 - Hipofosfatemi
 - Hiperozmolar koma
 - Asidoz
 - Toksik ve ilaçlara bağlı miyopatiler
- 3- Sarkoplazmik retikulum ATP eksikliği (Brody hastalığı)
- 4- Schwartz-Jampel sendromu: Perlecan; 1p34-36
- 5- Amiloid miyopati
- 6- Kronik yorgunluk sendromu

NÖROMÜSKÜLER HASTALIKLAR

Nöromusküler hastalıklar, nöron hastalıkları (nöronopatiler), periferik sinir hastalıkları (nöropatiler), sinir-kas kavşağı (nöromusküler kavşak) hastalıkları ve kas hastalıkları (miyopatiler) ana başlıkları altında irdelenecektir.

NÖRONOPATİLER / NÖROPATİLER

NÖRONOPATİLERDE GENEL TANI PROTOKOLLERİ

- 1- KALITIMSAL NÖRONOPATİLERDE İNCELEME PROTOKOLU
 - A- İlk basamak incelemeler
 - EMG
 - B- İkinci basamak incelemeler (Gereğinde)
 - Genetik inceleme (Genetik incelemelerin bazıları Türkiye’de yapılabilmektedir):
- 2- EDİNSEL NÖRONOPATİLERDE İNCELEME PROTOKOLU
 - A- İlk basamak incelemeler (Zorunlu)
 - EMG
 - Tam kan sayımı
 - Eritrosit sedimentasyon hızı
 - Biyokimya paneli
 - Tiroid Fonksiyon Testleri
 - Serum kalitatif immunfiksasyon elektroforezi
 - B- İkinci basamak incelemeler (Gereğinde)
 - Akciğer grafisi ve/veya BT
 - BOS incelemesi (protein, şeker, hücre, sitoloji)
 - Anti-gangliosid antikoları
 - ENA tiplemesi (Anti-RO, anti-LA antikoları)
 - Spinal ve kraniyal MR
 - Batın ultrasonu ve/veya BT
 - Heksozaminidaz A (hasta < 40 yaş ise)
 - Vitamin E
 - Paratiroid hormon düzeyi
 - Kas biyopsisi
 - İdrarda kurşun, bakır düzeyi

NÖROPATİLERDE GENEL TANI PROTOKOLLERİ

- 1- KALITIMSAL NÖROPATİLERDE İNCELEME PROTOKOLU
 - A- İlk basamak incelemeler
 - EMG
 - B- İkinci basamak incelemeler (Gereğinde)
 - Biyopsi (Deri, sinir-gereğinde-, karın cildi yağ aspirasyon, kas, rektal)
 - Genetik inceleme (demiyelinizan ve aksonal OD, OR CMT ve HNPP için) (Bu incelemelerden bazıları Türkiye’de yapılabilmektedir)
 - İdrarda delta-aminolevulonik asit, porfobilinojen
 - Lomber ponksiyon
 - Serum veya lökositlerde arilsülfataz, idrar sülfatid ekskresyon düzeyi

- Serum veya lökositlerde α -galaktozidaz aktivitesi
- Serum veya lökosit β -galaktozidaz aktivitesi
- Serum fitanik asit düzeyi
- Serum kolesterol ve lipid düzeyleri, lipoprotein elektroforezi
- Serum veya hücre kültüründe sfingomyelinaz aktivitesi
- Serum uzun zincirli yağ asitleri
- Serum vitamin E düzeyi

2- EDİNSEL NÖROPATİLERDE İNCELEME PROTOKOLU

A- İlk basamak incelemeler (Zorunlu)

- EMG

B- İkinci basamak incelemeler (Gereğinde)

- Hemogram
- Kan biyokimyası
- Eritrosit sedimentasyon hızı
- Glikolize hemoglobin
- İdrar tahlili
- Akciğer grafisi
- Bilgisayarlı tomografi (batın, toraks)
- Serolojik testler (Anti-gangliosid antikorları, anti-HIV, anti-hu, anti-MAG, ANA, RF, ANCA, anti-La, anti-Ro, RF, CMV, EBV, hepatit B ve C paneli)
- Kriyoglobulin
- Protein elektroforezi
- Serum ve idrar kalitatif immunfiksasyon elektroforezi
- Tiroid fonksiyon testleri
- Vitamin B12 düzeyi
- BOS incelemesi (protein, şeker, hücre, sitoloji)
- Biyopsi (Deri, sinir biyopsisi) (aşağıda sayılanları gerçekleştirebilecek teknik ve bilgi donanımına sahip merkezlerde yapılması zorunludur)
 - Parafin kesitler
 - Yarı-ince plastik kesitler
 - Teasing (sinir liflerini tek tek ayırma yöntemi)
 - İmmunhistokimya
 - Elektron mikroskopisi
 - Konfokal mikroskopi (deri biyopsisi için)
- Direkt grafiler
- ACE (anjyotensin converting enzyme)
- Ağır metal analizi
- FTA-ABS (sifiliz)
- Kantitatif duysal testler
- Manyetik rezonans görüntüleme (kraniyal, spinal, vb)

NÖRONO / NÖROPATİLERDE GENEL TEDAVİ PROTOKOLU

Tanı olabildiğince kesinleştirildikten sonra nöropati/nöronopatilerin izlenmesi sırasında, gerek tedavi veya iyileştirilmeleri açısından, gerekse toplumun ve gelecek kuşakların korunması açısından izlenmesi gereken ortak bir yol vardır. Aşağıda bu ortak prensipler verilecek, ayrıntılar ve farklılıklar özgün konu başlıkları içinde irdelenecektir.

A- Zorunlu

- Fizyoterapi
 - i. Fizyoterapide uzmanlaşmış bir ekibin gözlemi altında ve/veya
 - ii. Evde, düzenli ve uzman yardımı olmaksızın

B- Gerekliğinde

- İlaç tedavisi
 - Ortez ve protez kullanımı
 - Gece ve gündüz atelleri
 - Ayakkabı
 - Korse (Özel yapım)
 - Kısa bacak cihazı (Hafif malzemeden özel yapım)
 - Uzun bacak cihazı (Hafif malzemeden özel yapım, pelvis ve bel destekli veya desteksiz)
 - Cerrahi girişimler
 - Ortopedik cerrahi düzeltimler (Kontraktür, skolyoz gibi deformitelerin düzeltilmesi için)
 - Plastik cerrahi düzeltimler
 - Beslenme amacı ile gastrostomi (Perkütan Endoskopik Gastrostomi-PEG)
 - Tekerlekli sandalye (Skolyoz ve/veya başka deformite geliştirmemek için hastanın boyutlarına uygun ve kolların da güçsüz olduğu dikkate alınarak tekerlekleri kolay dönebilir biçimde yapılmış olmalıdır. Uygun olmayan bir tekerlekli sandalye deformite geliştirebilir ve bulguların progresyonunu çok hızlandırır) .
 - Akü'lü tekerlekli sandalye (Özellikle çalışan ve ev dışında zaman geçiren hastalarda sosyal yaşamın sürdürülebilmesi için gereklidir)
 - Özürlüler için düzenlenmiş otomobil (Özellikle çalışan ve ev dışında zaman geçiren hastalarda sosyal yaşamın sürdürülebilmesi için gereklidir)
 - Diyetisyen yardımı
 - Hareketsizliğin artması ile ortaya çıkan kilo artışını önlemek amacı ile
 - Yutma bozukluğu gösteren hastalarda gerekli beslenmenin sağlanabilmesi için (Nazogastrik sonda uygulaması dahil)
 - Evde bakım (Hastanın hastanede kalma süresi ve masraflarını azaltmak üzere kullanılacak ideal bir yöntemdir. Hastaneye ulaştığı günden başlayan taburculuk işlemi ile hasta ve bakım verenler hastalık ve yapılması gerekenler konusunda bilinçlendirilir, daha sonra profesyonel bir olgu yöneticisi denetiminde ev içi düzenlenme ve evde çözülebilecek sorunların çözülmesi yoluna gidilir. Böylece hasta, aynı özrürlük durumunda çok daha az bağımlılıkla yaşamını sürdürür. Profesyonel olgu yöneticisi konu hakkında eğitilmiş olmalı ve gerektiğinde başvurabileceği bir uzman ekiple işbirliği içinde çalışmalıdır)
 - İnfeksiyon ve bası yaralarının tedavisi (ilaç veya operasyonlarla)
 - Portatif (Ev tipi) solunum cihazları (BİPAP) uygulaması (Uygulama ve cihaza adaptasyon mutlaka uzman bir ünitelerde yapılmalı ve hasta zaman zaman kontrol edilmeli)
 - İletişim cihazları (Konuşması durmuş olan hastaların çevre ile iletişimlerini sağlamak amacı ile)
 - Psikoterapi (Uzman psikolog veya psikiyatrist denetiminde)
 - Sosyal destek
-

- Sosyal hizmet uygulamaları (İş bulma, yeteneklerini verimli biçime dönüştürme, değişen bedensel yetilerine uygun olarak sosyal yaşamını düzenleme)
- Benzer deneyimi ve sürekli beden imajı değişimini yaşayan diğer hastalara ulaşmalarını sağlama (Sosyal yaşama katılma, hastalığın getirdiği sorunlarla başetme konusunda deneyim değişimi, vs amacıyla Türkiye Kas Hastalıkları Derneği'ne başvurabilirler)
- Kalıtımsal nöronopati/nöropatilerde genetik danışma
 - Hasta, hastalığı ve hastalığın kalıtımsal özelliği konusunda bilgilendirilmeli
 - Hasta ailesi hastalık ve hastalığın kalıtımsal özelliği konusunda bilgilendirilmeli
 - Gerektiğinde aile içinde taşıyıcı bireyler saptanmalı (Taşıyıcı tanısı)
 - Gerektiğinde hasta veya taşıyıcı bireylerin doğacak bebeklerinde, gebelik sırasında (Prenatal) tanı yapılmalı

Aşağıdaki bölümde nöronopati ve nöropatilere ait birkaç örnekle, tanı ve tedavi protokollerinden o hastalık grubuna özgü olanlar verilecektir.

NÖRONOPATİLER

Nöronopatilere örnek olarak medulla spinalis ön boynuz hücrelerini etkileyen ve sadece motor belirti ve klinik muayene bulgularıyla giden motor nöron hastalığı ile spinal arka kök gangliyonlarını tutan, başlıca duysal bulgular gösteren arka kök gangliyoniti (inflamatuvar, infeksiyöz, metabolik ve paraneoplastik nedenlere bağlı) verilebilir.

AMİYOTROFİK LATERAL SKLEROZ (ALS): Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen ön boynuz hücrelerinin dejenerasyonu ile giden, buna piramidal bulguların eşlik ettiği, progressif, ölümcül hastalıktır.

- **Tanı protokolu**
 - EMG
 - BOS incelemesi (protein, şeker, hücre)
 - Spinal veya kraniyal MR
 - Batın ultrasonu ve/veya BT
 - Heksozaminidaz A (gerekli durumlarda)
 - Paratiroid hormon düzeyi
 - Serum kalitatif immunfiksasyon elektroforezi
 - Akciğer grafisi ve/veya BT
 - Anti-gangliozidler
 - Solunum fonksiyonlarının incelenmesi (bkz. Miyopatiler)
 - Ailevi ALS için genetik inceleme
- **Tedavi protokolu**
 - Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken tedaviler
 - Riluzol'un yaşam süresini bir miktar uzattığı belirtilmektedir
 - Henüz kabul edilmiş bir bilgi olmamakla birlikte bazı merkezler Creatin gibi maddeleri kullanmaktadırlar.

