TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI - 30

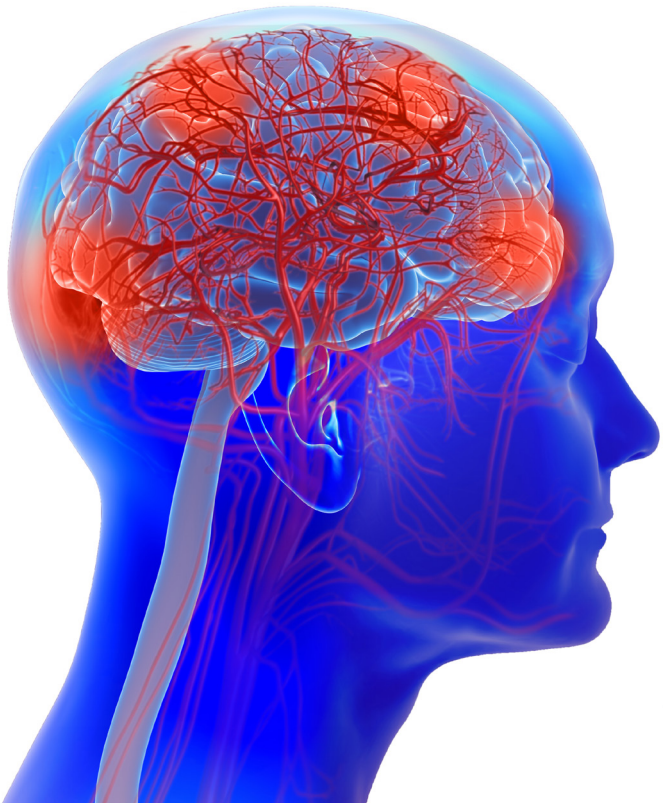
HAREKET BOZUKLUKLARI TANI VE TEDAVİ REHBERİ

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Raif Çakmur

Prof. Dr. Dilek İnce Günal

Genişletilmiş ve Revize Edilmiş 2. Baskı



Türk Nöroloji Derneği

HAREKET BOZUKLUKLARI TANI VE TEDAVİ REHBERİ

Genişletilmiş ve
Revize Edilmiş
2. Baskı

EDİTÖRLER

Prof. Dr. Raif Çakmur
Prof. Dr. Dilek İnce Günal

Türk Nöroloji Derneği

Ankara - 2023

HAREKET BOZUKLUKLARI
TANI VE TEDAVİ REHBERİ

TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI - 30

Ankara - 2023

E-ISBN: 978-605-72922-8-5

Bu eser Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

Türk Nöroloji Derneği Hareket Bozuklukları Çalışma Grubunun eğitim amaçlı ortak yayınıdır.
Para ile satılamaz.

Bu kitabın yayın hakkı ve telif hakkı Türk Nöroloji Derneği'ne aittir. Kitapta yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (yasal, etik, bilimsel, şekiller) yazarına aittir. Telif hakları yasası uyarınca bu kitap kısmen ya da tamamen basılamaz, kopyalanamaz, mikrofilme çekilemez, dolaylı dahi olsa kullanılamaz; ticari amaçla teksir fotokopi veya başka teknikle çoğaltılamaz, bilgisayarda, dizgi makinalarında işlenebilecek bir ortama aktarılamaz. İnternet sitelerinde kullanılamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz. Gerektiğinde kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Tüm görseller izne tabiidir. İzinsiz kullanılamaz.

TASARIM, KAPAK VE EDİTİNG:

Bayçınar Tıbbi Yayıncılık ve Reklam Hiz. Tic. Ltd. Şti.
Örnek Mah., Dr. Suphi Ezgi Sok., Saray Apt., No: 11, D: 6, 34704
Ataşehir, İstanbul
Tel: +90 216 317 41 14
E-posta: info@baycinartibbiyayincilik.com

YAYINCI:

Türk Nöroloji Derneği
Kızılırmak Mah. 1446 Cad. No: 12 / 7 (Alternatif Plaza)
0651 Çukurambar / Ankara
Tel: +90 312 435 59 92
E-posta: info@noroloji.org.tr
Yayıncı Sertifika No: 61900

ÖNSÖZ

Hareket hastalıkları nöroloji pratiğindeki en dinamik nöroloji alt dallarından biridir. Hastanın istemsiz hareketinin saptanması, tanımlanması ve ayrıntılı öykü ile birleştirildiğinde hareket hastasına yaklaşım sistematik düşünceye şiddetle ihtiyaç duyar. Basamaklı algoritmik yaklaşım ile fazla tetkik yapmadan iyi bir ayırıcı tanı ve takiben ön tanı ile hastalar çözümlenmeye çalışılır. Kesin tanı için laboratuvar incelemeleri, görüntüleme ve genetik çalışmalar gerekebilir. Güncelleme yapılan Hareket Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Rehberi'inde hastaya yaklaşımdan başlayarak hiperkinetik ve akinetik paternli pek çok tabloya değinildi ve deneyimli çalışma arkadaşlarımız tarafından kaleme alındı.

TND Hareket Bozuklukları Çalışma Grubunun değerli üyelerine ve ilk baskıdaki editörümüz Prof. Dr. Raif Çakmur' a çok teşekkür ediyorum. Türkiye Parkinson Hastalığı Derneği ile ortak hazırlanan güncellenmiş Hareket Bozukluklarında Tanı ve Tedavi Rehberi'nin hareket hastalıklarını öğrenmek isteyen, öğrenen ve geliştirmek isteyen meslektaşlarımıza faydalı olması dileğiyle.

Prof. Dr. Dilek İnce Günal

TND Hareket Hastalıkları Çalışma Grubu Moderatörü

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1
Hareket Bozukluklarına Fenomenolojik Yaklaşım
Bülent Elibol, Ş. Hakan Kaleağası 1

BÖLÜM 2
Hareket Bozukluklarında Laboratuvar İncelemeleri ve Algoritmik Yaklaşım
Zafer Çolakoğlu 14

BÖLÜM 3
Hareket Hastalıklarında Ayırıcı Tanıda Görüntüleme Yöntemleri
Yaprak Seçil, Banu Özen Barut 23

BÖLÜM 4
Parkinson Hastalığında Klinik, Ayırıcı Tanı ve Yaklaşım İlkeleri
Murat Gültekin, Haşmet A. Hanağası 42

BÖLÜM 5
Parkinson Hastalığında Tedavi: Erken/Orta/İleri Evrede Motor Bulguların Yönetimi
F. Nazlı Durmaz Çelik, Raif Çakmur 54

BÖLÜM 6
Parkinson Hastalığında Tedavi: Non-Motor Bulguların Yönetimi
Gençer Genç, Sibel Ertan 74

BÖLÜM 7
Atipik Parkinsonizmlerde Yaklaşım ve Tedavi Ilkeleri
Yıldız Değirmenci, Ayşe Bora Tokçaer 94

BÖLÜM 8
Alt Beden Yarısı Parkinsonizmlerinde Yaklaşım ve Tedavi İlkeleri
Sevda Erer Özbek, Mehmet Zarifoğlu 108

BÖLÜM 9
İlaca Bağlı ve Nadir Parkinsonizmlere Yaklaşım ve Tedavi İlkeleri
Önder Akyürekli, Özge Yılmaz Küspeci, Ozan Akyürekli 114

BÖLÜM 10
Tremor ile Gelen Hastaya Yaklaşım ve Tedavi
Okan Doğu, Serkan Özben 134

BÖLÜM 11
Distoni ile Gelen Hastada Yaklaşım ve Tedavi Algoritması
Gülay Kenangil, Yaşar Kütükçü 145

BÖLÜM 12
Kore ile Gelen Hastada Yaklaşım ve Tedavi İlkeleri
Esen Saka Topçuoğlu, Beril Dönmez Çolakoğlu 155

BÖLÜM 13
Miyoklonus ile Gelen Hastada Yaklaşım ve Tedavi İlkeleri
Serhat Özkan, Sibel Altınayar 164

BÖLÜM 14
Ataksilerde Tanısal Algoritma
Ayşegül Gündüz, Hülya Apaydın 170

BÖLÜM 15
Paroksismal Hareket Bozukluklarında Yaklaşım ve Tedavi İlkeleri
Meltem Demirkıran, Esra Okuyucu 187

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 16
Tik ile Gelen Hastada Yaklaşım ve Tedavi İlkeleri
Betül Özdilek, Dilek İnce Günal....201

BÖLÜM 17
Metabolik Hareket Bozukluklarına Yaklaşım İlkeleri
Feriha Özer, Zuhal Yapıcı....209

BÖLÜM 18
Fonksiyonel Hareket Bozuklukları
Dursun Aygün, Yakup Türkel....226

BÖLÜM 19
İlaçlara Bağlı Hiperkinetik Hareket Bozuklukları
Sibel Özekmekçi, Jale Yazıcı....234

BÖLÜM 20
Parkinsonizmde Yutma Bozuklukları ve Siyaloreye (Salya Akintisi) Algoritmik Yaklaşım
Gençer Genç, Merve Sapmaz Atalar....242

Okuma Önerileri....255

ÇALIŞMAYA KATKIDA BULUNAN YAZARLAR

Prof. Dr. Önder Akyürekli
Emekli

Uz. Dr. Ozan Akyürekli
Özel Gazi Hastanesi Nöroloji Bölümü, İzmir

Prof. Dr. Sibel Altınayar
Emekli

Prof. Dr. Hülya Apaydın
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Öğr. Gör. Merve Sapmaz Atalar
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Dil ve Konuşma Terapisi Bölümü, İstanbul

Prof. Dr. Dursun Aygün
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Samsun

Prof. Dr. Banu Özen Barut
SBÜ İstanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, İstanbul

Prof. Dr. Raif Çakmur
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

Dr. Öğr. Üy. F. Nazlı Durmaz Çelik
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Prof. Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

Prof. Dr. Zafer Çolakoğlu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

Prof. Dr. Yıldız Değirmenci
Şişli Kolan International Hospital Nöroloji Bölümü, İstanbul

Prof. Dr. Meltem Demirkıran
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Adana

Prof. Dr. Okan Doğu
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin

Prof. Dr. Bülent Elibol
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. F. Sibel Ertan
Koç Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Bölümü, İstanbul

Prof. Dr. Gençer Genç
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Nöroloji Kliniği, İstanbul

Doç. Dr. Murat Gültekin
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Kayseri

Prof. Dr. Dilek İnce Günal
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Doç. Dr. Aysegül Gündüz
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Haşmet Hanağası
İstanbul Üniversitesi Istanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Ş. Hakan Kaleağası
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin

Prof. Dr. Gülay Kenangil
Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Medical Park Göztepe Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul

Prof. Dr. Yaşar Kütükçü
Anadolu Sağlık Merkezi Hastanesi, İstanbul

Prof. Dr. Özge Yılmaz Küspeci
İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İzmir

Prof. Dr. E. Esra Okuyucu
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Hatay

Prof. Dr. Ç. Sevda Erer Özbek
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa

Prof. Dr. Serkan Özben
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya Uygulama ve Araştırma Merkezi, Antalya

Doç. Dr. Betül Özdilek
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Sibel Özekmekçi
Med Amerikan Tıp Merkezi, İstanbul

Prof. Dr. Feriha Özer
Koç Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Bölümü, İstanbul

Prof. Dr. Serhat Özkan
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Eskişehir

Prof. Dr. Yaprak Seçil
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Kliniği, İzmir

Prof. Dr. Ayşe Bora Tokçaer
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Prof. Dr. Esen Saka Topçuoğlu
Emekli

Doç. Dr. Yakup Türkel
Kırıkkale Özel Yaşam Hastanesi, Kırıkkale

Prof. Dr. Zuhal Yapıcı
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Prof. Dr. Jale Yazıcı
Emekli

Prof. Dr. Mehmet Zarifoğlu
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Bursa

BÖLÜM 1

HAREKET BOZUKLUKLARINA FENOMENOLOJİK YAKLAŞIM

Prof. Dr. Bülent Elibol • Prof. Dr. Ş. Hakan Kaleağası

Hareket bozuklukları (HB) terimi, temel olarak kuvvet kaybı veya spastisite olmaksızın istemli ve otomatik hareketlerde ortaya çıkan hareket azlığı veya fazlalığı ile giden nörolojik tabloları tanımlar. Hareket azlığı, sıklıkla birbirilerinin yerine de kullanılabilen, hipokinezi (hareket amplitüdünde azalma), bradikinezi (hareketin yavaşlaması) ve akinezi (hareketin kaybı); hareket fazlalığı ise, hiperkinezi (artmış hareketler) ve dizkinezi (anormal nitelikteki hareketler) veya "anormal istemsiz hareketler" şeklinde ifade edilir. Tanı ve ayrıcı tanı için, klinik tablo tümüyle değerlendirilip mevcut olan normal ve anormal hareketlerin karakteristik özelliklerinin saptanarak en uygun tanımlamanın yapılması gerekir. Tablo 1'de hareket bozuklukları alt tipleri sınıflandırılmıştır.

HİPOKİNETİK HAREKET BOZUKLUKLARI

Akinezi/Bradikinezi

Akinezi, bradikinezi ve hipokinezi terimleri, sırasıyla hareketlerin olmaması, yavaşlaması ve amplitütlerinde azalma anlamlarına gelmektedir. Bu üç kelime genel olarak bradikinezi terimi altında ifade edilmektedir. Bradikinezi parkinsonizmin en önemli bileşeni olup tanı için olmazsa olmaz kabul edilir.

Akinezi hareketin olmaması anlamına gelse de bradikinezinin şiddetli formu anlamında da kullanılır. Bradikinezi kendini, tüm vücut hareketlerinde yavaşlık ve beceri gerektiren ince hareketlerde bozuklukla, gösterir. Bu belirtiler yüz bölgesinde hipomimi (maske yüz), hipofoni, monoton ve azalmış vurgulu konuşma (aprozodi), spontan yutmanın azalması nedeniyle salya akması; göz kırpmada yavaşlık-azalma şeklindedir. Gövdede bradikinezi öyküde oturulan yerlerden kalkmada, yatakta dönmede, arabaya inip – binmede zorluk gibi belirtiler, muayenede omuz kaldırmada yavaşlık ve azalma gibi bulgularla kendini gösterir. Ekstremitelerde ise tüm istemli kol ve bacak hareketlerinde, spontan jestlerde azalma, yavaşlama, elle yapılan yazma (mikrografi), günlük aletleri kullanma gibi ince hareketlerde ve ayak hareketlerinde çoğunlukla yürümeye yansıyan yavaşlık-bozulma şeklinde görülür. Bradikinezi kendisini en iyi yürümede gösterir. Yürürken kolları sallamada azalma, adım uzunluğunun ve yüksekliğinin azalması, sürükleyerek küçük adımlarla yürüme gibi bulgularla muayenede tespit edilir. İdiyopatik Parkinson hastalığı (PH)'nda diğer motor belirtiler gibi mutlaka bir vücut yarısında, yani asimetrik olarak başlar ve

hep asimetrik ilerler. Buna karşın diğer parkinsonizm nedenlerinde sıklıkla simetrik bulunuşu ayrıcı tanıda yardımcıdır. Peşi sıra hareketlerin hem amplitüdünün hem de hızının birlikte azalması parkinsonizm etiyolojisi ile ilişkili olmaksızın bradikinezinin bir özelliğidir.

Rijidite

Rijidite herhangi bir eklemde pasif harekete karşı ortaya çıkan artmış kas tonusudur ve parkinsonizmin tanısal önemde kardinal bulgularından biridir. Spastisiteden pasif hareketlerde hem fleksiyon hem de ekstansiyonda eşit olması ve sustalı çakı belirtisinin olmamasıyla ayrılır. Rijidite genellikle eklemlerde hareket kısıtlılığına neden olur, daha çok ekstremite distallerinde tespit edilir, her yöne doğru harekette oldukça eşit derecede saptanması nedeniyle "kurşun boru arazı" olarak adlandırılır. Proksimal eklemlerdeki rijidite muayene eden kişi tarafından omuz sallama (Wartenberg bulgusu) ya da kalça rotasyonunda azalma ile saptanabilir. Rijidite karşı

TABLO 1
Hareket bozuklukları alt tipleri

Hipokineziler	Hiperkineziler
Akinezi/bradikinezi (Parkinsonizm)	Abdominal diskineziler
Apraksi	Akatizik hareketler
Bloke edici tikler	Ataksi/asinerji/dismetri
Katapleksi ve düşme atakları	Atetoz
Katatoni, psikomotor depresyon ve obsesyonel yavaşlık	Ballismus
Donma fenomeni	Kore
Tereddütlü yürüyüş	Distoni
Hipotiriod yavaşlığı	Hemifasiyal spazm
Rijidite	Hiperekpleksi
Kas katılığı (stiffness)	Hipnojenik diskinezi
	Sıçrayan güdük
	Oynayan başparmak ve parmaklar
	Miyoklonus
	Miyokimi ve sinkineziler
	Paroksismal diskineziler
	Uykuda periyodik hareketler
	REM uykusu davranış bozukluğu
	Huzursuz bacaklar
	Sterotipi
	Tikler
	Tremor

REM: Hızlı göz hareketi/rapid eye movement.

ekstremitenin istemli hareketi ile (yumruğu açıp kapattırmak veya kola daire hareketi yaptırmak gibi) agrave edilebilir (Froment belirtisi). Dişli çark belirtisi, rijiditenin istirahat tremoru frekansında (eşlik etsin etmesin) ritmik kesintilerle bölünmesiyle ortaya çıkar; ekstrapiramidal rijiditeyi benzerlerinden ayırmada çok yararlı bir bulgudur.

Postüral İnstabilite

Postüral reflekslerin kaybı parkinsonizmde yürümede donmalar ile beraber en sık düşme nedenidir. Klinikte "çekme testi" ile tespit edilir, hastayı omuzlarından çekme ile normalde bir-iki adımda sağlanan dengenin daha çoklu adımlamayla sağlanması veya hiç yapılamaması postüral instabilitenin derecesini belirler. Bu test sırasında ileri denge kaybına karşı hazırlıklı olmak gerekir. Parkinson hastalığının geç bulgusu olması nedeniyle, daha erken görüldüğü Parkinson-artı sendromları ve vasküler parkinsonizm gibi sekonder nedenlerden ayırıcı tanıda yardımcı olur. Postüral instabilite fleksiyon postürü ile birleştiğinde çekim merkezi vücudun önüne düştüğü için, özellikle yokuş aşağı yürümede kendini gösteren öne doğru giderek hızlanmaya (festination) neden olur. Festinasyon şiddetli olduğunda, donmalarla birlikte düşme riskini artırır.

Donma

Donma motor harekette, özellikle yürümede geçici bir duraklama periyodudur ve akinezinin bir formu olarak kabul edilebilir. İstemli motor hareket agonist ve antagonist kasların simültane ve izometrik kasılmasına bağlı olarak durur ve gerçekleşemez. En sık PH, vasküler parkinsonizm ve Parkinson-artı sendromlarında görülür. Parkinson hastalığı ve diğer parkinsonizm nedenlerine bağlı olarak ortaya çıkan "motor donma" aslında akinezinin bir formu olarak kabul edilebilir. Tipik olarak yürüme ile ilgili olarak bacaklarda görülmekle birlikte bazen üst ekstremitelerde veya konuşmada da olabilir. Sıklıkla yürüme başlangıcında, dönüşlerde, dar aralıklardan geçişlerde veya hedefe yaklaşma sırasında ortaya çıkar. Hasta genellikle bazı hilelerle bunun üstesinden gelmeyi öğrenir. Baston ucu veya zemindeki döşeme çizgileri gibi objelerin üzerinden atlayarak yürümek, komutla adımlamak, yerinde sallanmak şeklinde olan bu manevralar donma fenomenini çözmek amacıyla kullanılabilir. Motor donmalar PH seyrinde özellikle ileri dönemde görülür. Atipik parkinsonizm tablolarında (vasküler parkinsonizm, Parkinson-artı sendromları) ise daha sık ve daha erken dönemlerde görülür. Bu zamansal özellik ayırıcı tanıda yardımcı olur. Bazen uzun süre primer yürümeyi başlatma bozukluğu veya primer progresif yürüme donması tablolarında olduğu gibi tek semptom olarak ortaya çıkabilir. Her iki durum da çoğunlukla zamanla progresif supranükleer felç tablosuna döner.

Bloklayıcı Tikler

Duraklama tiki, hastalarda sosyal iletişimi, konuşmayı bozan motor bir fenomendir. Hastada bilinç kaybı olmaz, konuşulan her şeyin farkındadır ama bu sırada konuşamaz. Negatif tik olarak da tanımlanan bu durumda hasta sürdürülmekte olan bir hareketi kısa sürelerle durdurur, hasta bu arada konuşamasa da bilinci yerindedir. Bu özelliği ile absans veya benzeri nöbetlerden ayırt edilebilen bu durum tik bozukluğunun bir bileşenidir. Bu duraklamalar uzamış tiklere eşlik eden bir özellik (uzamış distonik tikler) veya spesifik bir tik olarak ortaya çıkabilir.

Katapleksi ve Düşme Atakları

Düşme atakları, postüral kas tonusunda kollaps veya bacakta anormal kas kontraksiyonuna bağlı oluşan bilinç kaybının eşlik ettiği veya etmediği ani düşmeler olarak tanımlanır. Olguların üçte ikisinin etiyolojisi bilinmemektedir. Bacaklarda güçsüzlük, PH'de donmaya bağlı ani düşmeler, geçici iskemik atak, epilepsi, miyoklonus, startle (irkilme) reaksiyonları, paroksismal diskinezi, yapısal santral sinir sistemi lezyonları ve hidrosefali nörolojik nedenler olarak görülürken, senkop ve kardiyovasküler hastalıklar nörolojik olmayan nedenleridir. Katapleksi düşme ataklarının diğer semptomatik nedenlerindendir. Hemen sadece narkolepsi sendromunun bir bileşeni olarak, gülme veya emosyonel tonusun arttığı durumlarda veya spontan olarak da ortaya çıkabilen ani düşme-yığılma atakları olarak bilinir. Katapleksi sırasında hastalar bilinç kaybı olmaksızın aniden düşerler ve atak süresince konuşamazlar.

Katatoni-Psikomotor Depresyon-Obsesyonel Yavaşlama

Katatoni uyanık durumdayken tamamen hareketsiz, rijid, konuşamaz, donuk yüz ifadesi olan ve gözleri sabit bir noktaya bakar durumda olan hastaları tanımlar. Herhangi bir uyarana yanıt verme ve hareket etme isteği olmaz. Dış uyaranlara aldırmayıp bir komut karşısında çok yavaş, kaşınma gibi spontan hareketlerde ise hızlı hareket ederler. Dişli çark rijiditesi, donma ve postüral reflekslerin kaybı yoktur. Şizofreni, bipolar bozukluk, post-travmatik stres bozukluğu, depresyon ve madde kullanımında görülebilir. Depresyondaki hastalarda sıklıkla hareket ve düşüncede yavaşlama ortaya çıkar (psikomotor yavaşlama). Katatoni ve depresyondaki yavaşlık rijidite, postüral instabilite ve glabellar reflekste alışmanın olmaması (Myerson belirtisi) ile parkinsonizmden ayrılır. Ağır obsesif kompulsif bozukluk durumlarında obsesyonel yavaşlık denilen şiddetli hareket yavaşlığı ve amaca yönelik hareketleri başlatmada zorluk görülebilir. Tekrarlayıcı hareketlerde amplitüt ve hızda azalma, tremor, donma ve postüral instabilitenin olmaması ile parkinsonizmden ayrılır.

Hipotiroid Yavaşlığı

Ciddi hipotiroidide metabolik hızın düşmesi, düşük gövde ısısı, bradikardi, miksödem, saç dökülmesi ve miyotoniye ek olarak motor yavaşlama, güçsüzlük ve letarji görülebilir. Ancak hipotirodizim belirtilerinin varlığı, rijidite ve postüral instabilitenin olmaması bu yavaşlığı bradikineziden ayırt ettirir.

Temkinli Yürüyüş

Daha çok yaşlılarda görülen geniş tabanlı, küçük adımlarla karakterize dikkatli/temkinli yürüme parkinsonizmle karışabilir, ancak diğer bulguların olmaması nedeniyle kolayca ayrılabilir. Düşme korkusu, instabilite hissetme, postüral refleks kaybı nedeniyle cisimlere veya kişilere tutunmadan yürüyememe şeklinde olup tutununca anormal yürüyüş düzelir. Psikojen yürüme bozukluklarında görülebildiği gibi frontal yürüme bozukluğu da sık görülen formlarındandır. Frontal yürüme bozukluğu olan hastalarda yürümeye başlama güçlüğü, dönüşlerde donmalar, küçük adımlarla yürüyüş ve simetrik yavaşlık görülür. Hastalar kollarını gayretle sallayarak yürürler.

Katı Kaslar

Katı kaslar spastisite, rijidite veya kas hastalığına bağlı olmaksızın kasların sürekli uyarılması ile ortaya çıkar. Katı kas sendromu başlığı altında nöromiyotoni, rijiditeli ensefalomiyelit, katı uzuv sendromu ve katı kişi sendromu yer alır. Nöromiyotonide katılığa ve krampa neden olan sürekli kas aktivitesi bulunur. Katı kişi sendromu somatik kasların birçoğunun izometrik olarak sürekli kasıldığı nadir görülen bir bozukluktur. Kasılmalar zorlu ve sıklıkla ağrılıdır. Proksimal ekstremite kaslarını ve nadiren distal kasları da tutsa da, sıklıkla boyun ve sırt kasları etkilenir.

HİPERKİNETİK HAREKET BOZUKLUKLARI

Tremor

Tremor bir vücut parçasının görece sabit frekans ve değişken genliğe sahip, antagonist kasların alternan veya sekronize kontraksiyonlarından kaynaklanan, ritmik ve osilatuvar istemsiz hareketi olarak tanımlanır. Tremorlar kabaca statik ve aksiyon tremoru olarak ikiye ayrılabilir. Statik tremorlar istirahatte (istirahat tremoru) veya ekstremitelerin bir postürü uzun süre sürdürmesiyle ortaya çıkar. Aksiyon tremoru ise kinetik veya postüral olabilir. Kinetik tremor genelde istemli hareket boyunca değişmeden devam ederken, intansiyonel tremor amaca yönelik hareketle artış gösterir. Tremor frekansına göre düşük (<4 Hz), orta (4-7 Hz) ve yüksek (>7 Hz) frekanslı olarak sınıflandırılabilir. Tremorun genliği 4 cm veya üzerinde ise yüksek genlikli olarak adlandırılır.

Fizyolojik tremor normalde sağlıklı bireylerde bulunan çok düşük genlikli, yüksek frekanslı (10-12 Hz) ve normal koşullarda görünür olmayan bir tremordur. Artmış sempatik aktivite, anksiyete, heyecan, korku, kas yorgunluğu, hipoglisemi, alkol ve opioid yoksunluğu, tirotoksikoz, ateş, feokromositoma ve bazı ilaçlar (beta-adrenerjik agonistler, antidepresanlar, amfetamin, nikotin, kafein ve ksantinler) ile belirginleşir.

Esansiyel tremor (ET)'da çoğunlukla ellerde veya önkolda iki taraflı, büyük oranda simetrik postüral veya kinetik tremor görülür. Ancak seyir asimetrik de olabilir. Tremor kollar öne doğru gergin tutulduğu zaman ortaya çıkar ve tipik olarak amaca yönelik hareketlerin sonunda artış gösterir. Klasik esansiyel tremorun ana fenotipi el ve kol (%97), ses (%62), baş ve boyun (%48), çene, dil, gövde, bacak veya ayak tremorudur. İzole baş tremoru da ET'nin bir formu olarak düşünülmektedir. Baş tremoru vertikal (evet-evet) veya horizontal (hayır-hayır) olabilir, sıklıkla el veya ses tremoru ile ilişkilidir. İzole baş tremoru ET'de görülebilse de servikal distoniye bağlı distonik baş tremoru ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Genel olarak baş tremoru varlığı ET lehine; çene veya dudak tremoru varlığı PH lehine; ataksi, dismetri, tremorun proksimal yayılımı veya eşlik eden yürüme bozukluğu genellikle serebellar bozukluk lehine düşünülmelidir. İzole ses tremoru varlığında spazmodik disfoni mutlaka dışlanmalıdır. Esansiyel ses tremoru olan hastalarda sabit bir şekilde "ahh" veya "eee" sesi çıkarmaları istendiğinde spazmodik disfonide görülen seste kabalaşma, kesilme ve incelmenin olması beklenmez. Tremor tipik olarak düşük miktarda alkole yanıt verir, ancak fizyolojik tremorun tersine kafein ile artmaz.

Primer yazıcı tremoru yazı yazma sırasında sıklıkla elin pronasyona getirilmesiyle ortaya çıkan, ancak diğer istemli hareketler sırasında görülmeyen, ele lokalize, yüksek genlikli, 5-6 Hz frekansında göreve özgü bir pronasyon - supinasyon tremorudur. Tip A (görevle indüklenen) sadece yazma sırasında ortaya çıkarken, tip B (pozisyona duyarlı tremor) el pronasyonu sırasında ortaya çıkar.

Distonik kasılmalar kıvrılma ve bükülmelere, anormal postürlere veya ekstremiteleri, gövdeyi, başı, yüzü veya vokal kordları etkileyen tremora neden olabilir. Distonik tremor kaba, sıçrayıcı ve irregülerdir. Pozisyona özgüdür ve belirli bir postür veya görev sırasında kötüleşir. Ekstremiteleri pronasyon veya supinasyona getirerek tremorun belirli bir pozisyonda artıp artmadığına bakılmalıdır. Blefarospazm, servikal distoni veya spazmodik disfoni gibi diğer distoni formlarıyla birlikte bulunabilirler. Bazen yazı yazarken veya bir müzik aleti çalarken ortaya çıkan ve elin diğer görevleri sırasında ortaya çıkmayan göreve özgü distonik tremorlar da görülebilir.

Ortostatik tremor bacaklar ve gövdeye sınırlı olan ayakta durmakla ortaya çıkan bir tremordur. Klasik (idiyopatik veya primer) ortostatik tremor (OT) bacak kaslarında 13-18 Hz'lik tremor ve dengesiz duruş ile karakterizedir. Yavaş OT olarak adlandırılan ve frekansı 12 Hz'in altında olan yeni bir varyantı ise PH'de ve serebellar lezyonlu hastalarda bildirilmiştir. Hastaların %25'inde ek nörolojik belirtiler bulunur ve "OT artı" olarak adlandırılır.

Serebellar tremor postüral, aksiyon veya intansiyonel özellikte olabilen, tipik olarak düşük frekanslı (3-4 Hz), ataksi ve dismetrinin eşlik edebildiği bir tremordur. Baş tremoru görülebilse de, eşlik eden serebellar bulguların varlığı ile ET'den kolaylıkla ayırt edilebilir.

Kalın lif etkilenmesi olan periferik nöropatilerde bazen tremor gözlenebilir. Bu durum en sık herediter nöropatilerde, Guillain-Barre sendromunun iyileşme döneminde ve kronik enflamatuvar demyelinizan polinöropatide görülebilir. Kas güçsüzlüğü ile proproseptif veya kas iğciği girdi kayıpları tremora yol açabilir. Proprioseptif defisite bağlı olarak tremor genliği ve frekansı değişebilir.

İntansiyonel tremor kinetik tremor olarak da adlandırılır. Postüral veya aksiyon tremoru hareket boyunca sabit kalırken veya hareketin terminal fiksasyon aşamasında ani artış gösterirken, intansiyonel tremor tipik olarak el hedefe yaklaştığında artar. Multipl skleroz, orta beyin travması ve inme en sık nedenleri olmakla beraber, Wilson hastalığı, ağır ET, serebellumun heredo-dejeneratif hastalıkları ve civa zehirlenmesine bağlı da görülebilir. Proksimal kasların tutulumuna bağlı olarak genellikle yüksek genlikli olur ve bazen serebellar ataksiden ayırt etmek zor olabilir. Serebellar bulgularla birlikteliği odağın serebellum olup olmadığı konusunda yardımcı olur.

İstirahat tremoru en sık PH ve diğer parkinsonizm sendromlarında görülür. Etkilenen vücut parçası tamamen istirahat halinde iken ortaya çıkar, istemli aktivite sırasında geçici olarak veya kısa süreliğine baskılanabilir veya kaybolabilir. Parkinsonien tremor genellikle diğer elin tekrarlayan hareketleriyle, yürümekle ve mental distraksiyon ile belirginleşir. İdiyopatik PH'de istirahat tremoru tipik olarak tek elde ortaya çıkar, sonrasında karşı üst ve/veya aynı taraftaki alt ekstremiteye yayılabilir. Bacak veya ayak tremoru PH lehine

düşünülmelidir. Dudak, yüz ve çene tremoru da görülebilse de baş tremoru PH'de beklenen bir bulgu değildir. Tipik olarak istirahat tremoru elde 4-6 Hz frekansında ve hap yuvarlar tarzdadır. Zamanla tremorun şiddeti, genliği ve yayılımı artıp değişebilse de frekansı aynı kalır. İstirahat tremorlarının çoğu ekstremite postürü değiştirildiğinde kaybolur, ama sonrasında ekstremite sabit bir postürde tutulduğunda bir latansın ardından yeniden ortaya çıkabilir. Bu durum *"re- emergent"* veya *"repose"* tremor olarak adlandırılır. İstirahat tremoru Wilson hastalığında ve değişik nedenlere bağlı gelişen orta beyin hasarında da görülebilir. Yine Wilson hastalığı, ağır ET ve bazı serebellar-ekstrapiramidal sendromlar gibi baskın tremor paterninin postüral-aksiyon tremoru olduğu durumlarda taşma fenomeni olarak da görülebilir.

Holmes tremoru tipik olarak istirahat, intansiyonel ve postüral tremordan oluşan 4.5 Hz frekansında bir tremordur. İstirahat halinde tipik PH tremorundan daha yavaş olup amaca yönelik hareket ve postüral değişikliklerle artar. Etiyolojik olarak inme, vasküler malformasyon, travma veya tümörün superior serebellar pedinkül, substansiya nigra ve red nucleusu içeren bir orta beyin lezyonunun serebellotalamik/serebelloolivar yolaklarda hasara neden olmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır.

Esansiyel palatal tremor (idiyopatik form) kulakta duyulan klik sesi ile karakterizedir ve yapısal bir lezyona bağlı değildir. Semptomatik palatal tremor ise genellikle oliver nucleus hipertrofisi ile ilişkilidir. Klinik olarak 1-3 Hz frekansında görülen tremor göz hareketleriyle senkronize olabilir ve geç dönemde ataksi ortaya çıkabilir.

Psikojenik tremor tipik olarak istirahat, postüral veya kinetik tremorun uygunsuz kombinasyonları ile ani olarak ve ağır bulgularla ortaya çıkan, özellikleri değişebilen bir tremordur. Herhangi bir vücut bölümü etkilenebilir, ancak sıklıkla parmakları içermeyen ve el bileğinde beliren üst ekstremite tremoru gözlenir. Karşı ekstremitede distraksiyon menevraları (ardı sıra tekrarlayıcı hareketler) yaptırıldığında tremorun azaldığı, kaybolduğu veya karşı ekstremitedeki hareketin frekansı ve hızına eşitlendiği (entrainment-sürüklenme) görülebilir.

Atetozis

Atetozis terimi genel olarak perinatal veya erken bebeklik dönemindeki bazal gangliyon zedelenmelerine bağlı sendromik atetoik serebral palside görülen yavaş, yılankavi tarzda bükücü ve devamlı nitelikteki, sabit postürün sürdürülmesini engelleyen istemsiz hareketleri tanımlar. Daha çok kore gibi ekstremitelerin distallerini ve dili tutar, ancak gövde, boyun ve yüz kaslarında da görülebilir. Diğer diskineziler gibi sıklıkla taşma fenomeni gösterir, örneğin konuşma sırasında başka bir vücut bölgesinde ortaya çıkabilir veya yayılabilir. Atetoik hareketler genelde ve zamanla belli bir postür oluşturarak distoni fenomenolojisine benzer, ancak hareketler bazen daha hızlıdır ve bu takdirde de rastgele değişen yönü ve akıcı nitelikteki yayılımı ile daha çok koreye benzer. Bu nedenle sıklıkla koreoatetozis terimi kullanılır. Koreden farklı olarak araya karışan hareket fragmanları yoktur. Ritmik ve tekrarlanabilir olmaması da tremor ve sterotipiden ayırımını sağlar. Miyoklonusun ani, hızlı silkinici niteliğinin tersine atetoid hareketler daha akıcı,

kıvrıntılı, dalgalı özelliktedir. Atetozis benzeri hareketler derin duyu kaybına bağlı olarak el veya ayaklarda parmaklarda hakim olarak görülebilir; *psödoatetoz* olarak adlandırılan bu durum daha çok spinal lezyonlara işaret ederek tanısal önem kazanır, bununla beraber derin duyu yollarının herhangi bir seviyede tutulumu ile de oluşabilir.

Kore

Ekstremiteler, gövde, boyun veya yüz gibi vücudun bir bölgesinden diğerine hızla yayılabilen, irregüler, sterotipik olmayan, amaçsız, ritmik olmayan, kısa süreli, ani ve hızlı nitelikte istemsiz hareketlerdir. Korenin karakteristik bulgusu, zamanı, dağılımı ve hedefi rastgele oluşan hareketler olmasıdır. Benzer görüntüleri ile karışabilecek non-koreik hızlı hareketler tik, miyoklonus ve distoni olabilir, bu durumlarda, hareketler vücudun dağılım alanında kendini tekrar eder niteliktedir ve koreik hareketlerdeki değişkenlik ve tüm vücuda yayılım özelliği yoktur. Kore, öngörülebilir ve belli örüntüde hareketlerle karakterize distoniden; devamlı, akıcı, solucanvari, kısa olmayan rastgele hareketler içeren atetozdan; ritmik ve öngörülebilir olan tremordan; daha bağlantılı kasları tutan ve karmaşık olmayan miyoklonustan; sterotipik ve istemli baskılanma özelliği olan tiklerden ayırt edilebilir. Prototipik olarak kore Huntington hastalığında görülür; buradaki kısa süreli hızlı hareketler irregülerdir ve rastgele oluşum gösterirler. Sydenham koresinde ve nöroleptik geri çekilme sendromlarında da hızlı yayılım gösteren koreik hareketler görülür. Kore genellikle motor impersistans denilen, bir pozisyonu devam ettirememe (dili dışarda tutamama, yumruğu sıkıca tutamamaya bağlı süt sağma bulgusu gibi) (negatif kore) ile ilişkilidir.

Ballismus

Ballismus, omuz ve kalça gibi ekstremite proksimallerini tutan, atma-fırlatma ya da şiddetli sallanma şeklinde hareketlere neden olan, yüksek amplitütlü, koreden daha kaba istemsiz hareketlerdir. Sıklıkla tek taraflı olduğundan hemiballismus olarak adlandırılır. Hareket sırasında artar, istirahatte azalır ve uykuda kaybolur. Genellikle karşı taraf subtalamik çekirdek ve striatum lezyonlarına, hiperglisemi, ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkar. Nadir olarak iki taraflı lezyonlara bağlı olarak biballismus olarak adlandırılan iki yanlı ballismus da görülebilir.

Distoni

Distoni sıklıkla tekrarlayıcı anormal harekete, postüre veya her ikisine neden olan, sürekli veya aralıklı kas kontraksiyonları ile karakterize bir hareket bozukluğudur. Distonik hareketlerin tipik olarak bükücü ve tremor şeklinde olabilen tekrarlayıcı bir paterni vardır. Sıklıkla istemli hareket ile başlar veya kötüleşir ve kas aktivasyonu taşması ile ilişkilidir. Aynı kas gruplarının hep aynı paternde kasılmaları ile oluşur, kasılmaların her zaman bir yönü vardır ve etkilediği vücut bölgesini bükücü niteliktedir.

Genelde kasılmalar uzun sürelidir (tonik) ve hareketin pik noktasında postür oluşturur, bu durum agonist ve antagonistlerin ko-kontraksiyonu sonucudur. Ancak kasılmalar hızlı da (fazik) olabilir, yeterince hızlı ise sıçrayıcı nitelik de gösterebilir. Yani distonik kasılmaların süresi geniş bir zaman aralığında değişir; çok hızlı ve sıçrayıcı *(miyoklonik distoni)* olabileceği gibi çok yavaş da *(atetoik distoni)* olabilir. Dakikalar-saatler boyunca sürdüğünde distonik postürden, haftalarca

veya daha uzun sürdüğünde ise sabit distonik kontraktürlerden bahsedilir. Kasılmalar sıklıkla tekrarlayıcı nitelikte olabilir, ancak bu durumda da hep benzer patern korunur. Tekrarlar yeterince hızlı ve ritmik olduğunda tremor görüntüsü verir (distonik tremor). Klinikte servikal bölgeyi tutan fokal distonilerde daha sık görülen distonik tremor ekstremitelerde ve gövde de görülebilir. Gerçek tremorun sinüzoidal osilasyonundan farklı olarak daima tek yönü vardır. Bu nitelik özellikle servikal distonide alterne eden kasılmalar bir tarafa doğru zorlandığında daha rahat gözlenir. Örneğin başın bir yöne döndürülmesi sırasında azalır, hatta en ileri noktada durur (sıfır -"null"-pozisyonu). Distoni tipik olarak istemli hareketle ortaya çıkar. Bu nitelik klinikte özellikle alt ekstremiteleri tutan distonik kasılmaların tanımlanmasında zorluk oluşturan durumlarda tanıda yardımcı olur: örneğin yürüme sırasında belirgin olan distonik patern geri adımlama, koşma veya merdiven inip-çıkma gibi değişlik motor aktivitelerde azalabilir veya kaybolabilir. Distoninin harekete bağlılığı bazen çok daha belirginleşebilir. Distonik kasılmalar sadece belli hareketlerde ortaya çıkar, aynı vücut bölgesinin diğer hareketlerinde oluşmaz (göreve özgü -*"task spesifik"*). Ancak bazen tam ters bir durum gözlenebilir ve distonik hareketler istirahatte olurken istemli hareketle bastırılabilir/azalabilir (paradoksik distoni). İdiyopatik distoniler arasında nadir görülen bu durum özellikle oromandibular bölgeyi tutan distonilerde gözlenir. Tardif distonide ise daha sık gözlenebilen bir özelliktir. Distoni stres ve yorgunluk ile artarken, istirahat, uyku ve hipnoz sırasında azalır. Primer distonilerde distonik kasılmalar aynı bölgeye uygulanan taktil veya propiyoseptif manevralarla azalır. *Duyusal hile* ("sensory trick") olarak bilenen bu özellik, sıklık sırasına göre servikal distoni, blefarospazm, oromandibulolingual distoni ve yazıcı krampında gözlenir. Primer distoniler sıklıkla aksiyon distonisi olarak başlar ve giderek kalıcı hal alır. Vücudun farklı bölgeleri distonide etkilenebilir, buna göre distoni vücutta dağılım alanlarına bakılarak sınıflandırılır. Sadece bir bölge tutulursa fokal distoni denir. Fokal distonilerin en sık formu spazmodik tortikollis (servikal distoni) ve yazıcı krampıdır (el distonisi). Yayılım iki ya da daha fazla komşu bölgeyi tutarsa segmental distoni denir. Jeneralize distonide gövde ile en az iki başka vücut bölgesi tutulabilir. Multifokal distonide birbiri ile komşu olmayan iki ya da daha fazla alan tutulur. Hemidistonide bir vücut yarısına sınırlı ikiden fazla bölge etkilenir.

Hemifasiyal Spazm

Tek taraflı yüz kaslarında kasılma ile karakterizedir. Genel olarak devamlı hızlı, kısa süreli, tekrarlayan spazmlardır, fakat daha uzun süreli tonik spazmlar şeklinde de görülebilir. Hemifasiyal spazm genellikle, yüzün üst ve alt tarafını beraberce etkiler, fakat hastalar genelde ağız kenarındaki çekilmelerden ziyade göz kapanmasından yakınırlar. İki taraflı oromandibular ve bukkal yayılım gösteren distonik kontraksiyonlarla karakterize blefarospazmdan kolaylıkla ayrılır. Nadiren tek taraflı olarak görülen blefarospazm durumunda ayırıcı tanı yapmak zorlaşabilir. Hemifasiyal spazmda fasiyal kontraksiyonlar ve alın kaslarının spazmı nedeniyle kaşlar yukarı kalkabilirken, blefarospazmda orbikülaris oculi ve proserus kaslarının kontraksiyonu nedeniyle kaşlar aşağı çekilmektedir. Hemifasiyal spazm ile karışan diğer bir durum da repetetif fasiyal miyoklonusun eşlik ettiği Whipple hastalığıdır. Bu durumda miyoklonik sıçramalar oldukça ritmiktir ve yüzün diğer kısmına da yayılım gösterir, hareketlerde uzama yoktur *(miyoritmi)*.

Hiperekpleksia

Hiperekpleksia ani ve beklenmedik işitsel veya taktil uyaranlarla ortaya çıkan irkilme refleksinin abartılı halidir. Uyarılma yanıtı ya kısa süreli sıçrama ya da düşmelerle sonuçlanan uzamış tonik spazmlar şeklinde olabilir. Bu durum, familyal ya da sporadik olabilir. İlk sıçrama sonrası otomatik davranışlar hiperekpleksiada görülmez. Eğer hasta ani ve gürültülü uyarıya geç reaksiyon veriyorsa psikojenik hareket bozuklukları mutlaka araştırılmalıdır.

Ağrılı Uzuvlar Hareketli Parmaklar

Ağrılı uzuvlar hareket eden parmaklar bir veya daha fazla ekstremitede, ağrı ile birlikte ritmik olmayan, tek veya iki taraflı, sıklıkla ayak parmaklarında görülen, 1-2 Hz frekansında, süregiden sinüzoidal karakterde, fleksiyon-ekstansiyon, abdüksiyon-adduksiyon şeklinde istemsiz hareketleridir. İstemsiz hareketler bazen ayak ve el bileğini de etkileyebilir. Genelde uykuyla baskılansa da hafif uykuda devam edebilir. Bildirilen olgular sıklıkla spinal kök veya periferik sinir hasarına bağlı olsa da idiyopatik de olabilir. Hastalar istemsiz hareketten daha çok yanıcı nitelikteki ağrıdan yakınırlar. Ağrının şiddetli ve yanıcı niteliği, hareket dürtüsünün olmaması, hareketle ağrının düzelmemesi, uyku-uyanıklık döngüsünden bağımsız olması nedeniyle huzursuz bacak sendromundan ayırımı sağlanabilir.

Miyoklonus

Miyoklonus bir veya birden fazla kasın ani istemsiz kasılması veya gevşemesine bağlı, kısa süreli, ritmik olmayan, ani, şok-benzeri sıçrayıcı hareketlerdir. Hızlı olan sıçrayıcı ve yavaş olan toparlanma fazı vardır. Kas kontraksiyonuna *(pozitif miyoklonus)* veya inhibisyonuna *(negatif miyoklonus)* bağlı olarak ortaya çıkabilir. Metabolik ensefalopatilerde görülen asteriksis negatif miyoklonusa tipik örnektir ve ekstansiyonda tutulan ekstremitelerde gözlenir. Bazen fokal beyin lezyonları da karşı tarafla asteriksise yol açabilir. Miyoklonus etkilediği vücut bölgesi istirahat halindeyken veya harekete geçtiğinde *(aksiyon miyoklonusu)* ortaya çıkabilir. Aksiyon veya intansiyonel miyoklonus sıklıkla kortikal lezyonlara bağlı gelişir, serebral hipoksi sonrası gelişen Lance-Adams sendromu tipik örneğidir. Ayrıca progresif miyoklonik epilepsi ve progresif miyoklonik ataksi sendromlarında da görülebilir. Miyoklonik sıçramalar genellikle aritmik olmasına rağmen, bazen ritmik de olabilirler. Bu durum sıklıkla segmental miyoklonus tiplerinde, en sık olarak da beyin sapı patolojilerine bağlı olarak palatal veya oküler miyoklonusta (2 Hz) veya spinal lezyonlara bağlı olarak ortaya çıkar. Spinal miyoklonus bazen spinal kord boyunca yayılan stimulusa bağlı (propiyospinal miyoklonus) olarak aksiyal fleksiyon şeklinde görülebilir. Miyoklonus gabapentin, pregabalin gibi ilaçlara bağlı olarak da görülebilir.

Miyokimi ve Sinkinezi

Miyokimi kaslarda küçük ve devamlı seğirme ve dalgalanma şeklinde, dalgalar halinde yayılım gösteren, benign fasikülasyonlara benzemekle birlikte daha regüler ritmik kasılmalar olup, elektromiyografi (EMG)'de tipik özellikleri (regüler ikili veya üçlü motor ünit potansiyel grupları) ile tanınan istemsiz hareketlerdir. Miyokimide cilt altında solucan hareket ediyormuş

gibi kıvrılmalar izlenirken, fasikülasyon gelişigüzel, tekli kas seğirmesidir. En sık olarak yüzde ve pontin demiyelizan lezyonlara (multipl skleroz) veya daha nadiren pontin glial tümörlere bağlı olarak görülür ve uykuda devam edebilir. Miyokimi nöromiyotoninin bir bulgusu olarak da görülebilir. Fasikülasyonlar ise küçük amplitüdlü aralıklarla gelen tek bir motor ünit tarafından innerve edilen kaslara ait, eklem hareketine yol açamayacak kadar zayıf derecede kasılmalar olup, temel olarak ön boynuz motor nöron tutulumu ile ilgilidir. Sinkineziler, Bell paralizisinde olduğu gibi, fasiyal sinirin atipik reinnervasyonunu takiben ortaya çıkan, yüzün bir bölümündeki istemli kontraksiyonlara eşlik eden başka bölümdeki istemsiz hareketler şeklindedir. Örneğin, gülerken ağızdaki hareket göz kapanmasına neden olabilir.

Paroksismal Diskineziler

Paroksismal diskinezi, ataklar halinde ortaya çıkan, saniyeler, dakikalar, saatler süren özellikle koreatetoz ve distoni gibi diskinetik hareketlerle karakterize hareket bozukluklarıdır. Ataklar arası dönemlerde aylarca hasta normal olabilir ya da her gün ataklar görülebilir.

Geliş sıklığı, atak süresi ve atakları tetikleyen faktörler temel alınarak dört ana grupta toplanmıştır, ancak dördüncü form artık ailevi frontal epilepsi olarak tanınmaktadır. Genellikle çok nadir olan bu tablolardan paroksismal kinezijenik diskinezi (PKD) en sık görülen formdur. Paroksismal kinezijenik diskinezide ataklar daha çok distonik nitelikte olup ağrısızdır ve bir dakikadan kısa sürer, gün boyu çok sayıda gelebilir. Tetikleyici hareketler tüm vücudu ilgilendiren ani davranışlardır, heyecan ve diğer emosyonel faktörler eşiği düşürür. Ataklar çoklukla tek taraflı olmakla birlikte diğer tarafa da geçebilir veya iki taraflı olabilir. Çoğunlukla genetik zeminde gelişen bu tablo sporadik ve bazen de semptomatik olabilir. İnfantil nöbetlerle veya spastisite ile beraber giden ailevi formları vardır. İkinci sıklıkta görülen form paroksimal non-kinezijenik diskinezi (PNKD) ise distonik veya koreik nitelikte, 10 dakika - 1 saat süreli ataklardır. Paroksimal non-kinezijenik diskinezi atakları alkol, kafein, daha nadiren egzersiz, yorgunluk veya soğukla tetiklenebilir. Ataklar PKD'ye oranla daha seyrek izlenir (haftada, bazen tüm yaşam boyunca birkaç kez). Üçüncü form daha da nadir olan paroksismal egzersizle indüklenen diskinezidir (PED). Ataklar yürüme veya koşma gibi en az 10-15 dakika süreli uzun süreli fiziksel aktivite sonrasında ortaya çıkar. Çoğunlukla distonik karakterdedir, 5-15 dakika kadar sürebilir. Bu formda hasta veya diğer aile bireylerinde değişik oranlarda epileptik nöbetler, migren, kognitif defisitler ve hemolitik anemi görülebilir. Dördüncü form aslında sonradan ailevi seyirli noktürnal frontal epilepsi formu olarak tanımlanmış olan paroksismal hipnogojik diskinezilerdir,

Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS)

Huzursuz bacaklar klinikte HBS'nin ana bileşeni olarak tanınır. Bu durumda bilinen tanı kriterleri geçerlidir; yani özellikle bacakları etkileyen duyusal semptomlar tipik nitelikleriyle istirahatte ve özellikle akşam veya erken gece saatlerinde olur, yürümekle ve hareketle azalır, motor huzursuzluk da tabloyu tamamlar. Bu ana kriterler arasında geçen motor huzursuzluk belirtileri bacakları ovma, germe veya yere vurma gibi hareketler şeklinde kendini gösterir. Beraberinde gözlenen uykuda periyodik ekstremite hareketleri (PEH) de tanıyı destekler. Bu hareketlerin

nitelikleri tipik olarak Babinski refleksine benzer, daha şiddetli formunda üçlü fleksiyon refleksi şeklinde ayak bileği, diz ve kalçada fleksiyon ile karakterizedir. Tipik olarak seri halde dört veya fazlası bir arada geldiğinde 0.5-5 sn sürelerle ve 5-90 sn aralıklarla ortaya çıkar. Her iki bacağı birlikte, alterne veya tek bacağı tutabilir. Bu nitelikleri ile PEH, HBS dışında normal popülasyonda, bazı spinal kord-radikülopati lezyonlarında, PH ve multi sistem atrofi (MSA) gibi parkinsonizm formlarında da görülebilir.

Stereotipi

Stereotipi sürekli olarak aynı tarz hareketin yinelemesi ve uzun süre diğer hareketlerin yerini alması ile karakterizedir. Saniyeler veya dakikalar sürebilir, normal bir hareket zemininde kümeler halinde düzensiz aralıklarla veya daha sıklıkla uzun periyodlar halinde olur. Streotipiler görünürde amaçlı gibi olsa da amaçsızdır. Tiklerden farklı olarak öncesinde bir zorlama hissi yoktur ve distraksiyonla veya başka bir harekete başlandığında bastırılabilirler. Fizyolojik stereotipiler gelişimsel bir fenomen olarak hayatın ilk yıllarında görülebilir, bu durumda her çocuk kendine has bir karakterde kol çırpma gibi hareketleri sabit bir paternde gün içinde defalarca tekrarlar. Yorgunlukla, heyecan, sıkıntı ve utanma gibi emosyonel faktörlerle artar. Genellikle bebeklik döneminde başlar, ilk yıllarda artarak dört yaş sonrasında azalarak kaybolur veya bazen ergenliğe kadar devam eder. Primer stereotipi olarak da adlandırılan bu formun fizyolojik niteliğine karşın, çocukluk yaşında streotipik hareketler daha sık olarak otizm ve Asperger, Rett sendromu gibi otizm spektrumu hastalıklarda, mental retardasyonda ve sensöriyel yoksunluk durumlarında görülür (sekonder stereotipiler). Fenomenolojik olarak hareketler benzerdir. Çocukluk çağında sıklıkla baş salma, el-kol çırpma, gövdede öne arkaya ritmik gidip gelme şeklinde; ergenlikte tırnak yeme, saç düzeltme, kalemle veya ayakla vurma gibi kompleks motor davranışlar şeklinde görülür.

Sterotipler düzensiz aralıklarla meydana geldiğinde motor tiklerden, kompulsiyonlardan, kişisel jest hareketlerinden ayırmak güçleşebilir. Sterotipiler fenomenolojik olarak iki alt gruba ayrılır. İlkinde uzamış periyodlarda repetetif olmasına rağmen intemitten olarak da meydana gelebilir. Zeminde normal motor aktivite vardır. Bu tipi tik ve kompulsiyonlarla karışabilir. Diğer tip hemen her zaman repetetif nitelikte ortaya çıkan hareketlerdir. Klasik tardif diskinezi olarak bilinen bu tip, devamlı sterotipilerin çoğunu oluşturur. Klasik tardif diskinezideki hareketler, ritmik, devamlı repetetif kompleks çiğneme hareketleridir (oro-bukko-lingual diskinezi).

Tikler

Tikler çeşitli kas gruplarını tutan ani, tekrarlayıcı, stereotipik motor hareketler ve fonasyonlar şeklinde tanımlanır. Tik yapısal olarak anormal bir durumda ortaya çıkan normal motor davranış veya vokalizasyon segmentleri olarak görülebilir, bu özellik ile kolayca taklit edilebilir hatta bazen amaçlı hareketlerle karıştırılabilir. Tiklere genellikle duyusal bir fenomen, dürtü öncülük eder, istemli olarak değişen süreler baskılanabilir ve amaca yönelik hareketler değildir. Tikler hareketlerin karmaşıklığına göre basit veya kompleks olarak sınıflandırılırlar. Hemen her istemli hareket motor tik olarak görülebilir. Basit motor tikler baş çevirme, omuz kaldırma, göz kırpma, burun oynatma gibi ani, kısa (genellikle 1 saniye) ve sıklıkla peş peşe gelen tekrarlayıcı hareketlerdir.

Kompleks motor tikler ise daha uzun süreli amaçlı gibi görünen ardı sıra hareketlerin oluşturduğu yine ani ve stereotipik nitelikte hareketlerdir. Tourette sendromunda (TS) sıkça görüldüğü gibi kendisinin veya birini burnuna dokunma, geriye doğru saç tarama, omuz kaldırırken başı geri atma veya yürürken bir ayak üzerinde olduğu yerde tam daire yapacak şekilde dönme gibi çok daha kompleks hareketler şeklinde olur. Genellikle kompleks tikler basit tiklerle bir arada olur. El ve dille ayıp sayılan hareketler *(koprapraksi)* yapılabileceği gibi el-dudak ısırma, yüze vurma gibi kendini yaralayıcı hareketler de olabilir. Motor tikler sıklıkla hızlı karakterde olur, ancak bazen daha uzun süreli kasılmalarla distoniye de benzer (distonik tik). Basit oküler hareketler (ani ve kısa göz deviyasyonları) tiklere özeldir; kore, miyoklonus gibi diğer hareket bozukluklarında olmaz. Benzer olarak vokal tikler de geniz temizleme, burun çekme, bağırarak ses çıkarma gibi "basit vokal tik" şeklinde veya heceler, kelimeler, hatta küfür etme *(kopralali)* gibi kompleks verbalizasyonlar (kompleks vokal tik), konuşmada ani ritim, volüm veya hız değiştirme ya da ekolali, palilali şeklinde olabilir. Tikler devamlı olmamaları, süregiden hareketi engellememeleri nedeniyle kore, atetoz ve miyoklonustan ayırt edilebilirler.

BÖLÜM 2

HAREKET BOZUKLUKLARINDA LABORATUVAR İNCELEMELERİ VE ALGORİTMİK YAKLAŞIM

Prof. Dr. Zafer Çolakoğlu

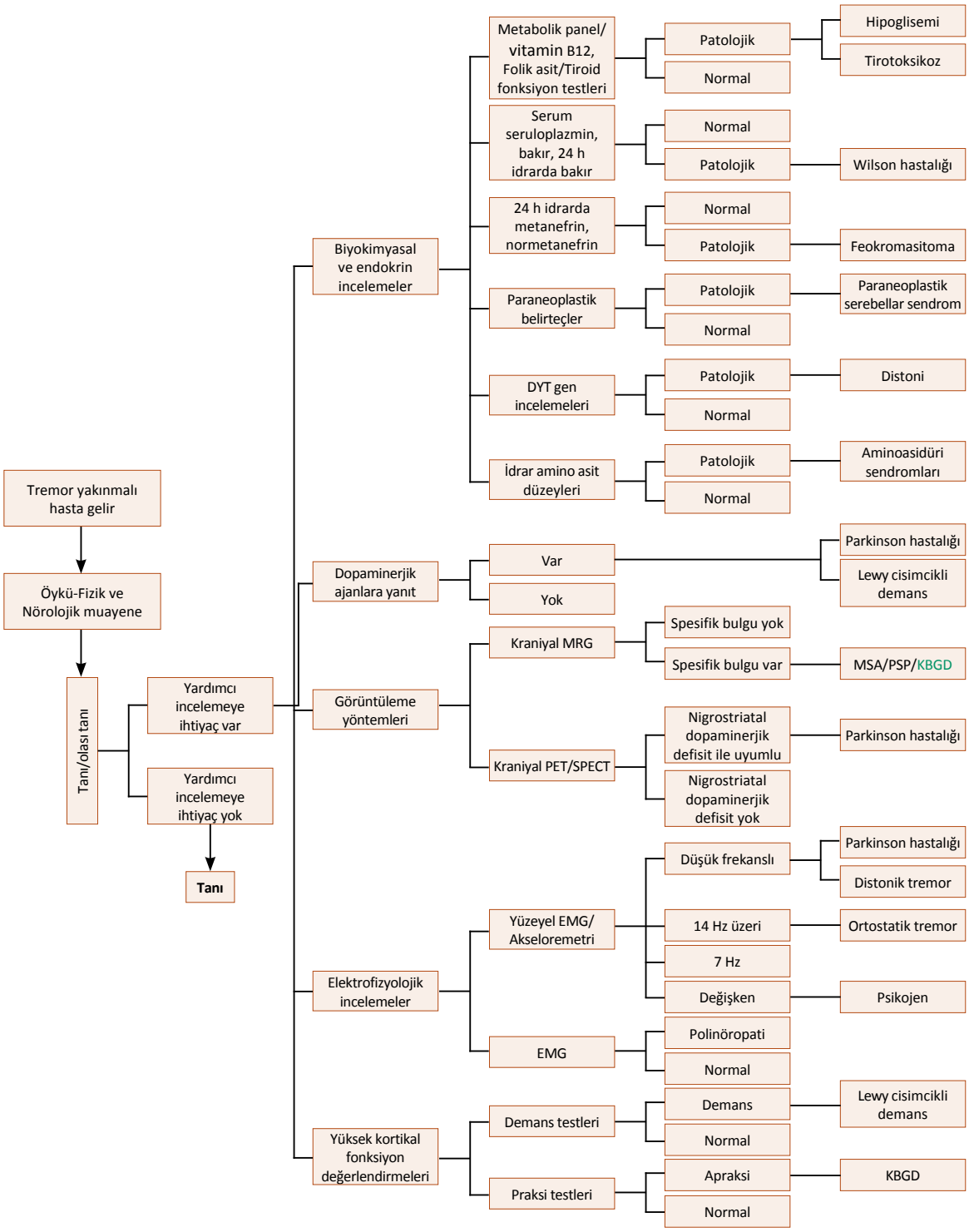
TABLO 1
Tremor tanı/ayırıcı tanısında laboratuvar incelemeleri

Tanı	Statik	Aksiyon/ postüral	İntansiyon	Baş	Çene	Ses	Ortostatik	Klinik tanı Öykü/ muayene ile	1. Basamak test	Diğer testler
Artmış fizyolojik tremor	-	+	-	+/-	+/-	+/-	-	+	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel	-
Hipoglisemi (Artmış fizyolojik tremor)	-	+	-	+/-	+/-	+/-	-	+	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel	-
Tirotoksikoz (Artmış fizyolojik tremor)	-	+	-	+/-	+/-	+/-	-	+	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel	-
Alkol yoksunluğu ilişkili (Artmış fizyolojik tremor)	-	+	-	+/-	+/-	+/-	-	+	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel	-
İlaç ilişkili tremor	-	+	-	-	-	-	-	+	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel	-
Feokromasitoma (Artmış fizyolojik tremor)	-	+	-	+/-	+/-	+/-	-	+	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel 24 saatlik idrarda kateşolamin, metanefrin, normetanefrin	-
Esansiyel tremor	-	+	-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel serum Seruloplazmin ve bakır (Cu) Alkol yanıtı	Yüzeyel EMG akselorometri
Parkinson hastalığı	+	+/-	-	+/-	+/-	-	+/- (çok nadir)	+	Dopaminerjik ajanlara yanıt	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel serum seruloplazmin ve bakır Kraniyal MRG PET veya SPECT
Lewy cisimcikli demans	+	+/-	-	+/-	+/-	-	-	+	Dopaminerjik ajanlara yanıt	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel serum seruloplazmin ve bakır Serum vitamin B12, Folat Kraniyal MRG PET veya SPECT Nöropsikom etrik testler
Multi sistem atrofi	+/-	+/-	+/-	-	-	-	-	+	Dopaminerjik ajanlara yanıt	Kraniyal MRG
Progresif supranükleer paralizi	+/-	-	-	-	-	-	-	+	Dopaminerjik ajanlara yanıt	Kraniyal MRG
Kortikobazal dejenerasyon	+	+/-	-	-	-	-	-	+	Dopaminerjik ajanlara yanıt	Kraniyal MRG PET veya SPECT Nöropsikometrik testler, Praksi testleri

TABLO 1
Devamı

Tanı	Statik	Aksiyon/ postüral	İntansiyon	Baş	Çene	Ses	Ortostatik	Klinik tanı Öykü/ muayene ile	1. Basamak test	Diğer testler
Fragil X- tremor ataksi sendromu	-	+	-	-	-	-	-	+	Kraniyal MRG EMG	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel serum seruloplazmin ve bakır nöropsikometrik testler
Wilson hastalığı	+/-	+	+	+/-	+/-	+/-	-	+	Metabolik panel serum seruloplazmin ve bakır 24 saatlik İdrar bakır düzeyi Oftalmolojik bakır	Kraniyal MRG nöropsikometrik testler Karaciğer biyopsisi
Postensefalitik parkinsonizm	+/-	-	-	-	-	-	-	+	Dopaminerjik ajanlara yanıt	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel serum seruloplazmin ve bakır kraniyal MRG PET veya SPECT
Toksik tremor	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-	+	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel, Manganez	Kraniyal MRG
Nöropatik tremor	-	+	-	-	-	-	-	+	Yüzeyel EMG	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel
Distonik tremor	-	+/-	-	+/-	-	-	-	+	Kraniyal MRG Servikal MRG	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel serum seruloplazmin ve bakır idrar amino asit düzeyleri DYT gen incelemeleri
Primer yazıcı tremoru	-	+	-	-	-	-	-	+	Tiroid fonksiyon testleri Servikal MRG	Serum seruloplazmin ve bakır metabolik panel
Serebellar tremor	-	-	+	-	-	-	-	+	Kraniyal MRG	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel serum seruloplazmin ve bakır vitamin B12 paraenoplazi markerları
Ortostatik tremor	-	-	-	-	-	-	+	+	Yüzeyel EMG tiroid fonksiyon testleri	Metabolik panel
Rubral tremor	+	+	+	-	-	-	-	+	Kraniyal MRG	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel
Pisikojen tremor	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel	Yüzeyel EMG

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; EMG: Elektromiyografi; PET: Pozitron emisyon tomografisi; SPECT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi.



Şekil 1. Tremoru olan hastanın ayırıcı tanısı şekilde gösterilmiştir.

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; PET: Pozitron emisyon tomografisi; SPECT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi; EMG: Elektromiyografi; MSA: Multisistem atrofi; PSP: Progresif supranükleer felç; KBGD: Kortikobazal gangliyonik dejenerasyon.

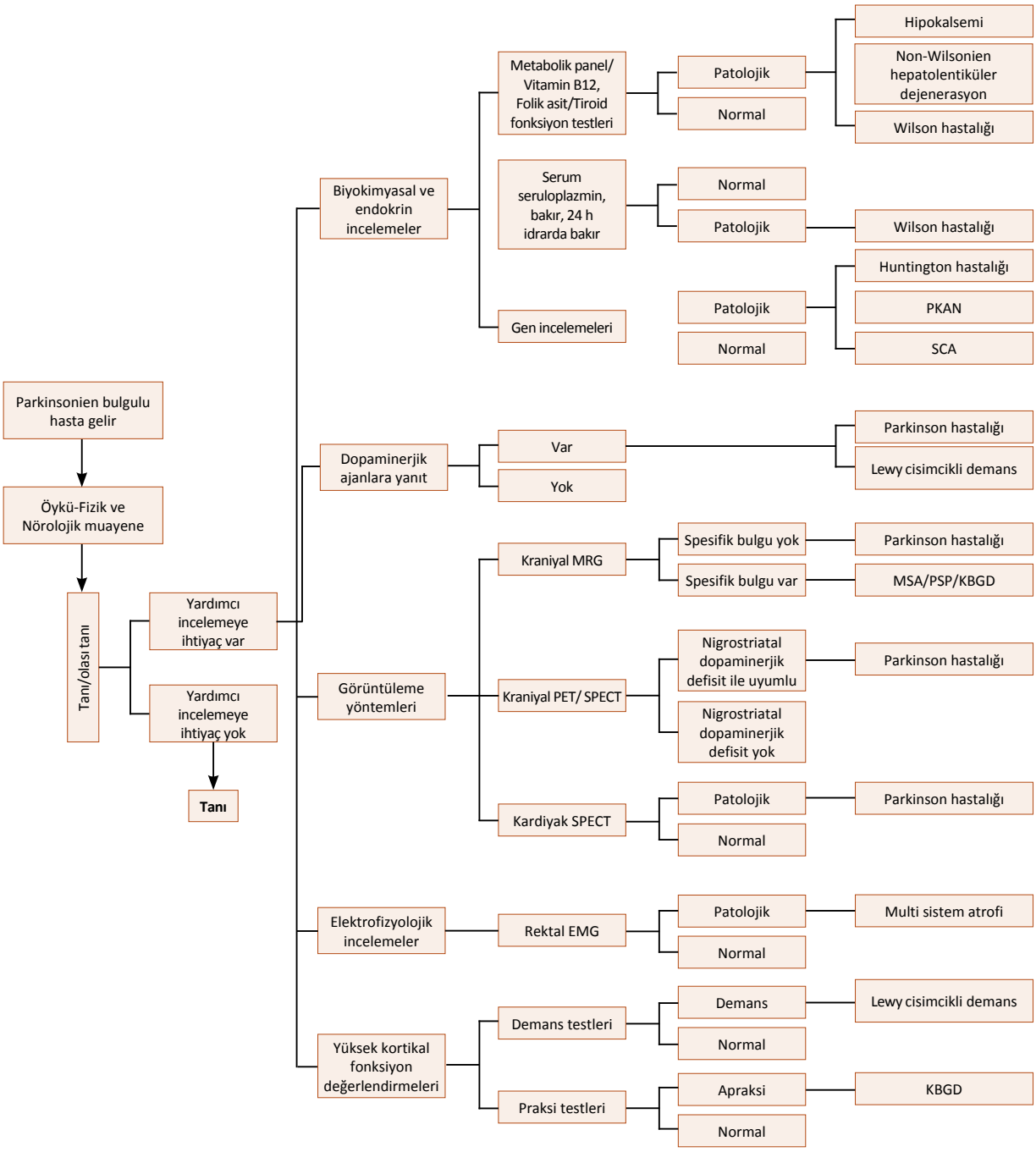
TABLO 2
Parkinsonizm tanı/ayırıcı tanısında laboratuvar incelemeleri

Tanı	Simetrik parkinsonizm	Düşme	Bakış paralizisi	Disotonomi	Serebellar sendrom	Diğer (Piramidal/ Bulber/ yüksek kortikal disfonksiyon)	Demans	Klinik tanı Öykü/ muayene ile	1. Basamak test	Diğer testler
Parkinson hastalığı	-	-	-	+/-	-	-	+/-	+	Dopaminerjik ajanlara yanıt	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel Serum seruloplazmin ve bakır kraniyal MRG PET veya SPECT kardiyak SPECT bazal gangliyon sonografisi
Lewy cisimcikli demans	-	-	-	-	-	-	+	+	Dopaminerjik ajanlara yanıt	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel Serum seruloplazmin ve bakır serum vitamin B12, folat kraniyal MRG PET veya SPECT Nöropsikometrik testler
Multi sistem atrofi	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	Dopaminerjik ajanlara yanıt	Kraniyal MRG EMG (rectal) Kardiyak SPECT
Progresif supranükleer paralizi	+/-	+	+	-	-	+/-	-	+	Dopaminerjik ajanlara yanıt	Kraniyal MRG
Kortikobazal dejenerasyon	-	+/-	-	-	-	+	-	+	Dopaminerjik ajanlara yanıt	Kraniyal MRG PET veya SPECT Nöropsikometrik testler Praksi testleri
Alzheimer hastalığı + parkinsonizm	+	-	-	-	-	+/-	+	+	Nöropsikometrik testler	Kraniyal MRG
İlaca bağlı parkinsonizm	+	-	-	-	-	-	-	+	Kraniyal MRG PET veya SPECT	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel seruloplazmin, idrar bakır
Metabolik anormallikler ile birlikte (post hipoksik, hipokalsemik, hepatik anormallikle beraber)	+	-	-	-	+/-	+/-	+/-	+	Metabolik panel	Kraniyal MRG
Toksik parkinsonizm	+	-	-	-	+/-	+/-	+/-	+	Kraniyal MRG	
Normal basınçlı hidrosefali	+	+	+/-	+	-	+/-	+	+	Kraniyal MRG	BOS drenajı
Vasküler parkinsonizm*	+/- (*)	+/-	+/-	-	-	+/-	+/-	+	Kraniyal MRG	
Yapısal anormallikler ile beraber (tm, SVH, subdural vs.)	+/-	+/-	+/-	-	-	+/-	+/-		Kraniyal MRG	

TABLO 2
Devamı

Tanı	Simetrik parkinsonizm	Düşme	Bakış paralizisi	Disotonomi	Serebellar sendrom	Diğer (Piramidal/ Bulber/ yüksek kortikal disfonksiyon)	Demans	Klinik tanı Öykü/ muayene ile	1. Basamak test	Diğer testler
Prion hastalıkları ve enfeksiyonlar (CJD, SSPE, AIDS)	+	+	+/-	-	+/-	+/-	+	+	Kraniyal MRG EEG	Kan ve BOS serolojisi
Postensefalitik Parkinsonizm	+	+/-	-	-	-	+/-	+/-	+	Dopaminerjik ajanlara yanıt	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel serum seruloplazmin ve bakır kraniyal MRG PET veya SPECT
Herediter hastalıklar (Hungtington, Wilson, SCA, PKAN, mitokondriyal sitopatiler vs.)	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	+	Metabolik panel Seruloplazmin ve bakır kraniyal MRG	Genetik testler
Esansiyel tremor	-	-	-	-	-	-	-	+	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel Seruloplazmin, bakır alkol yanıtı	Yüzeyel EMG Akselorometri

(*) Multipl iskemik lezyona bağlı ise simetrik alt vücut yarısı parkinsonizmi, kritik bölge lezyonu ise akut ve asimetrik parkinsonizm ortaya çıkar.
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; PET: Pozitron emisyon tomografisi; SPECT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi; EMG: Elektromiyografi; BOS:Beyin omurilik sıvısı; tm:Tümör; SVH: Serebrovasküler hastalık; EEG:Elektroensefalografi; SCA 17: Spinoserebellar ataksi tip 17; PKAN: Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration.



Şekil 2. Parkinson hastalığının ayırıcı tanısı şekilde gösterilmiştir.

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; PET: Pozitron emisyon tomografisi; SPECT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi; EMG: Elektromiyografi; PKAN: Pantotenat-kinaz ilişkili nörodejenerasyon; SCA: Spinoserebellar ataksiler; MSA: Multisistem atrofi; PSP: Progresif supranükleer felç; KBGD: Kortikobazal gangliyonik dejenerasyon.

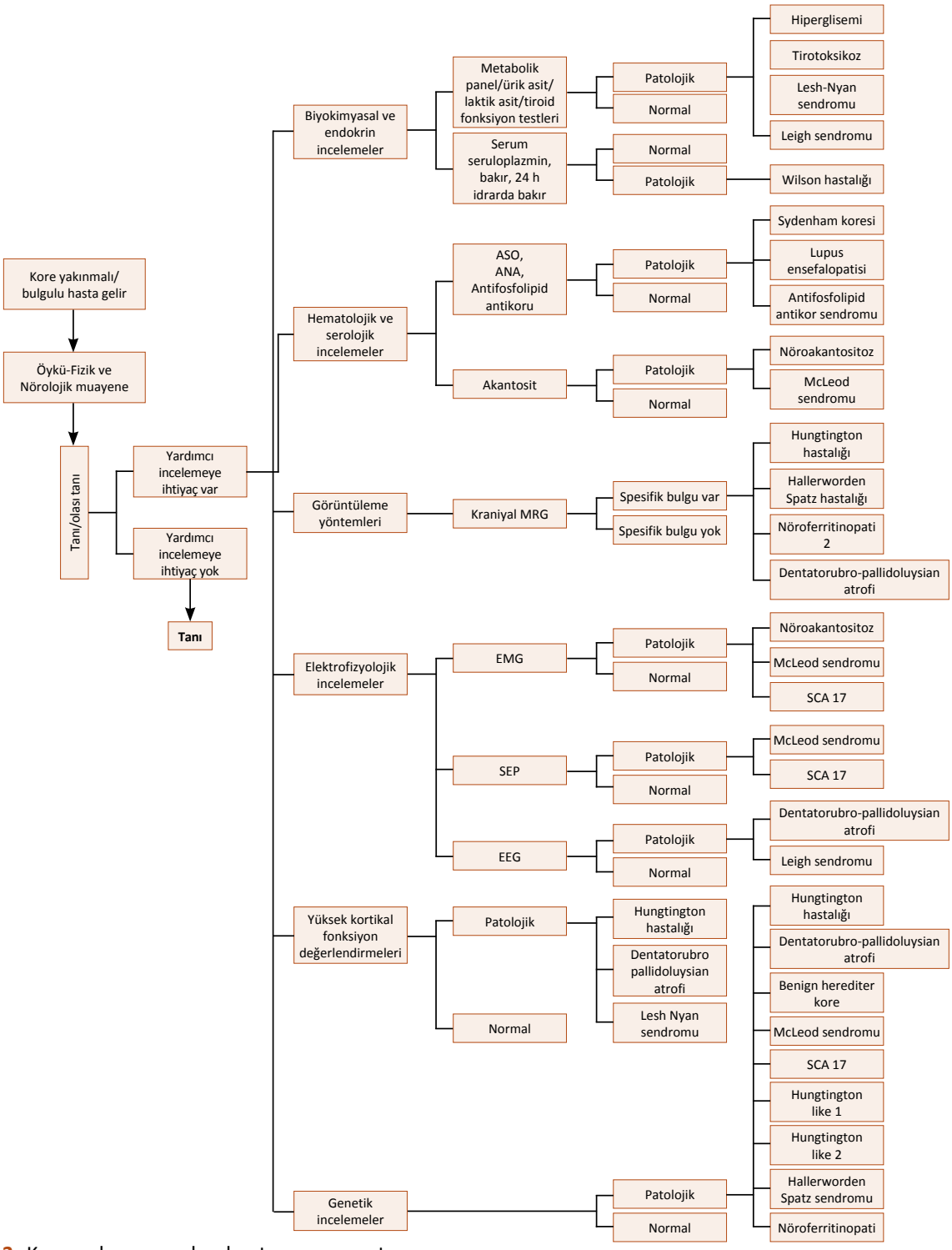
TABLO 3
Kore tanı/ayırıcı tanısında laboratuvar incelemeleri

Tanı	Progresif	Aile öyküsü	Oral/ bukkal/ lingual kore /mutilasyon	Distoni/ parkinsonizm /miyoklonus /tik	Arefleksi/ amiyotrofi /kardiyomiyopati	Ataksi	Nöropsikiatrik bulgular	Klinik tanı Öykü/ muayene ile	1. Basamak test	Diğer testler
Sydenham koresi	-	-	-	-		-	+/-	+	ASO Metabolik panel	
Kore gravidarum	-	-	-	-	-	-	-	+	Metabolik panel	
Benign herediter kore	-	+	-	-	-	-	-	+/-	Genetik inceleme	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel
Hiperglisemi	-	-	-	-	+/-	-	+/-	+	Metabolik panel	
Hipertiroidi	-	-	-	-	-	-	-	+/-	Tiroid fonksiyon testleri Metabolik panel	
Edinilmiş hepatoserebral dejenerasyon	+/-	-	+/-	+/-	-	+/-	+/-	+/-	Metabolik panel serum seruloplazmin ve bakır	
Lupus	+/-	-	-	-	-	-	+	+/-	ANA titrasyonu Metabolik panel	
Antifosfolipid antikor sendromu	+/-	-	-	+/-	-	-	-	+/-	Antifosfolipid antikorları Metabolik panel	
Nöroakantositoz	+	+/-	+	+/-	+	+/-	+/-	-	Metabolik panel Akantosit tayini	EMG Seruloplazmin ve bakır Genetik inceleme kraniyal MRG
McLeod sendromu	+	+/-	-	+/-	+	+/-	+/-	-	Metabolik panel Akantosit tayini	EMG Seruloplazmin ve bakır Genetik inceleme kraniyal MRG
Beyinde demir birikimi ile giden dejeneratif hastalık (NBIA, PKAN)	+	+/-	+	+/-	-	+	+/-	+/-	Metabolik panel Kraniyal MRG	Genetik inceleme
Nöroferrinopati (NBIA2)	+	+/-	+	+	-	+	+/-	+/-	Metabolik panel Kraniyal MRG	Genetik inceleme

TABLO 3
Devamı

Tanı	Progresif	Aile öyküsü	Oral/ buccal/ lingual kore /mutilasyon	Distoni/ parkinsonizm /myoklonus /tik	Arefleksi/ amiyotrofi /kardiyomiyopati	Ataksi	Nöropsikiatrik bulgular	Klinik tanı Öykü/ muayene ile	1. Basamak test	Diğer testler
Wilson hastalığı	+	+/-	+	+	-	+	+/-	+/-	Metabolik panel serum seruloplazmin ve bakır 24 saatlik idrar bakır düzeyi oftalmolojik bakır	Kraniyal MRG karaciğer biyopsisi
Lesh-Nyan sendromu	+	+/-	+	-	-	+/-	+	+/-	Metabolik panel	Kraniyal MRG genetik inceleme serum seruloplazmin ve bakır
Hungtington hastalığı	+	+	+	+	_	+	+	+	Kraniyal MRG genetik inceleme	Metabolik panel serum seruloplazmin ve bakır
Hungtington like -1 (HDL1)	+	+	+	+	-	+	+	_	Genetik inceleme	Kraniyal MRG metabolik panel serum seruloplazmin ve bakır
Hungtington like-2 (HDL2)	+	+	+	+	-	+	+	-	Genetik inceleme	Kraniyal MRG metabolik panel zeruloplazmin ve bakır
Hungtington like-3 (HDL3)	+	+	+	+	-	+	+	-	Kraniyal MRG	Metabolik panel seruloplazmin ve bakır
SCA 17	+	+	-	-	+/-	+	+/-	+/-	Genetik inceleme	Kraniyal MRG metabolik panel seruloplazmin ve bakır EMG, SEP
Dentatorubro-pallidoluysian atrofi (DRPLA)	+	+/-	+	+	-	+/-	+	+/-	Kraniyal MRG	Genetik inceleme serum seruloplazmin ve bakır
Leigh sendromu	+	+/-	-	+	-	-	+/-	-	Laktik asit düzeyi Metabolik panel	Kraniyal MRG EEG
L-Dopa disknezisi	-	-	+/-	+	-	-	+/-	+	Metabolik panel	Serum seruloplazmin ve bakır
Tardif disknezi	+/-	-	+	+/-	-	-	+/-	+	Metabolik panel Tiroid fonksiyon testleri	Serum seruloplazmin ve bakır genetik inceleme
Psödokoreatetoz	+/-	-	-	+/-	+/-	+/-	-	+	Kraniyal MRG EMG / SEP	Tiroid fonksiyon testleri metabolik panel

EMG: Elektromiyografi; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; EEG:Elektroensefalografi; SCA 17: Spinoserebellar ataksi tip 17; NBIA: Beyinde demir birikimi ile nörodejenerasyon (neurodegeneration with brain iron accumalation); PKAN: Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration; SEP: Somatosensöriyel yanıtlar; HDL1: Huntington's disease-like 1.



Şekil 3. Kore yakınması olan hastanın ayırıcı tanısı.

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; EMG: Elektromiyografi; SEP: Somatosensöriyel yanıtlar; EEG:Elektroensefalografi; SCA 17: Spinoserebellar ataksi tip 17.

BÖLÜM 3

HAREKET HASTALIKLARINDA AYIRICI TANIDA GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Prof. Dr. Yaprak Seçil • Prof. Dr. Banu Özen Barut

Hareket hastalıklarında ayırıcı tanıda görüntüleme yöntemleri bazı hastalıklarda tanı aşamasında bize çok yol gösterici olabilir. Bu bölümde hiperkinetik ve hipokinetik hareket bozuklukları grubu içinde hem sık gördüğümüz hareket bozukluklarından hem de sık olmasa da görüntüleme özellikleri açısından ayırıcı tanıda önem taşıyan bazı hastalıklardan söz edeceğiz.

Hipokinetik Hareket Bozukluklarında Görüntüleme

Bu başlık altında bradikinezi ve hipokinezi semptomlarının ön planda olduğu akinetik-rijid sendrom ile gelen hastalarda görüntüleme yöntemlerinin ayırıcı tanıdaki yerinden bahsedilecektir. Bu semptomların paradigması olarak parkinsonizm tablosu ele alınacaktır. Parkinsonizm pek çok nedene bağlı olarak ortaya çıkabilen bir semptomdur. Parkinsonizm kliniği ile başvuran bir hastada atipik bulgular eşlik ediyorsa ve dopaminerjik yanıt iyi değilse görüntülemede sekonder nedenlerin ekarte edilmesi gerekebilmektedir. Bu noktada vasküler ve yapısal nedenler, toksik nedenler, normal basınçlı hidrosefali (NBH), prion enfeksiyonları gibi parkinsonizme neden olan ve görüntülemenin tanıda önemli olduğu sekonder nedenleri dışlayabilmek için en azından yapısal görüntüleme gerekebilmektedir. 2015 Parkinson hastalığı (PH) tanı kriterlerinde idiyopatik PH tanısı için, yapısal ya da fonksiyonel görüntüleme gerekmemektedir denilmekle birlikte klinik pratikte çoğu zaman hastalara görüntüleme yapılmaktadır. Özellikle kırmızı bayrak işaretlerinin olduğu atipik parkinsonizm bulguları olan hastalarda görüntülemenin gerekliliği öne çıkmaktadır. Bu bölümde hipokinetik hastalıklarda görüntüleme yöntemleri yapısal görüntüleme, fonksiyonel görüntüleme ve transkraniyal Doppler yöntemleri olarak üçe ayrılarak incelenecektir. Yapısal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri başlığında daha çok klinik pratikte kullanılan sekanslar tartışılmakla birlikte daha çok araştırma amaçlı olarak kullanılan difüzyon tensör inceleme (DTİ) ve nöromelanin görüntüleme gibi yöntemlere de kısaca değinilecektir.

1. YAPISAL MANYETİK REZONANS ve MANYETİK REZONANS SPEKTROSKOPİ (MRS) İNCELEMELERİ VE PARKİNSONİZM

A. İdiyopatik Parkinson Hastalığı

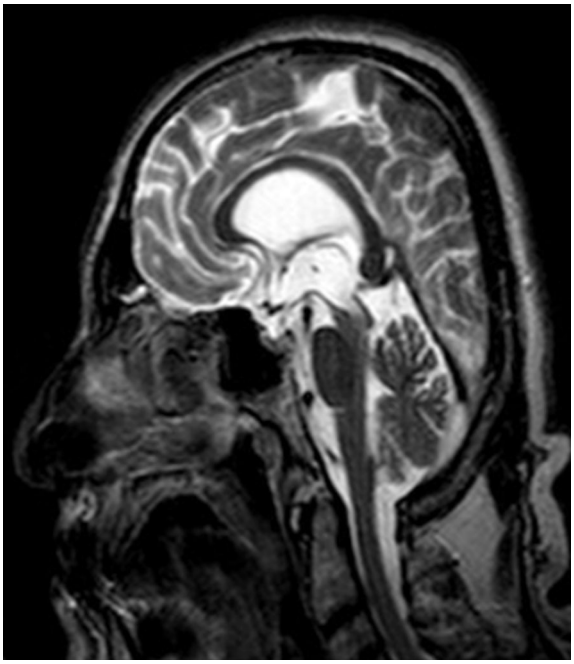
Özellikle hastalığın erken dönemlerinde konvansiyonel MRG'de çok az değişiklik görülmektedir. Voksel dayalı morfometri çalışmalarında PH'de bazal gangliyonlarda, frontal lobda, nonspesifik olaral sağ hipkampus, sol anteriyor singulat ve superiyor temporal girusda

atrofi gösterilmiştir. Olfaktor disfonksiyon olan hastalarda multi sistem atrofi (MSA) ve kontrol grubuna göre olfaktor bulbusda atrofi izlenmiştir. Nöromelanin içeren nöronlarda kayıp en fazla nigrozom 1 hücrelerinde oluşmaktadır bu hücreler substansiya nigranın (SN) pars compactasının kaudal ve dorsal kısmında yer almaktadır. Suspectibility weighted (SW) ağırlıklı MRG incelemelerinde sağlıklı nigrozom hücrelerini çevreleyen dorsolateral SN kırlangıç kuşunun kuyruğuna benzer bir görüntü oluşturmaktadır *(kırlangıç kuşu kuyruğu bulgusu)*. Parkinson hastalığında bu görüntünün kaybolması %80 duyarlılık ve %89 özgüllük ile PH tanısını koydurtmaktadır. Ayrıca nöromelanin duyarlı MRG PH'yi sağlıklı kontrol ve esansiyel tremor hastalarından ayırt etmekte ümit vaat etmektedir.

Difüzyon tensör inceleme görüntülerinde sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anteriyor olfaktor yapılarda ve SN'de ↓ fraksiyonel anizotropi (FA) ile olfaktor traktta ↑ (difüzyon) D izlenmiştir. Ayrıca zamanla posteriyor SN'de ↑ serbest su tespit edilmiştir. Parkinson hastalığı ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında proton MRS'de SN, lentiküler çekirdek, temporoparietal and posteriyor cingulate corteks ve pre-suplementer motor alan ↓ NAA/kreatinin (Cr) oranı izlenmiştir.

B. Parkinson Artı Sendromlar

a. Progresif supranükleer felç (PSP): Konvansiyonel MRG'de midsagital incelemede görece korunmuş pons ile birlikte belirgin orta beyin atrofisi görülür. Bu görüntü sinekkuşu bulgusu ya



Şekil 1. Progresif supranükleer felç hastalarında görülen mezensefalon atrofisine bağlı olarak ortaya çıkan "Sinek kuşu bulgusu".
Dr. Banu Özen Barut'un arşivinden.

da penguen işareti olarak da adlandırılır (Şekil 1). Sinek kuşu bulgusu patolojik olarak konfirme edilmiş olguların %67'sinde görülmüştür. Progresif supranükleer felç olgularında ayrıca superiyor serebellar pedinkül atrofisi sıklıkla görülmektedir. Difüzyon tensör incelemede PSP hastalarında PH ve kontrol ile karşılaştırıldığında superiyor serebellar pedinkül (SSP) ve putamende belirgin görünür difüsyon katsayısı (ADC) değerlerinde artış izlenmiştir. Progresif supranükleer felç ile ilişkili MRG'ye dayalı diğer özellikler orta beyin çapının 17 mm'den küçük olması, üçüncü ventrikülde genişleme ve orta beyin tegmentumunda atrofi (akşam sefası çiçeği benzeri görüntü) sayılabilir. Pons alanının orta beyin alanına oranı ve (orta serebellar pedinkül) OSP/SSP genişlik oranları PSP hastalarında PH ve normal kontrollere göre büyük bulunmuştur. Bu iki oran kullanılarak bulunan parkinsonizm indeksi (PI) %100 duyarlılık ile PSP hastalarını multi sistem atrofi-parkinsonizm (MSA-P), PH ve sağlıklı kontrol grubundan ayırt edebilmektedir.