NÖROPATİLER

Nöropati, periferik sinirlerin aynı nedene ve fizyopatolojik süreçlere bağlı olarak hep birlikte, yaygın şekilde hastalanması ile ortaya çıkan bir klinik tablodur. Sözü edilen fizyopatolojik süreçler öncelikle hücre gövdesini etkiliyorsa *nöronopati*, akson kaybına yol açıyorsa *akso-*

nopati, başlıca sinir kılıfını tutuyorsa (demyelinizasyon) *miyelinopati* denir. Polinöropatiler genellikle simetrik bulgularla kendini gösterir. Mononöropati mütiplekste ise patolojik süreç zaman içinde periferik sinirleri “mültifokal” özellikte etkilediği için, klinikte asimetric bulgulara rastlanır. Polinöropatilerde klinik tanı bir hastada polinöropati tablosunun varlığının gösterilmesi ve daha sonra etyolojinin ortaya konması için gerekli araştırmaların yapılmasıyla konur. Yöntem öncelikle elektromiyografiyle (EMG), klinik muayene ile öngörülen nöropati tanısını doğrulamaktadır. Böylece ayırıcı tanı için daraltılmış bir listeye göre diğer laboratuvar incelemelerini istemek mümkün hale gelmektedir. En sık rastlanılan nöropatiler kalıtsal, inflamatuvar demiyelinizan ve diğer hastalıklara bağlı polinöropatilerdir (diabet, nütrisyonel, toksik, kanser)

1- KALITIMSAL ve KALITIMSAL METABOLİK NÖROPATİLER (Bkz: Nöromüsküler hastalıklar listesi)

- **Tanı protokolu**

- EMG
- Genetik inceleme
- Gerektiğinde metabolik biyokimyasal inceleme
 - Herediter amiloyidoz (rektal biyopsi, karın cildi yağ aspirasyon biyopsisi)
 - Porfiri (Aminolevulonik asit, porfobilinojen)
 - Tangier, abetalipoproteinemi (Kolesterol ve lipid düzeyleri, lipoprotein elektroforezi)
 - Malabsorpsiyon, abetalipoproteinemi (Vitamin E düzeyi)
 - Metakromatik lökodistrofi (Serum veya lökositlerde arilsülfataz, idrar sülfatid ekskresyon düzeyi)
 - Krabbe (Serum veya lökosit β -galaktozidaz aktivitesi)
 - Fabry (Serum veya α -galaktozidaz A)
 - Niemann-Pick I (Serum veya hücre kültüründe sfingomyelinaz aktivitesi)
 - Adrenolökodistrofi (Serum uzun zincirli yağ asitleri)
 - Refsum (Serum fitanik asidi)

- **Tedavi protokolu**

- Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken tedavilerin tümü (ilaç hariç)

2- EDİNSEL NÖROPATİLER

A- Metabolik nöropatiler

Diyabetik nöropatiler: Klinik özellikleri açısından distal simetrik ve fokal veya mültifokal olabilirler, ayrıca CIDP de eklenebilir (bkz CIDP).

Üremik Nöropati: Demyelinizan özelliklere akson kaybının da eşlik ettiği bir nöropatidir. Muhtemelen böbrekle atılmayan sistemik toksinlerin birikimine bağlı olarak gelişir.

- **Tanı protokolu**

- EMG
- Her iki metabolik nöropatide metabolik bozukluğa yönelik tetkikler (kan şekeri, glikolize hemoglobin, üre, BUN, idrar vs) yapılmalıdır.

- **Tedavi protokolu**

- Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken tedavilerin tümü (ilaç hariç)
- Mevcut metabolik bozukluğun tedavisi
- Nöropatik ağrılar için trisiklik antidepresanlar, membran stabilizatörleri, opioid ajanlar

B- İmmun kökenli nöropatiler

Akut İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülonöropati veya Guillain-Barré Sendromu (AIDP-GBS): Hastaların çoğunda 1-4 hafta içinde geçirilmiş enfeksiyon (Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu, gastroenterit), cerrahi girişim veya aşılama öyküsü vardır. Otonomik bulgular tabloya eşlik edebilir. Olguların 1/3'ünde mekanik ventilasyon gerekebilir.

- **Tanı protokolu**

- EMG
- BOS (albumino-sitolojik disosiyasyon, hücre 50/mm³'den fazlaysa HIV ve Lyme serolojisi)
- Mycobacterium pneumoniae, Campylobacter jejuni, CMV, EBV, Hepatit A veya B serolojisi (gerekli durumlarda)
- İdrarda deltaaminolevulinik asit ve porfobilinojen (gerekli durumlarda)
- Anti-gangliozid antikolar (gerekli durumlarda)

- **Tedavi protokolu**

- Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken destek tedavilerin tümü
- Vital fonksiyonlara yoğun bakım desteği
- İlaçlar
 - Plazmaferez
 - İntravenöz immunglobulin (IVIg)- Ambulatuvar hastalarda endikasyon yoktur.

Kronik İnflamatuvar Demiyelinizan Poliradikülopati (CIDP): Sekiz haftadan fazla progresyon gösteren inflamatuvar demiyelinizan poliradikülopatiye verilen isimdir. GBS gibi öncesinde enfeksiyon görülebilir. Gammopatiler eşlik edebilir. SLE'de ve diabette bu tür bir polinöropati tablosu görülebilir.

- **Tanı protokolu**

- EMG
- BOS (albumino-sitolojik disosiyasyon, hücre 50/mm³'den fazlaysa HIV ve Lyme serolojisi)
- Serum ve idrar immünelektroforezi (immunfiksasyonla)
- ANA (gerekli durumlarda)
- Kan şekeri, glikolize hemoglobin
- Malignite taraması (gerekli durumlarda)
- Sinir biyopsisi (Klinik ve EMG tipikse zorunlu değildir)
- Anti-gangliozid, anti-MAG serum aktivitesi (gerekli durumlarda)
- Kemiklere yönelik düz grafler, sintigrafi (gerekli durumlarda)

- **Tedavi protokolu**

- Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken destek tedavilerin tümü
- İlaçlar
 - Kortikosteroid ve diğer immünsüpresifler
 - IVIg
 - Plazmaferez

Vaskülitik nöropati: Genellikle mononöritis multipleks tablosu görülür. İmmun kökenli bazı hastalıklara bağlı olarak oluşan vaskülit nöropatiye yol açar. Tanı konmasında sinirle birlikte kas biyopsisinin birlikte yapılmasında yarar vardır.

- **Tanı protokolu**

- EMG
- Sinir ve kas biyopsisi

- Eritrosit sedimentasyon hızı
- ANA, RF
- ENA tiplemesi
- ANCA
- Kriyoglobülinler
- Hepatit B ve C paneli
- **Tedavi protokolu**
 - Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken destek tedavilerin tümü
 - İlaçlar
 - Kortikosteroid
 - Siklofosfamid
 - Enfeksiyöz vaskülitlerde plazmaferez, gerektiğinde antiviral tedaviyle birlikte kortikosteroid ve diğer immünsüpresan ajanlar

C- İnfeksiyona bağlı nöropatiler

Lepra: En sık nöropati yapan nedenlerin başında yer alır. Halen tropikal ve subtropikal bölgelerde rastlanan bir enfeksiyondur. Duysal mononevritis miltipleks tablosuna yol açar. Genellikle derin tendon refleksleri korunur.

- **Tanı protokolu**
 - EMG
 - Deri biyopsisi
 - Sinir biyopsisi
- **Tedavi protokolu**
 - Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken destek tedavilerin tümü
 - İlaçlar
 - İnfeksiyona yönelik tedavi

D- Non-enfeksiyöz, inflamatuvar nöropati

Sarkoidoz: Sistemik granüloamatöz bir hastalıktır, periferik sinirler tutulduğunda mononevritis miltipleks tablosu ortaya çıkar. Merkezi sinir sistemi bulguları da eşlik edebilir.

- **Tanı protokolu**
 - EMG
 - Akciğer grafisi, BT
 - Kranyal BT ve/veya MR
 - Göz muayenesi
 - BOS incelemesi
 - ACE
 - Sinir ve kas biyopsisi
 - Tükürük bezi biyopsisi
- **Tedavi protokolu**
 - Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken destek tedavilerin tümü
 - İlaçlar
 - Kortikosteroidler
 - Gerekirse diğer immunsüpresifler

E- Toksik nöropatiler

Nöropati oluşturan toksik maddeler üç grupta incelenebilir: İlaçlar, endüstriyel toksinler ve çevresel toksinler. İlaçlara bağlı nöropatlere oldukça sık rastlanır. İlaçlara bağlı polinöropatiler genellikle aksonal dejenerasyonla seyreder. Bazı droglar ise distal aksonopati yerine arka kök gangliyonlarını etkileyerek ataksik duysal bir nöropati (cisplatin ve piridoksin megadozu). Endüstride kullanılan bir kimyasal maddenin nörotoksik etkisi genellikle aynı işyerinde çalışan birçok işçinin aynı zamanda hastalanması ile ortaya çıkar.

Endüstriyel ortamda polinöropati yapmış olan başlıca maddeler akrilamid, allil klorid, karbon disülfid, dimetilaminopropionitril ve heksakarbon bileşikleridir (N-heksan ve metil N-butil keton)

- **Tanı protokolu**
 - EMG
 - Sinir biyopsisi (n-heksan nöropatisi için)
- **Tedavi protokolu**
 - Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken destek tedavilerin tümü
 - Toksik ajandan uzaklaştırma

NÖROMÜSKÜLER KAVŞAK HASTALIKLARI

Nöromusküler kavşak hastalıkları, immunolojik kökenli myasthenia gravis (MG) ve Lambert Eaton miyastenik sendrom (LEMS) ile genetik kökenli konjenital miyastenik sendromlardır (KMS). Ayrıca, clostridium botulinum toksininin nöromusküler kavşağı etkileyerek neden olduğu botulizm de bunlardan ayırılmamalıdır. Bu hastalıkların başlıca belirtileri hastalığına göre değişik ağırlıkta olan ve genellikle fluktuasyon gösteren çift görme, ptoz, yutma-konuşma-çiğneme güçlüğü ve ekstremitelerde kaslarında güçsüzlüktür. Tanı, öykü-nörolojik muayene ve EMG ile konur. EMG’de ardışık sinir uyarımı veya tek lif elektromiyografisinde kavşak patolojisi ile uyumlu bulgular vardır. Ardışık sinir uyarımı bu hastalıkların birbirinden ayırılmasında yardımcı olabilir. Herbir kavşak hastalığında kendine özgü ileri incelemeler yapmak gerekir: Spesifik antikor tayini, timus incelemesi, kanser araştırması, genetik inceleme gibi. İmmunolojik hastalıkların tedavisinde, immun-süpresif-immunmodulatorlerin yanısıra antikolinesterazlar ve 3,4 diaminopiridin gibi semptomatik yarar sağlayan ajanlar kullanılır. İmmunolojik olmayanlarda immunsüpresiflerin yeri yoktur. Solunum güçlüğü geliştiğinde hasta yoğun bakım şartlarında tedavi edilmeli, gerekirse solunum desteği sağlanmalıdır. Önce öykü ve nörolojik muayenede edinilen izlenime göre içlerinden uygun olanların seçileceği genel inceleme ve tedavi şeması yapılacak, sonra hastalıklar ayrı ayrı anlatılacaktır.

KAVŞAK HASTALIKLARINDA GENEL TANI PROTOKOLLERİ

1. KALITIMSAL KAVŞAK HASTALIKLARINDA İNCELEME PROTOKOLU

A. İlk basamak incelemeler (Zorunlu)

- EMG (ardışık sinir uyarımı), gerekirse tek lif EMG

B. İkinci basamak incelemeleri (Ayırıcı tanı, eşlik edebilen bozukluklar için gerekli)

- Motor son plakta morfolojik, elektronmikroskopik, immunohistokimyasal, in vitro elektrofizyolojik incelemeler (Ülkemizde yapılmamaktadır)
- Moleküler genetik inceleme (Ülkemizde yapılmamaktadır)

2. EDİNSEL KAVŞAK HASTALIKLARINDA İNCELEME PROTOKOLU

A. İlk basamak incelemeler (Zorunlu)

- EMG (ardışık sinir uyarımı), gerekirse tek lif EMG
- Anti-AChR reseptör antikorları (Ülkemizde yapılmaktadır)

B. İkinci basamak incelemeleri (Ayırıcı tanı, eşlik edebilen bozukluklar için gerekli)

- Toraks mediasten incelemesi (BT ve/veya MR)
- Tiroid hormon incelemesi
- Diğer otoimmün hastalıkların araştırılması
- Kanser taraması

C. Üçüncü basamak incelemeleri (Gerekirse)

- Anti-MuSK antikorları (Ülkemizde yapılmaktadır)

- Anti kalsiyum kanal antikorları (Ticari laboratuvarlar aracılığıyla yurtdışında çalıştırılmaktadır)
- Anti çizgili kas antikorları (Çoğu ülkemizde yapılmamaktadır)

KAVŞAK HASTALIKLARINDA GENEL TEDAVİ PROTOKOLU

A. Semptomatik

- Antikolinesterazlar
- 3,4 Diaminopiridine, guanidin hidroklorid
- Fluoxetine ve efedrin
- Nöromusküler geçişi olumsuz etkileyen ilaç ve durumlardan kaçınma

B. İmmunosüpresif/immunmodülatör

- Timektomi (jeneralize olgularda)
- Steroid, azathioprine, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, cyclosporine, tacrolimus
- İntravenöz immunglobulin ve plazmaferez
- Gerekirse yeni immunsüpresif ilaçlar

Aşağıdaki bölümde nöromusküler kavşak hastalıklarına ait birkaç örnekle, tanı ve tedavi protokollerinden o hastalık grubuna özgü olanlar verilecektir.

KONJENİTAL MİYASTENİK SENDROMLAR (CMS)

CMS, immunolojik olmayan, herediter bir grup hastalıktır. Klinik olarak birbirinden çok farklı fenotipleri olduğu gibi oluş mekanizmaları da farklıdır. Presinaptik, sinaptik veya postsinaptik patolojiler bunları oluşturabilir. CMS, ptoz, çift görme, yutma-konuşma-çiğneme güçlüğü, kol ve bacaklarda güçsüzlük gibi belirtilerle seyrederek. Oküler bulguların ön planda olduğu nispeten sık görülen bir tipi MG'e göre daha hafif seyrederek. Ardışık sinir uyarımı veya tek lif elektromiyografide kavşak patolojisi ile uyumlu bulgular ile tanı desteklenir. Kesin tanı ve tiplerinin ayırımı genetik inceleme ile mümkün olur.

• Tanı protokolu

- EMG (ardışık sinir uyarımı), gerekirse tek lif EMG
- Motor son plakta morfolojik, elektronmikroskopik, immunohistokimyasal, in vitro elektrofizyolojik incelemeler (Ülkemizde yapılmamaktadır)
- Moleküler genetik inceleme (Ülkemizde yapılmamaktadır)

• Tedavi protokolu

- Antikolinesterazlar ve/veya 3,4 diaminopyridine
- Bazı formlarda fluoxetine ve efedrin

MYASTHENİA GRAVİS

MG yorulmakla artan ve antikolinesterazlarla kısmen veya tamamen düzelen kas zaafı ile karakterize bir hastalıktır. Hastalık remisyon ve alevlenmelerle seyrederek. Başlıca belirtileri gün içinde fluktuasyon gösteren çift görme, ptoz, yutma-çiğneme-konuşma güçlüğü, kol ve bacaklarda güçsüzlüktür. En ağır şekilde solunum kasları tutulur ve ancak suni solunum ile hasta yaşatılabilir. Bu kadar ağır bir tablo yaratmasına rağmen uygun tedavi ile hasta tamamen normal bir hayat sürdürebilir. Otoimmün bir hastalık olan MG'in patogenezinde postsinaptik asetilkolin reseptörlerine karşı oluşan antikorlar (anti-AChR antikorları) önemli bir rol oynar. Tayini yapılabilen bu antikorlar yaygın olarak kasları etkilenmiş olan jeneralize MG'lilerin % 85 kadarında pozitifdir; anti-AChR antikorları olmayan hastaların yarısı kadarında da kas spesifik kinaza karşı antikorlar (anti-MuSK antikorları) bulunur. Sadece oküler kaslara sınırlı oküler MG'te ise anti-AChR antikor pozitiflik oranı sadece % 50'dir. Hastaların %15'inde timoma bulunur. Mediasten BT'si ile hemen tüm timomalar saptanır, nadiren MR'a

gerek görülebilir. MG'li hastalarda tiroid hastalıkları, romatoid artrit, pernisiyöz anemi gibi otoimmün kökenli hastalıklar normal populasyona göre daha sıktır. Tanıda kısa etkili antikolinesterazlara cevap önemli bir yer tutar. En sık olarak parenteral edrophonium chloride (ülkemizde yok) ve neostigmine bromide kullanılır. EMG'de ardışık sinir uyarımı ile tipik bir dekrement elde edilir. Tek lif elektromiyografisinde kavşak patolojisi ile uyumlu bulgular vardır. Antikorların gösterilemediği, EMG'nin yardımcı olmadığı, antikolinesterazlara cevabın bulunmadığı MG olgularının varlığı akıldan çıkarılmamalıdır. Tedavi semptomatik yarar sağlayan ve immünsüpresif/immunmodulator olan ajanlarla yapılır. Antikolinesterazlar içinde tedavi amacıyla en sık kullanılan pyridostigmine bromide (Mestinon)'dir. Neostigmine bromide ve ülkemizde bulunmayan ambenonium chloride de kullanılabilir. Doz ihtiyaca göre ayarlanır. Timoması olanlarda timektomi mutlaka uygulanmalıdır. Timoması olmayan hastalarda da timektominin yararlı olduğu düşünüldüğünden timektomi, timoması olsun veya olmasın, genellikle tüm jeneralize MG hastalarında uygulanmakta, hastalığın ilk yıllarında yapıldığında daha iyi sonuçlar verdiği düşünülmektedir. Timektomi uygularken yaş sınırı (ileri yaşlarda yapılıp yapılmaması bakımından) merkezin tercihinine göre değişir. Genellikle pür oküler MG'de timektomi yapılmaz; çok inatçı olgularda yapan ender merkezler vardır. Steroid, azathioprine, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, cyclosporine, tacrolimus gibi immünsüpresif ilaçlar tek başına veya kombinasyon halinde uzun bir süre kullanılır. Hastaların büyük bir kısmında bu tedavi düşük dozda ömür boyu sürdürülür. İntravenöz immunglobulin ve plazmaferez akut alevlenme ve timektomiye hazırlık gibi durumlarda kullanılır; bu tedavilerin diğer tedavi şekillerine iyi cevap vermeyen bazı hastalarda aylık uygulamalarla yıllarca sürdürülmesi gerekebilir.

- **Tanı protokolu**

- EMG ile ardışık sinir uyarımı, gerekirse tek lif EMG
- Anti-AChR antikorları (Ülkemizde yapılmaktadır)
- Timus radyolojik tetkiki (BT ve/veya MR)
- Tiroid hormon incelemesi
- Diğer otoimmün hastalık araştırılması

- **Tedavi protokolu**

- Antikolinesterazlar
- Timektomi
- Steroid, azathioprine, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, cyclosporine, tacrolimus
- İntravenöz immunglobulin ve plazmaferez
- Miyastenik krizde vital fonksiyonların sürdürülebilmesi için yoğun bakım desteği

LAMBERT EATON MİYASTENİK SENDROM

LEMS klinik olarak, kas zaafı, azalmış kemik veter refleksleri ve otonomik fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Hastalık genellikle bacaklarda subakut olarak gelişen zaaf ile başlar. Bacaklardaki zaafa ptöz ve çift görme gibi oküler bulgular, yutma-konuşma-çiğneme güçlüğü gibi bulber belirtiler ve kollarda zaaf eklenebilir, ancak bunlar MG'in aksine çoğu zaman geri plandadır. Hastalığın bellibaşlı otonomik belirtileri ağız kuruluğu ve impotansdır. EMG'de yüksek frekanslı ardışık sinir uyarımı ile fasilasyon elde edilir veya tek lif elektromiyografisinde kavşak patolojisi ile uyumlu bulgular bulunur. LEMS'li hastaların % 90'ında presinaptik yerleşimli voltaja bağlı kalsiyum kanallarına karşı antikorlar gösterilebilir. Hastaların yaklaşık % 60'ında küçük hücreli akciğer kanseri saptanır, başka tip kanserlerle de asosiyasyon olabilir. Özellikle sigara içen hastalarda kanser araştırması bronkoskopi dahil çok ayrıntılı yapılmalıdır. Kanser, LEMS'in ortaya çıkışından yıllar sonra bulunabilir, dolayısıyla bulunmadığı durumda periyodik olarak araştırılmalıdır. Paraneoplastik olmayan LEMS olguları da vardır. Tedavide 3,4 diaminopyridine semptomatik yarar sağlar. Guanidine

hidroklorid de bu amaçla kullanılabilir. Genellikle bunlardan biri antikolinesterazlarla kombine edilerek kullanılır. İmmünsüpresif ve immunmodülatör tedavi, timektomi yapılmaması dışında, MG'de anlatıldığı gibidir. Kansere ilişkili olan LEMS'te kanser tedavisi LEMS bulgularını geriletebilir.

- **Tanı protokolu**

- EMG ile ardışık sinir uyarımı, gerekirse tek lif EMG
- Anti-kalsiyum kanal antikorları (Ticari laboratuvarlar aracılığıyla yurtdışında çalışılmaktadır)
- Toraks mediasten incelemesi (BT ve/veya MR)
- Kansere taraması

- **Tedavi protokolu**

- Antikolinesterazlar, 3,4 diaminopyridine, guanidine hidroklorid
- Steroid, azathioprine, cyclophosphamide, cyclosporine
- İntravenöz immunglobulin ve plazmaferez
- Kansere yönelik tedavi

BOTULİZM

Botulinum toksini içeren yiyeceklerle zehirlenme, c. botulinum ile enfekte yarada toksin oluşması, bebekte barsakta bakteri kolonizasyonu ve toksin üretimi, toksin inhalasyon ve iyatrojenik enjeksiyonu olabilir.

Clostridium botulinum adlı anaerob bakterinin toksinlerinin yiyeceklerle tüketilmesi sonucu oluşan botulizmde belirtiler kontamine yemeğin alımından 12-36 saat sonra ortaya çıkar. Bulantı, kusma, ptöz, sisli görme, yutma-konuşma güçlüğüne yanısıra ağız kuruluğu, konstipasyon gibi otonomik belirtiler vardır. Kısa sürede solunum yetmezliği gelişebilir. Motor sinir terminalinden asetilkolinin serbest bırakılmasının engellendiği bu hastalığın EMG'sinde yüksek frekanslı ardışık sinir uyarımı ile fasilitasyon elde edilir veya tek lif elektromiyografisinde kavşak patolojisi ile uyumlu bulgular vardır. Tedavide solunum desteğinin sağlanması çok önemlidir. Antitoksin bulunursa verilmelidir. Antikolinesteraz, 3,4 diaminopyridine, guanidine hidroklorid gibi ilaçlardan sadece kısmi yarar beklenebilir.

- **Tanı protokolu**

- EMG (ardışık sinir uyarımı), gerekirse tek lif EMG
- Serum veya yarada botulinum toksini tayini
- Dışkıda bakteri kültürü ve toksin tayini

- **Tedavi protokolu**

- Botulinum antitoksini
- Antikolinesterazlara, 3,4 diaminopyridine, guanidine hidroklorid
- Gerekliyse acil yoğun bakım desteği (Vital fonksiyonların sürdürülebilmesi için)

KAS HASTALIKLARI (MİYOPATİLER)

Kas liflerinin yapısal veya fonksiyonel düzeyde etkilendiği, klinik planda kas güçsüzlüğü en sık olmakla birlikte egzersiz intoleransı, ağrı, miyotoni, psödohipertrofi gibi semptom ve bulgularla seyreden hastalıklardır. İskelet kaslarının ön planda tutulduğu miyopatilerde bazen kalp kası ve solunum kasları ile kranyal alandaki kaslar da etkilenir. Bazı miyopatiler ise, santral sinir sistemi, periferik sinirler, deri, sindirim sistemi, akciğerler, iskelet sistemi, endokrin sistem, üriner sistem gibi diğer sistem tutulumları ile birlikte. Ön tanı hastadan alınacak anamnez ve muayene bulguları ile oluşturulur. Miyopatilerin birçoğunun kalıtsal, bazılarının ise edinsel olması nedeni ile tanıyı kesinleştirecek inceleme yolları birbirinden farklılık gösterir. Bu nedenle kalıtsal ve edinsel miyopatilerin inceleme yolları

ayrı ayrı verilecektir. Aşağıda verilen inceleme şeması, bugün varılmış olan teknolojik aşama ışığında yapılabileceklerdir. Yeni buluşlar bu incelemelerdeki çeşitliliği değiştirebilir. Protokol listesindeki ilk basamak incelemeler, kas hastalığı olan her hastada tanı koymak için zorunlu incelemelerdir. İkinci basamak incelemelerden ise o özgün klinik tablonun gerektirdikleri kullanılır.

KAS HASTALIKLARINDA GENEL TANI PROTOKOLLERİ

1-KALITIMSAL MİYOPATİLERDE İNCELEME PROTOKOLU

A- İlk basamak incelemeler (zorunlu)

- Serum kreatinin kinaz (CK)
- Elektromiyografi (EMG)

B- İkinci basamak incelemeler (gerektiğinde)

- Laktik dehidrokinaz (LDH), aldolaz, SGOT ve SGPT değerleri
- Kas biyopsisi
 - Histokimya
 - Enzim histokimya
 - İmmun histokimya
 - Yarı ince plastik kesitler
 - Elektron mikroskopi
- İskemik egzersiz testi
- Kas görüntülenmesi
 - Manyetik rezonans (MR)
 - Bilgisayarlı tomografi (BT)
 - Kas ultrasonografisi
 - Kas MR-Spektroskopisi
- Serum elektrolit (Özellikle potasyum [K⁺]) düzeyleri
- Serum laktat, piruvat ve amonyak düzeyleri
- Serum timidin düzeyi
- İdrarda organik asitler
- İdrarda miyogloblin
- Kafein kontraksiyon testi
- Kas veya kanda biyokimyasal incelemeler (Birçoğu yurtdışındaki tanı ve araştırma laboratuvarlarında yapılmaktadır)
- Serum açıl karnitin düzeyi
- Serum karnitin düzeyi
- Lökosit timidin fosforilaz düzeyi
- Kas karnitin düzeyi
- Kas karnitin palmitil transferaz (CPT) düzeyi
- Kasta uzun zincirli yağ asitleri düzeyi
- Kasta çok uzun zincirli yağ asitleri düzeyi
- Kas ve kanda fosforilaz düzeyi
- Kas ve kanda fosforilaz-b kinaz düzeyi
- Kas ve kanda fosfofruktokinaz düzeyi
- Kas ve kanda asit maltaz düzeyi
- Kas ve kanda brancher enzim düzeyi
- Kas ve kanda debrancher enzim düzeyi
- Kas ve kanda sitokrom oksidaz (COX) düzeyi
- Kas ve kanda kompleks I-V düzeyleri