Beyaz cevher ve gri cevher mikro yapısını detaylı olarak gösteren DTİ'de PSP olgularında normal kontrollerle karşılaştırıldığında orta beyin, SSP, orbitofrontal gri cevher, talamus, motor ve SMA'da artmış difüzyon ve azalmış FA; MSA ve PH grubu ile karşılaştırıldığında ise SSP dekuzasyonunda artmış difüzyon görülmektedir. PSP-RS (Richardson sendromu) ve PSP-parkinsonizm olguları karşılaştırıldığında ise PSP-RS grubunda azalmış FA tespit edilmiştir.

Proton manyetik rezonans spektroskopi incelemelerinde;

- Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; lentiform çekirdek, beyinsapı, sentrum semiovale, frontal ve presantral korteks alanlarında ↓ NAA/Cr oranı ve LN'de ↓ NAA/choline oranı tespit edilmiş
- Parkinson hastalığı ve MSA hastaları ile karşılaştırıldığında putamende ↓ NAA/Cr oranı
- PSP-RS hastaları sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında ↓ serebellar NAA/Cr ve NAA/myo-inositol oranı gösterilmiştir.
- PSP-RS ve PH karşılaştırıldığında ↓ serebellar NAA/Cr oranı bulunmuştur.

b. Kortikobazal sendrom (KBS): Hastalığın erken döneminde konvansiyonel MRG'de hafif ama anormal bulgular izlenebilir. Asimetrik posteriyor frontal, pariyetal ve korpus kallozum atrofisi hastaların büyük kısmında izlenir. Ancak bir çalışmada KBS hastalarında izlenen asimetrinin sağlıklı kontrollerde de görülebileceği belirlenmiştir.

Difüzyon tensör incelemede bu hastalarda PH ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılınca korpus kallozumun posteriyor trunkusunda ↑ D and ↓ FA izlenmiştir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında KBS olgularında frontopariyetal iletim yollarında, interpariyetal assosiatif liflerde ve sensorimotor kortikal projeksiyonlarda FA azalması gösterilmiştir.

Proton spektroskopi incelemelerinde karşı taraf frontopariyetal korteks, lentiküler çekirdek ve sentrum semiovalede ↓ NAA/Choline and NAA/Cr oranları izlenmiştir.

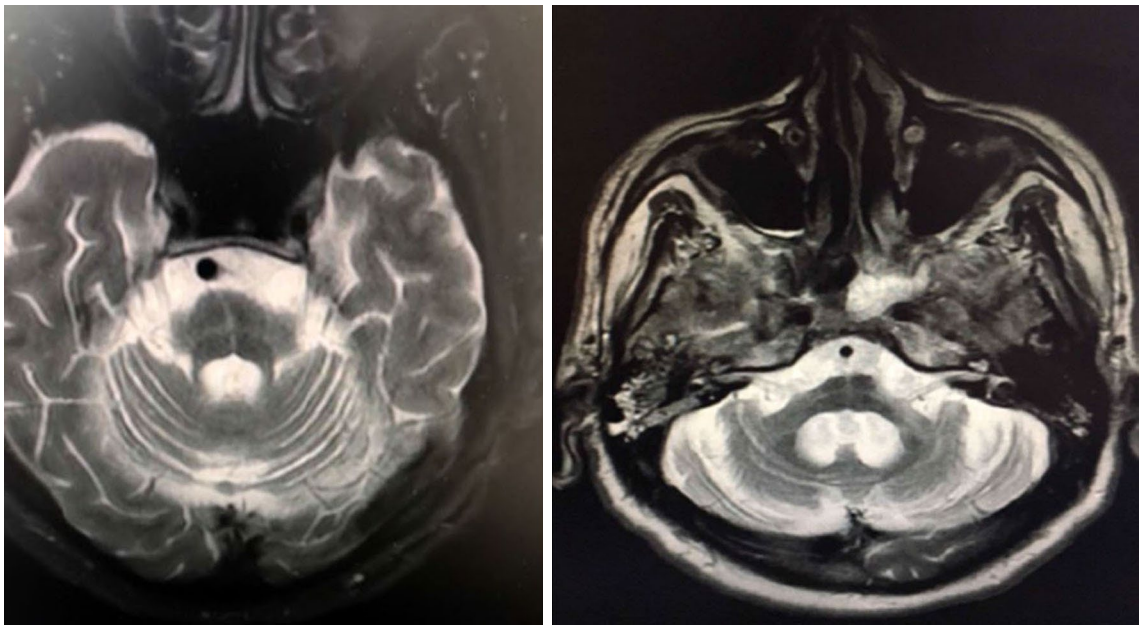
c. Lewy cisimciği spektrum bozuklukları: Bu grupta yer alan Lewy cisimcikli demans (LCD) ve PH ile ilişkili demans (PHD) olgularında konvansiyonel MRG ile ilişkili çalışmalar değişkenlik

göstermektedir. Lewy cisimcikli demans olgularında PHD olgularına kıyasla daha fazla temporal, pariyetal ve oksipital alanlarda atrofi gözlenmektedir. Lewy cisimcikli demans olgularında AH olgularına kıyasla hipokampal alanda korunma söz konusudur.

Difüzyon tensör incelemelerde; PH hafif kognitif bozukluk olgularında kognitif olarak normal PH ile karşılaştırılınca nucleus basalis Meynert'de↑ D izlenmiştir. Lewy cisimcikli demans olguları sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında korpus kallozum, perikallozal alanlar, nucleus kaudatus, amigdala, inferiyor longitudinal fasikül, prekuneus ve frontal, pariyetal ve oksipital beyaz cevher alanlarında ↑ D and ↓ FA izlenmiştir. İki taraflı posteriyor singulat liflerde PHD olgularında PH'ye göre FA azalmıştır. Proton MRS'de LCD'de sağlıklı kontrollere göre hipokampusda ↓ NAA/Cr oranı izlenmiştir ancak bu azalma AH hastalarında görülenden azdır.

Parkinson hastalığı ile ilişkili demans olgularında ise PH grubuna kıyasla posteriyor singulat bölgesinde ↓ NAA/Cr oranı izlenmiştir.

d. Multi sistem atrofi: MSA hastalarında görülen en dikkat çekici görüntüleme bulguları putaminal atrofi, putaminal hipointensite ve T2 ağırlıklı görüntülerde yarık benzeri hiperintensitedir (putaminal rim). Bununla birlikte infratentoryal alanda pons, medulla, inferiyor olivar çekirdekler, OSP ve serebellumda atrofi ve pons, OSP ve serebellumda hiperintensiteler görülebilir. Putaminal atrofi PH'yi MSA'dan ayırt etmede oldukça spesifiktir ancak putaminal rim işareti PH'de de görülebilmektedir. Bunun dışında ortası artı şeklinde



Şekil 2. Multi sistem atrofi hastalarında pons düzeyinde görülen hiperintens ortasında artı işareti olan sıcak çörek bulgusu ve orta serebellar pedinkül atrofisi.

Dr. Yaprak Seçil'in arşivinden.

işaretlenmiş sıcak çörek bulgusu olarak adlandırılan ve ponsda hiperintens değişikliklere bağlı ortaya çıkan görüntüleme bulgusu (Şekil 2) genellikle MSA'dan şüphelendirmekle birlikte diğer nörodejeneratif hastalıklar ve spino serebellar ataksilerde de görülebilir.

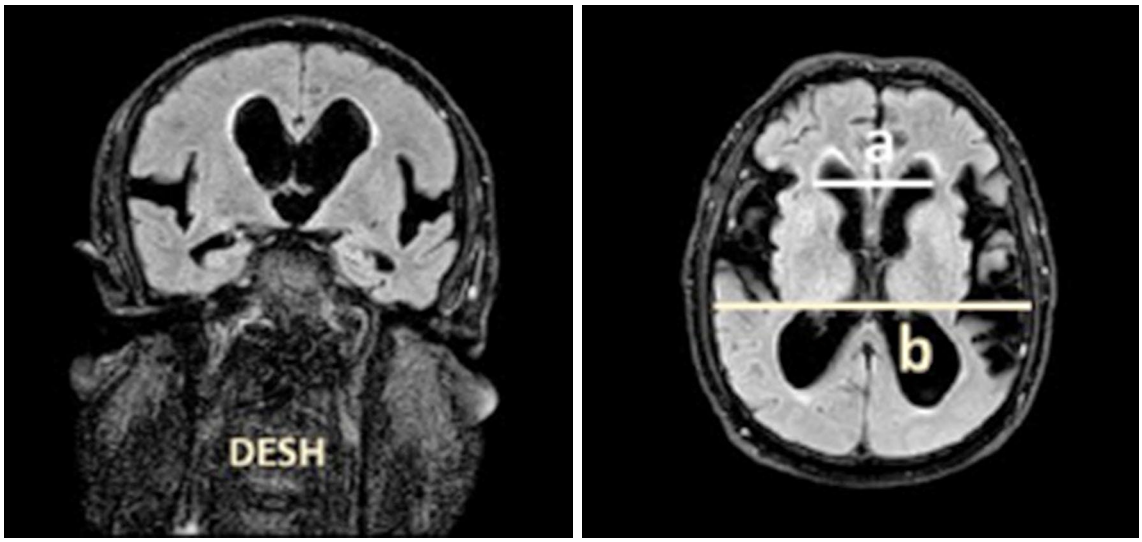
Difüzyon tensör incelemede; MSA-P hastaları MSA-Serebellar, PH ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında putamende ↑ D bulgusu, MSA-P hastaları PH ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında putamen, serebellum ve ponsda ↓ FA and ↑ ADC, PSP hastaları ile karşılaştırıldığında OSP ve ponsda ↑ D, MSA-P ve MSA-C olguları karşılaştırıldığında MSA-P olgularında putamen ve ponsda, MSA-C olgularında ise serebellum ve OSP'de artmış ADC izlenmiştir.

Sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MSA olgularında putamen ve nucleus caudatus'da ↑ serbest su düzeltilmiş FA izlenmiştir.

Proton manyetik rezonans spektroskopi incelemelerinde;

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında MSA-P hastalarında putamende, MSA-P ve C hastalarında ise pons tabanında ↓ NAA/Cr oranı ve PH ile karşılaştırıldığında ise MSA-P hastalarında putamen ve pons tabanında ↓ NAA/Cr oranı izlenmiştir.

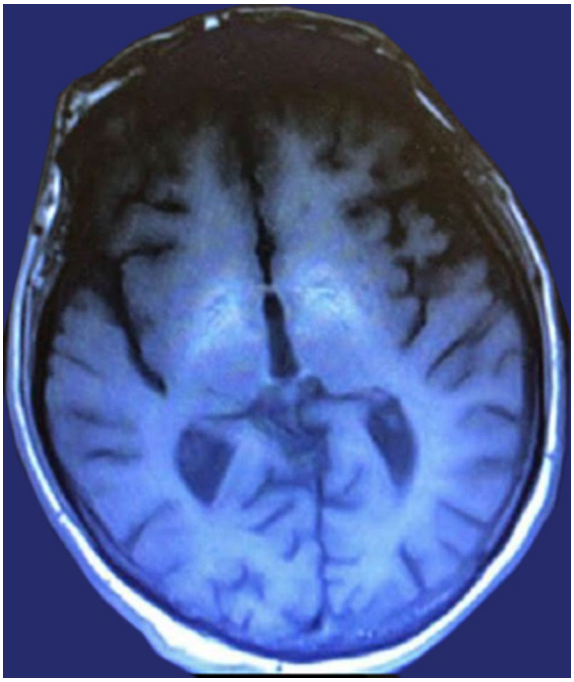
C. Sekonder nedenlere bağlı parkinsonizm: Bazal gangliya tümörleri, vasküler ve toksik nedenler, NBH, prion hastalıkları ve ilaçlar sekonder parkinsonizme neden olabilmektedir. Bunların büyük çoğunluğunda konvansiyonel MRG tanıda faydalı olmaktadır.



Şekil 3. Soldaki görüntüde NBH hastalarında görülen ventrikülomegali, silvian fissürlerde genişleme ve orta hat yüksek konveksitede subaraknoid mesafenin daralması bulgusu. Sağdaki görüntüde ise evans oranı; a/b olarak gösterilmiştir.

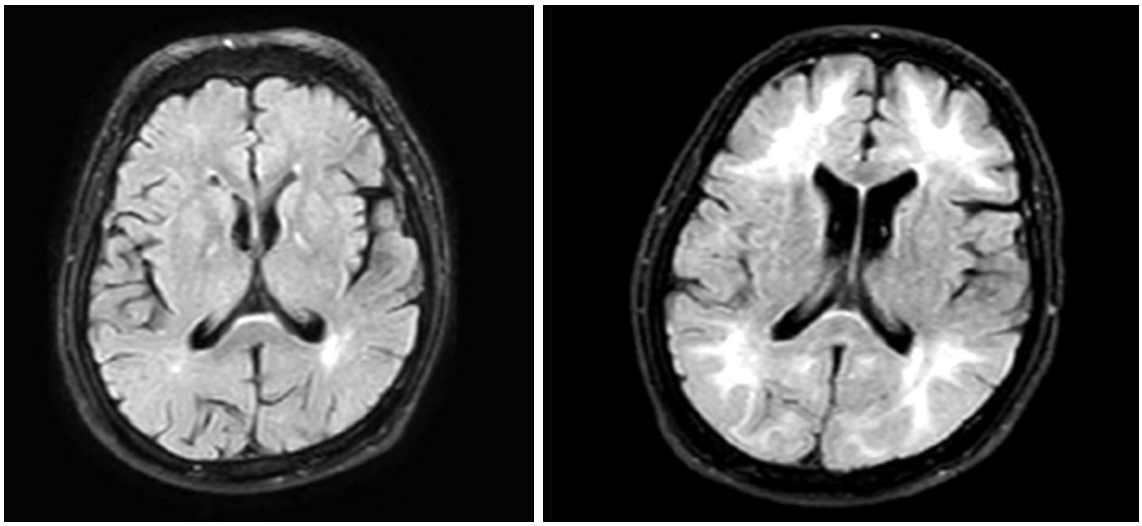
Dr. Banu Özen Barut'un arşivinden.

a. Normal basınçlı hidrosefali (NBH): Yürüyüş bozukluğu, bilişsel gerileme ve idrar inkontinası triadı bulgularının görüldüğü ve görüntülemede ventrikülomegalinin eşlik ettiği bir tablodur. İdiyopatik ya da sekonder olabilir. Hidrosefalide en önemli bulgu ventrikülomegalidir. Frontal hornların en yüksek genişliğinin kafatasının iç kısmının genişliğine oranı Evans indeksi (EI) (Şekil 3, EI: a/b) olarak adlandırılır. Evans indeksinin 0.3'den büyük olması hidrosefaliyi destekler (Şekil 3). Ancak ventrikülomegali sağlıklı yaşlılarda, nörodejeneratif hastalıklarda atrofiye bağlı olarak da görülebilmektedir. DESH (disproportionately enlarged subarachnoid space) olarak adlandırılan subaraknoid mesafenin uygunsuz olarak genişlemesi ile birlikte ventrikülomegali, sylvian fissürlerde genişleme ve orta hat yüksek konveksitede subaraknoid mesafenin daralması idiyopatik NBH için oldukça özgün bulgulardır (Şekil 3). Kallozal açının dikleşmesi indirekt bir DESH bulgusu olarak tanıyı desteklemektedir. DESH'in değerlendirilmesinde özellikle koronal inceleme önerilmektedir. Ancak özellikle en yukarıdaki frontopariyetal alanlar gösterilebiliyorsa aksiyal kesitler de tanıda faydalı olabilmektedir. DESH bulgusunun pozitif tanısal değeri %77 olarak belirlenmiştir. Bu değerlendirme idiyopatik NBH hastalarında sadece DESH'e bakarak tanı koyamayız anlamına gelmektedir. Kallozal açının 90'dan küçük olması birçok iNBH hastasında görülen bir bulgudur. Lateral ventriküllerde genişleme koronal kesitlerde daha belirgin olmaktadır. z-EI olarak adlandırılan



Şekil 4. Hipermagnezemiye bağlı olarak T1 ağırlıklı incelemelerde görülen bazal gangliyonlar düzeyinde hiperintensite.

Dr. Banu Özen Barut'un arşivinden.



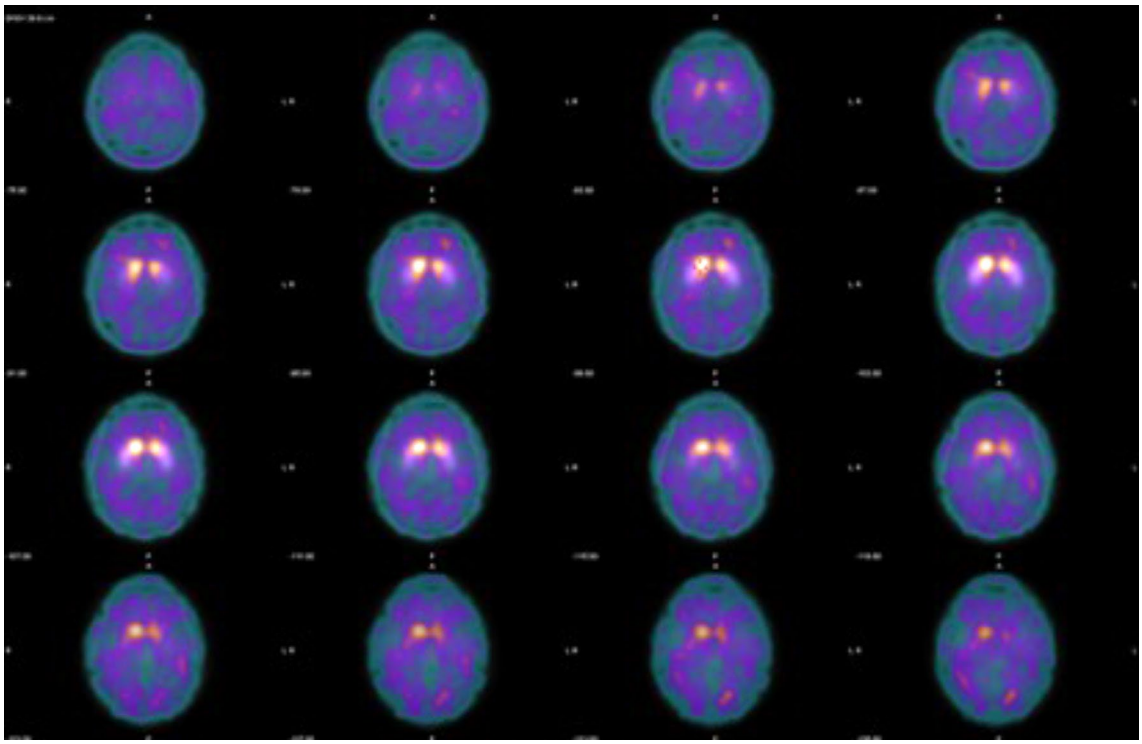
Şekil 5. Karbonmonoksit entoksikasyonu sonrası takip edilen hastanın manyetik rezonans görüntülemesi. Soldaki akut dönem, sağdaki ise olaydan yaklaşık 10 gün sonra çekilen kontrol manyetik rezonans görüntülemesi. Globus pallidusda geçici iki taraflı simetrik lezyonlar ve T2 ağırlıklı incelemelerde beyaz cevherde yaygın hiperintens lezyonlar gözlenmektedir.
Dr. Banu Özen Barut'un arşivinden.

koronal kesitlerde frontal hornların yüksekliğinin kafatasının orta hat çapına bölünmesi ile bulunan değerin 0.42'den büyük olması da NBH tanısını desteklemektedir. z-EI oranının EI oranına kıyasla daha spesifik olduğu belirlenmiştir.

b. Toksik nedenler: Bazal gangliyonlar üzerinde toksik etki oluşturması nedeniyle sekonder parkinsonizme yol açabilirler.

- Manganez birikimi globus pallidusta hiperintensite ve T1 ağırlıklı incelemelerde striatum ve substansiya nigrada hiperintens görüntüye neden olur (Şekil 4). Karaciğer hastalarında ve efedron kullanımına bağlı olarak da benzer görüntü ortaya çıkabilir.
- Karbon monoksit globus pallidusta geçici iki taraflı simetrik lezyonlar ve T2 ağırlıklı incelemelerde yaygın hiperintens lezyonlara neden olur (Şekil 5).
- Siyanid intoksikasyonu T2 ağırlıklı incelemelerde globus pallidus, putamen, nucleus caudatus'da ve beyaz cevherde sinyal değişiklikleri ile T1 ağırlıklı incelemelerde bazal gangliyonlarda hiperintensite ve kontrast tutulumuna neden olur.
- Metanol intoksikasyonu putamende T1 sinyal azalması ile T2'de sinyal artışına neden olmaktadır.

c. Vasküler parkinsonizm: Bazal gangliyonlarda laküner enfarktlar, frontal lob enfarktları, subkortikal mikroanjiyopatik lezyonlar ve yaygın periventriküler sinyal değişiklikleri vasküler parkinsonizme neden olabilir.



Şekil 6. Sağ tarafta belirgin parkinsonizm bulguları olan bir hastanın DATSCAN görüntülemesi Parkinson hastalığı ile uyumlu.
Dr. Banu Özen Barut'un arşivinden.

2. FONKSİYONEL GÖRÜNTÜLEME VE PARKİNSONİZM

a. Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT): SPECT fonksiyonel bir nükleer görüntüleme tekniği olup parkinsoniyal sendromlarda nigrostriatal dopaminerjik sistemi ve serebral perfüzyon değişikliklerini değerlendirmek amacı ile kullanılır. Presinaptik dopamin taşıyıcı (DAT) afinitesinin SPECT ile değerlendirilmesi (DAT-SPECT) parkinsoniyal sendromların tanısında kullanılmaktadır. 123 I-FP-CIT kullanılarak DAT bağlanma kapasitesi ölçülebilmektedir. Azalmış DAT aktivitesi nigrostriatal dejenerasyon göstergesi olup PH, MSA, PSP ve LCD hastalarında görülebilmektedir (Şekil 6).

Bir meta-analizde belirtildiği şekilde DAT-SPECT, PH'yi esansiyel tremor (ET) ve vasküler parkinsonizmden yüksek geçerlilikle ayırt edebilmektedir. Dopamin taşıyıcı kaybının paterni parkinsoniyal sendromların ayırt edilmesinde yeterli bulunmamaktadır. Bunun ötesinde DAT-SPECT DLCD olgularını Alzheimer hastalığından ayırt edebilmektedir.

123I-IBZM ve 123I-IBF kullanılarak postsinaptik D2 reseptör aktivitesi gösterilebilmektedir. L-dopa ile tedavi edilen PH'de ve ET hastalarında bu aktivite normal olarak bulunmaktadır. Multi sistem atrofi ve PSP gibi Parkinson artı olgularında ise sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında

D2 reseptör bağlanma potansiyeli azalmış olarak bulunmuştur. Koch ve arkadaşları 123I-IBZM ve 123 I-FP-CIT kullanarak hem presinaptik hem de postsinaptik dopamin reseptörlerini değerlendiren bir çalışmada PH'yi atipik parkinsoniyal sendromlardan ayırt etmede bu yöntemin %90.3 duyarlılık ve %73.9 özgüllük ile ayırt edici olduğu gösterilmiştir.

Teknesyum-99m (99mTc)-HMPAO (labeled hexamethylpropyleneamine oxime) kullanılarak yapılan perfüzyon çalışmalarında AH ile karşılaştırıldığında DLCD hastalarında oksipital hipoperfüzyon gösterilmiştir. Parkinson hastalığında SPECT kullanılarak yapılan perfüzyon çalışmalarında frontal ve oksipital lobda hipoperfüzyon ve primer sensorimotor korteksde artmış perfüzyon gösterilmiştir. Parkinson hastalığı ile MSA-P hastaları karşılaştırıldığında MSA-P hastalarında putaminal hipoperfüzyon tepit edilmiştir.

b. Pozitron emisyon tomografisi (PET): 18F-deoxy-glucose kullanılarak yapılan FDG-PET incelemeleri klinik ve araştırma amacıyla sık kullanılmakla birlikte PH'de bu yöntemin kullanımı düşük uzaysal çözünürlük ve görüntü kalitesi ile yüksek maliyet nedeniyle kısıtlıdır. Pek çok çalışmada PH'de striatum sıradan bir metabolizma gösterilmiştir. Ancak bu yöntemle PH PSP'den ve MSA'dan ayırt edilebilmektedir. 18F-dopa ve 11C racloprid sırası ile presinaptik ve postsinaptik nigrostriatal yolakların bütünlüğünü göstermek amacı ile kullanılmaktadır. Parkinson hastalığında 18F-dopa alımı striatumda azalmaktadır. Ancak hastalığın erken evrelerinde AADC enzminde kompansatuar düzenlenme nedeniyle yanlış negatif sonuçlar elde edilebilmektedir.

c. [123I]Metaiodobenzylguanidine ile miyokardiyak sintigrafi ve parkinsonizm: 123I Metaiodobenzylguanidine (123I-MIBG) hücresel mekanizmaları kullanarak postgangliyonik adrenerjik nöronlar tarafından alınan radyoiyonize bir guanetidin analoğudur. Genellikle kardiyovasküler hastalıklarda sempatik sistem hasarını göstermek için kullanılmaktadır. Özellikle disotonominin görüldüğü alfa sinükleinopatilerin ayırıcı tansında kullanılmaktadır. Parkinson hastalığının erken evrelerinden itibaren otonom tutulumdan bağımsız olarak (123I-MIBG) alımında bozulma meydana gelmektedir. Progresif supranükleer felç, MSA ve CBS hastalarında (123I-MIBG) alımında etkilenme ya çok azdır ya da görülmemektedir. Bu nedenle PH'nin Parkinson artı sendromlarda ayırt edilmesinde kullanılabilmektedir. Alzheimer hastalığı ve sağlıklı kontrol olguları ile karşılaştırıldığında LCD hastalarında da (123I-MIBG) alımı bozulmaktadır. Pek çok kardiyovasküler hastalık, latent kardiyak bozukluklar ve kullanılan ilaçlar postgangliyonik nöronlara zarara vererek yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. 123I-MIBG Kalp/toraks oranı yaşla azalmaktadır ve cinsiyetler arasında farklılık gösterebilmektedir.

3. TRANSKRANİYAL DOPLER VE PARKİNSONİZM

Transkraniyal sonografi (TCS) bozulmamış kafatasından ultrason kullanarak beyin ekojenitesinin gösterildiği düşük maliyetli, invaziv olmayan ve kullanım alanı geniş bir B mod nörogörüntüleme yöntemidir. Preauriküler alanda temporal kemik üzerinden beyin sapındaki mezensefalik düzlem görülebilmektedir. Parkinson hastalığında SN'nin artmış ekojenitesi lateral orta beyin bölgesinin yanında yamalı bir görüntü oluşturmaktadır ve bu görüntü PH'nin TKD ile

karakteristik bulgusudur. Bu ekojenitenin hastalık süresi ve ciddiyeti ile ilişkisi yoktur. Çalışmalar bu hipeekojenik görüntünün PH'yi MSA ve PSP'den %82-96 özgüllükte ayırt edebildiğini göstermektedir. Bu ekojenite PHD, LCDH ve KBS hastalarında da görülebilmektedir. Lentiform çekirdek hiperekojenitesi de atipik Parkinson sendromlarında görülebilen bir bulgudur.

Hiperkinetik Hareket Bozukluklarında Görüntüleme

Hiperkinetik hareket bozuklukları kavramı içinde distoni, miyoklonus, kore, tremor, tikler, ataksi, ballism, atetoz, diskinezi öncelikli olarak sayılabilir. Bazı hastalıklarda tek bir hareket bozukluğu gözlenirken bazı hastalıklarda ise birden fazla hiperkinetik hareket bozukluğu hatta hiper ve hipokinetik hareket bozuklukları bir arada saptanabilir. Hareket bozuklukları pratiğinde semptomların bir arada da görülebileceği göz önüne alınırsa semptomatik yaklaşım bu durumda kafa karışıklığına yol açabilir. Bu bölümde hiperkinetik hareket bozukluğu ile giden sık gördüğümüz hastalıklar ile radyolojik bulgusu görüldüğünde tanısı gözden kaçırılmaması gereken hastalıklar temel olarak anlatılacaktır. Bölümde kullanılan görüntüleme örneklerinin hepsi kendi hastalarımızdan alınan örneklerdir. Bazı hastalıklara örnek koyulamamıştır. Bu hastalıklar için örneklerin online kaynaklardan araştırılması önerilir.

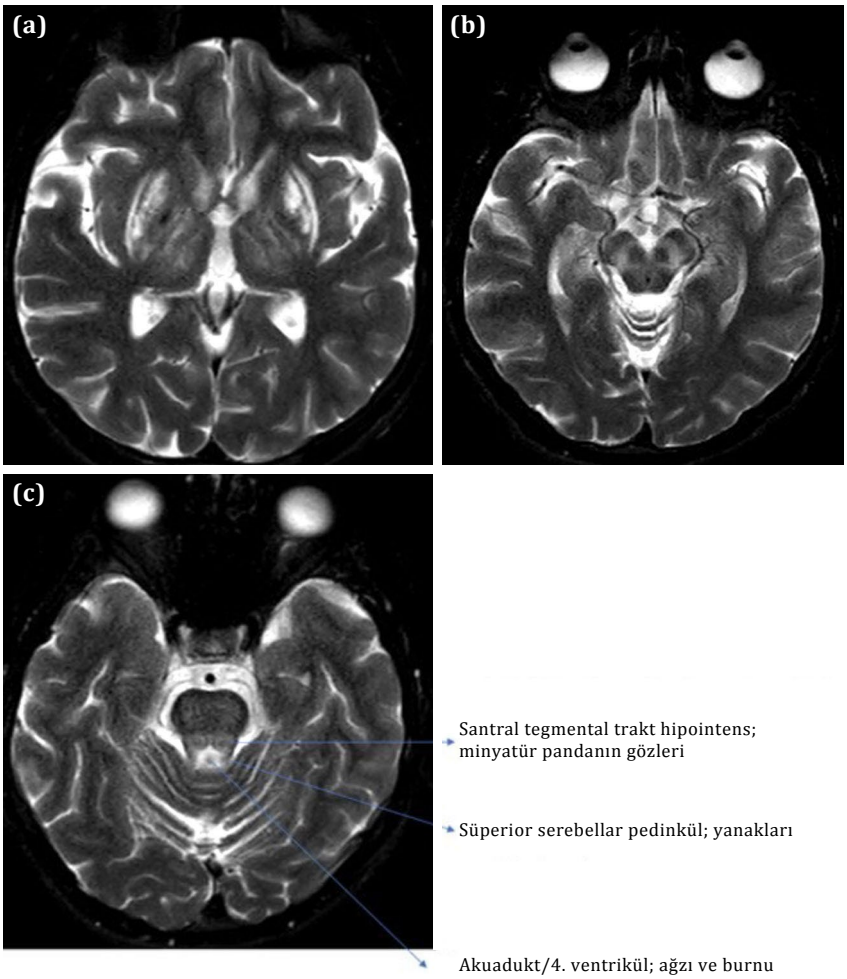
A. Wilson Hastalığı

Wilson hastalığı (WH) beyinde ve karaciğerde aşırı bakır birikimi ile giden literatürde hepatolentiküler dejenerasyon olarak da adlandırılan bir hastalıktır. Wilson hastalığı monojenik otozomal resesif karakterde kalıtılır ve bakır transporter gen olan ATP7B gen mutasyonu sonucu ortaya çıkar. Prevalansı 30.000-100.000'de 1 arasında değişkenlik gösterir. Toplumda heterozigot taşıyıcılar da bulunmaktadır. Nörolojik ve nöropsikiyatrik semptomlar ile ortaya çıkabilir. En sık görülen hareket bozukluğu distoni olmakla birlikte kore, tremor, parkinsonizm ve atetoz da hastalarda gözlenebilir. Nörolojik bulgularla giden WH'de beyin MRG putamen %64-86, kaudat %33-67, globus pallidus (GP) %38-81, talamus %54-60, orta beyin %41-77 ve serebellum %12-50 oranında etkilenme gösterir.

Manyetik rezonans görüntülemede putamende T2 sinyal anormalliği (hiperintens lezyonlar-iki taraflı simetrik) en sık görülen bulgudur, derin beyin çekirdeklerinde yine T2 sinyal değişiklikleri izlenebilir. Eğer orta beyin tegmentum da etkilenmişse bu bulgu dev panda yüzü bulgusu olarak aksiyal kesitlerde karşımıza çıkar (Şekil 7). Ponsun aksiyal kesitlerinde ise minyatür panda yüzü bulgusu görebiliriz. Her iki bulgu birlikte varsa çifte panda bulgusu-double panda sign olarak adlandırılır. T1 kesitlerde özellikle nörolojik bulgusu olan hastalarda etkilenen bu alanlarda hipointens görünüm görülebilir. Hepatik tutulumu çok ağır olan olgularda GP'de, WH'ye bağlı olmayan edinsel hepatoserebral dejenerasyonda görülen mangan birikimine benzer şekilde T1 kesitlerde hiperintens lezyonlar saptanabilir.

B. Huntington Hastalığı (HH)

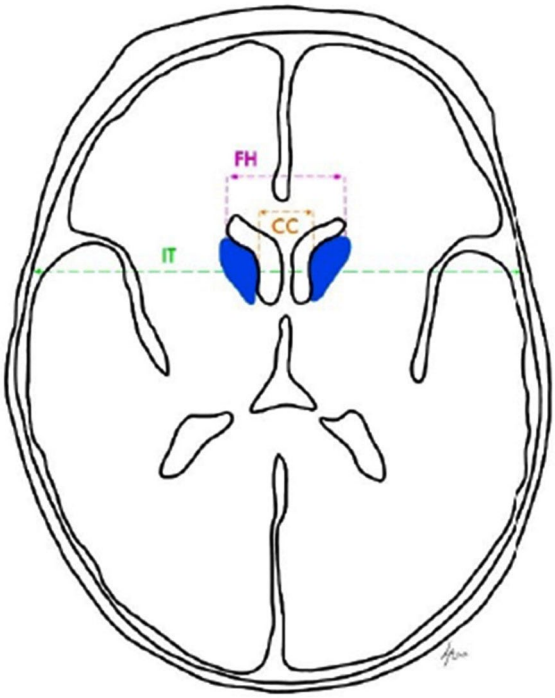
Huntington hastalığı 4. kromozomda kodlu bulunan huntingtin geninin otozomal dominant mutasyonu sonucu ortaya çıkan bir "CAG" trinükleotid tekrar hastalığıdır. Huntington hastalığının temel nörolojik bulguları kore ve kognitif yıkım olmakla birlikte juvenil formlarda parkinsonizm



Şekil 7. Wilson hastalığının MRG bulguları. **(a)** Putamende simetrik T2 hiperintensite, talamusta simetrik T2 hiperintensite, derin gri cevherde T2 sinyal artışı. **(b)** Dev panda yüzü-"giant panda face" bulgusu. Panda sign: mezensefalonda gözler: nuc rubrum; göz çevrelerindeki hiperintensite panda işaretini oluşturuyor, akuadukt; burun. **(c)** Minyatür panda yüzü-"miniature panda face" bulgusu. Pons dorsalinde, santral tegmental trakt hipointens; minyatür pandanın gözleri, süperior serebellar pedinkül: yanakları, akuadukt/4. ventrikül; ağzı ve burnunu oluşturuyor.

MRG örnekleri Dr. Banu Özen Barut'un arşivinden alınmıştır. Yorumlar Prof. Dr. Fazıl Gelal tarafından düzenlenmiştir.

bulguları da tanımlanmıştır. Kaudat çekirdek ve putamendeki (dorsal striatum) GABAerjik nöron kaybına bağlı olarak bu alanlarda atrofi gözlenir. Manyetik rezonans görüntülemede kaudat atrofisine bağlı lateral ventriküllerin frontal hornlarında genişleme dikkat çeker. Her iki frontal horn arasındaki genişlik (FF), kaudat çekirdekler arası genişlik (CC) ve her iki iç tabula arasındaki genişlik (İT) kullanılarak genişleme olup olmadığı ölçümlerle anlaşılabilir (aksiyal



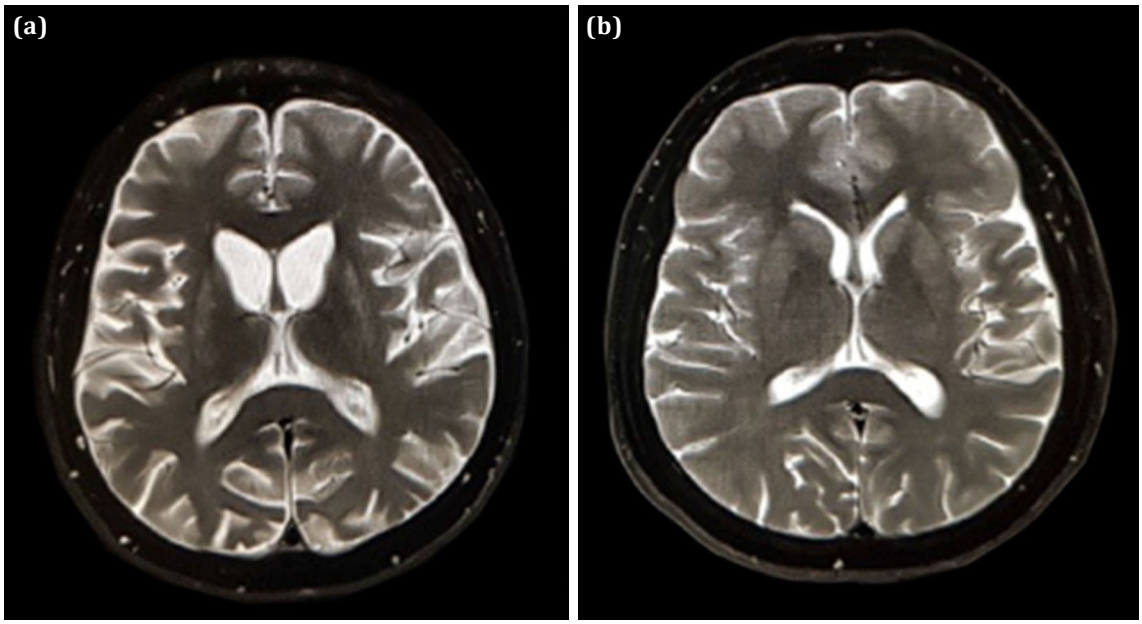
Şekil 8. Huntington hastalığında kaudat atrofisini saptamak amacıyla kullandığımız ölçümler. Huntington hastalığı başlığı altında ayrıntılı açıklama yapılmıştır. Her iki frontal horn arasındaki genişlik (FF), kaudat çekirdekler arası genişlik (CC) ve her iki iç tabula arasındaki genişlik (İT).

Çizim: Lara Arıcı, 2022.

planda anteriyor ve posteriyor komissür hizasından alınan kesitte). FH/CC oranı: 2.2-2.6 arası normal kabul edilir, frontal hornların genişlemesi nedeniyle yaşa bağlı olarak bu oranda düşüş görülebilir. CC/İT oranı ise 0.09-0.12 arası normal kabul edilir. Huntington hastalığında kaudat atrofisine bağlı olarak CC genişliği neredeyse FF genişliğine eşitleneceğinden bu hastalarda oranın 1 civarında olması beklenir. Huntington hastalığında kaudat atrofisine bağlı CC oranı büyüyeceğinden CC/İT oranı da artacaktır. Manyetik rezonans görüntülemede kaudat başı atrofisi bu hastalarda ilk dikkat çekici bulgudur. Putaminal hacim kaybı gözle her zaman ayırt edilemeyebilir, volümetrik ölçüm daha net bilgi sağlayabilir. Bu değişikliklere bağlı frontal hornlarda "kutu şeklinde" görünüm ortaya çıkar (Şekil 8 ve 9).

C. Beyin Demir Birikimi ile Giden Nörodejeneratif Hastalıklar

Beyin demir birikimi ile giden nörodejenerasyon (neurodegeneration with brain iron accumulation; NBIA) çocukları ve erişkinleri etkileyen klinik ve genetik olarak heterojen bir grup



Şekil 9. **(a)** Juvenil Huntington hastalığı tanısı olan 28 yaşındaki erkek olgunun kraniyal MRG'si. Yirmili yaşlar öncesinde başlayan parkinsonien bulguları ve distonisi var. Kraniyal MRG'de kaudat atrofisine ait bulgular, ventriküllerde kutu görünümü, özellikle frontal hornlarda belirginleşme. **(b)** Normal 50 yaşında bir bireyin kraniyal MRG'si. Aradaki fark belirgin olarak seçilebiliyor.
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.
Prof. Dr. Fazıl Gelal'in katkılarıyla.

hastalığı içerir. Beyin demir birikimi ile giden nörodejenerasyon hem tek gen mutasyonu ile giden hastalıkları hem de etiyolojisi bilinmeyen bir grup demir birikimi hastalığını kapsar. ATP13A2, C19Orf12, COASY, CP, DCAF17, FA2H, FTL, PANK2, PLA2G6 ve WDR45 genleri sorumlu olarak saptanmıştır. Hastalıktan şüphe beyin MRG'sinde bazal ganglialarda demir birikiminin görülmesi ile oluşur. Klinik bulgular çok spesifik olmasa bile MRG'nin sık kullanımı nedeni ile bu hastalıkların tanınması günümüzde daha da kolay hale gelmiştir. Klinik uygunluk dahilinde MRG bulgularının olması tanı için ilk adım olarak değerlendirilebilir. Beyin demir birikimi ile giden nörodejenerasyonların listesi, sorumlu genler ve proteinler ile MRG bulguları Tablo 1'de özetlenerek verilmiştir. Bir hasta örneği Şekil 10'da verilmiştir.

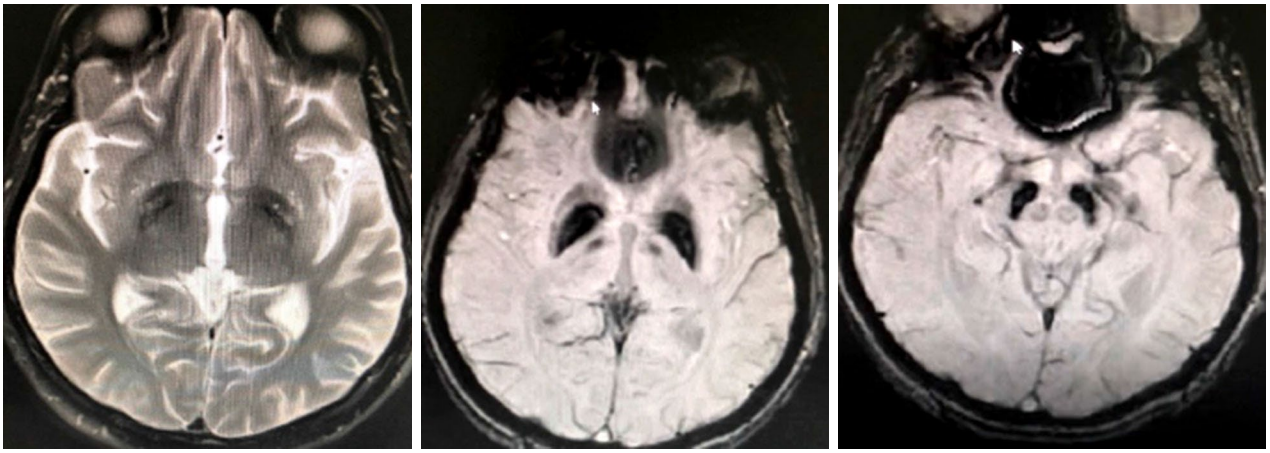
D. Fahr Sendromu/Hastalığı

Bazal ganglialarda, talamusta, beyin sapında, serebellumda dentat çekirdeklerde, subkortikal beyaz cevherde kalsiyum birikimini gösteren bulgular saptanır. Kraniyal bilgisayarlı tomografide (BT) tanımlanan alanlarda hiperdens lezyonlar olarak karşımıza çıkar (Şekil 11). Primer, sekonder ya da herediter olabilir. Genetik nedenlerle daha genç yaşlarda görülebilirken, diğer faktörler nedeni ile tüm yaş gruplarında da görülebilir. Radyolojik olarak kalsiyum birikimin gösterilmesi önem taşır.