- Kas ve kanda süksinik dehidrogenaz (SDH) düzeyi
- Diğer
- Protein analizi
 - Western blotting
 - İn-situ hibridizasyon
- Lökositler, kas veya diğer dokularda genetik analiz (Bazıları ülkemizde, birçoğu yurtdışındaki tanı veya araştırma laboratuvarlarında yapılmaktadır)
- Kardiyolojik inceleme (Sürekli izlenmeli)
 - Teleradyografi
 - Elektrokardiyografi (EKG)
 - Ekokardiyografi (EKO)
 - 24 saatlik Holter monitorizasyonu
 - Serum troponin-T düzeyi
- Solunum fonksiyonlarının incelenmesi (Sürekli izlenmeli)
 - PA Akciğer grafisi
 - Solunum fonksiyon testleri
 - Ağız içi basınç ölçümleri
 - Arter kan gazı ölçümü
 - Uykuda oksimetri (Hastanede kalmayı gerektirir)
- Santral sinir sistemi incelemeleri
 - Kranyal MR veya BT
 - Kranyal MR-spektroskopi
 - Elektroensefalografi
- Beyin omurilik sıvısı incelemesi
 - Protein
 - Laktat ve piruvat
- Odiyometri
- Retina incelemesi
 - Oftalmoskopi
 - Retinal anjiyografi
- Deri bulgularının incelenmesi
 - Deri biyopsisi
- Gastrointestinal sistem incelemeleri
- Motiliteyi değerlendirmek amacı ile gastrik ve intestinal pasaj grafipleri, BT, MR
- Üriner sistem incelemeleri
 - Serum üre ve kreatinin değerleri
 - 24 Saatlik idrarda K⁺ ve HCO₃ düzeyi
- Endokrin sistem incelemeleri
 - Serum T₃, T₄, TSH düzeyleri
 - Serum parathormon düzeyi
 - Serum aldosteron düzeyi
 - Serum kortizol düzeyi

2-EDİNSEL MİYOPATİLERDE İNCELEME PROTOKOLU

A- İlk basamak incelemeler (Zorunlu)

- Serum CK düzeyi
- EMG

B- İkinci basamak incelemeler (Gerektiğinde)

- LDH, aldolaz, SGOT, SGPT düzeyleri
- Böbrek fonksiyon testleri
- Kas biyopsisi
 - Histokimya
 - Enzim histokimya
 - İmmün histokimya
 - Yarı ince plastik kesitler
 - Elektron mikroskopisi
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), tam kan sayımı
- Anjotensin konverting enzim düzeyi
- Antinükleer antikor (ANA), ant-ds-DNA
- Özgün antikorlar
 - Anti Jo-1
 - Anti-SRP
 - Anti-Mi2
 - ENA tiplemesi
 - p-ANCA, c-ANCA
 - Anti-PM-Scl
 - SS-A
 - SS-B
 - Diğer
- Kas görüntülemesi
 - Kas MR'ı
 - Kas BT'si
 - Kas ultrasonografisi
- Kardiyolojik incelemeler
 - Teleradyografi
 - EKG
 - EKO
 - 24 saatlik holter monitorizasyon
- Solunum sistemi incelemeleri
 - Akciğer grafisi veya BT'si
 - Solunum fonksiyon testleri
 - Oksimetri
 - Uykuda oksimetri (Hastanede kalmayı gerektirir)
- Kanser taraması
(Kanser bulgularının görülmediği durumlarda bile gerektiğinde *yaş ve cinse uygun* tüm kanser incelemeleri yapılmalı, bulunamazsa incelemeler belli aralıklarla tekrarlanmalıdır.)
- Endokrin sistem incelemeleri
 - Serum T3, T4, TSH düzeyleri
 - Serum parathormon düzeyi
 - Serum aldosteron düzeyi
 - Serum kortizol düzeyi

KAS HASTALIKLARINDA GENEL TEDAVİ PROTOKOLU

Tanı olabildiğince kesinleştirildikten sonra miyopatilerin izlenmesi sırasında, gerek tedavi veya iyileştirilmeleri açısından, gerekse toplumun ve gelecek kuşakların korunması

açısından izlenmesi gereken ortak bir yol vardır. Aşağıda bu ortak prensipler verilecek, ayrıntılar ve farklılıklar özgün konu başlıkları içinde irdelenecektir.

A-Zorunlu

- Fizyoterapi
 - Fizyoterapide uzmanlaşmış bir ekibin gözlemi altında ve/veya
 - Evde, düzenli ve uzman yardımı olmaksızın

B-Gerektiğinde

- İlaç tedavisi (Hastalığın tipine göre)
 - Tüm immünsüpresif ve immün modülatuvar tedaviler (Distrofinopatilerde kortikosteroid kullanımı dahil) (Prednizolon, Deflazacort, Azathioprine, Siklofosfamid, Siklosporin-A, Methotrexate, Mycophenolate mofetil, intravenöz immünglobulin, plazmaferez, aferez, diğer yeni çıkacak tedaviler)
 - Enzim replasman tedavileri (Halen yurt dışından temin edilebilmektedir)
 - Bulunacak hücre, kök hücre ve gen tedavileri
- Ortez ve protez kullanımı
 - Gece ve gündüz atelleri
 - Ayakkabı
 - Korse (Özel yapım)
 - Kısa bacak cihazı (Hafif malzemeden özel yapım)
 - Uzun bacak cihazı (Hafif malzemeden özel yapım, pelvis ve bel destekli veya desteksiz)
- Tekerlekli sandalye (Skolyoz ve/veya başka deformite geliştirmemek için hastanın boyutlarına uygun ve kollarında güçsüzlük olduğu dikkate alınarak tekerlekleri kolay dönebilir biçimde yapılmış olmalı---- Uygun olmayan bir tekerlekli sandalye deformite geliştirebilir ve bulguların progresyonunu çok hızlandırır)
- Akü'lü tekerlekli sandalye (Özellikle çalışan ve ev dışında zaman geçiren hastalarda sosyal yaşamın sürdürülebilmesi için gereklidir)
- Özürlüler için düzenlenmiş otomobil (Özellikle çalışan ve ev dışında zaman geçiren hastalarda sosyal yaşamın sürdürülebilmesi için gereklidir)
- Cerrahi girişimler
 - Ortopedik cerrahi düzeltimler (Kontraktür, skolyoz gibi deformitelerin düzeltilmesi için) (Ameliyat sırasında malin hipertermi veya kardiyolojik komplikasyon gelişme olasılığına karşı hazırlıklı bir ekip tarafından yapılmalı)
 - Plastik cerrahi düzeltimler (Örneğin hastalığa bağlı gelişmiş ve ilerleyen, görmeyi engelleyen ptoz durumunda)
 - Beslenme amacı ile gastrostomi
- Diyetisyen yardımı
 - Hareketsizliğin artması ile ortaya çıkan kilo artışını önlemek amacı ile
 - Yutma bozukluğu gösteren hastalarda gerekli beslenmenin sağlanabilmesi için (Nazogastrik sonda uygulaması dahil)
- Portatif (Ev tipi) solunum cihazları (BİPAP) uygulaması (Uygulama ve cihaza adaptasyon mutlaka uzman bir ünite de yapılmalı ve hasta zaman zaman kontrol edilmeli)

- İletişim cihazları (Konuşması durmuş olan hastaların çevre ile iletişimlerini sağlamak amacı ile)
- İnfeksiyon ve bası yaralarının tedavisi (ilaç veya operasyonlarla)
- Psikoterapi (Uzman psikolog veya psikiyatrist denetiminde)
- Sosyal destek
 - Sosyal hizmet uygulamaları (İş bulma, yeteneklerini verimli biçime dönüştürme, değişen bedensel yetilerine uygun olarak sosyal yaşamını düzenleme)
 - Benzer deneyimi ve sürekli beden imajı değişimini yaşayan diğer hastalara ulaşmalarını sağlama (Sosyal yaşama katılma, hastalığın getirdiği sorunlarla başetme konusunda deneyim değişimi, vs amacıyla Türkiye Kas Hastalıkları Derneği'ne başvurabilirler)
- Evde bakım (Hastanın hastanede kalma süresi ve masraflarını azaltmak üzere kullanılabilen ideal bir yöntemdir. Hastaneye ulaştığı günden başlayan taburculuk işlemi ile hasta ve bakım verenleri hastalık ve yapılması gerekenler konusunda bilinçlendirilir, daha sonra profesyonel bir olgu yöneticisi denetiminde ev içi düzenleme ve evde çözülebilecek sorunların çözülmesi yoluna gidilir. Böylece hasta, aynı özrürlük durumunda çok daha az bağımlılıkla yaşamını sürdürür. Profesyonel olgu yöneticisi konu hakkında eğitilmiş olmalı ve gerektiğinde başvurabileceği bir uzman ekiple işbirliği içinde çalışmalıdır)
- Kalıtsal miyopatilerde genetik danışma
 - Hasta, hastalığı ve hastalığın kalıtsal özelliği konusunda bilgilendirilmeli
 - Hasta ailesi hastalık ve hastalığın kalıtsal özelliği konusunda bilgilendirilmeli
 - Gerektiğinde aile içinde taşıyıcı bireyler saptanmalı (Taşıyıcı tanısı)
 - Gerektiğinde hasta veya taşıyıcı bireylerin doğacak bebeklerinde, gebelik sırasında (Prenetal) tanı yapılmalı

Aşağıdaki bölümde kas hastalıklarına gruplar halinde yaklaşım, gerekli incelemeler ve tedavi protokollerinden o hastalık grubuna özgü olanlar irdelenecektir.

KAS DİSTROFİLERİ

Kas distrofileri kas liflerinin herediter, kas nekrozu-rejenerasyonu dönüşümleri sonucu oluşan kas dokusu kaybı ve bağ dokusu artışı ile seyreden hastalıklardır. Bu patolojik süreç progresif kas gücü kaybına neden olur. Hastalar değişik derecelerde sakatlık durumu gösterirler. Klinik tablo değişik hızlarda progresyon gösterir. Geç dönemde eklem deformitelerinin gelişmesi kaçınılmazdır. Kardiyomiyopati ile giden tipleri vardır. Ayrıca hastalığın ileri dönemlerinde solunum kaslarının etkilenmesi veya gelişebilecek sekonder infeksiyonlar solunum yetmezliğine yol açabilir. Serum CK düzeyi hafif, orta veya çok yüksek değerlerdedir, EMG ise miyopatik değişiklikler gösterir. Genetik geçişli olan bu hastalıklardan geni bilinenlerde kesin tanı koymak, aileye genetik danışmanlık vermek, aile içinde taşıyıcıları belirlemek ve prenatal tanı koymak mümkün olmaktadır. Bu genetik incelemelerin bir bölümü ülkemizde de

yapılabilmekte, bir kısmı yapılmamaktadır. Halen geni hiç bulunmamış olan bazı kas distrofileri mevcuttur. Bu genler buldukça tanı yöntemleri arasına bunların da girmesi zorunludur. Gen ürünü olan proteinin bilindiği durumlarda, genetik analizde olduğu kadar kesin tanı oluşturmasa da, kas biyopsisinde immun-histokimyasal veya immun-elektroforetik (Western blotting) yöntemler uygulanarak tanıya yaklaşılabilmektedir. Bu incelemeler ise ülkemizde yapılabilir durumdadır. Öncelikli ve ağırlıklı tuttukları kas grupları ve gösterdikleri diğer özellikler dikkate alınarak aşağıdaki gibi sınıflanabilirler:

KAVŞAK TİPİ DİSTROFİLER

(Bu distrofilerin ortak özellikleri birlikte değerlendirilecek, bu özellikler dışındaki özgün bulgu ve tedavi prensipleri sınıflama içinde yeri geldiğinde eklenecektir)

Başlangıçta ve ağırlıklı olarak ekstremitelerin kavşak kaslarını (proksimal) tutan distrofilerdir. Hastalar merdiven ve yokuş çıkma, yürüme, oturduğu yerden kalkma zorluğundan yakınır.

Kavşak tipi distrofiler, genetik geçiş paterni ve etkilenen gen dikkate alınarak sınıflandırılmaktadır

a- X'E BAĞLI RESESİF GEÇİŞ GÖSTEREN DİSTROFİLER

(DİSTROFİNOPATİLER): Distrofinoopatiler, Xp21 geninin delesyon, duplikasyon veya nokta mutasyonlarına bağlı olarak bu genin ürünü olan distrofin proteinindeki anormalliklerle ortaya çıkan hastalıklardır. Hastalık başlıca erkeklerde görülür. En erken başlayan ve ağır seyreden tipi Duchenne tipi kas distrofisidir (DMD). Bu hastalarda klinik tablonun progresyonu hızlıdır ve hastalar 13. yaş gününden önce ambulasyonlarını yitirirler. Hastaların %10'unda orta derecede mental gerilik saptanır. Daha geç başlayan (5-50 yaş) ve daha yavaş seyreden tipi Becker tipi kas distrofisidir (BMD). Her iki hastalıkta da (hastalığın ileri evreleri hariç) CK çok yüksektir. Erkeklerde ayrıca kas zaafı olmaksızın miyalji-kramp sendromu, yalnızca CK yüksekliği, hafif bir miyopatinin eşlik ettiği veya etmediği kardiyomiyopati tabloları da görülebilir. Ailenin kadınları taşıyıcı olabilirler. Bu taşıyıcı kadınların bir bölümünde CK yüksekliği veya orta derecede kas zaafı ve/veya kardiyomiyopati ortaya çıkabilir (Açık taşıyıcılar). Kadınlarda genetik tutulum ancak bağlantı analizi ile gösterilebilir. Distrofinoopatilerin tümünde kardiyomiyopati gelişme riski yüksektir. Koryon villus biyopsisi ile bağlantı analizi yapılarak genetik tutulum gösterilebilir.

• Tanı protokolu

- CK ve EMG
- Genetik inceleme (Xp21 genine yönelik)
- Kardiyolojik inceleme
- Kas biyopsisi
 - Histokimya
 - Enzim histokimya
 - İmmunhistokimya (Distrofine yönelik ve 3 ayrı antikor kullanılarak)
 - Western blotting (Kasta, distrofine yönelik ve 3 ayrı antikor kullanılarak)

• Tedavi protokolu

- Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken prensiplerinin tümü
- İlaç
 - Bugün için, kısmen iyileştirici etkisi olan kortikosteroidlerinin ömür boyu kullanımı, Avrupa Nöromüsküler Merkez (ENMC) tarafından önerilmektedir. Ancak, birçok merkez bu ilacı sadece ambulatuar olgularda kullanmaktadır. Kortikosteroidlerin kullanım programı

değişiklik göstermektedir. Genel kabul gören doz başlangıç için 0,75 mg/kg/gün'dür. Bu doz zaman içinde bir idame dozuna indirilerek kullanılmakta ve hasta yan etkiler açısından yakından izlenmektedir.

- Henüz yerleşmemiş olmakla birlikte Kreatin, Gentamisin (Genetik defekt olarak prematüre stop kodon gösterenlerde) gibi maddeler de kullanılabilir.

b- OTOZOMAL DOMİNANT GEÇİŞLİ KAVŞAK TİPİ DİSTROFİLERİ

(LGMD 1): Otozomal genlerle ve dominant olarak geçen, hem kadınlarda hem de erkeklerde görülen kas distrofileridir. Klinik olarak progresif kavşak tipi kas zaafı ile seyrediler. Miyopatik EMG ve yüksek CK değerleri gösterirler. Genetik defektlerine göre bilinen 3 tipi, ayrıca henüz geni bulunmamış tipi (tipleri) vardır.

- **Tanı protokolu**

- CK ve EMG
- Genetik inceleme
- Kardiyolojik inceleme
- Kas biyopsisi
 - Histokimya
 - Enzim histokimya
 - İmmunhistokimya (Bugün henüz yalnızca kaveolin için yapılabilmektedir)

- **Tedavi protokolu**

- Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken prensiplerin tümü (İlaç hariç)

c-OTOZOMAL RESESİF GEÇİŞLİ KAVŞAK TİPİ KAS DİSTROFİLERİ

(LGMD2): Otozomal genlerle ve resesif kalıtımla geçen, hem kadın hem de erkeklerde görülen kavşak tipi kas distrofileridir. Klinik tablonun ağırlığı büyük değişkenlikler gösterir. Bu değişkenlik aynı aile içindeki hasta bireylerin gösterdiği klinik bulgularda da görülür. Bir alt tipi, distal miyopatilerden biri (Miyoshi miyopatisi) ile alleliktir. Genetik defektleri bilinen 11, ayrıca henüz bilinmeyen tip(ler)i mevcuttur.

- **Tanı protokolu**

- CK ve EMG
- Genetik inceleme (Bilinen genlere yönelik)
- Kardiyolojik inceleme
- Kas biyopsisi
 - Histokimya
 - Enzim histokimya
 - İmmun histokimya (Listede görülen proteinlerin bazılarına yönelik olarak yapılabilmektedir)
 - Western blotting (Listedeki proteinlerin tümüne yönelik olarak yapılmaktadır. Bazı proteinlere yönelik olanlar ülkemizde de çalışılabilir)

- **Tedavi protokolu**

- Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken prensiplerin tümü (ilaç hariç)

ÖZGÜN ZAAF DAĞILIMI ve/veya BULGULAR GÖSTEREN DİSTROFİLER

a- FASİO-SKAPULO-HUMERAL DİSTROFİ (FSHD): Yüz kasları, periskapuler-perihumeral kasların zaafı ve atrofi ile seyreden kas distrofileridir. Hastalığın 4q35 bölgesi ile bağlantı gösterdiği bilinmektedir. Hastalar genellikle, varolan göz sıkma zaafı ve yüz

atrofisi ile buna bağlı tapir dudağı görünümünden yakınmazlar. Peri-skapuler ve peri-humeral zaaf çoğunlukla asimetrik, bazen simetrik olarak başlar ve hastalar bu zaaf ve atrofi nedeni ile ortaya çıkan fonksiyon veya görüntü bozukluğu nedeni ile doktora başvururlar. Zaman içinde bazı hastalarda alt ekstremitelerde kaslarında da zaaf gelişebilir, gastroknemius kası psödo-hipertrofisi görülebilir. Klinik tablonun ağırlığı çok değişkendir, birçok zaman aynı aile içinde de büyük farklılıklar gösterir. Ailedeki bazı bireyler açık zaaf ve atrofiden yakınırken bazı bireylerde ancak dikkatli bir muayene ile ortaya konabilen hafif yüz zaafı (göz kapaklarını iyi sıkamama, üst ve/veya alt dudakta hafif asimetri) ve/veya hafif skapula alata veya skapula fiksasyon bozukluğu (“humping”) bulunabilir. Bu nedenle asemptomatik aile bireylerinin de dikkatli bir klinik muayeneden geçirilmeleri ve incelenmeleri önemlidir. Bazı olgularda işitme kaybı ve retinitis pigmentosa da görülebilir.

- **Tanı protokolu**
 - CK ve EMG
 - Kas biyopsisi (Başka tanıları dışlamak amacıyla)
 - Histokimya
 - Enzim histokimya
 - Genetik inceleme (4q35 bölgesine yönelik) (Henüz ülkemizde yapılmamaktadır)
- **Tedavi protokolu**
 - Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken prensiplerin tümü
 - İlaçlar
 - Albuterol ve klenbuterol ile yapılan çalışmalarda, beta-adrenerjik olan bu ajanların, kas gücüne önemsiz ancak kas atrofisine daha belirgin etkilerinin olduğu bildirilmektedir.
 - Kreatinin kullanımı henüz yerleşmiş olmamakla birlikte bazı gruplar tarafından kullanılmaktadır.

b- MİYOTONİK DİSTROFİ (DM)

Otozomal dominant geçiş gösteren ve sık rastlanan distrofilardan biri olan bu hastalık çocuklukta veya erişkin çağda başlar. Yüz-boyun kasları ve ekstremitelerde distal kaslarında zaaf-atrofi ve miyotoni ile karakterizedir. Miyotoni genellikle geri plandadır, hatta klinik olarak varolmayabilir. Nöromusküler dışı sistem tutulumu görülebilir: Göz, kardiyak, gastrointestinal, genitouriner, endokrin gibi. Bunlar arasında en ciddi sonuçlar doğuran kardiyak (ileti defektleri) tutulumudur. CK normal veya yüksek olabilir. EMG’de miyotonik boşalmalar dikkati çeker, genellikle miyojen tutulum bulguları da vardır. Kas biyopsisi distrofi ile uyumludur. Moleküler biyolojik yöntemlerle çoğu olguda 19. kromozomdaki protein kinaz geninde üçlü nukleotid (CTG) tekrarının artmış olduğu gösterilebilir ve bu kesin tanı koydurucudur. Miyotoninin belirgin olduğu hastalarda mexiletine, diphenylhydantoin, carbamazepine, acetazolamide, steroid gibi ilaçlar yararlı olabilir. Başka sistem tutulumu varsa ona yönelik tedavi yapılır.

- **Tanı protokolu**
 - CK ve EMG
 - Kas biyopsisi
 - Histokimya
 - Enzim histokimya
 - Kardiyak, pulmoner, genitouriner, endokrin, oftalmolojik incelemeler
 - Genetik analiz (Ülkemizde yapılmaktadır)
- **Tedavi protokolu**
 - Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken prensiplerin tümü
 - İlaçlar
 - Mexiletine

- Diphenylhydantoine
- Carbamazepine
- Acetazolamide
- Kortikosteroidler

○ Başka sistem tutulumu varsa ona yönelik tedavi

c- EMERY-DREIFUSS KAS DİSTROFİSİ (EDMD)

Emery-Dreifuss müsküler distrofi (EMD), erken çocukluk çağında ortaya çıkan kontraktür, daha geç kendini gösteren hafif kas zaafı ve kardiyak ileti kusurları ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Genellikle X'e bağlı resesif geçiş gösterir, ancak otozomal dominant veya otozomal resesif de olabilir. CK normal veya yüksek bulunur. EMG'de miyojen değişikliklerin yanısıra nörojen potansiyeller bulunabilir. Kas biyopsisi miyopati veya distrofi ile uyumludur. İmmün histokimya ile emerinin eksikliği veya otozomal formlarında lamin A/C eksikliği gösterilebilir. Kardiyak incelemelerde atrial paraliziye kadar varabilen ve genellikle atrial kaynaklı olan ileti kusurları bulunur. Genetik analizde X kromozomu uzun kolundaki EMD geninde mutasyonlar (emerinin eksikliğinden sorumlu), otozomal formlarında ise 1. kromozomdaki LMNA geninde mutasyonlar (lamin A/C eksikliğinden sorumlu) bulunur. Tedavide 'pacemaker' takılmasını gerektirebilen kardiyak tedavi en önemli yeri tutar.

- **Tanı protokolu**

- CK ve EMG
- Kas biyopsisi
 - Histokimya
 - Enzim histokimya
 - İmmün histokimya (Emerinin ve lamin A/C proteinlerine yönelik)
 - Western blotting (Bazen gerekebilir)
- Kardiyolojik inceleme (Ayrıntılı)
- Genetik analiz (Ülkemizde yapılmamaktadır)

- **Tedavi protokolu**

- Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken prensiplerin tümü (İlaç hariç)
- Kardiyak tedavi
 - İlaç
 - Pacemaker

d- KONJENİTAL KAS DİSTROFİSİ (CMD): Konjenital kas distrofileri heterojen bir grup hastalıktır. İlk yaş içinde başlayan bu distrofilerin klinik plandaki ortak özelliği, diğer distrofilere de görülen kas zaafı yanında, genellikle hipotoni ama hemen daima kontraktürlerle seyretmeleridir. Histopatolojik özellik non-spesifik miyopati veya distrofi bulguları ile birlikte çok artmış bağ dokusundan oluşur. CK orta veya yüksek değerlerdedir. EMG miyopatiktir. Bazı tiplerinde santral sinir sistemi ve gözler de tutulabilir. Ağır seyirli bir tipi otozomal resesif kalıtsal ve 9q31-q34 bölgesindeki Fukutin geni mutasyonları ile ortaya çıkar (Fukuyama CMD). Bu tipte genetik tabloya mental retardasyon, epileptik nöbetler, MR lezyonları gibi santral sinir sistemi bulguları, bazen göz tutulumu eşlik eder. Otozomal resesif geçişli bir başka tipi 6q22 bölgesindeki merozin (Laminin 2) geni mutasyonları ile ortaya çıkar. Bu tipte kranyal MR bulguları vardır ancak hastada mental retardasyon görülmez. Hastalığın seyri ve klinik tablonun ağırlığı residüel merozin miktarı ile orantılıdır. Henüz geni bilinmeyen ve "okült" veya "saf" tip olarak bilinen bir başka alt grupta ise mental retardasyon ve kranyal MR bulguları görülmez, seyir selimdir. Yine kasla birlikte göz ve santral sinir sistemini tutan kas-göz-beyin (Muscle-Eye-Brain---MEB) sendromu, CMD+integrin-7 mutasyonları veya + başka bulgular gibi değişik alt grupları mevcuttur.

- **Tanı protokolu**

- CK ve EMG
- Kas biyopsisi

- Histokimya
- Enzim histokimya
- İmmun histokimya (Merozine yönelik olarak yapılmaktadır)
- Genetik inceleme (Bugün için fukutin, merozin ve integrin genlerine yönelik olarak yapılmaktadır) (Henüz ülkemizde yapılmamaktadır)
- **Tedavi protokolu**
 - Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken prensiplerin tümü (İlaç hariç)

DİSTAL MİYOPATİLER

Distal miyopatiler, kol ve bacakların distal kaslarını izole, öncelikle veya ağırlıklı olarak tutan miyopatilerdir. Bu başlık altındaki miyopatiler kalıtsaldır ve genetik olarak çok heterojendir. Bu heterojenite, tutulan kaslara ve histopatolojik bulgulara da yansımaktadır. Örneğin bazı tiplerde hastada krus ön kompartman zaafı belirgin ve ağırlıklı olurken bir başka tip distal miyopatide arka kompartman zaafı belirleyicidir, başka bazı tiplerde ise başlangıç önkol kaslarındadır. Histopatolojik olarak ise bazı tipler distrofi, bazıları non-spesifik miyopati, bazıları ise vakuollü miyopati gösterirler. Miyoshi miyopatisi (MM), LGMD2B'nin allelik hastalığı olup aynı soyağacı içinde hem MM hem de LGMD2B gösteren olgular bildirilmiştir. Patogenezin farklılığı serum CK düzeyine de yansımakta, CK normal, yüksek veya çok yüksek bulunabilmektedir. EMG miyopatik değişiklikler gösterir.