TABLO 1
Bu tabloda NBIA başlığı altında literatürde tanımlanmış olan hastalıkların özellikleri verilmiştir. Genlerin kodladığı proteinlerin İngilizce isimleri literatür takibinde kolaylık olması amacı ile orijinal yazılışları ile bırakılmıştır

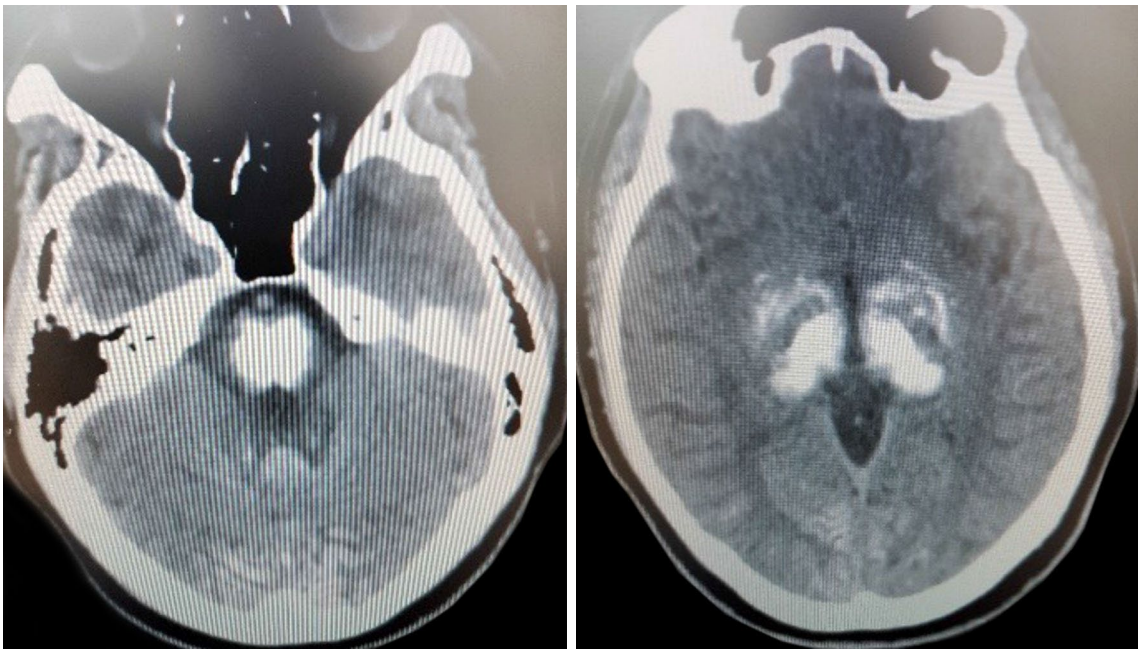
Sorumlu Gen (protein)	Hastalık Adı	MRG Bulgusu
PANK2 (Pantothenate kinase 2)	Pantotenat-kinaz ilişkili nörodejenerasyon (PKAN)	GP'de ortada T2 hiperintens sinyal, etrafında hipointens sinyal değişikliği, daha az sıklıkla SN'de etkilenme görülebiliyor. Bulgunun adı "kaplan gözü- eye of the tiger"
PLA2G6 (Calcium-independent phospholipase A2)	Fosfolipaz A2 ilişkili nörodejenerasyon (PLAN) (İnfantil nöroaksonal distrofi dahil-İNAD)	Demir birikimi hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür, GP ve SN'yi eşit oranda etkiler, serebellar atrofi ve gliozis görülebilir
C19orf12 (C19orf12)	Mitokondriyal membran protein ilişkili nörodejenerasyon (MPAN)	Demir birikimi GP ve SN eşit oranda görülür, medial medüller laminanın çizgilenmesinin T2 sekanslarda görülmesi belirgin bir özelliktir
WDR45 (WD40-repeat protein 45)	Beta propeller protein ilişkili nörodejenerasyon (BPAN)	SN'de, GP'den daha belirgin demir birikimi sinyali T2 hipointens olarak görülür, T1'de ise substansiya nigrada, serebellar pedinküllerde parlak bir "halo" dikkati çeker
CoASY (Coenzyme A synthase)	CaA sentaz protein ilişkili nörodejenerasyon (CoPAN)	Az sayıda olgu, GP'de ve SN'de T2 hipointens sinyal, GP daha belirgin
FA2H (Fatty acid 2 hydroxylase)	Fatty acid 3 hidroksilaz ilişkili nörodejenerasyon (FAHN)	GP'de T2 hipointens sinyal değişikliği, diffüz serebellar atrofi, beyaz cevher değişiklikleri
ATP13A2 (Cation-transporting ATPase 13A2)	Kufor-Rakep hastalığı	Az hastada demir birikimini gösteren MRG bulgusu var, eğer bulgu varsa striatumda T2 hipointens sinyal değişikliği ve global atrofi saptanır
CPL (Ceruloplasmin)	Aseruloplazminemi	Dentat çekirdekte, SN'de, GP'de, putamen, kaudat ve talamusta T2 hipointens sinyal değişikliği
FTL (Ferritin light chain)	Nöroferritinopati	GP, SN, putamen, kaudat, talamus ve dentat çekirdeklerde T2 hipointens ve kaviter lezyonlar

NBIA: Beyin demir birikimi ile giden nörodejeneratif hastalıklar; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; GP: Globus pallidus; SN: Substansiya nigra.



Şekil 10. Beyin demir birikimi ile giden nörodejeneratif hastalık (NBIA). Yirmi altı yaşında kadın hasta, parkinsonien bulgular, kognitif yıkım, piramidal bulgular, distonik kasılmalar nedeni ile başvurdu. MRG'sinde bazal ganglialarda belirgin demir birikimi düşündüren bulguları vardı. Hastada genetik inceleme sonucunda MPAN (mitokondriyal membran protein ilişkili nörodejenerasyon) tanısı koyuldu. T2 ve gradient EKO sekanslarda globus pallidus ve substansiya nigrada hipointens lezyonlar. MPAN için özellikli bulgulardan biri de globus pallidus içinde medial meduller laminanın belirgin olarak görünmesidir.

Dr. Yaprak Seçil'in arşivinden.



Şekil 11. Fahr hastalığı (idiyopatik bazal ganglia kalsifikasyonu). Yirmi iki yaşında erkek hastanın BT görüntüleri. Hem bazal ganglialarda hem beyin sapında hem de serebellumda kalsifikasyonlar var. Hastanın piramidal, ekstrapiramidal ve serebellar klinik bulgularının yanı sıra kognitif etkilenmesi ve epileptik nöbetleri de var.

Dr. Yaprak Seçil'in arşivinden.

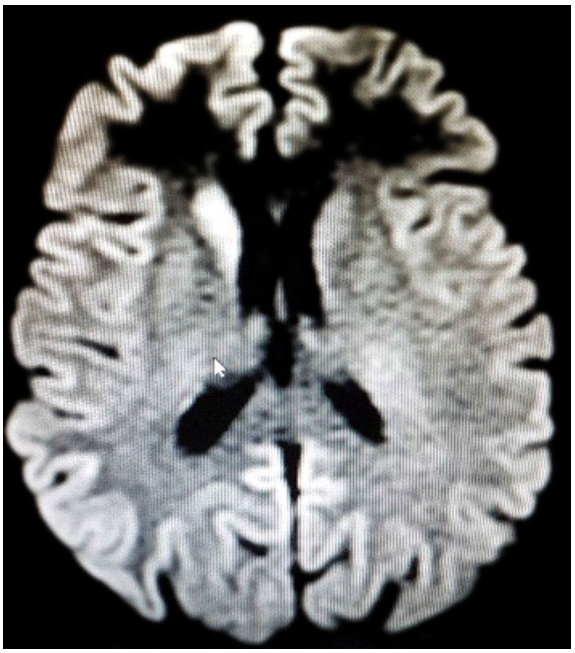
Şekil 12. Ataksi okülomotor apraksi tip 2 tanısı ile takip edilen üç ayrı hastanın MRG'leri. Otozomal resesif geçişli bu hastalıkta başlangıç yaşı genellikle 10'lu yaşların sonu, 20'li yaşların başı. Hastalarda ataksi ile birlikte göz bulguları ön planda. MRG'lerde dikkat çekici bulgu serebellar atrofi. Her hastada atrofi klinik ile bağımsız şekilde farklı oranlarda görülebiliyor.

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.

Dr. Yaprak Seçil'in arşivinden.

Şekil 13. Metil alkol entoksikasyonu, kronik dönem. İki taraflı putaminal nekroz. Kırk beş yaşında kadın hasta, yürümede dengesizlik, ağızda, kolda, bacakta kasılma yakınmaları ile başvurduğu sırada çekilen manyetik rezonans görüntülemede putaminal nekroz bulgusu saptanıyor. Öykü derinleştirildiğinde 20'li yaşlarında metil alkol entoksikasyonu ile yoğun bakım yatışı olduğu öğreniliyor.

Dr. Yaprak Seçil'in arşivinden.



Şekil 14. Creutzfeld Jakop hastalığı (CJH). Kurdele bulgusu (kortikal parlaklık) ve kaudat çekirdeklerdeki sinyal değişikliği.

Dr.Yaprak Seçil'in arşivinden.

E. Ataksiler

Ataksiler kalıtımsal ya da edinsel olarak karşımıza çıkabilir. Kalıtımsal ataksiler otozomal dominat, otozomal resesif, X'e bağlı veya mitokondriyal kalıtımlı olabilir. Ataksiler başlığı altında çok sayıda hastalık olduğundan burada genel özelliklerinden ve görüntüleme bulgusu olarak karşılaşıldığında mutlaka tanınması gereken ataksilerden kısaca söz edeceğiz.

Edinsel ataksileri; serebrovasküler hastalık sekeli, multipl skleroz atağı, immün ensefalit ve immün nöropatilerin bir parçası olarak veya paraneoplastik, neoplastik süreçle birlikte, sistemik hastalıklarda, süperfisiyal sideroziste, toksik nedenlerle görebiliriz. Genetik-nörodejeneratif nedenler ise daha kronik seyirli ataksik hastalıklar olarak ortaya çıkabilirler.

Ataksi ile karşılaşıldığında mutlaka yapısal MRG değerlendirmesi yapılmalıdır. Özellike birçok edinsel neden açısından etiyolojide yardımcı olacaktır. Serebrovasküler hastalıklar, multipl skleroz, süperfisiyal siderozis vb. hastalıklar yapısal MRG ile kolaylıkla değerlendirilebilir.

Otozomal dominant geçişli ataksilerin birçoğunda çok özellikli MRG bulgusu saptanmaz. En belirgin bulgu serebellar atrofidir. Otozomal resesif geçişli ataksilerin bazılarında özel bulgular saptanırken birçoğunda yine tek bulgu serebellar atrofi olarak karşımıza çıkar (Şekil 12).

Aşağıda ataksiye yol açan bazı hastalıklardan görüntüleme bulguları özellikli olanlardan örnekleri verilmiştir.

Özel Görüntüleme Bulguları Olan Ataksiler

Freidreich ataksisi (FA): Servikal spinal kordda atrofi, serebellum normal.

Frajil X tremor ataksi sendromu (FXTAS): Orta serebellar pedinkülde T2 hiperintensite.

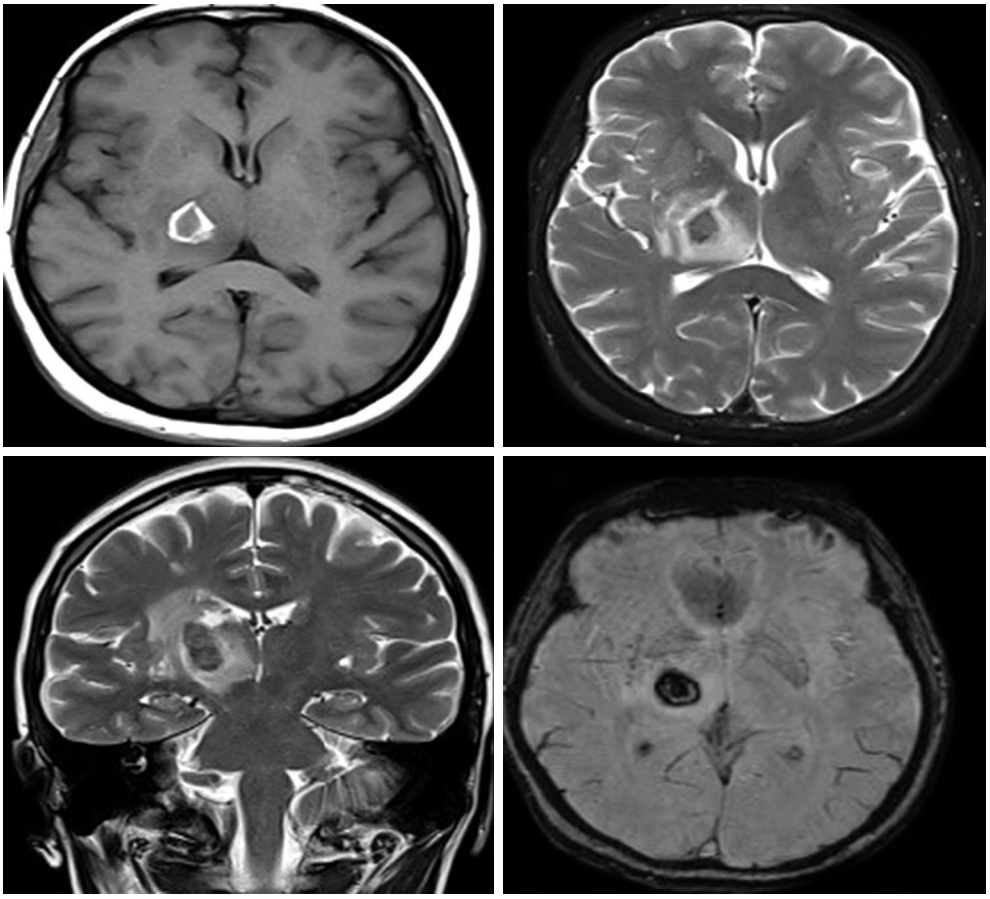
Serebrotendinoz ksantomatozis (CTX): İki taraflı olarak serebellar dentat çekirdeklerde sinyal değişikliği.

Charlevouix Saguenay'ın otozomal resesif ataksisi (ARSACS): Uzun TR çekimlerde pontin hipointenste çizgilenme ve superiyor vermian atrofi karakteristik bulgular, diğer bulgular ise talamus etrafında T2 hiperintens çerçeve ve servikal spinal kordda incelme.

Süperfisiyal siderozis: T2 gradientte, serebellum etrafında ve beyin sapında lineer hipointensiteler.

Metil alkol intoksikasyonu: Akut dönemde putaminal ödem, kanama, beyaz cevher ödemi, kronik dönemde putaminal nekroz bulguları (Şekil 13).

Şekil 15. Sağda akut gelişimli hemiballismus yakınması olan hastanın MRG'sinde sol subtalamik çekirdekteki hemorajisi.
Dr. Yaprak Seçil'in arşivinden.



Şekil 16. Holmes tremoru ile takip edilen 36 yaşında kadın hasta. Başvurudan iki yıl önce geçirilmiş talamik hematom öyküsü var. Sağ talamik bölgede T1W aksiyal, T2W aksiyal ve koronal ve hassasiyet ağırlıklı görüntüleme (SWI; susceptibility weighted imaging) aksiyal kesitlerde 2×1.5 cm'lik akut/subakut hematom ve etrafında ödem görüntüsü (hastanın ilk görüntüleri). Bu olaydan iki yıl sonra sol tarafta gelişen Holmes tremoru bulguları var.

Dr. Yaprak Seçil'in arşivinden.

Creutzfeldt-Jakop hastalığı: Kaudat ve putamende hiperintens sinyal değişikliği, kortikal kurdele belirtisi (difüzyon görüntülemelerde). Kortekste kurdeleye benzer şekilde sinyal artışı (Şekil 14).

Wernicke ensefalopatisi: Wernicke ensefalopatisi tiamin (B1) eksiliği ile ortaya çıkan bir tablodur. Tiamin eksikliği birçok nedene bağlı olabilir. Ataksi klinik triadın bir parçasıdır. Klinik ve radyolojik olarak tanınması prognoz açısından önem taşır. Manyetik rezonans görüntülemede mamiller cisimciklerde, dorsomedial talamusta, tektal bölgede, periakuaduktal alanda ve 3. ventrikül çevresinde simetrik T2/flair sinyal artışı gözlenir. Kontrast verildiği takdirde özellikle mamiller cisimciklerde olmak üzere tanımlanan alanlarda kontrast tutulumu görülebilir. Difüzyon kesitlerde yine tanımlanan alanlarda difüzyon kısıtlanması dikkati çeker.

F. Ballismus

Ballismus ekstremitelerin daha çok proksimallerini tutan, atma-fırlatma, şiddetli sallanma şeklinde hareketlerle ortaya çıkan yüksek amplitüdlü, kaba hareketlerdir. Tek taraflı olduğunda hemiballismus, iki taraflı olduğunda biballismus adını alır. Lezyonlara ya da metabolik bozukluklara bağlı ortaya çıkabilir. Subtalamik lezyonlar en sık olmakla birlikte (Şekil 15), striatum lezyonlarında da görülebilir. Hiperglisemi ile oluşabilir.

G. Holmes Tremoru

Holmes tremoru rubral ya da orta beyin tremoru olarak da adlandırılır. Beyin sapı, talamus ve serebellar lezyonlar sonucunda ortaya çıkabilir. Bu lezyonlar da tremora neden olduğundan artık rubral ya da orta beyin tremoru kavramı çok kullanılmamaktadır. Holmes tremoru değişik etiyolojiler sonucunda oluşabilir; serebrovasküler hastalık, neoplaziler, enfeksiyonlar, vasküler malformasyonlar ve travma gibi. Semptomlar genellikle olaydan aylar ya da yıllar sonra ortaya çıkar. Guillain-Mollaret üçgeninin etkilenmesi özellikle önem taşır (Şekil 16).

BÖLÜM 4

PARKİNSON HASTALIĞINDA KLİNİK, AYIRICI TANI VE YAKLAŞIM İLKELERİ

Doç. Dr. Murat Gültekin • Prof. Dr. Haşmet A. Hanağası

TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Parkinson hastalığı (PH) beyinde dopamin içeren nigrostriatal nöronları içerecek şekilde yaygın nörodejenerasyonun bulunduğu yavaş ilerleyici bir hastalıktır. Hastalıktaki temel mekanizmanın sinüklein patolojisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. İlk olarak 1817 yılında James Parkinson tarafından detaylı olarak tanımlanmıştır. Başlıca klinik belirtileri; istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve ilerleyen yıllarda ortaya çıkan postüral refleks bozukluğudur. Prevalans çalışmaları, 65 yaşın üstündeki nüfusun yaklaşık %1'inin ve 80'li yaşlarda %3-4'ünün bu hastalıktan etkilendiğini göstermektedir. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara oranla biraz daha fazladır (E/K:3/2).

KLİNİK

Parkinson hastalığı sinsi başlangıçlı ve yavaş seyirlidir. Hastalığın patolojisinin yayılmasının seyri ile ilişkili olarak motor semptomlardan yıllarca önce (premotor evre) çoğu hastada non-motor semptomlar görülür. Premotor evrede çıkan non-motor bulgular arasında hiposmi, REM (hızlı göz hareketi) uykusu davranış bozukluğu, kabızlık, depresyon ve aşırı gündüz uykululuğu sayılabilir. Bu semptomlar her hastada görülmeyebilir veya şiddeti değişken olabilir. Motor semptomların da tümü her hastada bir arada görülmeyebilir.

Örneğin istirahat tremoru hastaların yaklaşık %20'sinde hastalıkta hiç ortaya çıkmayabilir. Her hastada farklı bir klinik semptomatoloji olduğunu söylemek yanlış olmaz.

Hastalıktaki temel bulgu bradikinezidir. Hareket hiç yapılamazsa akinezi adını alır. Bradikineziye istirahat tremoru ve/veya rijidite eşlik edebilir. Hastalığın önemli özelliklerinden birisi vücudun bir yarısında başlamasıdır. Bazen ilk bulgu bacakta da başlayabilir. Genç hastalarda ilk semptom bazen ayak distonisi olabilir. Yıllar içinde belirtiler ilk semptomun başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere karşı tarafa doğru yayılır.

TEMEL MOTOR SEMPTOMLAR

1- Bradikinezi

Bradikinezi veya akinezi tüm hastalarda görülmesi gereken temel özelliktir. İstemli hareketlerin başlamasında gecikme ve yavaşlama vardır. Hareketin amplitüdünde küçülme görülür. Bazı hastalar bunu bir ekstremitede güç kaybı veya yorgunluk şeklinde tarif edebilirler. Yürümeye eşlik eden kol hareketleri sıklıkla etkilenen tarafta azalır. Otomatik hareketlerde ve göz kırpmada yavaşlama olabilir. Yüzün mimik kaslarındaki yavaşlık ve göz kırpma sayısındaki azalma sonucunda hastalarda sabit bir bakışın eşlik ettiği, donuk bir yüz ifadesi gelişir (hipomimi, maske yüz). Ayrıca el yazısı giderek küçülür (mikrografi). Hastalık ilerledikçe hastaların günlük yaşam aktiviteleri (GYA) giderek güçleşir ve bakıma muhtaç duruma gelirler.

2- İstirahat Tremoru

Hastaların %75-80'inde istirahat tremoru görülebilir ve bu sıklıkla ilk semptomdur. İstirahat tremoru genellikle 4-7 Hz frekanslı, para sayar tarzda yavaş bir tremordur. En sık ellerde görülmekle beraber, kol, ayak, bacak, çene, dudak ve dilde de tremor görülebilir. Mental aktivite ve stres ile tremorun şiddeti ve amplitünde artış olur. Hareket ile tremor genellikle kaybolur. Belli postürlerde (hasta kollarını öne doğru uzattığında) tremor önce kaybolur veya azalır sonra tekrar ortaya çıkmaya başlar (Re-emergent tremor).

3- Rijidite

Kas tonusunun agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı artmasıdır. Erken evre hastalarda rijidite belirgin olarak saptanmayabilir. Ancak zamanla hastaların hemen hepsinde rijidite görülür. Rijidite bradikinezinin olduğu bölgede tek taraflı başlar, ekstremitelerden aksiyel kaslara yayılarak zamanla iki taraflı olur. Bazı hastalar bu durumu ağrı veya kasılma şeklinde de tarif edebilirler. Muayenede pasif hareketlere karşı direnç saptanır. Parkinson hastalığı için tanıyı destekleyen bir bulgu olan "dişli çark" bulgusu rijiditenin ritmik kesintilerle bölünmesidir. Birçok hastada rijiditenin etkisiyle sırtta öne doğru eğik bir postür oluşur (antefleksiyon). Aksiyel kaslardaki rijidite artış gösterirse bu durum kamptokormia adı verilen belden ileri derecede öne eğik bir postüre neden olabilir. Özellikle ileri evrede veya uzun süre tedavi almamış hastalarda ulnar deviasyon ve distal falangeal eklemlerde fleksiyon şeklinde el ayak deformiteleri görülebilir.

4- Postüral Refleks Kaybı

Hastalarda en çok özürlülüğe neden olan semptomdur. Postüral refleks kaybının görsel, vestibüler veya duysal bir nedene bağlı olmaması gerekir. Genellikle orta evreden sonra görülür (Hoehn & Yahr evre 3,4,5). Eğer erkenden görülüyorsa Parkinson hastalığından başka parkinsonizm nedenlerini düşünmek gerekir. Postüral reflekslerin bozulması sonucu denge bozukluğu ve düşmeler görülmeye başlar. Hastalar özellikle oturduğu yerden kalkarken, kapı aralıklarından geçerken ve dönme esnasında düşebilirler.

DİĞER MOTOR SEMPTOMLAR

A- Yürüme bozukluğu: Adım sayısı azalır ve küçük adımlarla yürüme başlar.

B- Motor bloklar, donma (freezing): Hareketi başlatmada güçlük, hareketi başlatamama ve yürürken donma olabilir. Bu durum genellikle kısa sürelidir.

C- Konuşma bozukluğu: Hastalarda hipofonik ve hipokinetik bir konuşma bozukluğu gelişir. Konuşma monotondur, vurgulama pek olmaz ve bazen kelimeler iç içe girmişçesine konuşma anlaşılmaz hale gelebilir.

D- Disfaji: Yutma hızının azalması ve çiğneme hareketinin yavaşlaması sonucu olur. Genellikle ileri evre hastalarda ortaya çıkan bir durumdur.

E- Distoni: Hastalığı erken yaşta başlayanlarda ve özellikle genetik geçişli PH olan bireylerde distoni bazen ilk semptom olabilir. Hastalığın orta ve ileri evrelerinde özellikle dopaminerjik ilaç etkisinin azaldığı veya kaybolduğu zamanlarda örneğin sabahın erken saatlerinde distoni görülebilir.

NON-MOTOR SEMPTOMLAR

A- Ağrı: Spontan ağrı PH'nin en erken klinik belirtisi olabilir. Özellikle ilk semptomun başladığı ekstremitede ağrı sıkça tanımlanır. Etkilenen ekstremitede olan omuz ağrısı pek çok hastanın yakındığı bir semptomdur. Parkinson hastalığında farklı nedenlerle ağrı yakınması olabilir. Bunlar rijidite ve akineziye bağlı olan ağrılar, kas-iskelet ağrısı, radiküler veya nöropatik ağrı, distoniye ilişkin ağrı ve santral ağrıdır.

B- Ortostatik (postüral) hipotansiyon: Parkinson hastalığında nörodejeneratif süreç kalp ve vasküler sistemin çalışmasını düzenleyen otonom sinirleri etkilediğinde, hastalar uzun süre yattıktan sonra hızla ayağa kalktıklarında göz kararması, baş dönmesi ve sersemlik hissinin eşlik ettiği ortostatik hipotansiyon bulguları ortaya çıkar. Hasta yatar durumdayken ölçülen kan basıncı değerlerinin, ayakta üç dakika durduktan sonraki ölçümde sistolik tansiyonda 30 mmHg ve/veya diyastolik tansiyonda 15 mmHg düşme ortostatik hipotansiyon olarak kabul edilir.

C- Konstipasyon: Hastaların motor bulgularından önce ve sonra oldukça sık görülen semptomlardan birisidir.

D- Üriner inkontinans, noktüri: Özellikle ileri evrelerde üriner problemler daha sık görülür. Hastaların "kapalı" dönemlerinde üriner semptomlar daha sıktır. Noktüri, pollaküri ve yetişememe tarzında inkontinans görülebilir.

E- Cinsel işlev bozukluğu: Libido azalması ve empotans şeklinde görülebilir. Hastalık sürecinin kendisine bağlı olarak gelişebildiği gibi, depresyondan da kaynaklanabilir.

F- Siyalore: Orta-ileri evrede daha sık görülür. Disfajisi olan hastalarda belirgindir. Esas olarak yutma hızının yavaşlamasından kaynaklanır. Tükürük salgı bezlerini innerve eden parasempatik aşırı aktivasyon sonucu da olabilir. Sosyal sorunlara sebebiyet verebilir.

G- Aşırı terleme: Hastalarda ter bezlerinin otonomik kontrolü bozulmuştur. Normal ısıdaki bir ortamda bile sıkıntı veren epizodik terleme atakları olabilir. Lokal veya yaygın görülebilir.

H- Ciltte yağlanmanın artması: Terleme ile beraber kişiye büyük rahatsızlık hissi verebilir. Bazı hastalarda yüz ve alında parlak bir görünüme neden olabilir. Seboreik dermatite bağlı olarak oluşan aşırı yağ salgısı ciltte kızarıklık, kaşıntı ve pullanmaya sebebiyet verebilir.

I-Depresyon: Hastalığın herhangi bir evresinde hastaların %40-60'nda depresyon görüldüğü bildirilmiştir. Depresyon dopaminerjik, serotoninerjik ve noradrenerjik sistemlerin etkilenmesi nedeniyle olduğu gibi reaktif olarak da ortaya çıkabilir.

İ-Psikoz: Parkinson hastalığında görülen psikoz esas olarak kullanılan ilaçlarla ilişkilidir ve çoğunlukla dopaminerjik ilaçlardan kaynaklanır. Ayrıca sistemik hastalıklar, enfeksiyon veya cerrahi de Parkinson hastalarında psikoza neden olabilir. En sık görülen psikotik semptom görsel halüsinasyonlardır. Daha az sıklıkta diğer modalitelere ait halüsinasyonlar ve hezeyanlar görülür.

J- Demans: Özellikle ileri yaşta daha sık görülür. Hastaların yaklaşık %30'unda demans görülürken hafif kognitif bozukluk daha sıktır.

K- Uyku bozuklukları: Hastaların çoğunda orta-ileri evrelerde daha sık olmak üzere uyku bozukluğu görülmektedir. Uykuya dalma güçlüğü, sık uyanma ve parçalı uyku görülebilir.

L- Gündüz uyuklama: Özellikle gece uykusu kaliteli olmayan hastalarda görülür. Bunun dışında başta dopamin agonisti grubu ilaçlar olmak üzere diğer anti-parkinson ilaçlar da buna neden olabilir. Ani uyku atakları özellikle dopamin agonisti kullanan hastalarda bildirilmiştir.

M- REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB): Bazı Parkinson hastaları REM uykusu dönemi esnasındaki kas atonisi olmadığı için rüyalarını canlı yaşarlar. Hastalığın motor bulgularının başlamasından yıllarca önce ortaya çıkabilir. Sıklıkla kabus içerikli olan rüyalar sırasında, rüyanın içeriği ile uyumlu olarak, gördükleri kişilerle dövüşme, yumruk veya tekme atma gibi hareketler yaparlar ve o esnada bağırır veya konuşurlar. Erkek hastalarda RUDB daha sık görülmektedir.

N- Huzursuz bacak sendromu: Hastaların bir kısmında klinik tabloya eşlik edebilir. Bacakta karıncalanma, yanma, ağrı veya uyuşma şeklinde tarif edilebilir. Periyodik uykuda bacak hareketleri de bazı hastalarda görülebilir.

P- Hiposmi: Hastaların büyük kısmında premotor evreden itibaren görülür. Ancak hastaların sadece %25'i bunu fark eder.

AYIRICI TANI

Parkinson hastalığının klinik tanısı muayene bulguları ve öykü özelliklerine göre konulur. Hastanın öyküsü alınırken bütün klinik detaylar ve kullandığı ilaçlar tek tek kaydedilmelidir. Kraniyal manyetik rezonans (MR) gibi ileri inceleme tetkikleri özellikle ayırıcı tanıda atipik

TABLO 1
Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri

Dahil olma kriterleri	Dışlayıcı kriterler	Destekleyici kriterler
• Bradikinezi (tekrarlayan aktivite ile hareket hız ve amplitüdünün giderek azaldığı istemli harekete başlamada yavaşlık)	• Tekrarlayan inme öykü ve parkinsoniyen özelliklerin basamaklı ilerlemesi	• (PH tanısı için 3 veya daha fazlası gereklidir)
• Ve en az aşağıdakilerden birinin eşlik etmesi	• Tekrarlayan kafa travması öyküsü	• Tek taraflı başlangıç
• Kas rijiditesi	• Kesin ensefalit öyküsü	• İstirahat tremorunun varlığı
• 4-6 Hz istirahat tremoru	• Okülojirik krizler	• Belirtilerin başladığı tarafta daha belirgin olmak üzere asimetrinin korunması
• Postüral instabilite (primer görsel, vestibüler, serebellar veya derin duyu ile ilgili işlev bozukluğundan kaynaklanmayan)	• Semptomların başlangıcında nöroleptik kullanım öyküsü	• L-Dopa'ya iyi yanıt (%70-100)
	• Birden fazla akrabada etkilenme	• L-Dopa'ya bağlı şiddetli diskinezi
	• Süreğen remisyon	• Beş yıl veya daha uzun süreli L-Dopa yanıtı
	• Üç yıl sonrasında belirtilerin tek taraflı devam etmesi	• On yıl veya daha uzun süreli klinik seyir
	• Supranükleer bakış felci	
	• Serebellar belirtiler	
	• Erken ağır otonom tutulum	
	• Erken ağır demans (hafıza, lisan ve praksi bozuklukları ile birlikte)	
	• Babinski belirtisi	
	• Bilgisayarlı tomografide serebral tümör veya kommunikan hidrosefali varlığı	
	• Yüksek doz L-Dopaya yanıt alınamaması (malabsorpsiyon dışlanmalı)	
	• MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropridin)'ye maruz kalma	

parkinsonizm veya sekonder parkinsonizm göz önünde bulundurulduğunda yararlıdır. Bazı parkinsonizm yapan hastalıklar erken evrede Parkinson hastalığını taklit edebilmektedir. Dolayısıyla başlangıçta konulan Parkinson hastalığı tanısı zaman içinde değişebilir. Klinik tanının kesinleştirilmesi ancak nöropatoloji ile mümkündür.

Parkinson hastalığının atipik parkinsonizmler ve diğer parkinsoniyal sendromlardan ayırt edilmesi; tedavi yanıtı, tedavi seçenekleri ve prognoz açısından büyük öneme sahiptir. Özellikle orta-ileri evre tedavi seçenekleri için aday olan hastalarda ayırıcı tanı titizlikle yapılmalıdır.

Günümüzde PH tanısı için en sık kullanılan klinik tanı kriterlerinden biri Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası'na aittir. Bu kriterlere göre temel semptom olan

TABLO 2 Hareket Bozuklukları Cemiyeti Parkinson Hastalığı klinik tanı kriterleri (Postuma RB, 2015)
Parkinsonizm saptandığında:
Klinik Kesin Parkinson Hastalığı tanısı için: 1. Kesin dışlama kriterlerinin olmaması 2. En az iki destekleyici kriterin olması 3. Kırmızı bayrakların olmaması Klinik Olası Parkinson Hastalığı tanısı için: 1. Kesin dışlama kriterlerinin olmaması 2. Destekleyici bulgularla dengelenen kırmızı bayrakların olması • Eğer 1 kırmızı bayrak varsa, mutlaka en az 1 destekleyici bulgu olması gerekmektedir • Eğer 2 kırmızı bayrak varsa, en az 2 destekleyici bulgu olması gerekmektedir • İkiden fazla kırmızı bayrak varsa bu kategoriye uygun kabul edilmemektedir

bradikineziye rijidite, istirahat tremoru veya postüral instabiliteden birinin veya birden fazlasının mutlak eşlik etmesi koşulu aranır. En az üç veya daha fazla destekleyici kriterin varlığı ve 16 dışlayıcı kriterin de olmaması gerekmektedir (Tablo 1).

Çok yakın zamanda Hareket Bozuklukları Cemiyeti (Movement Disorders Society - MDS) tarafından Parkinson hastalığı için yeni tanı kriterleri önerilmiştir (Tablo 2). Bu tanı kriterlerinde ilk önemli kriter parkinsonizmdir. Bradikineziye rijidite ya da tremordan en az birinin eşlik etmesi olarak tanımlanır. Tüm kardinal bulgular MDS-Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği III motor bölümünde (MDS-UPDRS) yapılmış olan tanımlamalara uymalıdır. Dikkat edileceği gibi Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası kriterlerinde yer alan postüral instabilite ana bulgulardan çıkarılmıştır.

DESTEKLEYİCİ KRİTERLER

1. Dopaminerjik tedaviye dramatik yanıt olması

Tedaviye başlangıç döneminde hastanın fonksiyonel olarak normale ya da normale yakın düzeye dönmesi. Eğer başlangıç tedavisine yanıt hakkında yeterli bilgi yoksa dramatik yanıt aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

a) Doz artışları ile belirgin düzelme ya da doz azaltımı ile belirgin kötüleşme. Hafif değişiklikler değerlendirilmemektedir. Bu objektif (tedavi ile MDS-UPDRS III'te >%30 değişim) ya da subjektif (güvenilir hasta ya da hasta yakınından belirgin değişiklik olduğuna dair dökümante bilgi olması) olarak belirtilmelidir.

b) Tahmin edilebilir doz sonu kötüleşmeleri gibi net ya da belirgin açık/kapalı dönem dalgalanmaları olması.

2. Levodopa ilişkili diskinezinin olması
3. Klinik muayenede ekstremitede istirahat tremoru olması (geçmişte ya da o anki muayenede)
4. Koku duyusunun kaybı ya da meta-iyodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafide kardiyak sempatik denervasyonun gösterilmesi

KESİN DIŞLAMA KRİTERLERİ

Herhangi birinin varlığı Parkinson hastalığı tanısını dışlamaktadır:

1. Serebellar yürüyüş, ekstremite ataksisi veya serebellar okülomotor bozukluklar (devamlı bakışla tetiklenen nistagmus, hipermetrik sakkadlar, makro kare dalga jerkleri gibi) gibi net serebellar bulguların olması
2. Aşağı bakışta vertikal supranükleer bakış paralizisi veya seçici olarak aşağı bakış vertikal sakkadlarda yavaşlama
3. Hastalığın ilk beş senesi içinde konsensüs tanı kriterlerini (Rascovsky K, 2011) dolduran olası davranışsal varyant frontotemporal demans ya da primer progresif afazi tanısının olması
4. Alt ekstremitelere sınırlı parkinsoniyen bulguların üç seneden uzun sürmesi
5. İlaçla ilişkili parkinsonizmle uyumlu zaman süreci içerisinde dopamin reseptör blokörü ya da dopamin tüketen ilaç kullanılmış olunması
6. Ilımlı hastalığa rağmen yüksek doz levodopaya gözle görülür bir yanıt olmaması
7. Belirgin kortikal duyu kusuru (grafestezi, sağlam primer duyu modalitelerinde stereognozi olması), belirgin ekstremitede ideomotor apraksi veya progresif afazi olması
8. Presinaptik dopaminerjik sistemin normal fonksiyonel nörogörüntülemesi
9. Dökümante edilmiş, hastanın bulguları ile uyumlu, parkinsonizm yapan başka alternatif durum olması veya uzman doktor tarafından yapılan muayenede Parkinson hastalığından daha başka bir hastalık olduğunu düşünme

KIRMIZI BAYRAKLAR

1. Başlangıçtan sonraki ilk beş sene içerisinde tekerlekli sandalyeye ihtiyaç duyacak kadar yürüme bozukluğunun olması
2. Tedavi altında stabil seyretmenin haricinde hastalığın motor bulgularının beş yıl ya da daha fazla süre boyunca ilerleme göstermemesi
3. Erken bulber disfonksiyon: Hastalığın ilk beş yılı içerisinde ileri disfoni ya da dizartri (zamanın çoğunda konuşmanın anlaşılamaması) ya da ileri disfaji (yumuşak gıda gereksinimi, nazogastrik tüp ya da gastrostomiden beslenme) olması
4. İnspiratuar solunum disfonksiyonu: Diurnal ya da nokturnal inspiratuar stridor ya da sık inspiratuar iç çekme olması
5. Hastalığın ilk beş yılında ileri otonomik bozukluk olması.
   a) Ortostatik hipotansiyon-dehidratasyon, medikasyon veya otonomik bozukluğa neden olacak başka bir hastalık olmaksızın üç dakika ayakta durduktan sonra ölçülen sistolik

kan basıncında 30 mmHg ve diyastolik kan basıncında 15 mmHg ortostatik düşme olması veya

b) Hastalığın ilk beş yılında ileri üriner retansiyon ya da üriner inkontinans olması (kadınlardaki uzun süreli ya da hafif stres inkontinansı dışında). Erkeklerde üriner retansiyon prostat hastalığı ile ilişkili olmamalı, erektil disfonksiyonla ilişkili olmalıdır.

6. Hastalık başlangıcının ilk üç yılında denge bozukluğu nedeniyle yılda birden fazla tekrarlayan düşmelerin olması
7. Hastalık başlangıcının ilk 10 yılında orantısız anterokollis (distonik) ya da ellerde- ayaklarda kontraktür olması
8. Beş yıllık hastalık sürecine rağmen sık görülen non-motor bulguların olmaması. Bunlar uyku bozukluğu (uykuyu sürdürememe, artmış gündüz uykululuğu, REM uykusu davranış bozukluğu), otonom bozukluk (konstipasyon, gün içi üriner sıkıştırma, semptomatik ortostaz), hiposmi veya psikiyatrik bozuklukları (depresyon, anksiyete veya halüsinasyonlar) içermektedir.
9. Açıklanamayan piramidal güçsüzlük veya patolojik refleks artışı (hafif refleks asimetrisi ve izole ekstansör plantar yanıt haricinde) gibi piramidal bulguların olması
10. İki taraflı simetrik parkinsonizm. Hasta ya da hasta yakınının taraf baskınlığı olmadan iki taraflı başlangıç fark etmesi ve objektif muayenede taraf baskınlığının saptanmaması

KRİTER UYGULAMASI

1. Hastada MDS kriterleri tarafından tanımlanmış parkinsonizm bulguları var mıdır?

   Hayır ise, olası ya da klinik kesin Parkinson hastalığı tanısı alamaz. Evet ise:
2. Herhangi bir kesin dışlama kriteri bulunmakta mıdır?

   Evet ise, olası ya da klinik kesin Parkinson hastalığı tanısı alamaz. Hayır ise:
3. Bulunan kırmızı bayrakların sayısı:
4. Bulunan destekleyici kriterlerin sayısı:
5. En az iki destekleyici kriter var ve hiç kırmızı bayrak yok mu?

   Evet ise, hasta klinik kesin Parkinson hastalığı kriterini doldurur. Hayır ise:
6. İki kırmızı bayraktan daha fazla var mı?

   Evet ise, olası Parkinson hastalığı tanısı alamaz. Hayır ise:
7. Kırmızı bayrakların sayısı destekleyici kriterlerin sayısına eşit ya da daha az mı?

   Evet ise, hasta olası Parkinson hastalığı kriterini doldurur.

YAKLAŞIM İLKELERİ VE AYIRICI TANI

Parkinson hastalığını taklit edebilen veya ortak belirtileri nedeniyle ayırıcı tanıda ele alınması gereken farklı etiyolojilere dayalı pek çok hastalık vardır. Her şeyden önce; ayrıntılı bir öyküyle

TABLO 3
Muayene esnasında dikkat edilmesi gereken noktalar

Baş muayenesinde
- Yüz mimiklerin azalması (Hipomimi, maske yüzü) hareketlerinin değerlendirilmesi
- Sakkadik konjuge göz hareketlerin izlenmesi
- Konuşma (hipofonik) ve solunum paterni (stridor) izlenmesi
- Boyun rijiditesinin değerlendirilmesi

Ekstremite muayenesinde
- Rijiditenin değerlendirilmesi (asimetrik mi?)
- İstirahat ve postüral-kinetik tremorun değerlendirilmesi
- Bradikinezi için kol ve bacakların ayrı izlenmesi (asimetrik mi?)
- Serebellar bulgular var mı? (Disdiadokokinezi, ataksi)

Yürüyüş muayenesinde
- Ayakta muayene (desteksiz kalkabiliyor mu?)
- Postür (Fleksiyon postür, anterokollis, Pisa sendromu)
- Yürüyüşe başlama (adım aralığı, kol salınımı, donma)
- Yürürken dönme (tek adım, birden fazla adıma ihtiyaç)
- Düz çizgide yürüyüş, adımlama
- Postüral stabilitenin değerlendirilmesi

Diğer
- Kan basıncının yatarken ve ayakta değerlendirilmesi
- Cilt rengi ve ısısının değerlendirilmesi
- Kognitif performansın ölçümü
- El yazısının değerlendirilmesi

semptomların zaman içinde ortaya çıkışı ve yayılımı dikkatle not edilmelidir. Varsa aldığı tanılar ve tedavi yanıtları dikkatle sorgulanmalıdır. Ön tanılara göre uyku durumu ve eşlik edebilen diğer semptomlar (non-motor semptomlar) da göz önünde bulundurulmalıdır. Parkinson hastalığında ayırıcı tanıda yararlı olabilecek önemli bulgular arasında asimetrik başlangıç olması, L-dopa'ya iyi ve kalıcı yanıtın olması, L-dopa ile ilişkili diskinezinin varlığı, istirahat tremorunun varlığı ve piramidal ve okülomotor bulgularının olmaması sayılabilir.

Parkinson hastalarında tremor baskın olan olgularda ayırıcı tanı yapılırken, hareket bozukluğunun en sık görülen hastalığı olan esansiyel tremor ile karıştırılmaması önemlidir. Burada temel özellik olan bradikinezinin mutlaka PH'ye eşlik etmesi gerektiği unutulmamalıdır. Esansiyel tremoru PH'den ayırt edici özellikleri aşağıda gösterilmiştir (Tablo 5).

DEJENERATİF PARKİNSONİZMLER (PARKİNSON ARTI SENDROMLAR):

Bu başlık altında bulunan hastalıklar, PH'de olduğu gibi progressif nöron dejenerasyonuna yol açarlar, ancak PH'den daha seyrek görülürler. Multi sistem atrofi (MSA), progressif supranükleer palsi (PSP), kortikobazal dejenerasyon (KBD) ve Lewy cisimcikli demans (LBD) gibi hastalıklar söz konusudur. Nöropatolojik sürecin PH'den farklı olarak sinir sisteminin daha fazla bölümünü

TABLO 4
Parkinsonizme neden olan hastalıklar

Parkinson artı sendromlar	Diğer nörodejeneratif hastalıklar	Metabolik ve madde birikimi ile giden hastalıklar	Vasküler nedenler
Multi sistem atrofi	Frontotemporal demans parkinsonizm	Wilson hastalığı	Vasküler parkinsonizm (alt vücut yarısı parkinsonizmi)
Progressif supranükleer felç	Huntington hastalığı (Jüvenil başlangıçlı-Westphal varyantı)	Beyinde demir depolanması ile seyreden nörodejenerasyon	Kanamalara bağlı
Kortiko bazal dejenerasyon	X'e bağlı distoni-parkinsonizm (Lubag)	Aseruloplazminemi	Enfeksiyonlar
Lewy cisimcikli demans	Spinoserebellar ataksiler (SCA) SCA 2, SCA 3, SCA 6	Nöroferritinopati	Creutzfeldt-Jacob hastalığı
	Alzheimer hastalığı	Dopa yanıtlı distoni ilaçlar	Subakut sklerozan panensefalit
	Progressif pallidal atrofi	Noroleptikler, metoklopramid gibi diğer dopamin reseptör antagonistleri, rezerpin, tetrabenazin, lityum, α-metildopa, kalsiyum kanal blokerleri (sinnarizin, flunarizin), kemoterapötik ilaçlar (sitozin arabinozid, siklofosfamid, metotreksat, doksorubisin, 5- florourasil gibi), fluoksetin, amiodaron, amfoterisin B, betanekol, prokain, piridostigmin	HIV ve ilgili fırsatçı enfeksiyonlara bağlı (toksoplazmoz, tüberküloz, progressif multifokal lökoensefalopati gibi)
	Bazal gangliyon kalsifikasyonu (Fahr sendromu)		Diğer virüslere bağlı toksik
	Esansiyel tremor		Mangan, MPTP, karbon monoksit, cıva, siyanid, metanol
			Radyoterapi
			Yer kaplayıcı lezyonlar (Bazal gangliyonlar, pineal bez yerleşimli)
			Demiyelinizan hastalıklar
			Kafa travması
			Anoksi sonrası
			Normal basınçlı hidrosefali
			Mitokondriyal sitopatiler

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü; MPTP: 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine.

etkilemesi sonucunda, parkinsoniyen bulguların yanı sıra, piramidal, serebellar, kognitif veya otonomik bulgular gibi çok daha zengin nörolojik semptomlar sergilerler (Tablo 6).

Genel olarak daha hızlı progresyon gösteren ve birkaç yıl içinde hastaları özürlü, yardıma muhtaç konuma getiren bu hastalıkların semptomatik ilaçlar dışında özel tedavileri bulunmamaktadır. Bazı hastalar erken dönemlerde dopaminerjik tedaviden geçici olarak yarar görebilirler.

TABLO 5
Esansiyel tremorun Parkinson hastalığından ayırt edici temel özellikleri

	Esansiyel tremor	Parkinson hastalığı
Etkilenen vücut bölümü	Kollar>Baş>Ses>Bacaklar	Kollar>Çene>Bacaklar
İstirahat tremoru	±	+++
Postüral tremor	+++	+
Kinetik tremor	+++	±
Tremorun frekansı	7-12 Hz	4-6 Hz
Bradikinezi	-	+++
Dişli çark rijiditesi	±	++
Aile öyküsü	++	±
Beta blokere yanıt	+	-
Levodopaya yanıt	-	++
Alkol yanıtı	++	-
Postüral dengesizlik	-	±

TABLO 6
Bu başlık altında yer alan hastalıkların, PH'den farklı olan genel özellikleri şunlardır

- Semptomların sıklıkla simetrik ve iki yanlı başlaması (Kortikobazal dejenerasyon dışında)
- Hastalığın erken dönemlerinde denge bozukluğu ve düşmelerin olması
- Erken dönemde ağır dizartrik konuşmanın gelişmesi
- Tremorun olmaması veya hafif postüral özellikte olması
- Piramidal ve/veya serebellar bulguların eşlik etmesi
- Konjuge bakış felcinin bulunması
- Progresyonun hızlı ve hayatta kalımın 5-10 yıl gibi kısa olması
- Otonom bulguların çok daha ağır seyretmesi
- Levodopa yanıtının olmaması veya kısa sürede kaybı
- Bazı hastalarda erken dönemde demansın ve apraksinin eşlik etmesi
- Kraniyal manyetik rezonansta striatum veya beyin sapı yapılarında patolojik bulguların olması

PARKİNSON HASTALIĞI AYIRICI TANISINDA YARDIMCI TETKİKLER

1. Kraniyal Manyetik Rezonans Görüntüleme

Konvansiyonel MR görüntüleme Parkinson hastalarında normal bulunur. Ancak Parkinson artı sendromların (MSA, PSP, KBD, LBD) ayırıcı tanısında kendine özgü karakteristik anormallikler gösterir. Bunun dışında beyinde madde birikimi ile karakterize hastalıklar, multipl skleroz, beyin tümörü, normal basınçlı hidrosefali veya vasküler nedenli semptomatik parkinsonizmler gibi pek çok hastalığın ayırıcı tanısında da kraniyal MR yapılması gereklidir.

2. Trankraniyal Ultrasonografi

Son yıllarda PH ve parkinsonizme neden olan diğer nörodejeneratif hastalıkların ayırıcı tanısında transkraniyal B-Mod sonografinin kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda; Parkinson hastalarında %80'den fazlasında substansiya nigrada hiperekojenite (semptomların belirgin olduğu tarafın karşı tarafında daha fazladır) gösterilmiştir. Ancak bu inceleme sonucunun normal olabileceği ve kemik pencere nedeniyle hastaların bir kısmında uygulanamayacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

3. Dat-SPECT (Dopamin Transporter SPECT görüntüleme)

İdiyopatik PH'yi esansiyel tremor, ilaçlara bağlı parkinsonizm ve psikojenik parkinsonizmden ayırt etmede yararlı bir tetkiktir. Dat-SPECT ile Parkinson hastalarında nigrostriatal sistem innervasyonunda asimetrik kayıp olduğu striatumda gösterilmektedir. Maliyeti yüksektir. Ülkemizde birkaç merkezde mevcuttur. Özellikle erken evre ve tanı sorunu olan Parkinson hastalarını belirlemede yararlı bir tetkiktir.

Ancak nörodejeneratif nedenli parkinsonizm sendromlarının ayırıcı tanısı için yetersiz kalmaktadır.

Sonuç

Parkinson hastalığı tanısı klinik ve öykü bulgularına dayalı olarak konulur. Ayrıcı tanıda özellikle Parkinson artı sendromlar veya semptomatik parkinsonizm nedenleri düşünülüyorsa o hastalıklara özgü mevcut tanı kriterleri göz önünde bulundurulmalıdır. Rutin kraniyal MR incelemesi ve diğer yardımcı muayene yöntemleri alternatif tanıların dışlanmasına katkıda bulunabilir.

BÖLÜM 5

PARKİNSON HASTALIĞINDA TEDAVİ: ERKEN/ORTA/İLERİ EVREDE MOTOR BULGULARIN YÖNETİMİ

Dr. Öğr. Üy. F. Nazlı Durmaz Çelik • Prof. Dr. Raif Çakmur

ERKEN VE ORTA EVREDE MOTOR BULGULARIN YÖNETİMİ

Parkinson hastalığı (PH) farmakolojik tedavinin en başarılı olduğu nörodejeneratif hastalıktır. Bu nedenle PH tanısının doğru koyulması da tedavi başarısının en önemli koşuludur. Tablo 1'de ülkemizde bugün için PH tedavisinde kullanım ruhsatı bulunan ilaçlar etken maddeleri ve etki mekanizmalarına göre gruplanmıştır. Kanıta dayalı veriler açısından bakıldığında bugün için hastalığın ilerlemesini durduran ya da yavaşlatan herhangi bir tedavi bulunmamaktadır, kullanılan ilaçlar semptomatik olarak etkilidir. Parkinson hastalığındaki birçok motor semptom striatal dopamin eksikliğine bağlı olduğundan, hastalığın tedavisinde temel medikal yaklaşım, dopaminerjik etkinliğin artırılmasıdır.

Bugün halen PH tedavisinde en etkili ve altın standart kabul edilen molekül levodopadır. Levodopa preparatlarının yanı sıra dopamin agonistleri, monoamin oksidaz-B (MAO-B) inhibitörleri etkili başlangıç tedavileridir. Levodopanın hastanın yaşam kalitesini bozan motor komplikasyonlara (motor dalgalanmalar ve diskineziler) zemin hazırladığı, zaman içerisinde etkinliğinin giderek azaldığı ve PH'nin aksiyel motor semptomları (postüral instabilite, dizartri, pallilali, disfaji, fleksör postür, donma gibi) ile tremor üzerine etkisinin sınırlı olduğu bilinmektedir. Bu bölümde PH motor tedavisinde bugün için kullanılan dopaminerjik ve non-dopaminerjik ilaç seçenekleri anlatılacaktır. Yurt dışında kullanılmakta olmasına karşın bugün için ülkemizde ruhsatı ve geri ödemesi bulunmayan yeni ilaçlar da Tablo 2'de görülebilir.

LEVODOPA

Dopamin kan beyin bariyerini geçemediğinden tedavide prekürsörü olan levodopa (L-3,4-dihydroxyphenylalanine) kullanılır. Levodopa, semptomatik etkisini beyinde dopamine çevrilerek gösterir. Bu nedenle periferde dopamine çevrilmesini önlemek amacıyla dekarboksilaz inhibitörleri (benserazid ya da karbidopa) ile birlikte kullanılır. Periferik

TABLO 1
Ülkemizde Parkinson hastalığının farmakolojik tedavisinde ruhsatlı olan ilaçlar (2023)

Etken madde	Ticari isim	Farmasotik şekil	Maksimum dozaj (Doz sayısı)
DOPAMİNERJİK İLAÇLAR			
Levodopa içeren ve ilişkili ilaçlar			
Levodopa + Benserazid	Madopar®	100+25 mg, tablet	Levodopa: 2000 mg/gün (3-8 doz/gün)
Levodopa + Benserazid (yavaş salınım)	Madopar HBS®	100+25 mg, kapsül	Levodopa: 2000 mg/gün (1-3 doz/gün)
Levodopa + Karbidopa*	Sinemet®	250+25 mg, tablet	Levodopa: 2000 mg/gün, Karbidopa: 375 mg/g, (3-8 doz/gün)
Levodopa + Karbidopa (uzatılmış salımlı)	Dopadex SR®	200+50 mg, 125+25 mg, tablet	Levodopa: 2000 mg/gün, Karbidopa: 375 mg/g, (1-6 doz/gün)
Levodopa + Karbidopa + Entakapon	Stalevo®, Dopalevo®, Antipar®	50+12.5+200 mg, 75+18.75+200 mg, 100+25+200 mg, 125+31.25+200 mg, 150+37.5+200 mg, 200+50+200 mg, tablet	Levodopa: 1500 mg/gün, Karbidopa: 375 mg/g, Entakapon: 2000 mg/gün, (3-10 doz/gün)
Levodopa + Karbidopa (jel)	Duodopa®	20 mg/mL+5 mg/mL, 100 mL, intestinal jel	Levodopa: 2000 mg/gün, Karbidopa: 500 mg/g (infüzyon),
Entakapon*	Comtan®	200 mg, tablet	2000 mg/gün (3-10 doz/gün)
Tolkapon*	Tasmar®	100 mg, tablet	600 mg/gün (3 doz/gün)
Dopamin Reseptör Agonistleri			
Non-Ergo Agonistler			
Apomorfin (ampul)	Epamor®	20 mg, 50 mg, ampul	100-150 mg/gün (infüzyon)
Piribedil	Trivastal retard®	50 mg, tablet	150-250 mg/gün (3-5 doz/gün)
Pramipeksol	Pexola®, Parkyn®, Parkipex®, Ramipex ®, Pacto®, Pradose®, Pranow®, Ramipex®	0.25 mg, 1 mg, tablet	4.5 mg/gün (3 doz/gün)
Pramipeksol (uzatılmış salımlı)	Pexola ER®, Pexa XR® , Parkipex ER®, Parkyn ER®	0.375 mg, 0.75 mg, 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg, tablet	4.5 mg/gün (1 doz/gün)
Ropinirol*	Requip®	0.25 mg, 1 mg, tablet	24 mg/gün (3 doz/gün)
Ropinirol (uzatılmış salımlı)	Requip XL®	2 mg, 4 mg, 8 mg, tablet	24 mg/gün (1 doz/gün)
Ergo Türevi Agonistler			
Bromokriptin	Parlodel SRO®	2. 5 mg, tablet	30 mg/gün (3 doz/gün)
Kabergolin	Cabaser®	1 mg tablet	3 mg/gün (1 doz/gün)

TABLO 1
Devamı

Etken madde	Ticari isim	Farmasotik şekil	Maksimum dozaj (Doz sayısı)
MAO-B İnhibitörleri			
Rasajilin	Azilect®, Rasalas®, Azipar®, Nervogil®, Etkinia®, Rajil®, Parlin®, Aziras®, Glarise®, Linra®, Noparks®, Saglis®, Trepar®	1 mg, tablet	1 mg/gün (1 doz/gün)
Selejilin*	Moverdin®, Seldepar®	5 mg, tablet	10 mg/gün (2 doz/gün)
NON-DOPAMİNERJİK İLAÇLAR			
NMDA-Reseptör Antagonisti			
Amantadin sülfat	PK-Merz®	100 mg, tablet	600 mg/gün (1-3 doz/gün)
Antikolinerjikler			
Biperiden	Akineton®	2 mg, tablet (yeşil reçete)	16 mg/gün (3-4 doz/gün)
Bornaprin	Sormodren®	4 mg, tablet	12 mg/gün (2-3 doz/gün)
Periferik Dopamin Blokeri			
Domperidon	Motilium®, Motis®	10 mg, tablet, 1 mg/mL Oral süspansiyon	30 mg/gün (3 doz/gün)

* Kitabın yayın tarihi itibarı ile ruhsatı bulunup eczanelerde bulunmamaktadır.

dekarboksilaz inhibitörleri kan beyin bariyerini geçemezler. Bu ek maddeler ile kanda bulunan levodopanın periferde dopamine dönüşme miktarı azaltılarak, kan beyin bariyerini daha yüksek oranda geçmesi sağlanmış olur. Böylece aynı faydayı elde etmek için gereken levodopa dozu da düşürülmüş olur. Ayrıca periferde dopamin oluşumu da azaldığından periferik dopaminerjik yan etkiler (iştahsızlık, bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon gibi) de kısmen engellenmiş olur.

Ülkemizde levodopa preparat olarak dopa dekarboksilaz enzim inhibitörleri ile kombine olarak standart ya da kontrollü salınımlı formlarda ya da bunlara KOMT (Katekol-O-metiltransferaz) enzimi inhibitörünün (entakapon) de eklendiği üçlü kombinasyon formunda bulunmaktadır (Tablo 1). Standart form levodopa ile daha hızlı etki başlangıcı ve daha kısa etki süresi sağlanırken, kontrollü salınımlı form ile daha geç etki başlangıcı ve daha uzun etki süresi sağlanması amaçlanır. Genel olarak yavaş salınımlı levodopayı gece yatmadan önce kullanma eğilimi mevcuttur. Kontrollü salınımlı formların emilimi düzenli olmayıp, etkinliği de standart tabletin yaklaşık üçte ikisi ile dörtte üçü kadardır.

TABLO 2
Ülkemizde bulunmayan ancak Parkinson hastalığının farmakolojik tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar (2023)

Etken madde	Ticari isim	Farmasotik şekil	Maksimum dozaj (Doz sayısı)
DOPAMİNERJİK İLAÇLAR			
Levodopa içeren ve ilişkili ilaçlar			
Levodopa inhalasyon	Inbrija®	42-84 mg	420 mg/gün (1-5 doz/gün)
Levodopa + Karbidopa (uzatılmış salımlı)	Rytary®	95 mg/23.75 mg, 145 mg/36.25 mg, 195 mg/48.75 mg, 245 mg/61.25 mg	2450 mg/612.5 mg (3 doz/gün)
Levodopa + Karbidopa + Entakapon (jel)	Lecigon®	20 mg/mL + 5 mg/mL + 20 mg/mL, 47 mL, intestinal jel	Levodopa: 940 mg/gün, Karbidopa: 235 mg/g Entakapon: 940 mg/gün, (infüzyon)
KOMT inhibitörü: opikapon*	Ongentys®	25-50 mg kapsül	50 mg/gün (1 doz/gün)
Diğer ilaç grupları			
Dopamin Reseptör Agonistleri: Apomorfin sublingual	Kynmobi®	10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, sublingual film	150 mg/gün (1-5 doz/gün)
MAO-B inhibitörü: Safinamid	Xadago®	50-100 mg	100 mg/gün Günde tek doz
NMDA-Reseptör Antagonisti: Amantadine (uzatılmış salımlı)	Gocovri®	68.5-137-274 mg	274 mg/gün 1 doz/gün (gece)
Adenozin A2 reseptör blokörü: Istradefilin*	Nourianz	20-40 mg	40 mg/gün (1 doz/gün)

* Kitabın yayın tarihi itibarı ile ruhsatı bulunmamaktadır.

Levodopa PH tedavisinde semptomatik etkisi en güçlü anti-parkinsoniyal ilaçtır. Levodopa PH'de birçok belirtiyi, özellikle bradikinezi ve rijiditeyi, hızla ve etkin şekilde kontrol eder. Ancak, özellikle genç hastalarda, motor komplikasyon oluşturma potansiyeli kullanımını sınırlamaktadır. Beklentinin aksine, tedaviye kontrollü salınımlı form ile ya da üçlü kombinasyon ile başlamanın da motor komplikasyon gelişiminin geciktirmediği saptanmıştır. Yaşlı hastalarda levodopa ile motor komplikasyon gelişme riski daha azdır ve yaşlı hastalar diğer anti-parkinsoniyal ilaçların nöropsikiyatrik yan etkilerine daha duyarlıdır. Bu nedenle yaşlı popülasyonda levodopanın erken kullanımı daha uygundur.

Levodopa, farmakokinetik ve farmakodinamik açılardan sıkıntılı bir tedavi seçeneğidir. Farmakokinetik sorunların temelinde levodopanın nötral bir aminoasit olması yatar. Bu nedenle hem bağırsak emilimi aşamasında, hem de kan-beyin bariyeri geçişi sırasında diğer aminoasitlerle

yarışmaya girer. Eğer proteinli gıdalar ile birlikte alınırsa beyne geçen miktar azalır ve dolayısıyla klinik etkinlik zayıflar. Levodopa için en iyi etkinlik aç karnına alındığında sağlanır. Yeterli doza çıkılmasına ve aç karnına alınmasına rağmen levodopa ile yanıt alınmamışsa PH tanısını gözden geçirmek gerekir. Levodopanın etkin olmadığını söylemek için verilmesi gereken en yüksek doz 2000 mg/gün'dür.

Levodopanın farmakodinamik sorunlarının başında zamanla etkinliğinin azalması ve motor komplikasyonlara neden olması sayılabilir. Levodopa uzun süre kullanıldığında hastalar önce etki süresinin kısalmasına bağlı bir dozun etkisinin diğer dozu yakalayamadığı (doz sonu fenomeni ="wearing off") dönemleri, daha sonra da beklenmedik zamanlarda iyi ("on") ve kötü ("off") oldukları "on-off" fenomeni gibi etkinlik dalgalanmaları yaşamaya başlarlar. Tedavinin ilerleyen dönemlerinde gelişen motor komplikasyonlar arasında diskineziler (tepe dozu ve difazik) de önemli bir sorun grubunu oluşturur.

Levodopa motor komplikasyonlar dışında, tüm dopaminerjik tedavilerde görüldüğü gibi, dopaminin periferik ve santral reseptörlerini uyarımı sonucunda da istenmeyen etkiler oluşturur. Periferde dopamin hem kan beyin bariyeri bulunmayan area postremadaki kusma merkezi üzerine etkisi ile bulantı ve kusma hem de kardiyovasküler sistem üzerine etkisi ile ortostatik hipotansiyon ve aritmi gibi periferik dopaminerjik yan etkilere yol açar. Ayrıca santral dopaminerjik yan etkiler (kognitif ve psikiyatrik) içerisinde özellikle halüsinasyonlar ve psikotik bulgular ciddi problemler yaratabilir.

DOPAMİN AGONİSTLERİ

Dopamin reseptör agonistleri (DA), dopamin metabolizmasına girmeden ve böylece nörodejeneratif süreçten bağımsız olarak post-sinaptik dopamin reseptörlerini uyararak semptomatik etkilerini gösteren ilaçlardır. Dopamin agonistleri hem Parkinson semptomlarının tedavisinde levodopadan sonraki en güçlü ilaç grubunu oluşturmaları hem de levodopaya kıyasla daha az motor komplikasyon oluşturmaları ve motor komplikasyonların (diskinezi ve motor dalgalanmalar) gelişimini geciktirmeleri nedeniyle tercih edilmektedirler. Bu nedenle levodopa tedavisine başlamayı geciktirmek amacıyla, özellikle genç başlangıçlı PH olgularında monoterapide ilk seçenek olarak kullanılmaktadırlar.

Hemen tüm dopamin agonistleri oral olarak kullanılmaktadır. Bunun istisnalarını parenteral kullanılan apomorfin ve son yıllarda geliştirilen transdermal flaster formundaki rotigotin oluşturmaktadır. Ülkemizde bugün için kullanımda bulunan dopamin agonistleri Tablo 1'de görülmektedir.

Genellikle D2 reseptör agonistik aktivitenin semptomatik anti-parkinsoniyal etkiyi oluşturduğu kabul edilmektedir. Bromokriptin, pergolid, pramipeksol ve ropinirol D2 reseptörlerinin yanında D3 reseptörlerini de aktive ederler. En yüksek D3 reseptör afinitesini pramipeksol göstermektedir. D3 reseptörleri mezolimbik dopaminerjik yolakta yoğun bulunduğundan, apati, motivasyon ve depresyon üzerine olumlu etkilerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Dopamin agonistlerinin klinik etkinlikleri konusunda karşılaştırmalı çalışmalar yetersizdir. Seçim kişisel deneyime ve yan etki profiline göre yapılabilir. Günde tek doz kullanılabilen yavaş salınımlı formlar hasta uyumu ve sürekli dopaminerjik stimülasyon açısından tercih edilebilir. Tüm dopamin agonistleri PH'nin tremor da dahil olmak üzere tüm motor belirtileri üzerine az ya da çok etkilidir. Ancak diğer ilaçlara dirençli PH tremorunda pramipeksol tedavisinin etkili olduğuna dair bir yayın bulunmaktadır. Ayrıca piribedil'in tremor üzerine etkisi konusunda anektodal bilgiler mevcuttur.

Tedaviye levodopa yerine dopamin agonistleri ile başlamak motor komplikasyonları geciktirir. Bu durum dopamin agonistlerinin yarı ömrünün levodopadan uzun olmasına bağlanmaktadır. Dopamin agonistleri uzun yarı ömürleri nedeni ile motor dalgalanmaların tedavisinde de etkilidirler.

Dopamin agonistleri, uyku hali, uyku atakları, konfüzyon, ortostatik hipotansiyon, bulantı ve sıklıkla eritemin eşlik ettiği ayak bileği/bacak ödemi gibi yan etkileri levodopaya kıyasla daha fazla oluşturur. Dopamin agonistlerinin periferik dopaminerjik yan etkileri (bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon gibi) genellikle tedavi başlangıcında ortaya çıkar ve zamanla tolere edilir. Ancak başlangıçta ilaç dozunun yavaş artırılması ve bazen domperidon (periferik dopamin antagonisti) kullanımını gerektirir. Agonistler yaşlı ve özellikle demansiyel bulguları olan hastalarda konfüzyon ve halüsinasyonlara daha kolaylıkla yol açarlar.

Ergo türevi dopamin agonistlerinin uzun süreli ve yüksek doz kullanımlarında kardiyak valvulopati ve pulmoner-retroperitoneal fibrozis riski ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle günümüzde sağlık otoriteleri (FDA, EMEA, Sağlık Bakanlığı) ergo türevi dopamin agonistlerinin ilk seçenek olarak kullanılmasını yasaklamıştır.

Tüm dopamin agonistleri ayak bileği ve bacak ödemi yapma potansiyeli taşımaktadır. Yine tüm dopamin agonistlerinin, hatta tüm dopaminerjik ilaçların uykululuk hali ve ani uyku ataklarına neden olabilecekleri saptanmıştır. Araba kullanan hastaların ani uyku atakları nedeniyle tehlike yaşayabileceklerini bilmeleri gerekir. Dopamin agonisti kullanan PH hastalarının bir bölümünde patolojik derecede kumar oynama, aşırı yemek yeme, hiperseksüalite, kompulsif alış-veriş, gereksiz şeyleri toplama veya tekrar tekrar düzenleme (punding) gibi dürtü kontrol bozuklukları gelişebilmektedir. Özellikle yüksek doza çıkılan hastalarda bu yan etkiler yönünden hem hasta hem de ailesi mutlaka bilgilendirilmelidir.

Sonuç olarak agonistler, levodopa tedavisine ek olarak ya da monoterapi olarak kullanılabilirler. Bugün için levodopa tedavisini erteleme stratejisi açısından bakıldığında motor komplikasyon gelişimini geciktirmekte etkin olduğu kanıtlanan tek ilaç grubu da dopamin agonistleridir.

MAO-B İNHİBİTÖRLERİ

Selejilin ve rasajilin beyinde monoaminooksidaz (MAO) enziminin dopamin yıkımından sorumlu izoformu olan MAO tip B (MAO-B)'yi geri dönüşümsüz olarak bloke ederler. MAO-B inhibisyonu beyinde dopaminin yıkımını azaltarak endojen dopaminin etkisini artırmaktadır.

Günümüzde PH tedavisinde kullanılan selejilin ve rasajilinin benzer kimyasal yapıları vardır, her ikisi de propargilamin bileşikleridir (Tablo 1). Ancak rasajilin, selejilinden farklı olarak, amfetamin ve metamfetamine metabolize olmaz ve sempatomimetik etkisi yoktur, yan etki profili açısından güvenlidir.

MAO-B inhibitörlerinin semptomatik etkisi levodopa ve dopamin agonistlerine görece daha zayıftır. Bu nedenle monoterapi olarak parkinsonizm bulguları hafif olan hastalarda tercih edilebilirler. Günde tek doz uygulanabilmeleri ve titrasyona gerek olmaması kullanım kolaylığı yaratır. Erken evre PH'de MAO-B inhibitörü kullanılması dopaminerjik tedavi ihtiyacını altı ay ile bir yıl kadar ertelemektedir. İleri evre PH'de rasajilinin levodopaya eklenmesinin "off" zamanını kısalttığı saptanmıştır. Rasajilinin 1 mg dozunda hastalığın gidişini modifiye edici etkisi olduğu yönünde tartışmalı kanıtlar bulunmaktadır.

Selejilin alan hastaların yürüyüş donması (freezing) açısından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük risk taşıdıkları ortaya konmuştur. Rasajilinin de bu tür etkisi konusunda zayıf kanıtlar vardır.

MAO inhibisyonu, yüksek oranda tiramin içeren besinler alındığında ortaya çıkan "cheese effect" (peynir etkisi) denilen hipertansif krizler ve serotonin sendromuna yol açabilir. Ancak selektif MAO-B inhibitörleri bu konulardaki kaygıları azaltmıştır. Peynir etkisi özellikle katekolaminlerin ve diyet ile alınan tiramin gibi vazopressörlerin yıkımından sorumlu MAO-A enziminin inhibisyonu ile ilişkilidir. Bu nedenle MAO-B inhibitörleri, non-selektif MAO inhibitörü ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Ayrıca MAO-B inhibitörlerini serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ile birlikte kullanırken dikkatli olunmalıdır. Özellikle selejilin, serotonin sendromu riski nedeniyle SSRI'lar ile birlikte kullanılmamalıdır. Rasajilinin Faz 3 çalışmalarında standart doz SSRI kullanımına izin verilmiş (fluoksetin ve fluvoksamin hariç) ve sorun yaratmadığı saptanmıştır. Ancak fluoksetin ve fluvoksamin dışında, diğer SSRI'ların da yüksek dozları ile rasajilinin birlikte kullanımı önerilmez.

Selejilin görece sık yan etki yapar. Dopaminerjik (bulantı, hipotansiyon, diskinezide artış gibi) yan etkileri yanında; amfetamin metabolitine bağlı (insomni, ajitasyon gibi) yan etkileri vardır. İnsomni etkisi nedeniyle, selejilin sabah saatlerinde kullanılmalıdır. Rasajilinin çalışmalarında yan etki profili plaseboya yakın bulunmuştur. Ancak diskinezi artışı, tansiyon dalgalanmaları ve ortostaz yönünden dikkatli olunmalıdır.

KATEKOL-O-METİLTRANSFERAZ İNHİBİTÖRLERİ

Levodopa, periferde dopa dekarboksilaz enzimi ile dopamine çevrilebildiği gibi, katekol-O-metiltransferaz (KOMT) enzimi ile de 3-O-metildopa oluşturmak üzere metabolize edilir. KOMT inhibitörleri, levodopanın beyne geçmeden önce periferde KOMT enzimi ile yıkımını önler, beyne daha fazla miktarda levodopa geçmesini sağlar. Bu nedenle, KOMT inhibitörleri daima levodopa ile birlikte kullanılmalıdır, levodopa olmadan, monoterapide etkisizdirler. Klasik olarak bilinen 2 KOMT inhibitörü mevcuttur: tolkapon ve entakapon. Entakaponun levodopa ve

dopa dekarboksilaz enzim inhibitörü ile birlikte üçlü kombinasyon formu sık kullanılmaktadır (Tablo 1). Bu maddeler levodopaya eklendiklerinde levodopanın tepe plazma seviyelerini fazla değiştirmeden, plazma yarı ömrünü artırmaktadırlar. Böylece levodopanın her bir dozunun etki süresi uzamakta, plazma konsantrasyonundaki varyasyonlar azaltmaktır. Yakın dönemde yeni bir KOMT inhibitörü olarak opikaponun 'off' süresini kısalttığı ve 'on' süresini uzattığı prospektif randomize-kontrolü çalışmalarla kanıtlanmıştır, 2020 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından Parkinson hastalığı doz sonu kötüleşmesi tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Ongentys® markası altında 25 ve 50 mg'lık kapsüller halinde mevcuttur ancak henüz ülkemizde kullanımda değildir.

Yeni tanı almış PH olgularında tedaviye levodopa entakapon üçlü kombinasyonu ile başlamanın standart levodopaya göre daha fazla semptomatik etki yarattığı, ileri evre PH'de tedaviye KOMT inhibitörü eklenmenin ise "off" zamanını anlamlı ölçüde kısalttığı bilinmektedir. Ancak KOMT inhibitörü de içeren üçlü kombinasyonun motor dalgalanmaları ve diskinezi gelişmini geciktirmediğinin saptanması nedeniyle, bugün için KOMT inhibitörlerinin genel olarak levodopa tedavisine bağlı motor dalgalanmaların tedavisinde kullanılması önerilmektedir.

Entakapon kullanan az sayıda (%5) hastada ilaç başlanmasından sonra altı hafta içerisinde ortaya çıkan diyare bildirilmiştir. Diyare patlayıcı tarzda olabilir, hasta uyarıcı bir belirti fark etmeyebilir, idyosinkratik olduğu düşünülen bu etkinin mekanizması bilinmemektedir. Ayrıca entakapon idrar renginin kırmızımsı kahverengiye dönmesine yol açar, bu zararsız kimyasal bir etkidir. Tolkapon ise sık olmasa da hepatotoksisite yaptığının saptanmış olması nedeniyle günlük kullanımda değildir.

AMANTADİN

Amantadinin indirekt bir dopaminerjik etki ile PH semptomlarını düzelttiği tesadüfen saptanmıştır (Tablo 2). Yapılan çalışmalar amantadinin erken ve ileri evre PH'de hafif bir semptomatik düzelme sağladığını göstermektedir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte veziküllerden dopamin salınımını artırarak ve sinaptik aralıktan dopamin geri alınımını engelleyerek etki gösterdiği, ayrıca antikolinerjik etkisinin olduğu ileri sürülmektedir. Ancak amantadin son yıllarda özellikle ileri evre PH'de levodopa ile indüklenen diskinezileri azaltmak amacı ile kullanılmaktadır. Bu etki olasılıkla NMDA tipi reseptör blokajı ile oluşturduğu anti-glutamaterjik aktivitesine bağlıdır. Amantadinin ülkemizde tedavi ruhsatı bulunmaktadır (Tablo 2).

Amantadinin sık görülen yan etkileri arasında dizler çevresinde ortaya çıkan livedo retikularis (kırmızı alacalı cilt), ayak bileği ödemi, görsel halüsinasyonlar ve konfüzyon sayılabilir. Amantadin büyük oranda değişmeden idrarla atılır, bu nedenle renal bozukluğu olan hastalarda dozu düşürmek gerekir. Yarı ömrü oldukça uzun olduğundan (15-28 saat) günde iki doz şeklinde kullanılması yeterlidir; stimülan etkileri nedeniyle uykusuzluğa neden olabileceğinden ikinci doz akşam yerine öğleden sonra verilmelidir.

ANTİKOLİNERJİK (ANTİMUSKARİNİK) İLAÇLAR

Antikolinerjik ilaçların, dopaminin azalmasıyla ortaya çıkan striatal dopamin ve asetilkolin aktiviteleri arasındaki dengesizliği düzelterek etkili olduğuna inanılmaktadır. Antikolinerjikler daha çok genç yaşta ve tremoru ön planda olan hastalarda tercih edilmektedir. Ancak tremora spesifik etkisine ait kanıtlar halen yetersizdir ve PH semptomlarına yalnızca hafif etkisi vardır.

Antikolinerjiklerin en önemli santral yan etkileri unutkanlık, mental fonksiyonlarda yavaşlama ve psikotik tablolardır. Yaşlı popülasyonun santral yan etkilere duyarlılığı nedeniyle, 60 yaşın üzerindeki hastalarda antikolinerjik ilaçlardan kaçınılmalıdır. Antikolinerjiklerin periferik yan etkileri ağız kuruması, konstipasyon, üriner retansiyon, taşikardi ve akomodasyon güçlüğüne bağlı bulanık görmedir.

Adenozin A2 Reseptör Blokerleri

İstradefilin (C20H24N4O4, PubChem CID: 5311037) bir adenozin A2A reseptör antagonistidir. Adenozin A2A reseptörlerini güçlü bir şekilde antagonize ederek GABAerjik nöronların aktivitesini inhibisyonu ile stiratopallidal yolağı modüle eder. İstradefilin 2013 tarihinden beri Japonya'da Parkinson hastalığı tedavisinde kullanımdadır. Monoterapide etkisiz bulunmuştur, özellikle levodopaya ek olarak 10-60 mg/gün kullanıldığında diskinezi süresini ya da şiddetini artırmadan 'off süresini kısalttığı gösterilmiştir. Yakın zamanda yayınlanan bir meta-analizde plaseboya göre 'off' süresini kısaltmada etkin ve tolere edilebilir saptanmıştır. Halen ülkemizde kullanılan ilaçlar arasında değildir.

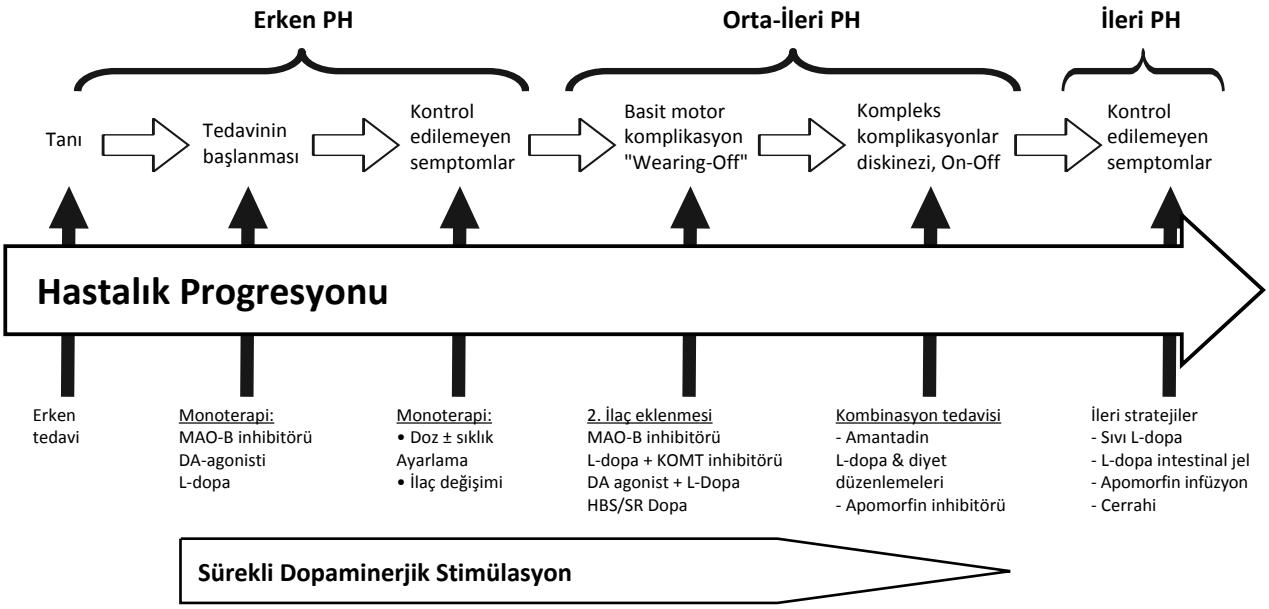
ERKEN/ORTA EVRE MEDİKAL TEDAVİSİNDE GENEL İLKELER

Parkinson hastalığının tedavisi yıllar süren uzun süreli bir maraton gibi düşünülebilir (Şekil 1). Şu an için genel destek gören kural tedaviye teşhis konulduğu an başlanması şeklindedir. Seçilecek ilk ilaç hastanın yaşı, belirtilerin tipi, ağırlığı ve fonksiyonel etkilenmenin derecesi göz önüne alınarak belirlenmektedir (Tablo 3). Halen PH tedavisinde en etkili ilaçlar levodopa içeren preparatlardır. Hastanın özel şartlarını değerlendirmek zorunluluğunun yanında, genel bir kural olarak özellikle genç yaştaki hastalarda hasta uyumunu da göz önünde bulundurarak hemen levodopa tedavisiyle başlanmaması, ilk tedavi seçeneği olarak dopamin agonistleri, MAO-B inhibitörleri gibi ilaç gruplarının yeğlenmesi söylenebilir (Tablo 4). Ancak hastanın yaşı ne olursa olsun fonksiyonel etkilenme ve hastanın yaşam kalitesi gerektirdiği anda levodopa tedavisine başlanmasının gerekliliği de unutulmamalıdır. Yıllar içinde hastaların hemen hepsi kombinasyon tedavilerine ihtiyaç duyarlar.

PARKİNSON HASTALIĞINDA TEDAVİ: İLERİ EVREDE MOTOR BULGULARIN YÖNETİMİ

A) İleri Evre Parkinson Hastalığının Tanımı

Parkinson hastalığında erken ve orta dönemde dopaminerjik tedavi ile yeterli ve sürekli semptomatik yanıt sağlanırken, bu yanıt ileri evrede kaybolur ve fiziksel-bilişsel komplikasyonlar



Şekil 1. Parkinson hastalığının değişik evrelerinde tedavi.

PH: Parkinson hastalığı; MAO-B: monoamin oksidaz-B; DA: Dopamin reseptör agonistleri; KOMT: Katekol-O-metiltransferaz.

TABLO 3 Parkinson hastalığı tedavisinde genel prensipler
• Tedavide amaç hastanın yaşam kalitesini optimum düzeye getirmek ve orada tutmaktır, bu nedenle tanı konulduğu an tedaviye başlanmalıdır. • Her hastanın tedavisi kendisine özeldir Tedaviye uyum, yaş, belirtilerin tipi ve ağırlığı, hastalığın süresi, genotip, fenotip, komorbiditeler, meslek, sosyal ve ekonomik gereksinimler gibi faktörlere göre karar verilmelidir. • Prensip olarak tek ilaçla ve titre ederek başlanılmalı, alınan yanıta ve yan etki durumuna göre doz yükseltilerek ilacın mümkün olan maksimum potansiyeli kullanılmalıdır. • Gerektiği anda levodopa tedavisine başlanmalı; levodopa gerekli olan minimum dozda kullanılmalıdır (Mümkün olduğu sürece <400 mg/gün) • Hastanın düzenli takipleri esnasında ilaçların etkinliği kadar potansiyel yan etkileri de sorgulanmalıdır. • Özellikle yüksek doz dopamin agonisti kullanan hastalarda "Dürtü Kontrol Bozuklukları", yüksek doz levodopa kullanan hastalarda da "Dopamin Disregulasyon Sendromu" belirtileri sorgulanmalıdır.

ortaya çıkar. Kesin bir fikir birliği olmasa da optimum medikal tedaviye yanıt vermeyen, şiddetli ve sık motor ve non-motor semptom dalgalanmaları, yürüme ve denge sorunları ve kognitif etkilenimi olan hastalar 'ileri evre PH' olarak tanımlanabilir. Bu grup hastaların günlük yaşam etkinlikleri ve yaşam kalitelerinde semptomlara ikincil kötüleşme gözlenir. Parkinson hastaları tanı konduktan sonra ortalama 10 yıl içinde ileri evre sorunları ile karşılaşır, hastada beş yıldan kısa sürede kötüleşme olursa hızlı progresyondan bahsedilir. İleri evre PH'de karşılaşılan sorunlar Tablo 5'de özetlenmiştir.

TABLO 4 Erken dönem Parkinson hastalarında başlangıç ilacının tercihi
65 yaş altı hastalar • Hasta uyumu göz önünde bulundurularak ilk tedavi seçeneği olarak MAO-B inhibitörleri ya da non-ergo dopamin agonistleri (pramipeksol, ropinirol, piri-bedil) tercih edilebilir. • Semptomatik etki ihtiyacına göre levodopa tedavisi de başlanabilir, ancak doz hastaya yeterli olacak en düşük düzeyde (mümkünse günlük levodopa dozu 400 mg/gün altında olacak şekilde) tutulmalıdır. • Gerektiğinde erken kombinasyon tedavilerine geçilebilir. • Tremor-dominant genç hastalarda (60 yaş altı) antikolinerjikler kullanılabilir, yan etki kontrolü ile tedavi süresi tercihen 6-12 ayı geçmemelidir. **65 yaş üstü hastalar** • Az bulgusu ve özürlülüğü olan hastalarda tedaviye MAO-B inhibitörleri ile başlanabilir. • Bu hastalarda, özellikle semptomatik etki ihtiyacı fazlaysa doğrudan levodopa ile başlanabilir. • Kognitif olarak iyi durumda olan, ciddi ko-morbiditesi olmayan hastalarda non-ergo dopamin agonistleri de kullanılabilir.
MAO-B: Monoamin oksidaz-B.

TABLO 5 İleri evre Parkinson hastalığında motor sorunlar*
A) Parkinson hastalığında ileri evrede dopaminerjik tedavi ile düzelebilen sorunlar 1. Dopaminerjik tedavi ile ilişkili motor komplikasyonlar a. Doz sonu kötüleşmesi b. Diğer motor dalgalanmalar 2. Diskineziler a. Tepe dozu diskinezisi b. Difazik diskinezi 3. 'Off' distonisi ve sabah tutukluğu 4. Motor dalgalanmalar ve diskinezilerin bir arada bulunduğu sorunlar B) Dopaminerjik tedavi ile yeterince düzelemeyen - hastalık ilişkili sorunlar 1. Donma ve düşmeler 2. Kamptokormi 3. Konuşma ve yutma bozuklukları
* Tolosa, E., Marti, M. J., & Katzenschlager, R. (2015). Pharmacologic Management of Parkinson's Disease. In J. Jankovic (Ed.), Parkinson's Disease and Movement Disorders . (Sixth ed., pp. 86-111). Philadelphia Wolters Kluwer 'den değiştirilerek

B) İleri Evre Parkinson Hastalığında Sorunlar ve Tedavi Stratejileri

Parkinson hastalığında tedaviye hastalığın erken ve orta evrelerinde daha iyi yanıt alınırken, ileri dönemde motor ve non-motor komplikasyonlar nedeni ile tedaviye yanıt azalır ve her hastaya özel tedavi stratejisi belirlenmesi gerekir.

A) Parkinson Hastalığında İleri Evrede Dopaminerjik Tedavi ile Düzelebilen Sorunlar

1- Motor Komplikasyonlar

a) Doz sonu kötüleşmesi (DSK): Levodopa dozunun dört saatten kısa sürmesi ya da levodopa dozunun bir sonraki doza kadar klinik etkisini sürdürememesi olarak tanımlanır. Hastalığın

ilk beş yılından sonra görülme olasılığı %40-50'dir. Hastalığın ileri dönemlerinde levodopanın etkinliği 1-1.5 saate kadar düşebilir.

Burada tedavi stratejisi ya 'off' dönemlerini tedavi etmek ya da levodopanın biyoyararlanımını artırmaktır. İlki için günlük pratikte DSK ile gelen hastada öncelikli olarak levodopanın aç alınması gerekliliği vurgulanmalıdır, varsa hastanın kabızlığı tedavi edilmelidir. Kullanım sıklığına göre günde altı doza kadar doz artırılabilir. Ancak levodopa kullanım sıklığının artması hem hasta uyumunu azaltır hem de dopa disregülasyon sendromu ve diskinezi için risk oluşturabileceği akılda tutulmalıdır. Bu yöntem işe yaramazsa tedaviye KOMT inhibitörleri eklenir. Yarı ömrü çok kısa olduğu için farmakokinetik olarak en dezavantajlısı olsa da en sık entakapon kullanılır, çünkü entakapon içeren hazır levodopa preparatları mevcuttur (Tablo 1). Diğer KOMT inhibitörlerinden tolkaponun karaciğer toksisitesi kullanımında ciddi tedirginlik oluşmaktadır, opikapon ise henüz ülkemizde yoktur.

İkinci strateji ise 'off' dönemlerinin tedavisidir. Bu durum için rasajilin, pramipeksol, ropirinol tedaviye eklenebilir, her birinin günlük off süresini %15-30 oranın da azalttığı gösterilmiştir. Pramipeksol ve ropirinolün hem uzun etkili hem de kısa etkili formu diskinezi tedavisinde etkindir. Safinamid ve Zonisamid hem MAO-B hem de kanal blokajı ile glutamat salınım inhibisyonu yapan moleküller yapılan sınırlı sayıda çalışmada etkin bulunmuştur ancak ülkemizde kullanım onayı bulunmamaktadır. Bu yöntemler ise yaramadığında cihaz destekli tedaviler (derin beyin stimülasyonu (DBS), apomorfin veya levodopa karbidopa intestinal jel (LCİG)) oldukça etkindir. Bu tedavilerden ayrıca söz edilecektir.

b) Diğer motor dalgalanmalar: Ani ve rastgele gelen 'off'"lar ('on-off' fenomeni), işe yaramayan doz ('no-on'), gecikmiş on, öğleden sonra kötü yanıt, yemekle ilişkili yanıt gibi diğer motor dalgalanmaların tamamı gastrik motilite ve mide doluluğu ile ilişkilidir. Levodopa kullanma şekli optimum hale getirilirse genellikle düzelir. Levodopa aç -yani yemeklerden yarım saat önce veya iki-üç saat sonra- alınması ve bol su ile içilmesi en idealidir.