- **Tanı protokolu**
 - CK ve MEG
 - Kas biyopsisi
 - Histokimya
 - Enzim histokimya
 - Elektron mikroskopisi
 - Western blotting (Disferlin'e yönelik olarak yapılmaktadır)
 - Genetik inceleme (Bilinen distal miyopati genlerine yönelik olarak yapılmaktadır) (Henüz ülkemizde yapılmamaktadır)
- **Tedavi protokolu**
 - Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken prensiplerin tümü (İlaç hariç)

KONJENİTAL MİYOPATİLER

Konjenital miyopatiler, birbirinden bağımsız bazı yapısal kas değişiklikleri ile kendilerini gösteren bir grup kas hastalığıdır. Konjenital isimlendirmesi aslında doğuştan beri olan ve yaşamın ilk yılları içinde kendini gösteren anlamına gelmesine rağmen bu grup hastalık bir yandan başka konjenital hastalıkları içermemekte, bir yandan da bu grup içindeki hastalıklardakine benzer veya onlarla aynı patolojik değişiklikleri gösteren ancak gençlik veya erişkinlik döneminde ortaya çıkan tabloları içine almaktadır.

Konjenital miyopatilerin ortak özelliği, kas hücreleri içinde morfolojik patolojik değişiklik göstermeleridir. Bu morfolojik değişikliklerin her biri hastalığa özgüdür ve çoğu zaman hastalığın isimlendirilmesinde kullanılır. Primer olarak kası tutan bu hastalıklar kalıtsaldır, çoğunlukla bebeklikte başlar, yaşamla bağdaşacak hafiflikte olanlar genellikle yavaş ve selim seyirlidir, bazıları ekstremitelerde zaafı dışında kranyal alan kaslarını, yine bazıları kalp ve/veya solunum kaslarını tutabilir, birçoğuna dismorfik özellikler eşlik eder, kas patolojisinde Tip-1 kas liflerinin predominansı veya atrofisi sıklıkla gözlenir. Bu genel ve benzer özelliklerin dışına çıkan konjenital miyopatiler veya formlar mevcuttur. CK genellikle normal veya hafif yüksek, EMG normal veya miyopatiktir. Bazı konjenital miyopatilerin

tanınması rutin histokimyasal ve enzim histokimyasal incelemelerle mümkün olmakla birlikte çoğunlukla ultrasütrüktürel inceleme amacı ile elektron mikroskopisi gerekmektedir. Defektif geni bilinen konjenital miyopatilerde kesin tanı genetik analiz ile kesinleşmektedir. (Ülkemizde hiçbir konjenital miyopati için genetik analiz yapılmamaktadır). Gen tedavi çalışmaları sürmekle birlikte henüz patolojik süreci düzeltici bir tedavi sözkonusu değildir. (Sınıflandırma için bakınız: Nöromusküler hastalıklar listesi)

- **Tanı protokolu**

- CK ve EMG
- Kas biyopsisi
 - Histokimya
 - Enzim histokimya
 - İmmun histokimya (Henüz çok azında)
 - Elektron mikroskopisi
- Genetik inceleme (Defektif olduğu bilinen genlere yönelik) (Henüz ülkemizde yapılmamaktadır)

- **Tedavi protokolu**

- Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken prensiplerin tümü (İlaç hariç)

KAS İYON KANALI HASTALIKLARI

Kas iyon kanalı hastalıkları, kalsiyum kanalı hastalıkları (hipokalemik periyodik paralizi), sodyum kanalı hastalıkları (hiperkalemik periyodik paralizi, paramyotonia congenita, myotonia fluctuans) ve klor kanalı hastalıkları (myotonia congenita) olarak sınıflanabilir. Myotonia congenitanın ressesif formu dışında hepsi otozomal dominant geçiş gösterir. Bu hastalıkların iki ana semptomu vardır: Miyotoni ve episodik zaaf. Bazılarında sadece miyotoni, bazılarında sadece zaaf, bazılarında ise biri ön planda olmak üzere her iki semptom da bulunur. CK normal veya yüksek bulunur. EMG ağır zaaf olan kasta sessizdir; miyotoniyle giden hastalıklarda miyotonik boşalmalar görülür. Kalsiyum ve sodyum kanalı hastalıklarında ataklar serum potasyumunun azalması veya çoğalması ile provoke olabilir. İdiyopatik kanal hastalığı olmayanlarda da ağır elektrolit dengesizliği benzer atak oluşturabileceğinden üriner ya da gastrointestinal hastalık gibi sekonder periyodik paralizi nedenleri ayırılmelidir. Kas patolojisi yapılması tanıda zorlanılan durumlarda ender olarak gerekebilir. Bu hastalıkların her birinde ilgili kanal proteinini kodlayan gende mutasyon bulunur ki bu da kesin tanı koydurucudur; ancak ilgili gende mutasyonun gösterilemediği durumlar da vardır. Tedavide hastalığına göre potasyum dengesinin sağlanması ya da miyotoni için mexiletine, diphenylhydantoine, carbamazepine, acetazolamide kullanılması gibi değişik yollar izlenir.

KALSİYUM KANALI HASTALIKLARI

A- HİPOKALEMİK PERİYODİK PARALİZİ: Otozomal dominant geçişli bu hastalıkta zaaf atakları genellikle puberte sıralarında başlar. En ağır şeklinde hasta hiçbir ekstremitelerini hareket ettiremez hale gelir. Kaslar tümüyle ineksitabldır. Çoğu zaman solunum ve yüz kasları etkilenmez, ancak nadiren solunum kaslarının da tutulup ölüme yolaçtığı çok ağır ataklar olabilir. Diğer taraftan tek bir ekstremitenin tutulduğu hafif ataklar da vardır. Ataklar birkaç saatten bir güne kadar sürebilir. Atak sıklığı çok değişkenlik gösterir. Ataklar ağır karbonhidratlı yiyecekler ve ağır egzersiz sonrası dinlenme ile provoke olabilir. Atak sırasında serum potasyumu düşük bulunur. Potasyum düşüklüğüne bağlı EKG değişiklikleri vardır. Üriner veya gastrointestinal patolojiye bağlı olan sekonder periyodik paralizde ise atak aralarında da potasyum düşüktür. Periyodik paralizi tirotoksikozaya bağlı olarak da gelişebilir. EMG'de kas ineksitabilitesi gösterilebilir. Kas biyopsisinde miyopatik değişiklikler, vakuoller ve nadiren tübüler agregatlar bulunur. Birinci kromozomdaki kalsiyum kanalı geninde mutasyonlar gösterilebilir. Ayrıca sodyum ve potasyum kanalı gen defektlerinde de bu

tabloya yolaçabilir. Tedavide potasyum verilmesi atağı sonlandırır. Ataklar arasında potasyum ya da karbonik anhidraz inhibitörleri kullanılabilir. Tirotoksikoz ile birlikteyse hipertiroidi tedavisinin yapılması gerekir.

- **Tanı protokolu**
 - CK ve EMG
 - Serum elektrolit düzeyleri
 - EKG
 - Renal, gastrointestinal ve hormonal (aldosteron) incelemeler
 - Tiroid hormonları
 - Kas biyopsisi (gerekirse)
 - Histokimya
 - Enzim histokimya
 - Genetik inceleme (Defektif olduğu bilinen genlere yönelik) (Henüz ülkemizde yapılmamaktadır)
- **Tedavi protokolu**
 - İlaçlar
 - Potasyum verilmesi
 - Karbonik anhidraz inhibitörleri (acetazolamide, dichlorphenamide)
 - Tirotoksikoz ile birlikteyse hipertiroidi tedavisi

SODYUM KANALI HASTALIKLARI

Klinik olarak birbirinden farklı olan bu hastalıklarda kesin tanı 17. kromozomda bulunan kas sodyum kanalı alfa subünitesi geninde mutasyon saptanması ile konur.

A- HİPERKALEMİK PERİYODİK PARALİZİ: Otozomal dominant geçişli bu hastalıkta zaaf atakları bebeklikte farkedilebilir. Hipokalemik periyodik paralizde olduğu gibi zaaf atakları kol ve bacakları tutar; yüz ve solunum kasları etkilenmez. Zaaf çoğu dört ekstremitayı de etkiler, ancak tek ekstremitenin etkilendiği ataklar da vardır. Hipokalemik periyodik paralizideki ataktan farkı daha kısa sürmesi, daha hafif ve daha sık olmasıdır. Bazı hastalarda miyotoni görülebilir. Zaaf sırasında potasyum yüksek olabildiği gibi normal de bulunabilir. EMG'de atak sırasında kas ineksitabilitesi gösterilebilir, miyotonik boşalımlar vardır. Kas biyopsisinde miyopatik değişiklikler, tübüler agregatlar, nadiren vakuoller bulunabilir. Ciddi kardiyak aritmilerin eşlik ettiği nadir tipleri vardır.

B- PARAMYOTONİA CONGENİTA: Otozomal dominant geçişlidir. Miyotoni ve zaafın birlikte görüldüğu bu hastalık bebeklikte başlar. Her iki semptom da en çok yüz ve ellerde belirgindir. Hareketle miyotoni arttığı gibi kuvvetli ve tekrarlanan hareket zaaf da oluşturabilir. Zaafın ortaya çıkmasına neden olan diğer önemli etken de soğuktur.

C- MYOTONİA FLUCTUANS: Potasyum alımı ile provoke olan miyotoni atakları ile karakterize otozomal dominant bir hastalıktır. Gençlik çağlarında ortaya çıkar. Zaaf görülmez.

- **Tanı protokolu**
 - CK ve EMG
 - Serum elektrolit düzeyleri
 - EKG
 - Kardiyolojik incelemeler
 - Kas biyopsisi (gerekirse)
 - Histokimya
 - Enzim histokimya
 - Genetik inceleme (Defektif olduğu bilinen genlere yönelik) (Henüz ülkemizde yapılmamaktadır)
- **Tedavi protokolu**
 - Serum potasyum düzeyinin düşürülmesi

- İlaçlar
 - Karbonik anhidraz inhibitörleri (Acetazolamide, dichlorphenamide)
 - Diüretikler
 - Mexiletine, diphenylhydantoine, carbamazepine

KLOR KANALI HASTALIKLARI

Resesif myotonia congenita kas iyon kanalı hastalıkları arasında en sık görülenidir. Resesif ve dominant tipler klinik olarak birbirine çok benzer. Hastalığın başlıca semptomu olan miyotoni çocukluk çağında başlar. Genellikle miyotoni çok belirgindir; bu bakımdan miyotoninin daha geri planda olduğu miyotonik distrofiden farklıdır. Kas dışında herhangi bir doku tutulumu olmaması ile de miyotonik distrofiden ayrılır. Dikkati çeken bir özellik de hastanın kas hipertrofisi nedeniyle atletik yapıda olmasıdır. EMG’de miyojen tutulum olmaksızın miyotonik boşalım bulunur. Kas biyopsisinde hafif miyopatik değişiklikler görülebilir. Yedinci kromozomdaki kas klor kanalı geninde bulunan mutasyonlar kesin tanıyı koydurur. Tedavide mexiletine, diphenylhydantoine, carbamazepine, acetazolamide, nadiren steroid gibi ilaçlar kullanılır.

- Tanı protokolu
 - CK ve EMG
 - Kas dışı tutulum olup olmadığının araştırılması (Göz, kalp gibi)
 - Kas biyopsisi (gerekirse)
 - Histokimya
 - Enzim histokimya
 - Genetik inceleme (Defektif olduğu bilinen genlere yönelik) (Henüz ülkemizde yapılmamaktadır)
- Tedavi protokolu
 - Fizyoterapi
 - İlaçlar
 - Mexiletine
 - Acetazolamide
 - Diphenylhydantoine
 - Carbamazepine
 - Kortikosteroidler

MALİN HİPERTERMİ

Bazı kişilerde bir miyopati varlığında veya hiç miyopatik bulgu olmaksızın anestezi sırasında taşikardi, hiperpne, tüm vücutta kasılma, çok yüksek CK değerleri ile kendini gösteren malin hipertermi görülebilir. Kalıtsal bir durumdur. Çoğunlukla fataldir. Miyopati bulgusu göstermeyen olgularda soygeçmiş öyküsü son derece önemlidir. Malin hipertermi yaptığı en iyi bilinen genetik defekt, 19. Kromozomdaki sarkoplazmik retikulum ryanodin reseptör geni defektleridir. Çok sayıda başka genetik defektler de gösterilmiştir. Sıklıkla malin hipertermi geliştiren miyopatilerden biri, genetik defekti yine 19. Kromozomda olan “Central core” miyopatidir. Ancak her iki gen, aynı kromozomun çok farklı bölgelerindedir. Yakın zamanda bu iki hastalığın genetik birlikteliği de bir ailede gösterilmiştir. Başka miyopatilerin seyri sırasında da malin hipertermi gelişebilir.