2- Diskineziler

a) Tepe dozu diskinezisi (TDK): Tepe dozu diskinezisi levodopanın etkili olduğu dönemde jeneralize kore saptanması olarak tanımlanır. Ağız ve yüz bölgesinde görüldüğünde daha çok distoni şeklindedir. Diskinezi, parkinsonizmin belirgin olduğu tarafta daha şiddetlidir. Bununla birlikte hastalık ilerledikçe diskineziye neden olan levodopa eşiği düşer. Tepe dozu diskinezisi genellikle iyi motor yanıt ile birlikte görüldüğü bilinmektedir ve bazen hastaya rahatsızlık vermez, hatta hasta tarafından fark edilmemiş olabilir. Bu nedenle TDK saptandığında öncelikle hastaya rahatsızlık ve mahcubiyet verip vermediği anlaşılmalıdır, rahatsız değilse tedaviye gerek yoktur. Ancak hastanın tedaviye gereksinimi varsa ilk strateji hastanın gereksiz dopaminerjik ilaç kullanıp kullanmadığına bakılmasıdır, varsa fazla ilaç kesilir. Genel yönelim hastalarda ilk olarak KOMT inhibitörü ya da MAO-B inhibitörünün kesilmesi şeklindedir. Halen hastada TDK devam ediyorsa ikinci basamakta aldığı levodopa daha düşük dozda ve daha sık verilmesi (günde altı keze kadar) tercih edilir. Bu yöntem fayda etmezse uygun hastalarda amantadin eklenir.

Eğer amantadin ile yeterli yanıt alınamadıysa ya da yan etki geliştiyse levodopa kullanımı azaltılıp, dopamin agonistleri tedaviye eklenmesi faydalı olacaktır. Bu yöntemlerle baş edilemediğinde ise cihaz destekli tedaviler (iki taraflı STN DBS, iki taraflı globus pallidus internus [GPi] DBS, LCIG) denenmelidir. Klozapinin tepe dozu diskinezisini azalttığı gösterilmiştir ancak fatal agranülositoz gibi ağır yan etkileri ve kan takibi gerekliliği nedeni ile günlük pratikte yeri yoktur.

Diğer taraftan dopamin agonisti ile tedaviye başlanan hastalarda baştan itibaren levodopa alan hastalara göre dört yıl içinde %20 daha az diskinezi geliştiği gösterilmiştir, bu nedenle genç yaşta tanı alan uygun hastalarda tedaviye dopamin agonistleri ile başlamak erken dönemde TDK çıkma olasılığını azaltan koruyucu bir yöntem olacaktır.

b) Difazik Diskinezi: İleri evre PH tedavisinde en zorlu semptomlardan biri difazik diskinezidir. Levodopa etkin kan düzeyine çıkarken ve o düzeyden düşerken gelişen alt ekstremitelerde distonik kasılmalar şeklindedir. Yürümeye engel olur ve oldukça ağrılıdır. Kasılmalara aşırı terleme ya da anksiyete eşlik edebilir.

Tedavide en etkin yöntem levodopanın kesilmesidir, bu nedenle öncelikle hastada levodopanın kesilmesinin mümkün olup olmadığına bakılmalıdır. Ancak çoğu hastada levodopa kesilince diğer dopaminerjik ilaçlarla etkin klinik yanıt sağlanamaz.

Levodopanın kesilemediği durumda en sık başvurulan yöntem diskineziye yol açan ilacın kana geçiş dönemlerinin hızlı atlatılmasının sağlanmasıdır. Sıvı levodopa kullanımı ile bu sağlanabilir. Bu nedenle levodopa tabletleri ezildikten sonra asitli bir içeceğe karıştırılarak içilmesi kana hızlı geçişe yardımcı olur.

Bu yöntemlerle fayda sağlanamadığında tedavide subtalamik çekirdek derin beyin stimülasyonu (STN DBS) cerrahisi levodopa gereksinimini ortadan kaldırabileceğinden yararlı olabilir, diğer taraftan pallidal cerrahi de önerilmektedir ancak etkinliği kanıtlanmamıştır. Çalışması olmasa da levodopa karbidopa intestinal jel uygulaması sürekli stabil bir levodopa plazma konsantrasyonu sağlayacağından etkin olabilir. Benzer mantıkla apomorfin infüzyon denenebilir.

3- 'Off' Distonisi ve Sabah Tutukluğu

Uzun süre levodopadan yoksun kalma sonucu görülen alt ekstremitelerde (özellikle ayaklarda) olan ağrılı kasılmalardır. Sıklıkla plazma levodopa düzeyinin düşüklüğü nedeni ile sabaha karşı olur.

Tedavisi görece kolaydır. Yatmadan önce alınacak uzun etkili bir levodopa preparatı ya da uygun hastalarda uzun etkili bir dopamin agonisti verilmesi en sık kullanılan ve en faydalı tedavi yöntemidir. Levodopanın üçlü preparatının da (levodopa+kardidopa ve entakapon) gece verildiğinde etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir.

Kimi hastalar ise sabah erken saatte ek doz levodopa alarak ya da uyandığında apomorfin enjeksiyonu yaparak gelişecek 'off' dönemini atlatırlar. Tüm bu uygulamalarda fayda görmeyen hastalarda STN-DBS cerrahisi tercih edilebilir.

4- Motor Dalgalanmalar ve Diskinezilerin Bir Arada Bulunduğu Durumlar

İki şekilde ortaya çıkabilir. Birinci durumda hasta ya 'off' ya da diskinezili 'on'dadır ve normal olduğu zaman yoktur. İkinci durumda ise hastanın bir gövde yarısında parkinsonizm bulguları varken, diğer gövde yarısında diskinezi olmasıdır. Her iki durum için de tedavi seçenekleri cihaz destekli tedavilerdir. Konvansiyonel tedavi yöntemleri fayda etmez.

B) Dopaminerjik Tedavi ile Yeterince Düzelemeyen - Hastalık Ilişkili Sorunlar

1- Donma ve Sık Düşme

Donma hastanın birden yere yapışmış gibi olup adım atamaz hale gelmesi ya da adımı sürdürememesi olarak tanımlanır ve ileri evrede sıklığı %50 civarındandır. Dar yerlerden geçerken, dönerken ve yürümeye başlarken daha sık ortaya çıkar. Düşme ve düşmeye bağlı yaralanmaların öncü sebeplerinden olması nedeni ile özürlülük için önemlidir.

Donması olan hastada öncelikle donmanın 'on' döneminde mi yoksa 'off' döneminde mi olduğu anlaşılmalıdır. Eğer 'off' döneminde sık ise hastaya doz sonu kötüleşmesi gibi yaklaşılması yeterli olacaktır (ilgili bölüme bakınız). Eğer 'on' döneminde ise tam tersine hastanın dopaminerjik ilaçları azaltılmalı ve ilaç azaltmaya dopamin agonistlerinden başlanmalıdır. Rasajilinin donma, rivastigminin yürüme parametreleri üzerine olumlu yönde etkisi olduğunu gösteren zayıf kanıtlar olduğundan, uygun hastalarda denenebilir.

Her iki donma türünde de yürüme ve denge rehabilitasyonu oldukça faydalıdır. Hasta görsel engelleri aşarken ya da işitsel komutla daha rahat adım atar. Yürürken adımları sayma, yer karolarının dama tahtası gibi değişen renklerde yapılması ya da lazer ışıklı bastonların faydası gösterilmiştir. Son yıllarda PPN DBS'nin fayda edebileceğine dair yayınlar mevcuttur ancak henüz rutin uygulama için yeterli veri henüz bulunmamaktadır.

Parkinson hastalığında düşme ise kalça kırığına yol açabilmesi nedeni ile önemli bir morbidite nedenidir. Hastaların %40'ı hayatında en az bir kez düşer, ileri evredeki her dört hastadan biri ise tekrarlayan düşmelere bağlı kalça kırığından muzdariptir. Sık düşmesi olan hastalarda ilk olarak DSK ekarte edilmeli ve festinasyon sorgulanmalıdır. Ortostatik hipotansiyon da öncelikle dışlanması gereken düşme nedenlerinden biridir. Yürümeye engel oluşturacak ya da düşmeye neden olacak kemik eklem rahatsızlıkları veya obezite gibi durumlar sorgulanmalı, şayet varsa ilgili branşlara yönlendirilmelidir. Düşmeye neden olabilecek ek bir nörolojik hastalık (polinöropati, serebellar hastalık vb.) olmadığından emin olunduktan sonra hasta yürüme ve denge rehabilitasyonuna yönlendirilir.

2- Kamptokormi

Hastanın aşırı öne eğik durması olarak tanımlanır. Parkinson hastalığında daha seyrek görünen diğer duruş ve yürüyüş bozuklukları ise anterokollis (varsa multi sistem atrofiden kuşkulanılmalı) ve Pisa sendromu (yana eğik durma)'dur. Kamptokormi üç nedenle görülür. En yüksek olasılık PH'ye bağlı postür bozukluğu olmasıdır. İkinci olasılık rektus abdominis kasında 'off' distonisidir ki, 'off' tedavisi ile düzelir. En düşük olasılık ise paraspinal kaslarda miyopatidir.

3- Konuşma ve Yutma Bozuklukları

Parkinson hastalığında konuşma bozuklukları hipofoni, pallilali, takilali, konuşmanın aniden durması ve monoton konuşma şeklinde görülür. Hasta ve hasta yakınlarını iletişim bozukluğuna yol açması nedeni ile oldukça zorlamaktadır. Tedavisi oldukça zordur, mümkün olan en yüksek dozda dopaminerjik tedavi denenmelidir ancak faydası sınırlıdır. Konuşma ve ses terapisinin etkin olduğu ve bu etkinin en az iki yıl sürdüğünü gösteren çalışmalar az sayıda da olsa mevcuttur, bu nedenle konuşma ve ses terapisi için hastalar uygun merkezlere yönlendirilebilir.

Diğer bir aksiyal semptom olan yutma bozukluğu (disfaji) olup, orofarengeal disfaji şeklindedir ve ileri dönem hastada zamanla dehidratasyon, malnütrisyon ve kilo kaybına yol açması nedeniyle önemli bir sorundur. Hastaların düşkünleşmesine neden olur, daha da önemlisi yutma bozukluğuna ikincil gelişen sık aspirasyon ve aspirasyon pnömonisi nedeni ile hastalarda morbidite ve mortaliteyi artırır. Dopaminerjik tedavi genellikle fayda etmese de yemekten önce alınacak levodopa yararlı olabilir. Hastada diyet modifikasyonu (hastanın ihtiyacına uygun gıda kıvamını belirlemek), fizyoerapistler tarafından verilen yutmadan sorumlu kaslarını güçlendiren egzersizler ve telafi edici aktif-pasif manevralar (örn. Mendelshon manevrası, supraglottik manevra vb.) hastaların yutma bozukluğunu kısmen düzeltir. Erken dönemde yutma kolaylığı için kıvam artırıcı jeller verilebilir. Çok sık aspire eden uygun hastalarda mutlaka PEG (perkütan endoskopik gastrostomi) ile beslenme seçeneği akılda tutulmalıdır.

C) Cihaz Destekli Tedaviler

Tüm cihaz destekli tedavilerde temel endikasyon optimum medikal tedaviye rağmen devam eden doz sonu kötüleşmesi ve/veya tepe dozu diskinezisidir. Derin beyin stimülasyonu ve diğer cerrahi yöntemler, apomorfin infüzyonu ve Levodopa-karbidopa intestinal jel infüzyonu cihaz destekli tedaviler kapsamındadır. Üç tedavi için de iyi yanıtı iyi levodopa yanıtı belirler. Üçü arasında seçim hastanın demografik, nöropsikiyatrik ve sistemik medikal durumuna göre yapılır. Tedavide genel yaklaşım Tablo 6 ve Tablo 7'de özetlenmiştir.

1- Derin Beyin Stimülasyonu:

Hem subtalamik çekirdek hem de globus pallidus interna derin beyin stimülasyonu üç cihaz destekli tedavi içinde etkinliği ve güvenilirliği birçok randomize kontrollü çalışma ile gösterildiği için ilk tercih edilen yöntemdir. Motor dalgalanmaları, motor dizabiliteyi ve yaşam kalitesini artırdığı takip çalışmalarında kanıtlanmıştır. En iyi yarar gören hasta grubu 65 yaşından genç, kognitif ve psikiyatrik problemi olmayan ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'si normal hastalardır. EARLYSTIM çalışmasında motor komplikasyonlar ortaya çıkar çıkmaz uygulandığında yaşam kalitesini dramatik olarak düzelttiği gösterilmiş olsa da multi-sistem atrofi ilk beş yıl PH'yi taklit edebileceğinden hastalık süresi beş yıldan kısa süreli hastalarda uygulanmamalıdır. Olumsuz yönleri adanmış multidisipliner bir ekibe ihtiyaç duyulması, sık doktor ziyareti gerektiren ameliyat sonrası programlama dönemi ve intihar riskini artırmasıdır. Bunun dışında tedaviye dirençli tremoru olan hastalarda talamik cerrahi son derece etkilidir (Vim DBS ya da talamotomi). Derin beyin stimülasyonu tedavisi motor semptomlarda oldukça

TABLO 6
İleri evre Parkinson hastalığında kullanılan cihaz destekli tedavilerde hasta seçimini etkileyen faktörler

	Apomorfin enflamasyon	LCIG	DBS
Yaş >70 yıl	Dikkatli uygulanmalı	Uygun	Önerilmez
Ağır demans	Önerilmez	Önerilmez	Önerilmez
Hafif demans	Dikkatli uygulanmalı	Dikkatli uygulanmalı	Kontrendike
Psikoz	Dikkatli uygulanmalı	Dikkatli uygulanmalı/seçilmiş hastalarda uygun	Dikkatli uygulanmalı
Depresyon/anksiyete	Uygun	Uygun	Dikkatli uygulanmalı
Dirençli tremor	Önerilmez	Önerilmez	Uygun
Dürtü kontrol bozukluğu	Önerilmez	Dikkatli uygulanmalı/ seçilmiş hastalarda uygun	Dikkatli uygulanmalı
Bağımsız olmak isteyen hasta	Dikkatli uygulanmalı	Dikkatli uygulanmalı	Uygun
Aile desteğinden yoksun hasta	Önerilmez	Önerilmez	Uygun
Monoterapi	Önerilmez/dikkatli uygulanmalı	Uygun	Önerilmez
Çoklu morbidite	Dikkatli uygulanmalı	Dikkatli uygulanmalı	Önerilmez

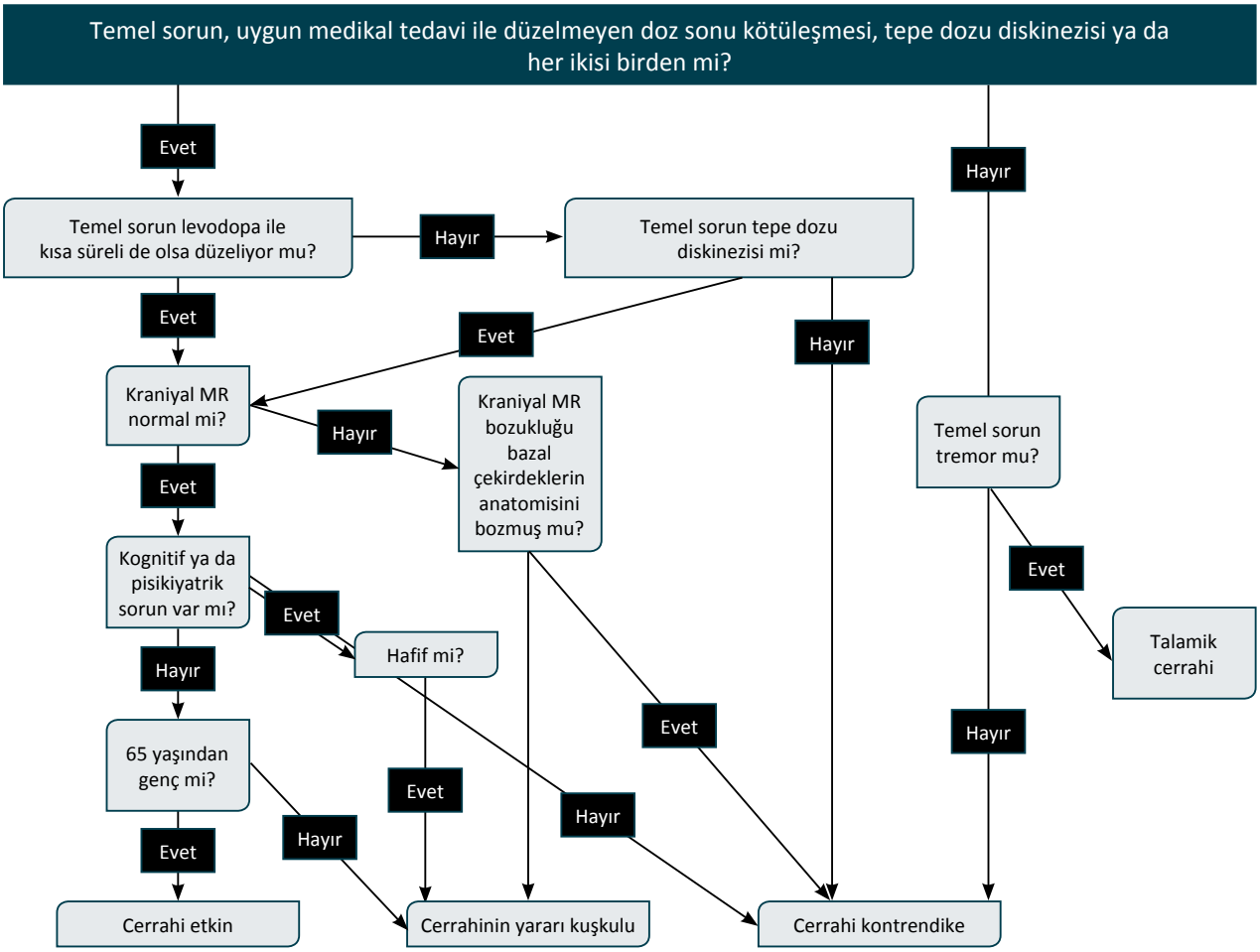
LCIG: Levodopa-karbidopa intestinal jel; DBS: Derin beyin stimülasyonu.

TABLO 7
Temel soruna göre önerilen cihaz destekli tedaviler

Optimum medikal tedavi ile temel sorun	Klinik durum	Önerilen tedavi
Tepedozu diskinezisi ve/veya doz sonu kötüleşmesi	65-70 yaşından genç Levodopa yanıtı iyi MRG: Cerrahiye uygun bulgular	Subtalamik derin beyin stimülasyonu
Tepedozu diskinezisi ve/veya doz sonu kötüleşmesi	65-70 yaşından genç Levodopa yanıtı iyi MRG: Cerrahiye uygun bulgular Orta şiddette affektif ve/veya silik kognitif sorunları var.	Pallidal derin beyin stimülasyonu
Tepedozu diskinezisi ve/veya doz sonu kötüleşmesi	Levodopa yanıtı iyi Aşağıdakilerden en az biri var: • MRG: Cerrahiye uygun değil • 65-70 yaşından büyük • 65-70 yaşından genç cerrahi istemiyor • Sistemik hastalıklar cerrahiye engel • Orta şiddette affektif ve/veya kognitif sorunlar var.	Apomorfin İnfüzyonu (Dikkat kontrollü çalışma yok)
Tepedozu diskinezisi ve/veya doz sonu kötüleşmesi	Yukarıdaki özellikler ek olarak aşağıdakilerden en az biri var: ° Apomorfin istemiyor. ° Apomorfin kontrendike (Psikoz vs.)	Levodopa/karbidopa intestinal Jel
Tedaviye dirençli tremor		Talamik cerrahi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.

faydalı olsa da aksiyel semptomlarda olan faydası sınırlıdır. Postüral instabiliteyi, donmaları ve konuşma bozukluğunu artırabildiğinden temel sorunu aksiyel problem olan hastalarda çok dikkatli tercih edilmelidir. Ameliyat sonrası ilaç azaltımı STN-DBS hastalarında daha belirgindir. Bilişsel ya da nöropsikiyatrik problem potansiyeli taşıyan hastalarda STN yerine GPi DBS daha uygundur. Hastaların en iyi tedavi yanıtı yordayıcısı ameliyat öncesi dönemdeki levodopa yanıtıdır (tremor hariç), kesin bir kontrendikasyon olmamakla birlikte 70 yaş üzeri hastalarda temkinli olunmalıdır. Cerrahi endikasyon ve kontrendikasyon algoritması Şekil 2'de özetlenmiştir. Kapalı devre ve adaptif stimülasyon ise henüz gelişme aşamasındaki DBS yöntemleridir.



Şekil 2. Cerrahi tedavi endikasyon-kontrendikasyon algoritması.

MR: Manyetik rezonans.

** Prof. Dr. Cenk Akbostancı'nın arşivinden izni ile alınmıştır.*

2- Apomorfin İnfüzyonu

Apomorfin bir dopamin agonisti olup etkinliği TOLEDO çalışmasında gösterilmiştir. Hastalığın erken dönemlerinde suda çözünen formunun subkutan enjeksiyonu 'off' dönemlerinde kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır. İleri evre ise motor dalgalanmalarda sabit yanıt elde edebilmek için sürekli subkutan infüzyonu uzun yıllardır uygulanan bir tedavi yöntemidir. Hastanın uyanık olduğu 12-16 saat 2-10 mg/saat dozunda kullanılabilmektedir. Günlük 'off' süresini yaklaşık iki saat azalttığı gösterilmiştir. En sık tedaviyi sonlandırma nedeni infüzyon yerlerindeki eritem, nodüller gibi uygulama yeri reaksiyonları, hipotansiyon şiddetli bulantı kusma ya da baş edilemeyen halüsinasyon, ajitasyon gibi nöropsikiyatrik yakınmalardır.

Bir doğal seyir çalışması olan EUROINF çalışmasında apomorfin ve levodopa-karbidopa intestinal jel (LCIG) infüzyonu kullanan 87 hastada karşılaştırıldığında nonmotor semptomları ve yaşam kalitesini LCIG'ye göre daha iyi düzelttiği ancak daha ciddi yan etkilere yol açtığı gösterilmiştir. Üç tedavi yöntemi arasında uygulaması en kolay yöntem olmasına rağmen subkutan nodüller gibi sık yan etkisine bağlı olarak tedaviye uzun yıllar devam etmek genellikle mümkün olmamaktadır. Nöropsikiyatrik yan etkileri en düşük dopamin agonisti olmasına rağmen bu grup yan etkiden muaf değildir. Diğer dopamin agonistleri gibi sedasyon, halüsinasyon ve psikoza yol açabilir, bu nedenle psikoza eğilimli demans olan hastalarda kullanımı önerilmez.

2- Levodopa Karbidopa İntestinal Jel

İleri evre PH'de striatal dopamin düzeyini sabit tutabilmek için diğer bir seçenek de LCIG tedavisidir. Ülkemizde yaklaşık on yıldır aktif olarak kullanılan bu tedavide motor dalgalanmalar, şiddetli 'off' ve ağır diskinezileri olan hastalarda motor ve non motor semptomları iyileştirdiği ve yaşam kalitesini anlamlı düzeyde yükselttiği kanıtlanmıştır. Off süresini yaklaşık iki saat azaltırken, şiddetli diskinezi olmaksızın on süresini de yaklaşık iki saat artırmaktadır. Yaşam kalitesini artırdığı ve hasta yakınının bakım yükünü azalttığı kanıtlanmıştır. Yakın dönemde yapılan takip çalışmasında ortalama 4.1 yıl takip edilen hastalarda tedaviyi bırakma oranı %10 saptanmıştır. Polinöropati ve Vit B12 eksikliği yönünden hastalar mutlaka takip edilmelidir. Gastrik baypas sayesinde PH'de olan değişken gastrik motiliteden etkilenmeden kana sürekli ve kontrollü levodopa infüzyon sağlanabilmektedir. Konuda uzmanlaşmış bir nörolog, endoskopi alanında deneyimli bir gastroenterolog ya da gastroenteroloji cerrahisi uzmanı, LCIG tedavisinde uzman bir hemşireden oluşan multidispliner bir ekip gereklidir. Ciddi komplikasyonları nadir olmakla birlikte cihaz ve gastrostomi ile ilişkili minör komplikasyonlar sıktır ve bu sorunları çözmek oldukça kolaydır. Levodopa ilaç dozuna bağlı komplikasyonda hassas ayar şansı (2 mg/saat değişime kadar) ile minimuma iner. Üç yöntemin karşılaştırması Tablo 8'de özetlenmiştir.

4- Manyetik Rezonans Görüntüleme Rehberliğinde Fokus Ultrason

Tremor baskın Parkinson hastalığında talamusun ventralis intermedius çekirdeğine derin beyin stimülasyonu, MRG rehberliğinde talamik fokus veya çok nadiren talamus lezyon cerrahisi

TABLO 8
Cihaz destekli tedavilerin karşılaştırılması

	Cerrahi (DBS)	Duodopa	Apomorfin (infüzyon)	Komplike evre medikal tedavi
İlk maliyet	Yok	Yok	Yok	Yok
Takip maliyeti	Düşük	Düşük	Düşük	Düşük
Takipte uzman gereksinimi	Var	Biraz var	Biraz var	Biraz var
Etki büyüklüğü	+++	++	++	+
Etkinlik kanıt	++++	++	+	++++
Hemşire desteği gereksinimi	Var	Çok var	Çok var	Yok
Takipte sorun oranı	Az değil	Çok	Çokça	Teknik sorun yok
Devlete maliyeti	++	++++	+++	++

DBS: Derin beyin stimülasyonu.

(talamotomi) uygulanabilen tedavi seçenekleri arasındadır Bu üç tedavi yöntemindeki amaç sadece tremoru baskılamaktır, diğer parkinsoniyen semptomlara faydası bulunmaz. Manyetik rezonans görüntüleme rehberliğinde fokus ultrason yönteminde hedefi hasarlayabilmek için yüksek oranda odaklanmış ultrason ışınları (tala köpüğü) kullanılır. Tremoru %62 (interquartil range %22-79) olarak bildirilmiştir, ancak denge ve konuşma bozuklukları gibi olası ciddi yan etkiler nedeni ile tek taraflı uygulanır. Ülkemizde henüz uygulanan bir tedavi yöntemi değildir.

İLERİ EVRE PARKİNSON HASTALIĞINDA MOTOR SEMPTOMLARDA FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON

Parkinson hastalığının ileri dönemlerinde fizyoterapi germe, yürüme egzersizleri ve cihaz destekli (örn. yürüme bandı) tedavileri kapsar. Medikal tedavi ile eş zamanlı verildiğinde hastaların fiziksel kapasiteleri ve sosyal yaşamlarına önemli ölçüde katkı sağlamaktadır. İyi merkezlerde tedavi kişiye özel olarak hazırlanır ve aralıklı olarak ihtiyaca göre gözden geçirilmelidir. Parkinson hastalığında en önemli özürlülük nedeni ileri dönemde postüral instabilite, donma, konuşma ve yürüme problemleridir ve her dört Parkinson hastasından birinde tanıdan sonraki 10 yıl içinde düşmeye bağlı kalça kırığı olur. Postüral instabilte problemi olan hastalarda yoğun görsel, işitsel uyarılarla desteklenen tedavilere gerek görüldüğünde fizik tedavi uzmanları ve fizyoterapistlerce yürüme yardımcıları eklenmektedir (yürüteç, vb.). Benzer şekilde ev içinde de düzenlemeler sağlanıp (tutamaçlar, yer karoların renklendirilmesi gibi) ev içi mobilizasyonda artış hedeflenmektedir. Fizyoterapi ile düşme riski azaltıldığı gibi hastanın solunum kapasitesi artar ve ağrıları azalır. Medikal tedavi ile birlikte alınan fizyoterapinin kontrollü çalışmalarda egzersiz almayan gruba göre fizyoterapi alan hastaların yaşam kalitesinde artış olduğu ve bu artışın altı ay sürebildiği gösterilmiştir.

Parkinson hastalığında klasik fizyoterapinin yanı sıra motor öğrenmenin etkilenmesi nedeni ile nörofizyolojik temelli pek çok egzersizin etkinliği kanıtlanmıştır. Bu tür tedavide amaç prosedürel-otomatik öğrenme (implicit) bozukluğu olan PH'lerde daha çok median temporal lobdan kontrol edilen 'explicit 'yani prosedürel olmayan öğrenmenin güçlendirilmesidir. Bu tedavide eksternal görsel-işitsel uyaranlarla yeterli tekrarlar yapılarak ikili-çoklu aktiviteler yaptırılmaktadır. Donması olan hastalarda yüksek sesle sayı sayarak, metronomla ya da el çırparak yürümeye başlamak, görsel çizgilerle, lazer ışıklı bastonla hastaları yürütmek örnek gösterilebilir. Kalça ya da bacaklara vurma, önce geriye doğru birkaç adım atarak sonra öne doğru hareket etme de diğer örneklerdir. 'Tai chi' egzersizlerinin de PH'de postüral instabiliteye fayda ettiği gösterilmiştir. İkili görev verilerek yapılan fizik tedavi programları da oldukça etkindir. Daha önce de belirtildiği gibi disfajisi ve konuşma bozukluğu olan hastalarda konuşma, ses ve yutma terapisi oldukça etkindir. Ülkemizde etkin şekilde PH rehabilitasyonu yapan merkezler bulunmaktadır.

BÖLÜM 6

PARKİNSON HASTALIĞINDA TEDAVİ: NON-MOTOR BULGULARIN YÖNETİMİ

Prof. Dr. Gençer Genç • Prof. Dr. Sibel Ertan

Parkinson hastalığı (PH)'nın tanısal kriterleri motor bulgulara dayanmaktadır. Ancak PH'ye hastalığın çeşitli evrelerinde bazen gözden kaçan ve bazen de hastalığın bir parçası olduğu fark edilemeyen birçok non-motor bulgu eşlik eder. Non-motor bulgular hastanın henüz tanı almadığı premotor dönemde de görülebilir.

Yakın bir gelecekte prodromal dönemden itibaren PH tedavisine yönelik yaklaşımlar gündeme gelecek ve bu nedenle prodromal tanı ciddi önem kazanacaktır. Hareket Bozuklukları Cemiyeti tarafından Prodromal PH araştırma kriterleri 2015 yılında oluşturulmuş ve 2019 yılında güncellenmiştir. Prodromal dönem PH tanısı için non-motor bulgular esansiyel özellik göstermektedir.

Diğer yandan non-motor bulgular hastalığın prodromal döneminden itibaren PH klinik alt tiplerinin oluşturulmasına da yardımcı olmakta ve beraberinde prognoz açısından prediktif özellik göstermektedir.

Non-motor bulgular, PH hastalarının yaklaşık tamamında muhtelif kombinasyonlarda ya da tek tek görülebilir ve PH hastalarının yaşam kalitesine, bazen motor bulgulardan daha fazla olumsuz etkide bulunabilir. Bu bulgular, hastalık patogenezinden (intrinsik) kaynaklanabilir veya dopaminerjik/cerrahi tedaviye bağlı (iyatrojenik) olarak gelişebilir (Tablo 1). En sık karşılaşılan intrinsik non-motor bulgular; depresyon, kognitif bozukluk, uyku bozuklukları ve otonomik disfonksiyondur. Psikoz ve daha sıklıkla kompulsif ve dürtüsel davranışlar iyatrojenik tetiklenmeyle karşımıza çıkar. Bazı non-motor bulgular dopaminerjik tedaviye kısmen de olsa yanıt verebilirken (depresyon, ağrılar gibi); non-motor bulguların çoğu genellikle standart dopaminerjik tedavilere yanıt vermez veya bu bulguların ortaya çıkmasına ve şiddetlenmesine katkıda bulunur (psikotik semptomlar, dürtü kontrol bozuklukları, ortostatik hipotansiyon gibi). Parkinson hastalığında başta dopamin olmak üzere nörotransmitter sistemler etkilendiğinden, non-motor bulguların büyük bölümünü psikiyatrik bulguların oluşturması da şaşırtıcı değildir.

Rehberdeki bu bölümün amacı PH'de sık karşılaşılan non-motor bulguların tanınmasına ve yönetimine yönelik bilgiler sağlamaktır.

Non-Motor Bulguların Tanınması

Non-motor bulgular hastanın yaşam kalitesini belirgin derecede etkilediğinden, tanınması klinisyenler için önemlidir. Her ne kadar, her bir non-motor bulguya özgü ölçekler mevcut

TABLO 1
Parkinson hastalığında intrinsik ve iyatrojenik non-motor bulgular

İntrinsik	İyatrojenik
Davranışsal özellikler	Dürtü kontrol bozuklukları
Depresyon	Patolojik düzeyde kumar oynama
Anksiyete	Aşırı para harcama
Panik atak	
Sosyal fobi	
Yaygın anksiyete bozukluğu	
Apati	Hiperseksüalite
Kognitif disfonksiyon	Aşırı yemek yeme ('binge eating')
Eksekütif (Yönetici/Yürütücü) disfonksiyon	Kompulsif davranışlar
Hafif kognitif bozukluk	Punding (amaçsız, ritüalistik stereotipik tekrarlayıcı davranışlar)
Demans	Kompulsif dopaminerjik ilaç kullanımı
Yorgunluk (Fatigue)	Psikoz
Uyku bozuklukları	Halüsinasyonlar
REM uykusu davranış bozukluğu	Delüzyonlar
İnsomni	İlüzyonlar
Gündüz aşırı uykululuğu (GAU)	Uyku bozuklukları
Uyku fragmantasyonu	Canlı rüyalar
Huzursuz bacak sendromu (HBS)	Uyku atakları
Uykuda periyodik bacak hareketleri (UPBH)	Gündüz aşırı uykululuğu
Otonomik disfonksiyon	'Wearing off'un non-motor belirtileri
Konstipasyon	Bradifreni
Mesane disfonksiyonu	Anksiyete
Ortostatik hipotansiyon	Depresyon
Terleme	Panik atak
Seksüel disfonksiyon	Ağrı
Duyusal bozukluklar	Konfüzyon/deliryum/kognisyonda kötüleşme
İnternal tremor	Kilo artışı ve bacaklarda şişlik
Anozmi	
Ağrı	
Görsel bozukluklar	
Seboreik dermatit	
İskelet anormallikleri	
Kifoskolyoz	
Kronik bel ağrısı	
Psikoz	
Halüsinasyonlar	

olsa da; non-motor belirtilerin genel olarak taranmasında ve şiddetinin ölçülmesinde yaygın olarak kullanılan bazı ölçekler vardır. Bunlar; non-motor belirtilerin şiddetini ve sıklığını 9 alanda tarayan 30 soruluk 'Non-Motor Symptom Scale' (NMSS); 10 alanda 30 sorudan oluşan, hastanın

evet/hayır şeklinde cevaplar verdiği 'NMS Questionnaire' (NMS Quest) ve yakın zamanda Türkçe standardizasyonu yapılmış Hareket Bozuklukları Derneği-Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği'nin (HBD-BPHDÖ, MDS-UPDRS) birinci bölümüdür. HBD-BPHDÖ'de kognitif tutulum, varsanılar ve psikoz, depresyon, anksiyete, apati, dopamin disregülasyon sendromu, uyku sorunları, gündüz uyuklama, ağrı ve diğer duyusal sorunlar, üriner sorunlar, konstipasyon, ayakta dururken iç geçme ve halsizlik olmak üzere toplam 13 alandaki hastanın non-motor belirtileri ile ilgili sorulara 0'dan 4'e kadar skorlar (0: normal, 4: en şiddetli) vermesi istenerek değerlendirilir. Bu ölçeğe http://www.movementdisorders.org/MDS-Files1/Education/Rating-Scales/MDS-UPDRS_Turkish_OfficialTranslation_FINAL.pdf adresinden ulaşılabilir.

Non-Motor Bulguların Yönetimi

Non-motor bulgular; nöropsikiyatrik bulgular, uyku bozuklukları, otonomik disfonksiyon ve duyusal belirtiler ve yorgunluk (fatigue) şeklinde ana kategorilere ayrılabilir.

NÖROPSİKİYATRİK BULGULAR

Bu başlık altında depresyon, anksiyete, apati, demans, psikoz, dürtü kontrol bozuklukları ve kompulsif davranışlar ele alınacaktır.

Depresyon

Depresyon, gerek tamamen bağımsız bir klinik antite olarak, gerekse hareket bozukluğunun psikososyal bir sonucu olarak PH'ye sıklıkla eşlik eder. Depresif belirtiler hastaların %40-60'ına varan oranlarda görülebilir ve PH'nin herhangi bir evresinde ortaya çıkabilir veya motor belirtilere öncülük edebilir. Genellikle anksiyete ve panik ataklarla birliktedir. Hem hastanın hem de bakım veren kişinin yaşam kalitesine önemli ölçüde olumsuz katkıda bulunur. Aynı zamanda PH'deki depresif belirtiler bozulmuş global ve spesifik kognitif performans ile de korelasyon göstermektedir.

Etiyopatogenezinde mezokortikal yoldaki dopaminerjik nöron kaybının orbitofrontal fonksiyon bozukluğuna neden olabileceği ve dolaylı olarak dorsal rafe çekirdeğindeki serotonerjik nöronları azaltabileceği ve bu serotonerjik eksikliğin muhtemelen PH'deki depresyona neden olduğu ileri sürülmektedir.

Parkinson hastalığı depresyonunun tanısını koymak güçtür, çünkü psikomotor gerilik, sığ duygulanım, uyku bozuklukları ve apati gibi depresyonun somatik özellikleri sıklıkla depresyonu olmayan PH hastalarında da sıklıkla görülebilmektedir. Bir hekimin, sonradan PH olduğunu fark ettiği bir hastayı başlangıçta klinik depresyonlu bir olgu olarak tedavi etmesi de nadir değildir.

Her ne kadar PH depresyonu için belirli bir klinik profil saptanmamışsa da, bazı klinik özellikler PH depresyonu için ayırt edicidir. Artmış disföri, anksiyete ve huzursuzluk PH depresyonunda sık iken, suçluluk duygusu nadirdir ve depresif PH hastaları yüksek oranda suisidal düşünceleri olmasına rağmen düşük suisid oranına sahiptirler. Parkinson hastalığı

depresyonu tanısı koymada yardımcı olabilecek diğer belirtiler, diurnal varyasyon gösteren yaygın moral bozukluğu (en az iki hafta), erken sabah uyanması ve dizabilite seviyesiyle orantısız şekilde olan karamsar düşüncelerdir.

Parkinson hastalığı depresyonunda diğer önemli nokta da depresyonu, duygudurum fluktuasyonlarından ayırt etmektir. Depresyon, haftalardan yıllara kadar değişen sürelerde devam ederken; duygudurum fluktuasyonları, günlük olarak birçok kez değişebilir ve 'off' dönemindeki non-motor belirtiler olarak ortaya çıkar. Duygudurum fluktuasyonları çoğunlukla motor fluktuasyon geliştirmiş hastalarda meydana gelir. Tedavi stratejileri açısından da farklılık gösterirler. Depresyon için, antidepresan tedaviler kullanılırken; duygudurum fluktuasyonları için levodopa dozunu artırmak gereklidir.

Depresif belirtilerin şiddetini belirlemek için Beck Depresyon Ölçeği, Hamilton Depresyon Ölçeği, Montgomery-Asberg Depresyon Değerlendirme Ölçeği, Geriatrik Depresyon Ölçeği gibi çeşitli depresyon ölçekleri kullanılabilir.

Depresyon tedavisinde kullanılan ilaçların büyük çoğunluğu, PH depresyonunda da etkilidir. Parkinson hastalığında depresyon tedavisine yönelik çalışmalar sınırlı sayıdadır ve PH depresyonunun yönetimi farmakolojik ya da non-farmakolojik yöntemler ile ele alınmaktadır. Farmakolojik açıdan bakıldığında, özellikle motor kontrol de suboptimal ise, ropinirol ve piramipeksol gibi antidepresan özellikleri olan dopamin agonistleri öncelikle düşünülmelidir. Trisiklik antidepresanların (nortriptilin 25-75 mg/gün) her ne kadar etkinlikleri kanıtlanmış olsa da, ortostatik hipotansiyon, sedasyon, halüsinasyon ve kognitif bozukluk gibi riskleri kullanımlarını kısıtlar ve klinik pratikte yaklaşım selektif serotonin/noradrenalin gerialım inhibitörlerinin (SSRI/SNRI) tercih edilmesi yönündedir. Ancak, SSRI/SNRI tedavisi ile düzelmeyen ve özellikle tremorun baskın semptom olduğu hastalar için, potansiyel yararın antikolinerjik yan etki riskinden daha ağır bastığı düşünülüyorsa trisiklik antidepresanlar akla gelebilir. Trisiklik antidepresanlar üriner retansiyon, dar açılı glokom, artmış intraoküler basınç artışı ve kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) 2006 yılında kanıta dayalı tedavi önerilerinde bulunmak üzere Parkinson hastalarındaki depresyonun farmakolojik tedavisi ile ilgili altı küçük, randomize kontrollü çalışmayı gözden geçirerek bir rapor yayınlamıştır. Bu çalışmalardan birinde amitriptilin tedavisinin depresyonu kontrol etmede fluoksetinden anlamlı derecede daha iyi olduğu bulunmuştur. Amerikan Nöroloji Akademisi, amitriptilinin, demansı olmayan Parkinson hastalarında depresyonu tedavi etmek için düşünülebileceğini önermiş ve diğer antidepresan ilaçların etkinliğini desteklemek veya çürütmek için kanıtları yetersiz bulmuştur. Amerikan Nöroloji Akademisi'nin bu raporundan günümüze, Parkinson hastalarında depresyon tedavisine ilişkin yapılan bir dizi randomize, plasebo kontrollü çalışmada çeşitli gözlemler bildirilmiştir. 2008 yılında desipramin ve sitalopramı karşılaştıran bir çalışmada bu iki ajanın eşit derecede etkili olduğu bulunmuştur. Başka bir çalışma ise nortriptilin etkili iken paroksetinin kontrollü salınım formunun etkisiz olduğunu ortaya koymuştur. Atomoksetinin plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada klinik olarak anlamlı derecede depresyonu olan Parkinson hastalarında atomoksetinin

faydalı olmadığı saptanmıştır. 2012 yılında hastaların paroksetin, uzun salınımlı venlafaksin veya plasebo alacak şekilde randomize edildiği bir çalışmada hem paroksetinin hem de venlafaksinin depresyonu iyileştirdiği ve motor işlevi kötüleştirmediği ortaya konulmuştur.

Bununla birlikte SSRI kullanımıyla ilgili bazı güvenlik hususlarını bilmekte fayda vardır.

Genel olarak Parkinson hastalarında SSRI/SNRI tedavisi güvenli olmakla birlikte bu ilaçlar QT uzamasına neden olabilirler. Özellikle bu durum altta yatan kalp hastalığı olan ve QT uzamasına neden olan başka ilaçlar kullanan hastalarda önem arz eder. Altmış yaş ve üzeri hastalarda tüm SSRI ilaçlar içerisinde, QT uzama riski en fazla yüksek dozda citalopram kullanımı (>20 mg/gün) ile bildirilmiştir.

Ayrıca SSRI kullanımı sırasında özellikle yaşlı, düşük vücut ağırlığı ve diüretik kullanımı olan hastalarda hiponatremi riski akılda tutulmalıdır.

Diğer yandan SSRI ilaçlar özellikle ileri yaş ve çoklu ilaç kullanan hastalarda distoni, akatizi, tremor ve parkinsonizm gibi motor semptomları kötüleştirme riskine sahiptir, ancak bu risk nispeten düşüktür. Depresyonu olan ve olmayan PH hastalarında farklı SSRI tedaviler ile yapılan üç prospektif, açık etiketli çalışmada, 1-6 ay süren tedaviyi takiben kantitatif motor skorlarda kötüleşme olmadığı gösterilmiştir. Selektif serotonin gerialım inhibitörleri arasında, motor semptomları kötüleştirme olasılığı en düşük olan sertralin gibi gözükmektedir.

Bir diğer önemli husus SSRI tedavisi ile Huzursuz Bacak Sendromu (HBS) ve REM uykusu Davranış Bozukluğu (RDB) gibi komorbid uyku bozukluklarını kötüleşebileceğidir. Kullanımını destekleyen çok az kanıt olmasına rağmen, PH'de depresyon tedavisi için yaygın olarak kullanılan bupropion antidepresanlar arasında HBS ve RDB'yi kötüleştirme olasılığı en düşük ajandır.

Monoamin oksidaz B (MAO-B) inhibitörleri kullanan PH hastalarında ortaya çıkabilecek serotonin sendromu gelişme olasılığı da akılda tutulmalıdır. MAO-B inhibitörleri selejilin ve rasagilin, serotonin sendromuna neden olma riskleri nedeniyle, trisiklikler ve SSRI'lar dahil olmak üzere diğer antidepresanlarla kombine edildiğinde yalnızca önerilen dozlarda ve dikkatle kullanılmalıdır. Bu teorik riske rağmen, hareket bozukluğu uzmanları klinik pratikte sıklıkla serotonin sendromuna yol açmadan Parkinson hastalarında bir MAO-B inhibitörü ve bir antidepresanı birlikte kullanırlar. Serotonin sendromu riski tam olarak bilinmemektedir ancak düşük olduğu düşünülmektedir. Bu konuda en güven verici veriler, PH'de rasajilinin ADAGIO çalışmasının post hoc analizinden gelmektedir ve kombine rasajilin-antidepresan grubunda serotonin sendromunu düşündüren hiçbir ciddi yan etki görülmemiştir. Selektif serotonin gerialım inhibitör ilaçlar arasında en yüksek risk fluoksetin ile bildirilmiş olup wash-out süresinin beş haftaya kadar sürebileceği akılda tutulmalıdır.

Non-farmakolojik yöntem olarak Bilişsel Davranış Terapisi (BDT) her ne kadar PH depresyonuna yönelik sınırlı veri olsa da; genel nüfustaki depresyonda etkili olduğu kanıtlandığından PH hastalarında da uygulanabilir. Bilişsel davranış terapisinin klinik gözlem ile kıyaslandığı sekiz depresyonu olan PH hastası ile yapılan randomize pilot bir çalışmada, BDT grubunda 10. haftada depresyon skorlarında iyileşme gözlenmiştir. 2020 yılında 72 PH

hastası üzerinde yapılan daha geniş kapsamlı bir telefon-tabanlı BDT çalışmasında, olağan bakıma göre depresyon puanlarında iyileşmeler bulunmuş ve bu iyileşmeler, öncelikle olumsuz düşüncelerde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Telefon-tabanlı BDT, bu tedaviye erişim engelleri olan hastalarda bir seçenek olabilir. Halihazırda spesifik olarak PH popülasyonundaki depresyona yönelik ek kanıt olmadığı için, yaşlı erişkinlerde depresyon tedavisine ilişkin verileri dikkate alırsak, bu veriler BDT'yi farmakoterapi ile birleştirmenin, depresyon tedavisi için tek başına farmakoterapiden daha üstün olduğunu ve bunun PH'de düşünülmesi gerektiğini göstermektedir. Parkinson hastalarında transkraniyal manyetik stimülasyonun etkinliğine ilişkin veriler sınırlı ve çelişkilidir.