- Tanı protokolu
 - Gelişmeden önce (Özellikle aile öyküsü veya “Central core” miyopati varsa)
 - CK ve EMG
 - Kafein kontraksiyon testi (Ülkemizde yapılmamaktadır)
 - Genetik inceleme (Ülkemizde yapılmamaktadır)
 - Gelişikten sonra
 - Kardiyovasküler monitorizasyon
 - Solunum fonksiyonlarının monitorizasyonu

- Renal fonksiyonların monitorizasyonu
- **Tedavi protokolu**
 - Gelişmeden önce
 - Ailenin konuya duyarlı hale getirilmesi
 - Kuşku durumlarda anestezi öncesi ilaçların sağlanması
- Gelişikten sonra
 - Hızla ve yüksek dozda ilaç
 - Dantrolene veya
 - Bromokriptin
 - Vital fonksiyonların düzeltilmesi

METABOLİK MİYOPATİLER

Büyük bir bölümü kas dokusunda enerji açığı yaratan, bazıları ise yıkılamayan maddelerin depolanması ile giden ve bu morfolojik veya biyokimyasal bozukluğun yansımaları olan klinik bulgularla kendini gösteren miyopatilerdir. Belirtiler çok çeşitli düzeylerde ve lokalizasyonlarda kas zaafı olmakla birlikte enerji açığı yaratan hastalıklarda egzersiz intoleransı önemli bir bulgudur. Bu gruptaki hastalıkların bazıları yalnızca kas dokusuna özgü patolojik değişiklik oluştururken birçoğu vücudun başka sistemlerinde de kendini gösterir. Bazı metabolik hastalıklar, aşırı enerji gerektiren durumlarda (Ağır egzersiz, açlık gibi) rabdomiyoliz ve buna bağlı miyoglobüni oluşturur. Yaşamı tehdit eden bu sonuca karşılık hastalar hastalıkları hakkında bilinçlendirilmelidir. Kanda ki bazal veya egzersiz sonrası laktat, piruvat ve amonyak düzeyleri bu hastalıklar konusunda çok kaba bir ayırıcı tanı yaptırabilir. Bu gruptaki hastalıklar enerji üretmekte kullanılan glikojen ve lipid metabolizması ile en yüksek derecede ATP üretiminin yapıldığı mitokondrileri ilgilendirmektedir.

GLİKOJEN DEPO HASTALIKLARI

A- LİZOZOMAL TİPTE GLİKOJEN DEPO HASTALIKLARI: Glikojenin, enerji üretmekte kullanılmayan lizozomal yoldan yıkımının engellenmesi ile ortaya çıkan klinik tablolardır. Lizozomal enzimlerden Asit maltaz eksikliği olan ve olmayan tipleri vardır. Enzimin eksik olduğu durumlarda klinik tablonun ağırlığı başlangıç yaşı ve residüel asit maltaz miktarına bağlıdır. Kas zaafının nedeni, yıkılamayan lizozom glikojenin ve sitoplazmada birikerek kas liflerini harabiyete uğratmasıdır. Böylece kalıcı ve ilerleyici kas zaafı oluşur. Kalbi ve karaciğeri de tutabilir.

- **Tanı protokolu**
 - i. CK ve EMG
 - ii. Kas biyopsisi
 1. Histokimya
 2. Enzim histokimya
 3. Yarı ince plastik kesitler
 - iii. Kas veya kanda biyokimyasal olarak Asit maltaz düzeyi tayini (Yurtdışındaki tanı ve araştırma laboratuvarlarında yapılmaktadır)
 - iv. Lökositler, kas veya diğer dokularda genetik analiz (Asit maltaz genine yönelik) (Yurtdışındaki tanı veya araştırma laboratuvarlarında yapılmaktadır)
 - v. Kardiyolojik inceleme (Sürekli izlenmeli)
 1. Teleradyografi
 2. Elektrokardiyografi (EKG)
 3. Ekokardiyografi (EKO)

4. 24 saatlik Holter monitorizasyonu
- vi. Solunum fonksiyonlarının incelenmesi (Sürekli izlenmeli)
 1. PA Akciğer grafisi
 2. Solunum fonksiyon testleri
 3. Ağız içi basınç ölçümleri
 4. Arter kan gazı ölçümü
 5. Uykuda oksimetri (Hastanede kalmayı gerektirir)
- vii. Karaciğer fonksiyon testleri (İzlenmeli)
- viii. Santral sinir sistemi incelemeleri
 1. Kranyal MR veya BT

- **Tedavi protokolu**

- i. Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken prensiplerin tümü (İlaç hariç)
- ii. Rabdomiyolizden koruma
- iii. Diğer sistem tutulumlarının tedavisi
- iv. Yakın zamanda enzimin piyasaya verilmesi beklenmektedir (Yurtdışında)

B- NON-LİZOZOMAL TİPTE GLİKOJEN DEPO HASTALIKLARI:
 Glikojenin, enerji üreten yapım ve yıkım yollarındaki enzim defektleri nedeni ile ortaya çıkan miyopatilerdir. Bu tipteki miyopatilerde, kas liflerinde yıkılamayan glikojenin birikimi, olmakla birlikte, geri plandadır. Biriken yalnızca glikojen değil, bloka uğratan enzimin fonksiyonuna göre başka polisakkaridler de olabilir. Daha önemli sorun enerji elde edilememesidir. Bu nedenle egzersizle ortaya çıkan ağrı, yorgunluk gibi belirtiler daha belirgindir. Yıllar içinde bazen zaaf gelişebilir. Karaciğer, periferik sinirler de tutulabilir. Bazı durumlarda hipoglisemi atakları, ensefalopati tabloları görülebilir. Rabdomiyoliz gelişebilir. İskemik egzersiz testi sırasında laktatın bazal değere göre hiç yükselmemesi, bulunduğu değerli bir bulgudur. Bu grup hastalıkta biyokimyasal incelemeler, kas biyopsisi ve genetik incelemeler değer taşımaktadır.

- **Tanı protokolu**

- i. CK ve EMG
- ii. Kas biyopsisi
 1. Histokimya
 2. Enzim histokimya
 3. Yarı ince plastik kesitler
 4. Elektron mikroskopi
- iii. İskemik egzersiz testi
- iv. Serum laktat, piruvat ve amonyak düzeyleri
- v. Kas veya kanda aşağıdaki biyokimyasal incelemelerden gerekli olanlar (Birçoğu yurtdışındaki tanı ve araştırma laboratuvarlarında yapılmaktadır)
 1. Kas ve kanda fosforilaz düzeyi
 2. Kas ve kanda fosforilaz-b kinaz düzeyi
 3. Kas ve kanda fosfofruktokinaz düzeyi
 4. Kas ve kanda asit maltaz düzeyi
 5. Kas ve kanda brancher enzim düzeyi
 6. Kas ve kanda debrancher enzim düzeyi

- vi. Lökositler, kas veya diğer dokularda genetik analiz (Geni bilinenlere yönelik) (Yurtdışındaki tanı veya araştırma laboratuvarlarında yapılmaktadır)
- vii. Kardiyolojik inceleme (Sürekli izlenmeli)
 1. Teleradyografi
 2. Elektrokardiyografi (EKG)
 3. Ekokardiyografi (EKO)
 4. 24 saatlik Holter monitorizasyonu
- viii. Solunum fonksiyonlarının incelenmesi (Sürekli izlenmeli)
 1. PA Akciğer grafisi
 2. Solunum fonksiyon testleri
 3. Ağız içi basınç ölçümleri
 4. Arter kan gazı ölçümü
 5. Uykuda oksimetri (Hastanede kalmayı gerektirir)
- ix. Santral sinir sistemi incelemeleri
 1. Kranyal MR veya BT
 2. Odiyometri
 3. BT, MR

- **Tedavi protokolu**

- i. Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken prensiplerin tümü (İlaç hariç)
- ii. Rabdomiyolizden koruma
- iii. Diğer sistem tutulumlarının tedavisi

LİPİD DEPO HASTALIKLARI

Lipid metabolizması bazı hareketlerimiz ve hareketlerimizin bazı aşamalarında gerekli olan bir enerji yoludur. Bu yolun, kas lifleri içindeki nötral lipidlerin yıkımı sırasında bloke olması hem enerji açığı ortaya çıkarır, hem de yıkılmayan lipidlerin hücreler içinde birikmesine (bütün tiplerde olmaz) neden olur. Belirtiler de bu iki faktöre bağlı olarak ortaya çıkar. Egzersiz ve özellikle açlık durumlarında rabdomiyoliz gelişebilir. Kas tutulumu dışında bazı tiplerde karaciğer tutulumu, bazı durumlarda ise ensefalopati (Reye sendromuna benzer tablo), sıklıkla kalp tutulumu görülebilir.

- **Tanı protokolu**

- CK ve EMG
- Kas biyopsisi
 - Histokimya
 - Enzim histokimya
 - Yarı ince plastik kesitler
 - Elektron mikroskopi
- İdrarda organik asitler
- Kas veya kanda biyokimyasal incelemeler (Birçoğu yurtdışındaki tanı ve araştırma laboratuvarlarında yapılmaktadır)
 - Serum açil karnitin düzeyi (Ülkemizde yapılmaktadır)
 - Serum karnitin düzeyi (Ülkemizde yapılmaktadır)
 - Kas karnitin düzeyi
 - Kas karnitin palmitil transferaz (CPT) düzeyi
 - Kasta uzun zincirli yağ asitleri düzeyi
 - Kasta çok uzun zincirli yağ asitleri düzeyi
- Lökositler, kas veya diğer dokularda genetik analiz (Bazıları ülkemizde, birçoğu yurtdışındaki tanı veya araştırma laboratuvarlarında yapılmaktadır)
- Kardiyolojik inceleme (Sürekli izlenmeli)

- Teleradyografi
- Elektrokardiyografi (EKG)
- Ekokardiyografi (EKO)
- 24 saatlik Holter monitorizasyonu
- Santral sinir sistemi incelemeleri
 - Kranyal MR veya BT
 - Elektroensefalografi
- Karaciğer fonksiyon testleri (Sürekli izlenmeli)
- **Tedavi protokolu**
 - Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken prensiplerin tümü
 - Rabdomiyolizden koruma
 - L-Carnitine (Bazen CoQ-10 ile birlikte)
 - Diğer sistem tutulumlarının tedavisi

MİTOKONDRIYAL HASTALIKLAR

Mitokondriyal hastalıklar genellikle yalnızca kas dokusunu ilgilendirmeyen multisistemik ve mitokondri disfonksiyonu ile giden hastalıklardır. Bu nedenle “Mitokondriyal sitopatiler” olarak da adlandırılmaktadırlar. Kalıtsal veya edinsel olabilirler. Kalıtımsal olanlarda genetik geçiş Mendel kanunlarına göre veya mitokondriyal DNA defektleri olarak maternal yolla olur. Bazı olgular sporadiktir. Defektif mitokondrilerin oranı, her dokunun eşik değerine bağlı olarak, patolojik bulgu oluşmasına neden olur veya bulgunun derecesini belirler. İyi belirlenmiş mitokondriyal sendromlar (MELAS, MERRF, vs) dışında, her biri bulunan mutasyona veya oluşmuş klinik bulguya göre adlandırılmış çok sayıda mitokondriyal hastalık olduğu bilinmektedir (Bkz: Nöromusküler hastalıklar listesi). Tanımlandıkça bu sayının çok artması kaçınılmazdır.