Parkinson hastalığı depresyonu açısından tedaviye dirençli ve uygun aday olgularda elektrokonvülzif tedavi de gündeme gelebilir. Eş zamanlı motor ve psikotik semptomlar üzerine olumlu etki sağlayabilir.

Nonfarmakolojik yöntemler arasında PH depresyonu üzerine fiziksel aktivitenin etkisinin incelendiği bir meta analiz sonuçlarına göre, 1-6 ay süre ile takipte kalmış, sıklıkla yarım saat-bir saat aralığında haftada 1-7 kez egzersiz (direnç, aerobik, germe, yoga, treadmill, dans, bisiklet, yürüyüş, qigong) yapmış hastaların belirgin yarar gördüğü ortaya konmuştur.

Anksiyete

Anksiyete bozukluğu içinde yer alan yaygın anksiyete bozukluğu, agorafobi, panik bozukluk ve sosyal fobi, PH hastalarının yaklaşık %30-40'ında bulunmaktadır. Parkinson hastalarında depresyona sıklıkla anksiyete de eşlik eder. Kırk beş çalışma ve 2399 hastayı içeren PH anksiyete prevalansı ile ilişkili bir meta-analizde ortalama nokta prevalans %31 olarak bildirilmiş olup; nonepizodik anksiyetinin epizodik anksiyeteden daha sık olduğu ve en başta jeneralize anksiyete bozukluğu (%14) olmak üzere, sırasıyla sosyal fobi (%13.8), spesifik olmayan anksiyete (%13.3), spesifik fobiler (%13.0) ve panik atakların (%6.8; off dönemlerde ataklar sık) gözlendiği saptanmıştır.

Depresyon ve anksiyete "on-off" dalgalanmalarla yani "off" dönemlerde kötüleşen ruh hali ve anksiyete ile "on" döneminde düzelme ile de ilişkilidirler. Daha da önemlisi, anksiyete, motor ve non-motor dalgalanmalar yaşayan hastalarda dopaminerjik ilacın 'wearing-off' belirtisi olabilir. Bu gibi durumlarda, yönetim öncelikle levodopa doz ayarlamalarına ve "wearing-off" fenomenini hafifletmek için diğer stratejilere odaklanır.

Klinisyenler ayrıca akatizinin Parkinson hastalarında gelişebileceğini bilmeli ve benzer klinik belirtilere neden olabilen anksiyeteden ayırt etmelidirler. Anksiyete gibi, akatizi de Parkinson hastalarında spontan olarak veya doz sonu levodopa çekilmesine bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Literatürde Parkinson hastalarında anksiyete tedavisi için kılavuz oluşturacak kanıtlar sınırlıdır ve esas olarak, anksiyetenin ikincil bir sonuç olduğu Parkinson hastalarında depresyon tedavisi için yapılan randomize çalışmalardan gelmektedir. Bu çalışmaların birleştirilmiş analizinde PH'de anksiyete üzerine antidepresanların bazı yararları olduğu gösterilmiştir. Sitalopram ve sertralin gibi SSRI'lar, venlafaksin ve mirtazapin gibi SNRI'lar ve buspiron gibi serotonin-selektif ajanlar

düşünülebilir. Dozlar ve güvenlik hususları, bu ajanların depresyon tedavisi için kullanımı ile aynıdır. Psikoterapi, ilaçlara alternatif veya ek bir seçenek olarak akla gelebilir. 2021 yılında yapılan Parkinson hastalığı ve anksiyetesi olan 48 hastada BDT uygulanan randomize kontrollü bir çalışmada BDT'nin, Parkinson hastalarında anksiyete için etkili bir tedavi yöntemi olduğu ve durumsal ve sosyal kaygının yanı sıra kaçınma davranışını da azalttığı gösterilmiştir. Farkındalık (mindfullness) temelli müdahaleler gibi diğer farmakolojik olmayan tedaviler iyi çalışılmamıştır, ancak ön veriler bunların da faydalı olabileceğini düşündürmektedir.

Kannabinoidlerin terapötik kullanımı, başta anksiyete ve uyku bozuklukları olmak üzere non-motor semptomları olan Parkinson hastalarında ilgi görmektedir. 2020 yılında yapılan sentetik nabilonun küçük bir pilot çalışmasında plasebo ile karşılaştırıldığında benzer yan etkilerle anksiyete, uyku ve ağrı semptomları üzerinde potansiyel faydalar bulunmuştur. Ayrıca 2020 yılında yapılan küçük ölçekli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, tek doz kannabidiolün Parkinson hastalarında anksiyete ile ilişkili tremor da dahil olmak üzere anksiyete semptomlarını azalttığı gösterilmiştir. Anksiyete üzerinde bu faydalı etkiler, PH olmayan erişkinlerde de gözlemlenmiştir. Bu ön bulgular ümit verici olmakla birlikte PH'de non-motor semptomların tedavisi için kannabinoidlerin önerilmesi için öncelikle daha büyük çalışmalarla doğrulanması gereklidir.

Her ne kadar Parkinson hastalarında anksiyolitik ajanlarla yapılmış randomize kontrollü çalışmalar olmasa da; bu ajanların farmakolojik etkileri ve geniş kullanım alanları PH hastalarındaki anksiyetede de faydalı olduklarını desteklemektedir. Anksiyolitik ilaçların, ataksi, düşmeler ve kognitif disfonksiyon ile ilişkili olabileceği unutulmamalıdır.

Apati

Apati ve depresyon arasındaki üst üste örtüşme, apatinin tanınmasını zorlaştırabilir. Apati, motivasyon eksikliği ya da hedefe yönelik davranışı başlatma yetersizliği olarak tanımlanabilir. Kognitif açıdan hastada yeni deneyimlere karşı ilgisizlik veya kişisel bir probleme karşı kaygısızlık vardır. Duygulanım azalmıştır, düzdür ve olumlu ya da olumsuz olaylara karşı reaksiyon vermede yetersizdir. Aktiviteleri yapılandırmak için başkalarına gereksinim duyma veya gücünün olmaması olarak belirtilen hedefe-yönelik kognisyonda azalma gözlenir.

Parkinson hastalığındaki apatinin bilinen bir tedavisi yoktur. Şayet depresyonla ilişkili ise antidepresan tedavilere yanıt verebilir. Repetitif transkraniyal manyetik stimülasyon ile yapılan randomize sham-kontrollü bir çalışmada apatide anlamlı bir iyileşme saptanmamıştır. Her ne kadar kanıta dayalı değilse de apatisi olan PH hastalarında bupropion denenebilir.

Depresyonun eşlik etmediği durumlarda apati veya abuli için ya da depresyon tedavisine rağmen devam eden apati için standartlaştırılmış tedavi önerileri yoktur. Tek bir küçük çalışmanın sonuçlarına göre, kolinesteraz inhibitörü rivastigmin etkili bulunmuştur ve depresyonu veya kognitif disfonksiyonu olmayanlarda bile düşünülebilir. Diğer yandan özellikle subtalamik çekirdek derin beyin stimülasyonu sonrası apati geliştirmiş hastalarda piribedilin etkinliğine bakılmış ve plaseboya kıyasla etkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, çalışmalarda

gözlemlenen değişikliklerin klinik önemi ve tekrarlanabilirliği belirsizdir ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Demans

Demans, PH'nin intrinsik non-motor bulgularından biri olup, PH hastalarında aynı yaştaki PH olmayan hastalardan 4-6 kez daha fazla görülür. Prevalansı değişik çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmekle birlikte kesitsel prevalans %40'tır. Popülasyon tabanlı bir çalışmada sekiz yıllık bir süre içerisinde PH hastalarının %78'inde demans geliştiği gösterilmiştir. Parkinson hastalarında demans riski hastalığın başlangıç yaşı, hastanın yaşı, hastalığın süresi ve şiddeti ile birlikte artar. Ek risk faktörleri arasında RDB, otonomik disfonksiyon ve görsel olarak renk ayrımında bozulma (abnormal visual color discrimination) bulunur.

Demans, bakım veren kişiye, hastaya ve topluma büyük bir yüktür. Parkinson hastalarındaki kognitif ve davranışsal semptomlar, bakım veren kişinin sıkıntılarını daha da artırmaktadır. Demans ve bununla ilişkili davranışsal semptomlar, hastanın bakımevine yatırılma durumunu hızlandırmakta ve PH hastaları için harcanan finansal yüke de katkıda bulunmaktadır. Mortalite riski demans geliştiğinde artmaktadır.

Nöropatolojik çalışmalar, Parkinson hastalarındaki demanstan, eşlik eden Alzheimer veya serebrovasküler hastalıktan ziyade Lewy cisimciği patolojisinin sorumlu olduğunu düşündürmektedir.

Parkinson hastalığı demansı (PHD), sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyici bir demanstır. Yürütücü işlevler başta olmak üzere bilişsel işlevlerin bazı alanları etkilenir ve seyri sırasında sıklıkla psikoz gelişir. Parkinson hastalığı demansında kognitif işlev bozukluğu, Alzheimer hastalığından farklıdır. Parkinson hastalığı demansında bellek bozukluğu erken dönemde daha az belirgindir; oysa yürütücü işlev bozukluğu ve görsel uzaysal bozukluklar, hasta demans kriterlerini karşılamadan önce belirgin olabilir ve hastayı işlevsel olarak kısıtlı hale getirebilir.

Parkinson hastalığı demansı tanısı koymada genel yaklaşım, herhangi bir hastada demans tanısı koymaktan farklı değildir. İlk olarak demansı taklit edebilen sistemik hastalıkların ve bazı ilaçların neden olduğu akut-uzamış konfüzyon, depresyon, subdural hematom ve vitamin B12 eksikliği gibi diğer durumların dışlanması gerekir. Demans tanısı koyduktan sonra PHD'yi, parkinsonizm ve demans bulgularının bir arada olabileceği Lewy cisimcikli demans (LCD), progresif supranükleer palsi, kortikobazal dejenerasyon, vasküler demans ve normal basınçlı hidrosefali gibi diğer durumlardan ayırmak gerekir. Demans parkinsonizmden (eğer varsa) önce veya birlikte ortaya çıkar ise LCD; yerleşmiş Parkinson hastalığı bağlamında oluşan demans varlığında ise PHD öncelikle düşünülmelidir. Ayrıntılı öykü ve mental muayene ile diğer hastalıkları dışlayan laboratuvar incelemeleri tanıda yardımcı olur.

Parkinson hastalığı demansı tedavisinde ilk iş, hastanın mental bozukluğunu artırabilecek ilaçlarının gözden geçirilmesi olmalıdır. Eğer hasta antikolinerjik, trisiklik antidepresan veya benzodiazepin kullanıyorsa, bu ilaçlar kesilmelidir.

Parkinson hastalığında kognitif etkilenme sadece amnestik baslangıçlı olmayabilir. Parkinson hastalığı demansı tedavisini posterior kortikal sendroma ve frontal diseksekütif sendroma yönelik olmak üzere iki ana kategoride ele almak uygun olur.

Posterior kortikal sendroma yönelik tedavi, PHD'de tanımlanmış olan yaygın kolinerjik kayıp temel alınarak yapılmaktadır. Kolinesteraz inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda 500'den fazla PHD hastasının incelendiği pivotal çalışmada (EXPRESS çalışması) rivastigmin etkili bulunmuş ve PHD'de ilk özgül tedavi olarak ruhsatlandırılmıştır. Diğer kolinesteraz inhibitörleri (donepezil, galantamin) de çoğunlukla küçük çaplı çalışmalarda denenmiş olup belirli ölçüde olumlu etkiler tanımlanmıştır. Sonuç olarak PHD'li hastalarda kolinesteraz inhibitörleri kognitif açıdan ılımlı bir fayda sağlıyor gibi görünmektedir; ancak ilerlemiş nöropsikiyatrik semptomlar için kanıtlar daha az inandırıcıdır. Parkinson hastalığı demansı hastalarının tedavi yanıtı düzenli olarak izlenmelidir ve herhangi bir fayda gözlenmezse veya yan etkiler tolere edilemezse tedavi azaltılarak kesilmelidir. Memantin, LCD çalışmasında PHD grubunda plaseboya üstün bulunmuş olup kullanımı düşünülebilir.

Frontal diseksekütif sendroma yönelik tedavide, dopaminerjik ve noradrenerjik kayıp temel alınmıştır. Dopaminerjik tedavilerin etkisi olumlu olabileceği gibi, olumsuz da olabilir. Dopaminerjik ilaçlar, halüsinasyon, hezeyan gibi psikotik belirtileri ve konfüzyonu artırabilecekleri için dikkatli olunmalı; gerektiğinde dozları azaltılmalı ya da kesilmelidir. Diğer yandan dopaminerjik ajanlardan piribedil, bromokriptin ve rasajilin ile yapılan çalışmalarda belli ölçüde düzelme bildirilmiştir. Noradrenerjik kayıpların özellikle impulsivite başta olmak üzere yürütücü işlev bozukluklarında rolü olduğu bilinmektedir. Bir noradrenalin geri alım inhibitörü olan atomoksetin ile yapılan çalışmalarda, PH hastalarında yürütücü işlevlerde düzelme, yanıt inhibisyonunda düzelme, impulsivite ve risk almada azalma, planlama performansında düzelme bildirilmiştir.

Psikoz

Parkinson hastalığında psikoz yaklaşık %40 oranında görülmektedir. Özellikle yaşlı ve demansı olanlarda daha sıktır. Parkinson hastalığında psikoz, intrinsik ya da iyatrojenik gelişebilir. Gelişiminde asıl en büyük etiyolojik faktör, ilerleyen hastalığın patolojik sürecidir ve bu nedenle PH psikozu sıklıkla süreğen seyreder. Dopaminerjik ilaçların daha çok PH psikozunun ortaya çıkmasında kolaylaştırıcı etkisi vardır.

Bilindiği gibi PH'de gözlenen komplikasyonların çoğu, ilaçların dopaminerjik etkileri ve dopamin eksikliği ile açıklanabilir. Prodopaminerjik ajanların neden olduğu aşırı dopamin stimülasyonu, kendini diskineziler, halüsinasyonlar ve delüzyonlar ile gösterir. Levodopanın kesilmesi bu komplikasyonların ortadan kalkmasını sağlayacak, ancak dopamin eksikliğine yol açacağından, PH semptomları kötüleşecektir. Hastaların çoğu, eğer PH belirtileri iyi bir şekilde kontrol altında ise, hafif diskinezileri ve halüsinasyonları tolere edeceklerdir.

Parkinson hastalığındaki halüsinasyonlar, şizofrenidekinin aksine, işitme değil görme halüsinasyonları şeklinde ortaya çıkma eğilimindedir. Genellikle bu görme halüsinasyonları iyi

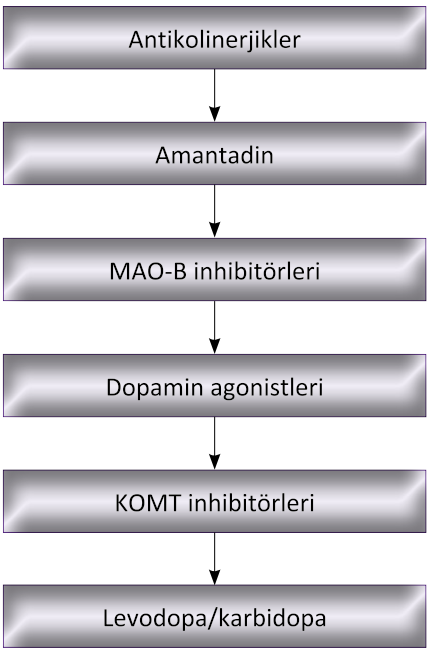
huyludur ve insanlar, tüylü hayvanlar ve karmaşık sahnelerden oluşur. Parkinson hastalığındaki halüsinasyonların yaklaşık %10-40'ı sekonder işitme halüsinasyonlarıdır ve belirgin olmayan, non-paranoid, sıklıkla kalabalıktaki sesler gibi anlaşılmaz olma eğilimindedir.

Aynı şekilde PH hastalarındaki delüzyonlar da şizofrenide görülenlerden farklıdır. Parkinson hastalığı hastalarındaki delüzyonlar genellikle paranoid tarzındadır ve şizofrenide yaygın olan grandiyöz delüzyonlardan ziyade eş sadakatsizliği, terkedilme hissi gibi stereotipik temalardan oluşur.

Parkinson hastalarında bildirilen halüsinasyonlar ve delüzyonlar da dahil olmak üzere psikotik belirtilerin insidansı yaklaşık %20-50'dir. İşitme halüsinasyonları hastaların yaklaşık %10'unda gözlenir ve genellikle görme halüsinasyonları ile birlikte ortaya çıkar. İçgörü kaybı ile ortaya çıkan delüzyonlar ve halüsinasyonlar daha nadirdir ve demans şiddetinin artmasıyla birlikte ortaya çıkmaları daha muhtemeldir. Parkinson hastası bir kere halüsinasyonları yaşamaya başlarsa, muhtemelen bu halüsinasyonlar devam edecektir.

Demansa benzer şekilde PH'deki psikotik belirtiler de, yüksek derecede bakım veren yükü ve hastanın bakımevine yatışındaki artış ile ilişkilidir.

Parkinson hastalığı psikozunun yönetimindeki ilk basamak, enfeksiyon, elektrolit dengesizliği ve yeni başlanan ilaçlar gibi mental durumda değişikliğe neden olan diğer nedenleri dışlamaktır.



Şekil 1. Parkinson hastalığı psikozunda anti-Parkinson ilaçları kesme sırası.

MAO-B: Monoamin oksidaz B; KOMT: Katekol-O-metil transferaz.

Anti-parkinson ilaçları tolere edilebilir ve etkin bir doza ayarlamak, psikotik komplikasyonların insidansında ve şiddetinde azalma sağlayabilir. Gerekirse, seçici olarak anti-parkinson ilaçların aşağıda belirtilen sıra ile kesilmesi denenebilir: antikolinerjikler, amantadin, MAO inhibitörleri, dopamin agonistleri, Katekol-O-metil transferaz (KOMT) inhibitörleri ve levodopa (Şekil 1). Şayet motor belirtiler bazı ilaçların dozunun azaltılmasını ya da kesilmesini engelliyorsa, atipik antipsikotik bir ilacın tedaviye eklenmesi düşünülmelidir. Atipik antipsikotiklerin kullanıma girişi, psikozu olan PH hastalarındaki sağkalımı belirgin şekilde artırmıştır.

Reseptör afinitesi antipsikotikler arasında farklılık göstermektedir. Parkinson hastalığı psikozu gelişiminde dopamin temel nörotransmitter olduğundan, daha hafif dopamin blokaj etkileri olan atipik antipsikotikler PH psikozunun tedavisinde ana rol oynamıştır. Dopamin D2 reseptörü, konvansiyonel antipsikotik ilaçların klinik etkilerini göstermeleri için ana hedeftir. Atipik antipsikotiklerin D2 reseptörleri için farklı afiniteleri vardır. D2 reseptörlerinin atipik antipsikotiklerce kullanım oranı %40-70 arasındadır. Risperidon ve olanzapinin, klozapin ve ketiapine göre D2 reseptörüne daha yüksek afinitesi vardır. Bu nedenle risperidon ve olanzapinin PH psikozunda kullanımları tercih edilmemektedir. Atipik antipsikotiklerin 5-HT2A reseptörlerine afiniteleri %70'e kadar çıkabilir ve bu afinite terapötik etkinlikleri için önemli olabilir. Muskarinik, histaminerjik, noradrenerjik ve diğer serotonerjik reseptörlerin antagonizması da atipik antipsikotikler arasında farklılık gösterir.

Dopaminerjik ilacın indüklediği psikozu olan Parkinson hastalarında yapılan üç (n=6-60) çift-kör plasebo kontrollü çalışmanın sonucuna dayanarak klozapinin, altın standart atipik antipsikotik ajan olduğu söylenebilir. Klozapin için agranülositoz riski nedeniyle periyodik aralıklarla hemogram takibi gerekmektedir. Ketiapinin PH ile ilişkili psikotik belirtileri iyileştirdiği çeşitli açık-uçlu çalışmalarda gösterilmiştir. Aynı başarıyı çift-kör çalışmalarda gösteremese de; klinik kullanımda çok sık tercih edilen bir ajandır. Selektif serotonin 5-HT2A reseptörü ters agonisti olarak işlev gören ikinci nesil bir antipsikotik ilaç olan pimavanserin daha yeni bir alternatiftir ancak uzun dönem güvenlik ve etkinlik verileri daha sınırlıdır. Pimavanserin 2016 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından Parkinson hastalarında psikoz tedavisi için onaylanmıştır ancak Avrupa'da onaylı değildir ve ülkemizde henüz bulunmamaktadır. En sık görülen yan etkileri periferik ödem, mide bulantısı ve kabızlıktır. Nadir fakat ciddi yan etkiler arasında senkop, hipotansiyon ve bradikardi yer alır. Diğer antipsikotik ilaçlar gibi, pimavanserin de QT uzaması ile ilişkilidir.

Otopsi çalışmalarında kolinerjik nöronların kaybının PH hastalarında Alzheimer hastalarından daha belirgin olduğu bulunmuştur. Bu durum da, prokolinerjik ilaçların, halüsinasyonlar için majör bir risk faktörü olan PHD'nin belirtilerini iyileştirebileceğini akla getirmektedir. Açık uçlu çalışmalarda, asetilkolinesteraz inhibitörlerinin PHD ve Lewy cisimcikli demansı olan hastalarda halüsinasyonların sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Aslında duyulan kaygı, PH'li hastada prokolinerjik bir ilaç kullanımı ile parkinsonizmin kötüleşeceğidir. Ancak asetilkolinesterazlarla yapılan çalışmalar parkinsonizmde kötüleşme göstermemiş olup sadece tremorda geçici bir artış gözlenmiştir.

TABLO 2 Parkinson hastalığı psikozunda yönetim	
Parkinson ilaçlarını sadeleştir	Risk/yarar oranını hesapla (motor kötüleşmeye karşı psikozda iyileşmeyi değerlendir)
Polifarmasiden sakın	Kullandığı ilaçlar arasında narkotikler, hipnotikler ve PH psikozu yapabilecek diğer santral etkili ajanlar olup olmadığını kontrol et
Atipik antipsikotikler	Klozapin, ketiapin
Kolinesteraz inhibitörleri	Parkinson hastalığı psikozu ile ilişkili kognitif bozukluk varsa kullanılabilir
Elektrokonvülsif terapi	Konservatif tedavi seçeneklerine dirençli ve tolere edemeyen hastalarda akla gelmelidir
Non-farmakolojik uygulamalar	Psikiyatri konsültasyonu, bakım veren desteği, kognitif davranışsal terapi

PN: Parkinson hastalığı.

TABLO 3 Parkinson hastalığı psikozunda kullanılan ilaçlar		
Atipik antipsikotikler	Doz	Yorum
Klozapin	6.25-100 mg/gün	6 ay boyunca haftalık beyaz küre izlemi, daha sonra iki haftada bir
Ketiapin	25-200 mg/gün	Agranülositoz riski yoktur; PH psikozunda ilk tercih olarak düşünülmesi faydalı olabilir
Pimavenserin	34 mg/gün	PH psikozu için FDA onaylı, ülkemizde yok
Asetilkolinesteraz inhibitörleri		
Rivastigmin	1-13.3 mg/gün	PH demansında FDA'nın onayladığı tek ilaç
Donepezil	5-10 mg/gün	Günde tek doz olması avantajıdır

PN: Parkinson hastalığı; FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi.

Psikozu ve eşlik eden depresyonu olan PH hastalarında antidepresan ilaçlar ve elektrokonvülzif terapi de etkili seçenekler olabilir.

Parkinson hastalığı psikozunda yönetim ve kullanılan ilaçlar Tablo 2 ve Tablo 3'de özetlenmiştir.

Dürtü Kontrol Bozuklukları ve Kompulsif Davranışlar

Dürtü kontrol bozuklukları, hareket etme dürtüsüne karşı koymada yetersizlik ile karakterizedir. Kişide kendi hazzını sürdürmek için mantıksal olmayan bir arzu vardır ve bu durum kişinin sosyal ve mesleki işleyişini bozar. Patolojik düzeyde kumar oynama, hiperseksüalite, kompülsif alışveriş yapma, aşırı para harcama ve aşırı yemek yeme ('binge eating') PH'de karşılaşılan sık dürtü kontrol bozukluklarıdır.

Dopamin agonisti kullanan hastalar, diğer tedavileri alan PH hastalarına göre 3-4 kat daha fazla dürtü kontrol bozukluğu geliştirme riskine sahiptir. Bu risk, yıllar içerisinde kümülatif artış göstermekte ve dört yıl içerisinde yaklaşık %40 hastada bildirilmektedir. Hastaların

1/3'ünde iki veya daha fazla dürtü kontrol bozukluğu gelişebilmektedir. D3 reseptörleri için kısmi selektif olan dopamin agonistleri, PH'de karşılaşılan dürtü kontrol bozuklukları için önde gelen risk faktörüdür, çünkü davranışsal ve madde bağımlılığı ile ilişkili bir bölge olan ventrum striatumda D3 reseptörleri yaygındır. Yüksek levodopa dozları da dürtü kontrol bozuklukları ile ilişkilidir.

Parkinson hastalığındaki dürtü kontrol bozuklukları ile ilişkili faktörler genç yaş, bekar olmak, erkek cinsiyet, ailede dürtü kontrol bozukluğu öyküsü ile uzun süreli ve yüksek doz dopaminerjik tedavidir.

Dopamin agonistlerinin indüklediği dürtü kontrol bozukluklarında, dopamin agonisti ve levodopa tedavisinde değişiklikler yapmak gereklidir. Öncelikle dopamin agonistinin dozu azaltılmalı veya tamamen tedaviden kaldırılmalıdır. Dopamin agonisti kesilen hastaların %20'sinde geri çekilme sendromu olarak tanımlanan ajitasyon, anksiyete, huzursuzluk, terleme, ortostaz gibi levodopaya yanıt vermeyen otonom semptomları içeren bir tablo gelişebilir. Bu hastalarda dopamin agonist geri çekilme sendromu açısından dikkatli olunmalı ve bu nedenle ilaç azaltılması işlemi tedrici yapılmalı, ani ilaç kesilmemelidir.

Ayrıca zonisamid, ketiapin, klozapin, topiramat, naltrekson, amantadin tedavileri ve BDT uygulamaları da dürtü kontrol bozukluklarında denenebilir.

Kompulsif bozukluklar, dürtü kontrol bozukluklarından farklı bir sınıf olarak tanımlanmıştır ve hastanın içsel anksiyetesini azaltmak için yaptığı stereotipik tekrarlayıcı ve düzenli davranışlardan oluşur. Punding ve kompulsif aşırı ilaç kullanımı (Dopamin Disregülasyon Sendromu), PH'de karşılaşılan kompulsif bozukluklardır.

Punding, teknik aletlerle tekrarlayıcı işler yapma, gereksiz objeleri biriktirme ve sınıflama gibi kompulsif bir şekilde tekrarlayıcı stereotipik davranışlardır. Pundingi olan kişinin kendi aktivitelerinin anlamsız ve karmaşık doğasına karşı içgörüsü zayıftır. Punding, dopaminerjik tedavi ile doğrudan ilişkilidir. Dopaminerjik tedavi alan PH hastalarındaki prevalansı %1.4-14 arasında değişmektedir. Levodopanın azaltılması ya da kesilmesi ile bu davranışlarda iyileşme gözlenir.

Dopamin disregülasyon sendromu (DDS), kimyasal bağımlılığa benzer şekilde PH hastalarının belirtilerini ortadan kaldırmak için gerekli olanın üzerinde dopaminerjik ilaç almasıdır. Dopamin disregülasyon sendromunda, anksiyete ve depresyon gibi non-motor semptom fluktuasyonu gösteren hastalarda, söz konusu non-motor semptomların motor semptom yanıt eşiğine paralellik göstermemesi ve hastanın özellikle non-motor 'off' dönemlerindeki psişik anksiyete ve depresyondan kaçınmak üzere diskinezilere rağmen sürekli artan doz ve sıklıkla başta levodopa olmak üzere güçlü ve akut etkili dopaminerjik ajanları kullanması söz konusudur. Prevalansı %3-4 düzeyindedir. Dopamin disregülasyon sendromu gelişiminde mezolimbik dopaminerjik sistemin potansiyel maladaptif disfonksiyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Dopamin disregülasyon sendromu gelişme riski açısından hasta ve yakınları önceden bilgilendirilmeli, DDS gelişmişse hızlı etkiyen dopaminerjik

formülasyonlarından kaçınılmalı, uygun bir şekilde doz azaltılmalı, psikotik belirtiler varsa antipsikotikler eklenmeli ve gerektiğinde ileri tedavi seçenekleri denenmelidir.

UYKU BOZUKLUKLARI

Parkinson hastalarının yaklaşık %90'ında hastalık süresince bir veya daha fazla uyku sorunu vardır. Hastaların 1/3'ü bunu bir sorun olarak bildirmeyebilir, bu nedenle her vizitte mutlak sorgulanmalıdır. Parkinson hastalığındaki bozulmuş uykunun nedenlerinin multifaktöriyel olduğu düşünülür. Parkinson hastalığındaki uyku bozukluklarına beyin sapındaki ve talamokortikal yollardaki santral uyku regülasyon merkezlerinin patolojik dejenerasyonu ve hipotalamik oreksin içeren hücrelerdeki kayıp sürecinin neden olduğu düşünülmektedir. Uyku bozuklukları, hastalığın şiddeti ve BPHDÖ motor skorları ile korelasyon gösterir ve yaşlanma, hastalığın kendi sürecindeki beyin patolojisi, hastalığı tedavi etmekte kullanılan dopaminerjik ve diğer ilaçlar, motor disfonksiyon (bradikinezi ve rijidite gibi), ağrı ve üriner sorunlar ile ilişkili olabilir.

Parkinson hastalarında, motor ve non-motor bulgular, uyku kalitesini olumsuz yönde etkiler. Örneğin, noktürnal distoni, noktürnal akinezi, artmış rijidite ve yatak içinde dönmede zorluk, uyku kalitesini doğrudan etkileyebilir. Yataktan çıkmayı engelleyecek kadar katı olan bir hastada noktüri gibi non-motor bir semptom, hastanın yatağı ıslatmasına ve dolayısıyla uyku kalitesinin negatif yönde etkilenmesine neden olur. Benzer şekilde, depresyon ve anksiyete gibi diğer non-motor semptomlar da uyku kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir.

İnsomni, en sık uyku bozukluğudur ve uykuyu başlatmakta sıkıntı, uyku fragmantasyonu ve erken uyanma şeklinde sınıflanabilir. Altmış beş yaşından büyük genel nüfusta yaklaşık insidansı %5'tir. Yakın zamanda yapılmış, PH hastalarındaki noktürnal uyku problemlerini inceleyen sekiz-yıllık prospektif longitudinal bir çalışma, PH hastalarında %60'a varan oranlarda insomninin var olduğunu ve yıllar içerisinde değişkenlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Parkinson hastalarında insomni varlığının, depresif belirtiler, hastalık süresi ve kadın cinsiyet ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Hastalık ilerledikçe canlı rüyaların ve kabusların, gündüz aşırı uykululuğunun ve yatak içinde dönme zorluğunun sıklığı artar.

Parkinson hastalığındaki bozulmuş noktürnal uykunun altında yatan faktörlerin saptanması tedavi açısından çok önemlidir. Noktürnal motor semptomlar, uyku hijyeni (özellikle düzenli yatma ve uyanma zamanlarının sürdürülmesi), uyku apnesi, depresyon, anksiyete, demans, psikoz, noktüri, ağrı, eşlik eden uyku bozuklukları ve kullanılan tüm ilaçların etkileri de dahil olmak üzere tüm faktörler değerlendirilmelidir.

Noktürnal motor semptomlardan dolayı ortaya çıkan gece uyanmaları için, yatmadan önce alınan uzun etkili levodopa/karbidopa, entakapon kullanımı (levodopa/karbidopa ile birlikte) ve daha uzun etkili bir dopamin agonisti kullanmak düşünülebilir. Her ne kadar nokturnal motor semptomlar için kullanımlarına dair veriler sınırlı olsa da kurtarma tedavisi olarak sublingual/subkutan apomorfin veya inhale levodopa gibi hızlı etkili ajanların kullanımı da akla gelebilir. Ayrıca ileri evre PH hastalarında insomni de dahil olmak üzere uyku semptomlarının

cihaz destekli tedaviler (derin beyin stimülasyonu, levodopa intestinal jel, sürekli apomorfin infüzyonu) ile düzeldiği randomize ve açık etiketli çalışmalarda gösterilmiştir.

Anksiyete, depresyon, panik bozukluk gibi insomniye katkıda bulunan faktörler varlığında antidepresanlar (SSRI'lar, SNRI'lar) kullanılabilir. Yatmadan önce verilen trazodon, mirtazapin veya sertralin gibi sedatif ilaçlar yararlı olabilir, ancak bu ilaçlar HBS ve RDB'yi alevlendirebileceğinden dikkatli olunması gerekir. Bilişsel davranışçı terapi hem duygudurum bozukluğuna hem de insomniye faydalı olabilir. Benzodiazepinlerin yaşlılardaki riskleri, bu ilaçların insomnide büyük bir dikkatle kullanılmasını gerektirir, ancak özellikle faydaları risklerinden ağır bastığında ve melatonine yeterince yanıt vermeyen RDB veya tedavi ihtiyacı olan HBS/UPBH eşlik ettiğinde akla gelebilir.

İlaç yan etkileri de insomniye neden olabilir. Bu durumda mümkün olduğunda uykuyu bozan ajanları bırakmak veya bu ilaçların zamanlamasını günün erken saatlerine ayarlamak gerekir. İnsomniye neden olabilecek noktüri durumunda ise ürolojik değerlendirme, davranışsal modifikasyonlar ile beta-3 adrenerjik agonistler ve santral sinir sistemi (SSS) penetrasyonu düşük olan antikolinerjik ilaçlar düşünülmelidir.

İnsomniye eşlik eden uyku bozuklukları varsa altta yatan uyku bozukluğu (uyku apnesi, HBS, RDB, bacak krampları) etkili bir şekilde tedavi edilmelidir.

Eğer ağrı insomniye neden oluyorsa antiparkinson ilaçlarla 'off' dönem ağrısı tedavi edilmelidir. Wearing-off ilişkili noktürnal ağrı tedavisinde rotigotin faydalı olabilir. Noktürnal bacak krampları da ağrıya neden olabileceğinden tedavi edilmelidir. Nöropatik ağrısı olan hastalarda özellikle HBS de eşlik ediyorsa gabapentinoid tedaviler akla gelebilir.

Parkinson hastalığında altta yatan faktörlere yönelik tedaviye rağmen devam eden kalıcı insomni için yaklaşım, genel nüfustaki yaşlı hastalardaki insomniye yaklaşıma benzer. Önce nonfarmakolojik yaklaşım uygulanır. Bilişsel davranışçı terapi uygulanabilir ve etkili olduğunda ilaca tercih edilir. Bunun dışında parlak ışık tedavisi ve egzersiz gibi nonfarmakolojik yaklaşımlar da faydalıdır. İlaç olarak Parkinson hastalarının çoğunda insomni için birinci basamak tedavi olarak melatonin önerilmektedir. Melatonin genel olarak güvenlidir ve iyi tolere edilir, ayrıca Parkinson hastalarında yapılan birkaç küçük çalışmada faydalı olduğu gösterilmiştir. Bunun dışında düşük doz doksepin de kullanılabilir. İnsomni tedavisinde kullanılabilen eszopiklon veya zolpidem gibi ajanlar tercih edilebilir ancak aşırı sedasyon ve düşme riski nedeniyle dikkatle kullanılmalıdır. Parkinson hastalığında hipotalamik disfonksiyonu şiddetlendirme potansiyeli nedeniyle dual oreksin reseptörü antagonistlerin kullanılmasından kaçınmak gerekir.

Gündüz aşırı uykululuğu (GAU), genel nüfusta da artan yaşla birlikte sık görülmekle birlikte; PH hastalarında daha belirgindir (%50'ye varan oranlarda). Gündüz aşırı uykululuğunun etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir, ancak multifaktöriyel olduğuna ve hastalık sürecinin, noktürnal uyku düzenin bozulmasının ve antiparkinson ilaçların bir kombinasyonu sonucunda ortaya çıktığına inanılmaktadır.

Gündüz aşırı uykululuğundan farklı olarak, PH hastalarının örneğin araba kullanırken ortaya çıkabilen 'ani dayanılmaz uyku atakları' ileri derecede kaygı vericidir. Bu tarz uyku ataklarının prevalansı %4-23 arasında değişmektedir. Uykululuk ile ilişkili olan dopamin agonistleri bu tarz ataklara neden olmaya levodopaya göre daha yatkındır. Bazı ülkelerde bu kaygılar nedeniyle, dopamin agonisti kullanan PH hastalarına araba kullanma ile ilgili kısıtlamalar getirilmiştir. Gündüz aşırı uykululuğunun gelişmesi, iş gibi günlük aktiviteleri engelleyebilir ve hastanın bağımsızlığının azalmasına ve yaşam kalitesinin düşmesine yol açar.

Gündüz aşırı uykululuğu tedavisinde ilk basamak tedavi, mümkünse dopamin agonistleri de dahil olmak üzere uykululuğa yol açabilen ilaçları azaltmak ya da kesmek olmalıdır. Diğer uyku bozuklukları da değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Günlük aktivitelerin artırılması ve iyi bir uyku hijyeni de teşvik edilmelidir. Katkıda bulunan faktörlerin tedavisine rağmen ısrarcı GAU'su olan hastalar için parlak ışık tedavisi önerilir. Gün içinde makul düzeyde kafein kullanımı veya modafinil, armodafinil veya metilfenidat ile farmakolojik tedavi, farmakolojik olmayan seçenekler başarısız olduğunda faydalı olabilir. Ayrıca uykusuzluk yan etkisi nedeniyle amantadin de bir seçenek oluşturabilir.

Parkinson hastalığında uyku bozukları arasında HBS ve Uykuda Periyodik Bacak Hareketleri (UPBH) de sayılmalıdır. Uykuda periyodik bacak hareketleri tedavisinde levodopa/karbidopa akla gelmelidir. Dopamin agonistlerinin spesifik olarak PH'de görülen HBS'de ve UPBH'de kullanımına dair bilgiler yetersizdir. Orta-şiddetli primer HBS tedavisi için FDA-onaylı ajanlar sadece dopamin agonistleri olan ropinirol ve pramipeksoldür.

Parkinson hastalığının uyku-ile-ilişkili başka bir komplikasyonu ise RDB'dir. Bu bozukluk REM uykusu sırasında olması gereken normal iskelet kası atonisinin olmaması ve bunun sonucunda rahatsız edici rüya görme ile ilişkili güçlü ve yaralayıcı davranışlar ile karakterizedir. Bu bozukluk, ses çıkarma ve yataktan düşme, partnerine saldırma gibi anormal hareketler ile birliktedir ve PH'nin motor bulgularının gelişiminden önce ortaya çıkabilir. REM uykusu davranış bozukluğunun pedunkülopontin ve subkorneal çekirdekler gibi beyin sapının alt bölgelerindeki çekirdeklerin disfonksiyonundan kaynaklandığı tahmin edilmektedir. RDB durumunda ilk iş güvenli bir uyuma ortamının sağlanmasıdır. Gerekli hallerde melatonin ve düşük doz klonazepam ve bazen de her iki ajanın kombinasyonundan hastalar yarar görebilmektedir. Klonazepam tedavisinde solunum depresyonu ve özellikle yaşlılarda düşme riski akılda tutulmalıdır. Diğer seçenekler arasında zopiclon (3.75-7.5 mg) ve ramelteon (8 mg, fluvoksamin ile kombine edilmemeli) bulunmaktadır.

Parkinson hastalığında görülen uyku apnesi ve parasomnilerin tedavisi için halen kontrollü bir çalışma yoktur.

Parkinson hastalığında görülen uyku bozukluklarının yönetimi Tablo 4'te özetlenmiştir.

OTONOMİK DİSFONKSİYON VE DUYUSAL BELİRTİLER

Otonomik bozukluklar Parkinson hastalarında sık görülür. Parkinson hastalarında görülen otonomik bozukluklar; ortostatik hipotansiyon, mesane disfonksiyonu, hiperhidrozis, seksüel

TABLO 4
Parkinson hastalığında uyku bozuklukları

Bozukluk	Örnekleri	Yönetimi
Uykuyu başlatma ve sürdürme bozuklukları	İnsomni Uyku fragmantasyonu UPBH Huzursuz bacak sendromu Obstrüktif uyku apnesi Bazı non-motor semptomlara bağlı gelişen uykuya dalma ve sürdürme bozuklukları	İyi uyku hijyenini sağla, BDT, melatonin 3-9 mg (her gece yatarken) Motor kontrole göre dopaminerjik ilaçları azalt ya da artır HBS veya UPBH için pramipeksol, ropinirol veya rotigotin; UPBH için klonazepam; opiatlar, levodopa, gabapentin Vücut ağırlığı kontrolü, CPAP Varsa spesifik tedavi; bazı semptomlara yönelik ek dopaminerjik tedavi
Parasomniler	REM uykusu davranış bozukluğu Noktürnal vokalizasyon Somnambulizm Kabuslar Gece terörleri	Düşük doz klonazepam (0.05-1 mg yatarken) Melatonin (3-12 mg) Zopiclon (3.75-7.5 mg) Ramelteon (8 mg)
Gündüz aşırı uykululuğu	İlaç etkisi DBS cerrahisi etkisi	Özellikle dopamin agonisti veya sedatifler gibi ilaç etkisi varsa ilacı azalt ya da kes modafinil 100-400 mg/gün (günde bir-iki kez), armodafinil 150-250 mg/gün (günde bir kez, varfarin ile kullanımda ve yaşlıda dikkat), metilfenidat 10-60 mg/gün (günde iki kez), amantadine 100 mg (günde iki kez), kafein denenebilir
Katkıda bulunan kognitif davranışsal disfonksiyon	Psikoz Demans Depresyon Anksiyete	Altta yatan nedeni uygun ilaçlarla tedavi et (Atipik antipsikotikler, antidepresanlar, kolinesteraz inhibitörleri, benzodiazepinler) Psikiyatri konsültasyonu Destekleyici psikoterapi Kognitif davranış terapisi

BDT: Bilişsel davranış terapisi; UPBH: Uykuda periyodik bacak hareketleri; CPAP: REM: Hızlı göz hareketi.

disfonksiyon, disfaji, konstipasyon ve abdominal ağrı gibi gastrointestinal bozukluklardır. Bu bozuklukların prevalansı kontrollere kıyasla PH hastalarında anlamlı derecede daha yüksektir ve günlük yaşama önemli derecede olumsuz etki ederler.

Otonomik bozukluklarda altta yatan patofizyoloji, otonomik fonksiyonlara aracılık eden çekirdeklerin dejenerasyonudur. Bu çekirdekler, dorsal vagus çekirdeği, nucleus ambiguous ve inen yollar aracılığıyla sempatik preganglionik nöronları kontrol eden diğer medüller çekirdeklerdir. Kolinerjik, monoaminerjik ve serotonerjik çekirdeklerin dejenerasyonu ile santral otonomik sistem içerisinde anormal modulatuar etki meydana gelir.

Konstipasyon, PH hastalarında sık görülen bir non-motor bulgudur ve hastalığın kendisine sekonder olarak ya da dopaminerjik veya antikolinerjik ilaçların yan etkisi olarak oluşabilir.

Parkinson hastalığında konstipasyon tedavisi, sıvı alımının artırılmasını, diyet düzenlenmesini, laksatiflerin kullanımını, egzersizin artırılmasını ve antikolinerjik ilaçların kesilmesini içermelidir. İzosmotik makrogol (polietilen glikol), PH hastalarındaki konstipasyonda tedavi seçeneği olarak akla gelmelidir.

Ortostatik hipotansiyon, PH'de genellikle geç ortaya çıkan bir bulgudur ve spontan olarak ya da ilaçların etkisiyle ortaya çıkabilir. Ortostatik hipotansiyonun yönetiminde, antihipertansif ilaçlar kesilmeli ve hasta yatak başının kaldırılması, yüzüstü (pron) pozisyonundan yavaşça kalkması, tuz alımının artırılması ve varis çorapları gibi non-farmakolojik yöntemler uygulanmalıdır. Fludrokortizon ya da midodrin gibi kan basıncını artıran farmakolojik ajanlar da faydalı olabilir ancak sırtüstü (supin) hipertansiyonu indükleyebildikleri akla gelmelidir. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi tarafından ortostatik hipotansiyon tedavisinde onaylanmış ilaçlar midodrin ve norepinefrinin sentetik prekürsörü olan L-threo-dihidroksifenilserin (L-threo-DOPS; Droxidopa)'dir.

Aşırı terleme ya da hiperhidrozis, PH hastalarında sıklıkla geç dönemde gelişir. Spesifik bir tedavisi yoktur ancak motor fluktuasyonların kontrol altına alınması faydalı olabilir. Fokal terlemesi olan hastalarda Botulinum toksin enjeksiyonları düşünülebilir.