- **Tanı protokolu**
 - CK ve EMG
 - Rutin kan biyokimyası ve hemogram
 - Kas biyopsisi
 - Histokimya
 - Enzim histokimya
 - İmmün histokimya (COX ve alt grupları)
 - Elektron mikroskopi (Gereğinde)
 - İn situ hibridizasyon
 - Kas görüntülemesi
 - Kas MR-Spektroskopisi
 - Serum laktat, piruvat ve amonyak düzeyleri
 - Serum timidin düzeyi (MNGIE’de)
 - İdrarda organik asitler
 - Kas veya kanda biyokimyasal incelemeler (Birçoğu yurtdışındaki tanı ve araştırma laboratuvarlarında yapılmaktadır).
 - Lökosit timidin fosforilaz düzeyi
 - Kas karnitin düzeyi
 - Kas karnitin palmitil transferaz (CPT) düzeyi
 - Kasta uzun zincirli yağ asitleri düzeyi
 - Kasta çok uzun zincirli yağ asitleri düzeyi
 - Kas ve kanda sitokrom oksidaz (COX) düzeyi
 - Kas ve kanda kompleks I-V düzeyleri
 - Kas ve kanda süksinik dehidrogenaz (SDH) düzeyi
 - Diğer

- Lökositler, kas veya diğer dokularda genetik analiz (Yurtdışındaki tanı veya araştırma laboratuvarlarında yapılmaktadır)
- Kardiyolojik inceleme (Sürekli izlenmeli)
 - Teleradyografi
 - Elektrokardiyografi (EKG)
 - Ekokardiyografi (EKO)
 - 24 saatlik Holter monitorizasyonu
- Santral sinir sistemi incelemeleri
 - Kranyal MR veya BT
 - Elektroensefalografi
 - Beyin omurilik sıvısı incelemesi
 - Protein
 - Laktat ve piruvat
- Odiyometri
- Retina incelemesi
 - Oftalmoskopi
 - Retinal anjiyografi
- Deri bulgularının incelenmesi
 - Oftalmoskopi
 - Retinal anjiyografi
- Gastrointestinal sistem incelemeleri
 - Motiliteyi değerlendirmek amacı ile gastrik ve intestinal pasaj grafilere, BT, MR
- **Tedavi protokolu**
 - Zorunlu (Egzersizler aerobik) ve gerektiğinde uygulanması gereken prensiplerden gerekli olanlar
 - Rabdomiyolizden koruma
 - İlaçlar
 - Dichloracetate (DCA)
 - Riboflavin (Komp 1 eksikliği)
 - Folik asit
 - L-Carnitine
 - CoQ-10
 - L-Carnitine + CoQ-10
 - E Vitamini
 - C Vitamini
 - K3 Vitamini
 - Diğer sistem tutulumlarının tedavisi
 - Nöbet kontrolü (Valproat'a dikkat)
 - Katarakt cerrahisi, ptoz cerrahisi
 - Transfüzyon (Sideroblastik anemi)
 - Endokrin sistem tutulmuşsa ilgili tedaviler (Örn, Büyüme hormonu)
 - Pacemaker, gerekirse kardiyak transplantasyon
 - Nazogastrik besleme, Periton dializi (MNGIE)
 - İşitme cihazı, koklea transplantasyonu
 - Renal tutulumda hidrasyon, elektrolit balansının düzenlenmesi, diyaliz

İNFLAMATUVAR MİYOPATİLER

Kas lifleri ve/veya çevresindeki dokularda (endomizyum, perimizyum, fasya) inflamasyon ile seyreden miyopatilerdir. Kas lifleri miyozitte olduğu gibi inflamasyonun

doğrudan hedefi olabilir veya dermatomyozit, mikst konnektif doku hastalığı, fasiitiste olduğu gibi çevre dokuya olan saldırının sonucu olarak etkilenebilir. Polimiyozit ve dermatomyozitte hücre içindeki t-RNA sentetaz veya başka yapılara karşı antikolar bulunabilir. Bu antikoların varlığı belli klinik tabloların ortaya çıkmasına neden olabilir. Bunlardan en bilineni anti-sentetaz sendromudur.

Nöroloji pratiğinde en sık görülen grup olan idiyopatik inflamatuvar miyopatiler (İİM) başlıca polimiyozit (PM), dermatomyozit (DM) ve inklüzyon cismi miyozitinden (İCM) oluşmaktadır. İlk ikisinde subakut seyirli proksimal bir kas zaafı görülürken İCM'de zaaf proksimal ve/veya distaldır ve kronik seyirlidir, genellikle ileri yaş grubunda görülür. Inklüzyon cismi miyozitinde hafif veya orta derecede yüksek olan CK değeri PM ve DM'de genellikle çok yüksektir. CK'nın normal kaldığı bir durum, henüz kasın tutulmadığı DM'dir (Amiyopatik dermatomyozit). Bu son durum dışında EMG miyopatikdir. Dermatomyozitin bir formu çocukluk çağında görülür. Erişkin yaşta DM, daha seyrek olarak ise PM maliniteye eşlik ediyor olabilir. Polimiyozit ve dermatomyozitte bazen interstiyel akciğer hastalığı, kardiyomyopati de görülür. Tedavide immunsupresif ilaçlar kullanılır. Polimiyozit ve dermatomyozitte kortikosteroidlere oldukça iyi yanıt alınır. Yanıtın geç başladığı (2-3 ay) hastalar vardır ve yanıtın ortaya çıkması için bu süre, tedavi dozunda beklenmelidir. Daha sonra yavaş olarak inilen bir idame dozu uzun süre (bazen yıllarca) sürdürülür. Kortikosteroidlerin yanında yanıt alma süresini kısaltmak veya yanıtı olabildiğince uzun süre idame ettirebilmek için tedaviye methotrexate, azathioprine, cyclosporine-A, cyclophosphamide eklenebilir veya bu tedaviler tekil olarak kullanılabilir IVIg tedavisi de tek başına veya diğer ajanlarla kombinasyon halinden oldukça yararlıdır ve bazen aylarca kullanılması gerekmektedir. Uluslararası yayınlarda TNF- α ve fibronektin üzerinden etki yapan ilaçların yararları yazılmaktadır. Bu tedavilerin de çok yakın zamanda bu hastalıklardaki tedavi olanakları içine gireceği açıktır. Bu grup inflamatuvar miyopatilerden İCM'nin bazı yayınlarda IVIg'e yanıt verdiği bildirilmekle birlikte, immünsüpresif tedaviye yanıtı olmadığı düşünülmektedir. Tüm tedavi süreci boyunca hasta yan etkiler açısından monitorize edilmeli, gerekli incelemeler, zamanında yapılmalıdır.

İnflamatuvar miyopatilerin inceleme şeması genel olarak aynı olmakla birlikte bazılarında ek incelemelerin yapılması gerekebilir, bu incelemeler belirtilecektir.

- **Tanı protokolu**

- CK ve EMG
- Kas (gerekirse deri) biyopsisi
 - Histokimya
 - Enzim histokimya
 - İmmun histokimya (MHC-1, MAC, Lökosit, Lenfosit alt gruplarına yönelik)
- Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), tam kan sayımı
- Antinükleer antikor (ANA), ant-ds-DNA (gerektiği durumlarda)
- Özgün antikolar (gerektiği durumlarda)
 - Anti Jo-1
 - Anti-SRP
 - Anti-Mi2
 - ENA tiplemesi
 - Anti-PM-Scl
 - SS-A
 - SS-B
 - Diğer
- Kas görüntülemesi

- Kas MR'ı veya kas BT'si (Genel olarak tanı konamayan olgularda özellikle de fokal miyozitlerde uygun biyopsi lokalizasyonu yapabilmesi amacıyla)
- Kardiyolojik incelemeler
 - Telekardiyogram
 - EKG
 - EKO
 - 24 saatlik holter monitorizasyon
- Solunum sistemi incelemeleri
 - Akciğer grafisi veya BT'si
 - Solunum fonksiyon tetleri
 - Oksimetri
- Kanser taraması (Erişkin yaş dermatomiyoziti ve polimiyozitinde) (Kanser bulgularının görülmediği durumlarda bile gerektiğinde *yaş ve cinse uygun* tüm kanser incelemeleri yapılmalı, bulunamazsa incelemeler belli aralıklarla tekrarlanmalıdır.)
- **Tedavi protokolu**
 - Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken prensiplerin tümü
 - İlaçlar
 - Kortikosteroidler
 - Oral
 - İV-Mega doz
 - Methotrexate
 - Oral
 - İV
 - Azathioprine
 - Cyclophosphamide
 - Oral
 - İV-Mega doz
 - Cyclosporine-A
 - İntravenöz Ig (IVIg)
 - Denenmeleri yeni tamamlanmış, yurtdışında kullanılan ilaçlar
 - Daclizumad
 - Bazixilamab
 - Sirolimus
 - Mycophenolate mofetil
 - Methacilline
 - Thalidomide
 - Etanercept
 - Infiximed
 - CD P571
 - Decorin
 - Interferon- γ
 - Tamoxifen
 - Anti-TGF β antikorları
 - İdiyopatik olanlar dışındaki inflamatuvar miyopatilerin özgün ilaç tedavileri

EDİNSEL METABOLİK-ENDOKRİN MİYOPATİLER

Çok çeşitli metabolik ve endokrin hastalık kası da tutabilir. Bunlar arasında en sık görülenler tiroid hastalıkları ile birlikte (Hipotiroidi, tireotoksik miyopati, tiroid oftalmopatisi, myasthenia gravis, tireotoksik periyodik paralizi) ve kortikosteroidlerle ilgili (Steroid miyopati) olanlardır. Bu durumlarda endokrin anormalliğinin düzeltilmesi çoğu kez miyopatinin düzelmesine neden olur.

- **Tanı protokolu**
 - CK ve EMG
 - Kas biyopsisi (gerekli durumlarda)
 - Histokimya
 - Enzim histokimya
 - İlgili endokrinolojik veya metabolik inceleme
- **Tedavi protokolu**
 - Zorunlu (Egzersizler aerobik) ve gerektiğinde uygulanması gereken prensiplerden gerekli olanlar
 - Zemindeki endokrin-metabolik bozukluğun düzeltilmesi

TOKSİK VE İLACA BAĞLI MİYOPATİLER

Çok çeşitli toksin ve ilaç miyopati yapmaktadır. Bu ajanlardan bazıları sessiz CK yükselmesine neden olurken bazıları açık zaaf, hatta ağrı ile kendini gösterir. Bu nedenle, miyopatiye neden olduğu bilinen ilaçların kullanımı sırasında mutlaka hastanın bu açıdan da aralıklı kontrolü gerekir.

- **Tanı protokolu**
 - CK ve EMG
 - Kas biyopsisi (gerekli durumlarda)
 - Histokimya
 - Enzim histokimya
 - Gerekiyorsa ilgili ilaç serum düzeyi veya toksin tayini
- **Tedavi protokolu**
 - Zorunlu ve gerektiğinde uygulanması gereken prensiplerden gerekli olanlar
 - Zemindeki toksik etkinin giderilmesi (Yapılabiliyorsa ilacın kesilmesi)
 - Gerekiyorsa immünespresif tedavi başlanması

DİĞER MİYOPATİLER

MİYOGLOBİNÜRİ-RABDOMİYOLİZ

Bazı faktörlerin etkisi ile kas liflerinde çok yaygın nekroz (Rabdomiyoliz) ve bu süreç sonunda açığa çıkan miyoglobinin idrarla atılması (Miyoglobinüri) ile belirlenen durumdur. CK ileri derecede yükselir, idrarda yüksek oranda miyoglobün saptanır. Hasta idrar renginin koyu olduğunu ifade eder (Hafif durumlarda idrar rengindeki değişiklik farkedilmeyebilir). Rabdomiyolize yol açan nedenler çok çeşitlidir (Bkz: Nöromusküler hastalıklar listesi). Miyoglobünüri, akut tubuler nekroz sonucu akut böbrek yetersizliğine yol açabilir ve yaşamı tehdit edebilir. Nörolojik ve nefrolojik acil durumlardandır.

- **Tanı protokolu**
 - CK ve EMG
 - İdrarda miyoglobün
 - Kas biyopsisi (Rabdomiyolizden en az 1 ay sonra yapılmalı. Rabdomiyoliz sırasında yapılmışsa *tekrarlanmalıdır*)

- Histokimya
 - Enzim histokimya
 - Gerekirse immun histokimya
 - Gerekirse elektron mikroskopi
 - Böbrek fonksiyonlarının monitorizasyonu
 - Nedene uygun olan tüm diğer incelemeler
 - **Tedavi protokolu**
 - Acilen böbrek fonksiyonlarının düzeltilmesi
 - Zemindeki nedenin tedavisi
 - Gerekirse kortikosteroidler (Akut dönemde)
-

KAYNAKLAR

KİTAPLAR

- 1- Peripheral Neuropathy. PJ Dyck, PK Thomas. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
- 2- Myology. AG Engel, C Franzini-Armstrong (eds) (3rd ed). New York: McGraw-Hill, 2004.
- 3- Disorders of Voluntary Muscle. G Karpati, D Hilton-Jones, RC Griggs (eds). Cambridge: University Press, 2001.
- 4- Handbook of Muscle Disease. RJM Lane (ed). New York: Marcel Dekker, 1996.
- 5- Mitochondrial Disorders in Neurology. AHV Schapira, S Di Mauro (eds). Oxford: Butterworth-Heinemann, 1994.
- 6- Neurology in Clinical Practice. The Neurological Disorders. WG Bradley, RB Daroff, GM Fenichel, J Jankovic (eds) (4th ed.). Philadelphia: Butterworth-Heinemann, 2004.
- 7- Merritt's Neurology. LP Rowland (ed). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

WEB SİTELERİ

- 1- Washington University/Neurology/Neuromuscular. (<http://www.neuro.wustledu/neuromuscular>). Ed. Alan Pestronk.
 - 2- İstanbul Tıp Fakültesi-Nöroloji Ders Kitabı (<http://www.itfnoroloji.org>). Ed. A. Emre Öge.
-