Siyalore ve salya akması, normal salgılanan tükürüğün çeşitli nedenlerle bozulmuş ağız hareketlerinden dolayı yutulamaması sonucu ortaya çıkar ve PH hastalarının yaklaşık %70'inde mevcuttur. %10 kadarında şiddetli olup sosyal yaşamı etkiler. Hafif olduğunda sadece geceleri ve yemek zamanında ortaya çıkarken, ilerledikçe gün içinde de meydana gelir ve tükürükten boğulma ve aspirasyon pnömonisi gibi ciddi komplikasyonlara da yol açabilir. Parkinson hastalarında siyalore şiddetini belirlemek için PH spesifik bir ölçek olan ve Türkçe geçerlik ve güvenirliği yapılmış olan Parkinson Hastalığı Siyalore Klinik Ölçeği (SCS-PD) kullanılabilir. Siyalore yönetimi non-farmakolojik ve farmakolojik yaklaşımlardan oluşur. Non-farmakolojik yaklaşım olarak hastaya yutma hareketlerini tetiklemek için sakız çiğnemesi veya sert şekerler emmesi önerilir. Farmakolojik olarak antikolinerjikler (dil altına günde bir kez 1-2 damla %1'lik atropin solüsyonu ve günde 2-3 kez, toplam 1-2 mg/gün glikopirolat) denenebilir ancak yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Siyaloresi olan PH hastalarında tükürük bezlerine botulinum toksin enjeksiyonu etkili bir tedavidir. Dopaminerjik tedavinin düzenlenmesi ile de siyalore düzelebilir.

Mesane disfonksiyonu, PH'li her iki cinsiyette de saptanır ve noktüri, idrar sıklığında artış ve yetişememe tarzında olabilir. Sistometri ile ürolojik değerlendirme, mesane boynu tıkanıklığını dışlamak için önemlidir. Oksibutilin ya da tolterodin faydalı olabilir.

İmpotans ve cinsel uyarılmada bozukluk, PH hastalarında disotonomi spektrumunun bir parçası olarak, sıklıkla motor problemlerin başlamasından önce görülebilir. Özellikle de hasta dopamin agonisti bir ilaç alıyorsa, sapkın cinsel davranışlar ve hiperseksüalite de meydana gelebilir. Erektil disfonksiyona yol açabilecek başka hastalıkların ve ilaçların varlığı değerlendirilmelidir. Erektil disfonksiyonu olan PH hastalarında, FDA tarafından impotans tedavisinde onaylanmış olan sildenafil sitrat düşünülebilir.

TABLO 5
Parkinson hastalığında sık görülen otonomik bozukluklarının yönetimi

Ortostatik hipotansiyon	Konstipasyon	Sık idrara çıkma	Üriner retansiyon	Erektil disfonksiyon	Siyalore
Non-farmakolojik					
• Gereksiz hipotansif ilaçları kes • Yatak başını 10-30 derece kaldır • Diyette tuz alımını arttır • Kompresyon çorapları	• Sıvı alımını arttır • Liften zengin beslenme • Düzenli egzersiz • Lavman	• Yatak başı lazımlık	• Medikal tedavi yeterli olmazsa kateterizasyon		• 'Chin tuck' 'Çene sıkıştırma' manevrası • Hastaya tükürüğünü istemli yutmasını teşvik et • Şekersiz sakız/sert şeker
Farmakolojik					
• Fludrokortizon 0.1 mg günde bir kez • Midodrin 5-10 mg günde üç kez • Efedrin 25-50 mg 4-6 saatte bir • Fenil propanolamin 25 mg günde iki kez • Fizostigmin, eritropoietin, veya oktreotid de düşünülebilir	• Laksatifler (dokusat sodyum 50-200 mg oral günde bir kez) • Ozmotik laksatifler (laktuloz, magnezyum) • Stimulan laksatif (bisakodil) 10-15 mg oral günde bir kez; 10 mg rektum yoluyla günde bir kez; 30 mL fleet enema	• Tolterodin 2 mg günde iki kez • Oksibutinin 5 mg günde üç kez • Propantelin 15-30 mg günde dört kez • Hyoscyamin 0.15-0.3 mg her gece yatarken • İmipramine 10-25.0 mg her gece yatarken • Trospium klorid 20 mg her gece yatarken	• Terazosin başla 1 mg her gece yatarken • Doksazosin 1-4 mg günde bir kez • Prazosin 1 mg günde 2-3 kez; yavaşça 20 mg/güne kadar artırılabilir • Tamsulosin 0.4-0.8 mg günde bir kez • Betanekol klorid 10-50 mg oral günde 3-4 kez; 2.5-5 mg sc. günde 3-4 kez	• Cinsel ilişkiden 1 saat önce: • Sildenafil 50-100 mg • Vardenafil 5-20 mg • Tadalafil 5-20 mg • Ortostatik hipotansiyon açısından dikkatli ol	• Triheksifenidil 2.0-5.0 mg günde üç kez • Benztropin 0.5-1.0 mg günde üç kez • Glikopirolat • 1.0-2.0 mg günde 3-4 kez • Botulinum toksin tip A veya B

Duyusal bozukluklar, her ne kadar diğer non-motor bulgular kadar yaygın olmasa da; bazı hastalar ağrıdan ya da diğer duyusal bozukluklardan yakınabilirler. Ağrı, motor fluktuasyonlarla ilişkili ve muskuloskeletal yapıda olabilir. Diğer ağrı tipleri, retroperitoneal fibrozis (ergo türevi dopamin agonist kullanımına bağlı) gelişimi ile ilişkili derin visseral ağrı, 'off' dönemindeki distonik postür ile ilişkili ayak ağrısı ve karıncalanma ve yanma tarzında ağrılardır.

Parkinson hastalığında sık görülen otonomik bozukluklarının yönetimi Tablo 5'te özetlenmiştir.

YORGUNLUK (FATIGUE)

Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda sık görülen ve morbiditeyi artıran faktörlerden birisidir. Parkinson hastalığında yorgunluk prevalansı %33-58'dir. Depresyon ve uyku bozuklukları ile yakın ilişkisi vardır. Tedavisinde metilfenidat akla gelmelidir ancak diğer yandan metilfenidatın kötüye kullanım riski de göz ardı edilmemelidir. Her ne kadar böyle bir risk PH hastalarında gösterilmemişse de, PH hastalarının bağımlılıkla aynı klinik ve fonksiyonel görüntüleme özelliklerini paylaşan dopamin disregülasyon sendromu ve dürtü kontrol bozukluğu için risk taşıdıkları unutulmamalıdır. Diğer yandan amantadinin tedaviye eklenmesi de bazı hastalar için bir seçenek oluşturabilmektedir.

Sonuç

Hastalar motor bulgularının yanı sıra, genellikle PH hastalığına atfetmedikleri non-motor bulgular hakkında da bilgilendirilerek konuya ilişkin farkındalıkları artırılmalıdır. İlaçlardan kaynaklanabilecek ve hastalık patolojisiyle örtüşebilecek bu bulgular açısından hastayı uyarmak gereklidir.

Nöroloji hekimleri de PH hastalarında görülen non-motor bulguları iyi tanımalı, kategorize edebilmelidir. Hastalar, bu bulguların atlanmaması için ayrıntılı bir şekilde sorgulanmalıdır. Özellikle dürtüsel bozukluklarda eşlerin de sorgulanması gerektiği unutulmamalıdır. Ayrıca psikiyatri, üroloji, gastroenteroloji gibi diğer alanlarla işbirliği ve multidisipliner bir yaklaşım çok önemlidir.

Etiyopatogenez açısından oldukça kompleks biçimlerde karşımıza çıkan non-motor bulguların yönetimi de benzer şekilde belirli şablonlar önerilemeyecek kadar komplekstir ve her hastanın bireysel bazda ele alınması gerekmektedir.

BÖLÜM 7

ATİPİK PARKİNSONİZMLERDE YAKLAŞIM VE TEDAVİ İLKELERİ

Prof. Dr. Yıldız Değirmenci • Prof. Dr. Ayşe Bora Tokçaer

Bir semptomlar bütünü olan parkinsonizm, Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası ölçütlerine göre bradikinezi ile birlikte, rijidite, 4-6 Hz istirahat tremoru ve postüral instabilite bulgularından en az bir tanesinin varlığı olarak tanımlanır. Parkinsonizm sendromunun en sık nedeni, %76'lık bir oran ile Parkinson hastalığıdır. Geri kalan %24'ü ise atipik parkinsonizm ve sekonder parkinsonizm tablolarıdır.

Parkinsonizm bulgularına eşlik eden ve Tablo 1'de yer alan "Kırmızı Bayrak" bulgularından en az 1'inin varlığında ise atipik parkinsonizmden şüphelenmek gerekir.

Atipik parkinsonizm veya parkinson artı sendromlar olarak tanımlanan grupta yer alan hastalıklar multi sistem atrofi (MSA), progresif supranükleer felç (PSP), kortikobazal dejenerasyon (KBD) ve Lewy cisimcikli demans (LCD)'dır.

TABLO 1
Atipik parkinsonizm sendromlarını düşündüren kırmızı bayrak bulguları

1. Parkinsonizm bulgularının simetrik başlaması
2. Tremorun olmaması
3. Erken evrede (ilk 3 yıl içinde) donma fenomeni olması
4. Erken evrede (ilk 3 yıl içinde) halüsinasyonların ortaya çıkması
5. Motor belirtilerin öncesinde veya erken dönemde demansın eşlik etmesi
6. Erken evrede (ilk 3 yıl içinde) postüral dengesizlik ve düşmeler olması
7. Supranükleer bakış paralizisi veya dikey sakkadlarda yavaşlama olması, aşağı bakışın erken dönemde bozulması, yüz çizgilerinde derinleşme, palilali, saf donma, dizin ekstansiyonda olduğu katı ve tutuk yürüyüş
8. Erken evrede (ilk 3 yıl içinde) ve ilaçlardan bağımsız otonomik işlev bozukluğu
9. Aşırı horlama, inspiratuar iç çekmeler olması, levodopanın (L-dopa) tetiklediği fasiyal distoni, anterokollis, larengeal stridor, ataksi, disotonomi, alt motor nöron ve/veya üst motor nöron bulgularının varlığı
10. L-dopa yanıtının zayıf olması veya hiç olmaması (ağızdan 200/50 mg L-dopa/dopadekarboksilaz inhibitörü veya cilt altı apomorfin uygulaması ile, UPDRS (the unified Parkinson's disease rating scale) motor skorunda en az %30'luk bir düzelme sağlanamıyorsa L-dopaya yanıtsız kabul edilebilir)
11. Yüksek L-dopa dozuna rağmen diskinezi olmaması
12. Asimetrik apraksi, yabancı ekstremite bulgusu olması
13. Miyoklonusun eşlik etmesi
14. Piramidal bulguların varlığı
15. Serebellar bulguların varlığı
16. Bilişsel işlev bozukluğunda dalgalanmalar, dopaminerjik tedaviye bağlı olmayan psikoz, nöroleptiklere aşırı duyarlılık, L-dopa ile psikotik belirtiler olması

MULTİSİSTEM ATROFİ

Multisistem atrofi, erişkin dönemde başlayan, parkinsonizm, serebellar ataksi, otonomik yetmezlik, ürogenital disfonksiyon ve kortikospinal bulguların çeşitli bileşimleri ile karakterli, sporadik, dejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın hızlı ve aralıksız seyri nedeniyle ortalama sağkalım süresi 6-10 yıldır. Başlangıç yaşı genellikle beşinci dekattır ve erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 1.3 kat daha sık görülür. Multisistem atrofi olgularının %80'inde parkinsonizm bulguları (MSA-P), %20'sinde serebellar bulgular (MSA-C) baskındır, her iki grupta da otonomik disfonksiyon eşlik edebilir.

Kesin MSA tanısı patolojik bulgularla konulur. Klinik bulgularla olası ve yüksek olasılıklı MSA olarak teşhis edilebilir. Orijinal uzlaşı ölçütleri dört alanda belli bulguların varlığına göre tanıya götürür (Tablo 2).

Orijinal uzlaşı ölçütleri MSA tanısında altın standart olmakla birlikte, özellik ve ölçütler kullanılarak belirlenen olası MSA ve düşük olasılıklı MSA tanımlamaları karmaşıktır ve akılda tutulmaları zordur.

On yıl sonra belirlenen ikinci uzlaşı ölçütlerinde de (Tablo 3), olası ve düşük olasılıklı MSA için gereken özellikler belirlenmiştir. Kesin MSA tanısının, santral sinir sisteminde yaygın ve yoğun alfa sinüklein pozitif glial sitoplazmik inklüzyonların gösterilmesi ile nöropatolojik bulgularla konulmasına karar verilmiştir. Baskın motor bulgulara göre MSA-P ve MSA-C ayırımı kabul edilmiş, ancak süreç içinde hâkim bulguların, dolayısıyla MSA tipinin birinden diğerine değişebileceği bildirilmiştir. Erkeklerde erektil disfonksiyon, kadınlarda genital duyarlılığın azalması gibi semptomlar yaşlılıkta sık olduklarından dolayı elenmiştir.

TABLO 2
Multisistem atrofi uzlaşı ölçütleri

Tutulan sistem	Özellikler	Ölçüt
Otonom ve ürogenital disfonksiyon	• Ortostatik hipotansiyon (ayağa kalkınca sistolik 20 mmHg, diyastolik kan basıncında 10 mmHg'den fazla düşme olması) • Üriner inkontinans veya mesanenin tam boşalamaması	• Ayağa kalktıktan sonraki ilk 3 dakikada sistolik kan basıncının en az 30 mmHg, diyastolik kan basıncının 15 mmHg oranında düşmesi VEYA • Üriner disfonksiyon olması VEYA • Her ikisinin birlikte bulunması
Parkinsonizm	• Bradikinezi • Rijidite • Postüral dengesizlik • Tremor	• Bradikinezi ile birlikte 2-4 arasındaki bulgulardan en az birinin varlığı
Serebellar disfonksiyon	• Yürüyüş ataksisi • Serebellar dizartri • Ekstremite ataksisi • Nistagmus	• Yürüyüş ataksisi ile birlikte 2-4 arası bulgulardan en az birinin varlığı
Kortikospinal yolak disfonksiyonu	• Derin tendeon reflekslerinde artma ile birlikte ekstensör plantar yanıt	• Tanıyı desteklemek için kortikospinal trakt bulguları kullanılmaz

TABLO 3 Multi sistem atrofi (MSA) tanı ölçütleri (2008)
Yüksek olasılıklı MSA • Sporadik, ilerleyici, erişkin başlangıçlı (>30 yaş) hastalık • Otonomik yetmezlik - İdrar inkontinansı (mesaneden idrar çıkışını kontrol edememekle birlikte erkeklerde erektil disfonksiyon) VEYA - Ortostatik hipotansiyon (ayağa kalkınca 3 dakika içinde kan basıncının sistolik 30 mmHg, diastolik 15 mmHg'den fazla düşmesi) • Parkinsonizm bulgularının L-dopaya yanıtının zayıf olması • Serebellar sendrom (yürüyüş ataksisi ile serebellar dizartri, ekstremite ataksisi veya serebellar okülomotor bozukluklar
Düşük olasılıklı MSA • Sporadik, ilerleyici, erişkin başlangıçlı (>30 yaş) hastalık • Parkinsonizm (bradikinezi ile rijidite, tremor veya postüral denge bozukluğu) VEYA • Serebellar sendrom (yürüyüş ataksisi ile serebellar dizartri, ekstremite ataksisi veya serebellar okülomotor bozukluklar) VE • Otonomik işlev bozukluğunu düşündürecek en az bir özellik - Açıklanamayan idrar sıkışması, sıklığı veya mesanenin yetersiz boşalması, - Erkeklerde erektil disfonksiyon, VEYA - Yüksek olasılıklı MSA'daki düzeye erişmese de ortostatik kan basıncı düşüşü izlenir.

Nörogörüntüleme Bulguları Manyetik Rezonans (MR):

- Ponsta haç şeklinde sinyal artışı ("Hot cross bun" bulgusu, Şekil 1)
- Putaminal atrofi, serebellar atrofi, beyin sapı atrofisi
- Putamenin posterolateralinde ince sinyal artışı (putaminal rim)
- Orta serebellar pedinküllerde anormal sinyal artışı

MRS: Nükleus lentiformiste düşük NAA/Ch oranı

DWI: Bazal gangliyonlarda artmış ADC

PET/SPECT: Striatal/ frontal hipometabolizma/hipoperfüzyon

18F-Dopa PET/123I-ßCIT/CFT: Putamen, beyinsapı ve serebellumda azalmış glukoz metabolizması

Multisistem atrofi yönetiminde hedefler parkinsonizm, serebellar ataksi, ortostatik hipotansiyon, supin hipertansiyon, üriner sorunlar, cinsel işlev bozukluğu, kabızlık, orofasiyal distoni ve antekollisin tedavisini içerir (Tablo 6).

PROGRESİF SUPRANÜKLEER FELÇ (STEELE-RICHARDSON-OLSZEWSKI SENDROMU)

Progresif supranükleer felç parkinsonizm bulguları, vertikal bakış anormalliği, postüral denge bozukluğu ve demansla karakterli bir taupatidir. Genellikle 5, 6. dekatlarda başlar, erkeklerde iki kat daha sık görülür. Hastaların çoğu 3-4 yılda tekerlekli sandalyeye bağımlı hale gelir,

Şekil 1. Multisistem atrofide ponsta haç şeklinde sinyal artışı ("Hot cross bun" bulgusu)-T2 ağırlıklı görüntülemede.

TABLO 4 Olası multisistem atrofinin ek özellikleri
Olası MSA-P veya MSA-C • Babinski bulgusu, hiperaktif derin tendon refleksleri olması • Stridor varlığı Olası MSA-P • Hızlı seyirli parkinsonizm • L-dopaya zayıf yanıt/yanıtsızlık • Motor belirtiler başladıktan sonra üç yıl içinde postüral denge bozukluğu • Yürüyüş ataksisi ile serebellar dizartri, ekstremite ataksisi veya serebellar okülomotor bozukluklar • Motor semptomlar başladıktan sonra beş yıl içinde yutma zorluğu • MR görüntülemede putamen, orta serebellar pedinküller, pons veya serebellumda atrofi • FDG-PET tetkikinde putamen, beyin sapı veya serebellumda hipometabolizma Olası MSA-C • Parkinsonizm (bradikinezi, rijidite) • MR görüntülemede putamen, orta serebellar pedinküller veya ponsta atrofi • FDG-PET tekikinde putamende hipometabolizma • SPECT veya PET'de presinaptik nigrostriatal deopaminerjik denervasyon
MSA-P: Multi sistem atrofi parkinson; MSA-C: Multi sistem atrofi serebellar; FDG: Florodeoksi glukoz; PET: Positron emission tomography; SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi.

TABLO 5 MSA tanısında destekleyen ve desteklemeyen özellikler (kırmızı bayraklar)
Desteklemeyen özellikler • Klasik, para sayar tarzda istirahat tremoru • Klinik olarak önemli polinöropati • İlaçlarca indüklenmemiş halüsinasyonlar • Başlangıç yaşının >75 yıl olması • Ailede ataksi veya parkinsonizm öyküsü • DSM-IV ölçütlerine göre demans olması • Multipl sklerozu düşündüren ak madde lezyonları
Destekleyen özellikler • Orofasiyal distoni • Aşırı antekollis • Kamptokormi ve/veya Pisa sendromu • Eller veya ayaklarda kontraktürler inspiratuvar iç çekmeler • Şiddetli disfoni şiddetli dizartri • Yeni başlayan veya artan horlama soğuk el ve ayaklar • Patolojik gülme, ağlama • Sıçrayıcı, miyoklonik postüral/aksiyon tremoru

ortalama yaşam süresi 6-8 yıldır. Progresif supranükleer felcin prevalansı 4.9-14 /100000 olarak bildirilmektedir.

Klinik Belirti ve Bulgular

Progresif supranükleer felç, denge bozukluğu, düşmeler, dizartri ve bradikinezi ile başlar. Parkinsonizm bulgularının başlangıçtan itibaren simetrik olması ve tremorun eşlik etmemesi PH'den ayırt edicidir. Progresif supranükleer felçin en belirgin özelliği olan bakış anormalikleri özellikle vertikal aşağı bakış parezisi 3-4 yılda ortaya çıkar, nadiren bazı hastalarda gözlenmemektedir. Hastalığın başlangıcından itibaren aksiyal rijidite hakimdir, ense ve gövdede hiperekstansiyona neden olur. Bazı hastalarda retrokollis belirgindir. Psödobulber sendrom PSP'nin bir diğer özelliğidir. Dizartri, disfoni, disfaji, emosyonel inkontinans (yersiz gülme ve ağlamalar) ile ortaya çıkar. Blefarospazm, göz kapağı açma apraksisi sık eşlik eden belirtilerdir. Depresyon, bilişsel bozukluklar özellikle frontal bulgular, gece sık uyanma, insomni gibi uyku bozuklukları, ekolali, ekopraksi PSP'nin diğer klinik özellikleridir.

Günümüzde PSP'nin çeşitli fenotipleri tanımlanmaktadır. PSP-RS (Richardson sendromu) orijinal tanımdaki gibi erken evrede düşmeler, erken dönemde bilişsel kusurlar, bakış anormallikleri ve postüral denge bozukluğu ile seyreder. Sallanarak yürüme ve bilinç kaybı olmadan geriye doğru düşme ilk belirtilerdir. Prognoz kötüdür, 5-8 yılda ölümle sonlanır.

Progresif supranükleer felcin erken evrede asimetrik bradikinezi ve tremorla başlayan ve başlangıçta L-dopaya yanıt veren fenotipi idiyopatik PH'ye çok benzer, PSP-P (parkinsonizm) olarak adlandırılır. Hastalık süresi PSP-RS'den daha uzun, ortalama dokuz yıldır.

TABLO 6
Multisistem atrofi yönetimi

Özellik	Farmakolojik	Nonfarmakolojik
Parkinsonizm	• L-dopa; tolere edilebilirse 1000 mg/gün doza kadar artırın Erken evrede L-dopaya geçici veya zayıf yanıt verebilir, geç evrede L- dopa yararı kaybolur. Ortostatik hipotansiyonu artırabilir. • Dopamin agonisti yararsız. Psikotik semptomlara yol açabilir. • Amantadin 100 mg/gün başlanır, 3×100 mg/gün doza kadar çıkılabilir.	• Fizyoterapi • Uğraşı tedavisi
Serebellar ataksi	Klonazepam 0.05-0.1 mg/gece yatarken	
Ortostatik hipotansiyon (OH)	• Domperidon 10 mg tb 3×1 veya 3×2 başlayın • Fludrokortizon 0.1 mg/gün başlanarak maks. 0.4-mg/gün dozuna artırılabilir • Midodrin 3×2.5 mg (maks. 3×10 mg/gün) Lüzum halinde günde 1-2 dozda indometazin ekleyin • Postprandiyal hipotansiyon için octreotid öğünlerden 30 dakika önce 25-50 mcg	• Özellikle sabah uyanırken ani postür değişikliğinden • Uzun süreli istirahatten • İdrar yaparken ve defekasyonda ıkınmaktan • Ortamda yüksek ısıdan ve sıcak banyodan • Ağır egzersizden, sabah kalkınca veya yemekten hemen sonra egzersiz yapmaktan • Öğünlerde aşırı gıdadan (özellikle karbonhidrat yükünden) • Alkolden
	**Fludrokortizon ve midodrin ile supin hipertansiyona dikkat!*	• Vazodepresör ilaçlardan **SAKININ!** • Başı yükselterek (30°) uyuyun • Sık ve hafif öğünlerle beslenin • Tuz alımını artırın • Makul egzersizler yapın (yüzme gibi) • Fizik egzersizleri akşamüstüne erteleyin • Gün içinde periyodik olarak bacaklarınızı yukarı kaldırın • Elastik çoraplar giyin • Abdominal bağlar kullanın • Sıvı günde 1.5-2 litre
Supin hipertansiyon	Kısa etkili kalsiyum antagonistleri	• Gece ara öğün almak • Başı yükselterek (30°) yatmak
Üriner sorunlar	İdrar inkontinansı • Detrusör hiperrefleksisi için oksibutinin günde 2-3 kez 2.5-5 mg veya 5-10 mg/gece yatarken • Tolterodin günde 2 kez 1-2-4 mg • Mesanenin yetersiz boşalması • Prazosin 3×1 mg/gün	• Erkekde eşlik eden prostatizm, kadında pelvik taban kas gevşemesinin tedavisi • Eşlik eden idrar yolu enfeksiyonu tedavisi • İdrarın asitleştirilmesi, • Aralıklı (rezidü volüm >100 mL ise) veya kalıcı üretral veya suprapubik kateter

TABLO 6
Devamı

Özellik	Farmakolojik	Nonfarmakolojik
Cinsel işlev bozukluğu	Erektil disfonksiyon Sildenafil 50-100 mg (OH'ye dikkat!)	Penil implant/protez
Kabızlık	Laksatifler Makrogol/elektrolit	Liften zengin diyet ve sıvı alımının artırılması Fizik aktivite
Orofasiyal distoni	Botulinum toksin A	
Orantısız antekollis		Prizmatik gözlük
Dizartri		Konuşma terapisi
Disfaji		• Yumuşak gıdalar • PEG (nadiren, geç evrede gerekir)
İnspiratuvar stridor	Botulinum toksin A'dan **kaçının!**	• Devamlı pozitif havayolu basıncı (CPAP) • Trakeostomi • Bir vokal kordu abdüksiyonda sabitlemek/kord lateralizasyon girişimleri
Ekstremite distonisi	Botulinum toksin A	Fizyoterapi
REM uykusu davranış bozukluğu	Klonazepam	
Sialore	• Antikolinerjikler • Botulinum toksin A - Parotis 10-40 U OnaBoNT - Submandibular gland 5-15 U OnaBoNT	
Emosyonel labilite/ depresyon	• Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ)	Psikososyal destek
Psikoz	• Klozapin/ketiapin	Psikososyal destek

Diğer fenotipler;

- PSP-saf akinezi ile yürüyüşte donma (PSP-PAGF)
- PSP-progresif tutuk afazi veya konuşma apraksisi (PSP-PNFA/AOS)
- PSP-serebellar ataksi (PSP-C)
- PSP-kortikobazal sendrom (PSP-CBS)
- PSP-frontotemporal demansın davranışsal varyantı (PSP-bvFTD)
- PSP-primer lateral skleroz (PSP-PLS)

Nörogörüntüleme Bulguları MR:

- Sagital kesitte pons görece normal iken mezensefalonda tektal atrofi (Sinek kuşu görünümü, Şekil 2a, b)
- Aksiyal kesitte mezensefalon atrofisi, serebral pedinküllerde incelme (Mickey mouse görünümü, Şekil 2c)

MRS: Nükleus lentiformiste düşük NAA/Ch oranı DWI: Bazal gangliyonlarda artmış ADC

PET/SPECT: Striatal/ frontal hipometabolizma/hipoperfüzyon

18F-Dopa PET/123I-ßCIT/CFT: Kaudat ve putaminal hipometabolizma

Tanı ölçütleri:

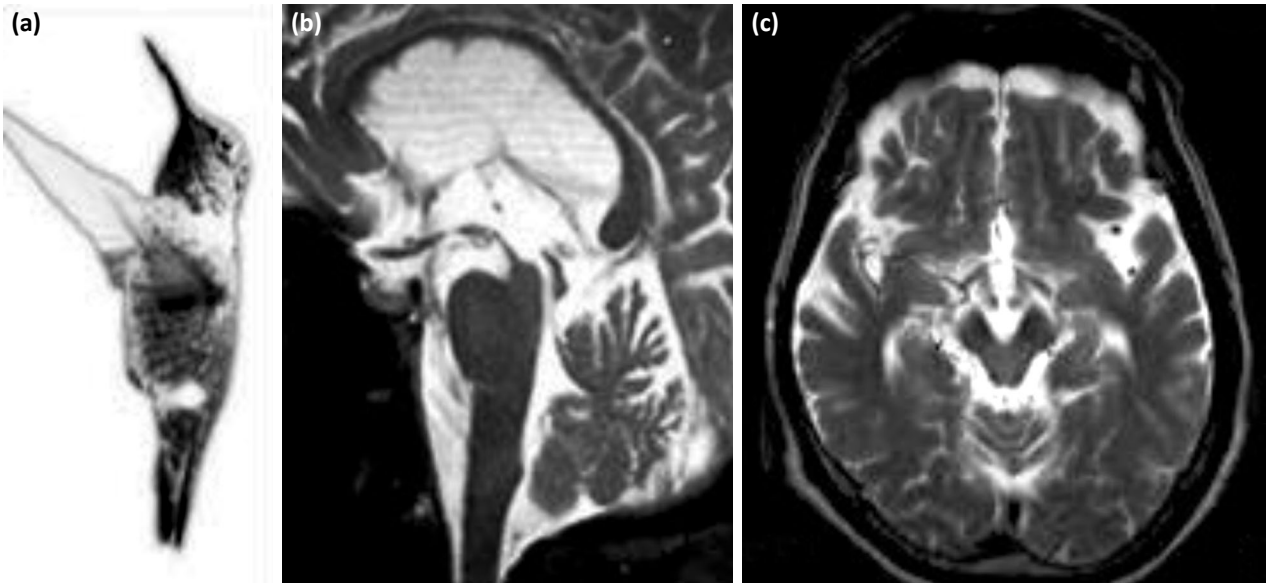
Progresif supranükleer felç tanısında dahil etme ve dışlama ölçütleri kullanılır (Tablo 7).

PSP Tedavisi ve Yönetimi

- L-dopa özellikle PSP-P varyantında denenmelidir, 1 g/gün doza çıkın, gerekirse domperidon ekleyin.

**Erken dönemde L-dopa yanıtı zayıf ve geçici olabilir. Geç dönemde mevcut yanıt da kaybolur.*

- Dopamin agonistleri denenebilir.
- Amantadin (3×100-200 mg/gün, maks. 400 mg/gün)



Şekil 2. (a, b) Progresif supranükleer felçte mezensefalonda tektal atrofi (sinek kuşu görünümü), **(c)** aksiyal kesitte mezensefalik atrofi (Mickey-mouse görünümü).

TABLO 7 Progresif supranükleer felç tanı ölçütleri	
Dahil etme ölçütleri düşük olasılıklı PSP	• Yavaş ilerleyici seyir • Başlangıç yaşı >40 yıl a. Vertikal supranükleer oftalmoparezi **VE** b. Hastalığın ilk yılından itibaren postüral denge bozukluğu ile düşme
Olası PSP	• Yavaş ilerleyici seyir • Başlangıç yaşı >40 yıl a. Vertikal supranükleer oftalmoparezi **VEYA** b. 1. Vertikal sakkadik göz hareketlerinde yavaşlama **VE** 2. Hastalığın ilk yılından itibaren postüral denge bozukluğu ile düşme
Destekleyen unsurlar	• Simetrik akinezi veya proksimal (>distal) rijidite • Retrokollis • Erken evrede disfaji ve dizartri • Erken evrede kognitif bozukluklar (aşağıdaki bulgulardan en az biri ile) - Frontal bulgular - Apati - Soyut düşünme değişiklikleri - Lisan farklılaşması
Dışlama ölçütleri	• Alzheimer tipi demans (şiddetli amnezi, afazi ve agnozi) • Hastalığın erken evresinde - Serebellar bulgular (ataksi ve nistagmus) - Disotonomi bulguları (semptomatik OH, idrar inkontinansı) • Ensefalit • Yabancı el sendromu • Kortikal duyu kusurları • Frontal veya temporoparietal kortikal atrofi • Dopaminerjik tedaviye bağlı olmayan halüsinasyonlar ve delüzyonlar Whipple hastalığı • Klinik tabloyu açıklayacak diğer nedenler veya yapısal anormallikler
PSP: Progresif supranükleer felç; OH: Ortostatik hipotansiyon.	

- *L-dopa ve amantadin aPSP'de akinezi, rijidite ve postüral instabiliteye hafif-orta etkilidirler.
- İnsomni için zolpidem (1×5-10 mg/gün) verilebilir, motor ve okülomotor işlevlere de hafif etkilidir.
- Depresyon, bakış parezisi, psödobulber bulgular için trisiklik antidepresanlar (amitriptilin 75-150 mg/gün)
- CoQ10 (5 mg/kg/gün) motor ve kognitif bozukluğa hafif etkilidir.
- Blefraospazm, fokal distoni ve göz açma apraksisi için botulinum toksin enjeksiyonu
- Disfaji için beslenmenin düzenlemesi ve besleme eğitimi, gereğinde PEG açılması
- Konuşma terapisi
- Fizyoterapi

KORTİKOBAZAL DEJENERASYON

Kortikobazal dejenerasyon, 6-8. dekatta başlayan ve kadın ve erkekte eşit sıklıkla görülen, ortalama yaşam süresinin ortalama 6.6 yıl (2.0-12.5 yıl) olduğu bir taupatidir. Sinsi başlayıp, progresyon gösteren bu hastalık, L-dopa yanıtsız asimetrik, akinetik-rijid parkinsonizm tablosuna eşlik eden distoni ve miyoklonus gibi hareket bozuklukları, asimetrik olarak etkilenen elde beceriksizlik, kortikal duyu kusuru ve serebral kortikal belirtiler ile karakterizedir. Klinik tanı kriterleri Tablo 8'de özetlenmiştir.

Kortikobazal dejenerasyon oldukça karmaşık bir nörodejeneratif bozukluktur. Klinik olarak KBD tanısı alan olguların nöropatolojik incelemelerinde %24-57'sinin antemortem klinik tanılarının doğru olduğu, diğer olguların patolojik tanılarının diğer taupatilerle örtüştüğü bildirilmiştir. Taupatilere yönelik nöroprotektif araştırmalara uygun olguları seçebilmek için yeni tanı kriterlerine gereksinim doğmuştur. Yeni ölçütler iki kategoride tanı koymakta "olası KBD" daha katı, "düşük olasılıklı KBD" daha esnek tanımlanmaktadır. Armstrong ölçütlerinde kortikobazal sendromun (KBS) klinik fenotip ve sendromları belirlenmiştir (Tablo 9). Ayrıca KBD'nin klinik araştırma protokolleri ve klinik tanısı için ayrı ölçütler tanımlanmış, olası ve düşük olasılıklı KBD'yi dışlayacak unsurlar listelenmiştir (Tablo 10).

TABLO 8
Kortikobazal dejenerasyon klinik tanı kriterleri

I. Temel Bulgular	1. Hızlı progresif seyir 2. Tümör, enfarkt vb. gösterilebilir bir neden olmaması 3. Aşağıdaki kortikal disfonksiyon bulgularından en az birinin olması a. Fokal veya asimetrik ideomotor apraksi b. Yabancı el fenomeni c. Kortikal duyu kaybı d. Görsel veya duyusal ihmal e. Konstrüksiyonel apraksi f. Fokal veya segmenter asimetrik miyoklonus g. Konuşma apraksisi veya tutuk afazi 4. Aşağıdaki ekstrapiramidal sistem disfonksiyon bulgularından en az birinin olması a. L-dopa yanıtsız fokal veya asimetrik rijidite b. Fokal veya asimetrik ekstremite distonisi
II. Destekleyici Bulgular	1. Nöropsikolojik testlerde öğrenme ve belleğin göreceli olarak korunduğu, değişik derecelerde fokal veya lateralize bilişsel disfonksiyon 2. BT veya MRG'de fokal veya asimetrik frontopariyetal atrofi • Erken dönemde nörogörüntüleme normal olabilir. • FLAIR sekansta subkortikal ak maddede sinyal artışı ve mezensefalik tegmental atrofi 3. SPECT veya PET incelemelerinde fokal veya asimetrik frontopariyetal hipoperfüzyon veya hipometabolizma (bazal ganglia tutulumu ile birlikte veya değil)

BT: Bilgisayarlı tomografi; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery; SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi; PET: Positron emission tomography.

TABLO 9
Kortikobazal sendromu klinik fenotip ve sendromlar

Sendrom	Özellikler	
Olası KBS	İkisinin asimetrik başlaması VE İkisinin (d-f) varlığı	a. Ekstremite rijiditesi veya akinezi b. Ekstremite distonisi c. Ekstremitede miyoklonus d. Orobukkal veya ekstremite apraksisi e. Kortikal duyu kusuru f. Yabancı uzuv fenomeni (levitasyon dışında)
Düşük olasılıklı KBS	Biri simetrik olabilir VE Sağdaki (d-f) özelliklerden biri	a. Ekstremite rijiditesi veya akinezi b. Ekstremite distonisi c. Ekstremitede miyoklonus d. Orobukkal veya ekstremite apraksisi e. Kortikal duyu kusuru f. Yabancı uzuv fenomeni (levitasyon dışında)
Frontal-davranışsal-mekansal sendrom (FBS)	İki özelliğin olması	a. Yürütücü işlev bozukluğu b. Davranış veya kişilik değişiklikleri c. Görsel-mekânsal bozukluklar
Primer progresif afazinin tutuk/agramatik varyantı (NAV)	Çabalı, agramatik konuşma ile en az biri	a. Tek kelime anlama görece korunmuş iken gramer/cümle anlama bozukluğu b. Konuşma üretimi körü körüne, çarpıtılmış (konuşma apraksisi)
Progresif supranükleer felç	En az üç özellik olmalı	a. Aksiyal veya simetrik ekstremite rijiditesi veya akinezi b. Postüral denge bozukluğu veya düşmeler c. İdrar inkontinansı d. Davranış değişiklikleri e. Supranükleer vertikal bakış felci veya f. Vertikal sakkad hızında azalma

KBS: Kortikobazal sendromu; NAV: Nonfluent agrammatic variant.

KBD Tedavisi

Kortikobazal dejenerasyon tedavisi semptomatiktir. Parkinsonizm bulgularına L-dopa yanıtı kötüdür. Bazı olgularda, yüksek L-dopa dozlarına kısmi yanıt izlenebilir, ancak L-dopaya bağlı diskinezi gelişmesi beklenmez. Dopamin agonistleri ciddi yan etkileri nedeniyle tercih edilmezler. Miyoklonilerin tedavisinde klonazepam, levatirasetamdan faydalanılabilir. Depresyon tedavisinde Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ), distoni tedavisinde botulinum toksin (BoNT) enjeksiyonları uygulanır.

LEWY CİSİMCİKLİ DEMANS

Lewy cisimcikli demans, Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkla görülen nörodejeneratif demanstır. Prevalansı genel toplumda %4.2-7.6 arasında, demans olguları arasında %0-30.5 arasında

TABLO 10
Kortikobazal sendromu tanı

	Olası sporadik KBD için klinik araştırma	Düşük olasılıklı KBD klinik ölçütleri
Başlangıç	Sinsi başlangıçlı ve yavaş seyirli	Sinsi başlangıçlı ve yavaş seyirli
Semptomların minimum süresi (yıl)	1	1
Başlangıç yaşı (yıl)	≥ 50	Yaş sınırı yok
Aile öyküsü (2 veya daha fazla akrabada)	Dışlama kriteri	Olabilir
Onaylı fenotipler	1. Olası KBS VEYA 2. FBS veya NAV ile en az 1 KBS özelliği (a-f)	1. Olası KBS VEYA 2. FBS veya NAV VEYA 3. PSP ile en az 1 KBS özelliği (b-f)
Tau' yu etkileyecek genetik mutasyon	Dışlama kriteri	Olabilir
Olası ve düşük olasılıklı KBD için dışlama ölçütleri		
• Lewy cisimcikli demans • Multisistem atrofi • Alzheimer hastalığı • ALS • Primer progresif afazinin semantik ve logopenik varyantı • Fokal etiyoloji düşündürecek yapısal lezyon • Granulin mutasyonu veya granulinin plazma düzeyinin düşük olması • TDP-43 veya FUS mutasyonu		

FBS: Frontal-davranışsal-mekansal sendrom; NAV: Nonfluent agrammatic variant; ALS: Amyotrofik lateral skleroz; KBD: Kortikobazal dejenerasyon; KBS: Kortikobazal sendromu; PSP: Progresif supranükleer felç.

bildirilmektedir. Bir α-sinükleinopati olan hastalık, farklı kombinasyonlarda ortaya çıkabilen kognitif, motor, nöropsikiyatrik, uyku bozukluğu ve otonom bulgulardan oluşur. Hastalığın temel özelliği, görsel-mekânsal, dikkat ve yürütücü işlev bozukluğunun ön planda olduğu, bellek ve lisan fonksiyonlarının genellikle geç döneme dek korunduğu "demans" tablosudur. Bu demans tablosu, spontan parkinsonizm kliniğini takiben "ilk 1 yıl içinde" ortaya çıktığında LCD tanısı koymak mümkündür.

Klinik belirti ve bulgular

- Simetrijk, aksiyel tutulumun belirgin olduğu parkinsonizm
  - İstirahat tremoru daha az görülür
  - İPH'den daha hafif bir parkinsonizm
  - Erken dönemde postüral instabilite, ciddi otonom disfonksiyon
  - Nöroleptiklerle kötüleşen parkinsonizm *(Nöroleptik duyarlılığı)*
- Parkinsonizmi takiben ilk bir yıl içinde ortaya çıkan demans
  - Dikkat, görsel-mekânsal ve yürütücü işlev bozukluğu belirgin
  - Bellek ve lisan erken evrede korunur.

- Nöropsikiyatrik bulgular
  - Hezeyanlar, depresyon
- Dalgalı klinik *(Alzheimer hastalığından ayırır!)*
- REM uykusu davranış bozukluğu (RUDB)
  - α-sinüklein patolojisinin habercisi olabilir, yıllar önce başlayabilir.
  - Hastalık seyrinde kaybolup tekrar ortaya çıkabilir.
- Obstrüktif uyku apnesi, insomni, santral uyku apnesi, huzursuz bacak sendromu, uykuda periyodik ekstremite hareketleri, gün içi uyuklamaları

Nörogörüntüleme

MR: Hipokampal bölge ve medial temporal lobun görece korunduğu frontotemporal atrofi

MRS: Oksipital alanda düşük NAA/Ch oranı

PET/SPECT: Pariyetal ve oksipital hipometabolizma/hipoperfüzyon

18F-Dopa PET/123I-ßCIT/CFT: Kaudat ve putaminal

Bir veya daha fazla çekirdek özelliğe ek olarak, bir veya birden çok telkin edici özellik varsa *"Olası LCD"*, çekirdek özelliklerden hiçbiri olmadığında, telkin edici bir veya birkaç özellik saptanırsa *"Düşük olasılıklı LCD"* tanısı konulur.

Tanı için özgün olmamakla birlikte LCD'de sıklıkla gözlenen destekleyici özellikler ve LCD tanısından uzaklaştıran durumlar Tablo 12'de yer almaktadır.

TABLO 11
Lewy cisimcikli demans tanı ölçütleri

1. Düşük olasılıklı veya olası LCD tanısı için gerekli santral özellikler
   - Demans; sosyal ve mesleksel yaşamı kesintiye uğratacak düzeyde, ilerleyici kognitif düşüş
   - Erken evrede baskın veya kalıcı bellek bozukluğu olmayabilir, fakat hastalık ilerledikçe belirginleşir.
   - Özellikle dikkat, yürütücü işlevler ve görsel-mekânsal becerilere ilişkin testlerde bozukluk barizdir.
2. Çekirdek özellikler (Olası LCD için 2, düşük olasılıklı LCD için 1 özellik yeterli)
   - Dikkat ve uyanıklıkta göze çarpan değişikliklerle bilişsel dalgalanmalar
   - Rekürren, iyi şekillendirilmiş ve ayrıntılı görsel halüsinasyonlar
   - Parkinsonizm bulguları
3. Telkin eden özellikler
   - RUDB
   - Nöroleptiklere aşırı duyarlılık
   - SPECT veya PET'de bazal gangliyonda DAT tutulumunda düşüş

LCD: Lewy cisimcikli demans; RUDB: Hızlı göz hareketi uykusu davranış bozukluğu; SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi; PET: Positron emission tomography; DAT: Dopamin transporter.

TABLO 12 Lewy cisimcikli demans tanısını destekleyen ve dışlayan özellikler
LCD tanısını destekleyen özellikler • Yineleyen düşmeler ve senkop, geçici açıklanmayan bilinç kaybı • Şiddetli otonomik işlev bozukluğu (OH, idrar inkontinansı) Diğer (görsel olmayan) tip halüsinasyonlar • Sistemli sanrılar depresyon • BT/MR görüntülemede medial temporal lob yapılarının görece korunması SPECT/PET taramalarında jeneralize olarak düşük tutulum ve oksipital hipometabolizma/hipoaktivite • Miyokard MIBG sintigrafisinde düşük tutulum • EEG'de yavaş dalga hakimiyeti ile temporal lobda geçici keskin dalgalar LCD tanısından uzaklaştıran durumlar • Fokal nörolojik bulgular veya nörogörüntüleme kanıtı olan serebrovasküler hastalık varlığı • Klinik tabloyu kısmen veya tamamen açıklayabilecek bir başka fiziksel veya beyin hastalığının olması • Demansın ağır evresinde parkinsonizm ilk kez ortaya çıkıyorsa
LCD: Lewy cisimcikli demans; OH: Ortostatik hipotansiyon; BT: Bilgisayarlı tomografi; MR: Manyetik rezonans; SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi; PET: Positron emission tomography; MIBG: Metaiodobenzylguanidine; EEG: Elektroensefalogram.

LCD tedavisi ve yönetimi

- Hastayı çevresel aşırı uyaranlardan koruyup, uyku hijyenini sağlayın.
- Otonom semptomlara yönelik semptomatik tedavi (bkz. MSA yönetimi)
- Parkinsonizm tedavisinde dopamin agonistleri psikotik yan etkileri nedeniyle tercih edilmez.
- L-dopa, erken dönemde ve genç hastada kısmi yarar sağlayabilir. *Psikotik belirtileri artırabileceğinden dikkatli olunmalıdır.*
- Demans ve davranışsal semptomlarda asetilkolinesteraz inhibitörleri etkilidir.
  - Davranışsal semptomlardan apati ve halüsinasyonlarda belirgin fayda izlenir.
  - *Otonom sistem disfonksiyon bulgularını ortaya çıkarabilir veya artırabilir!*
- NMDA (Anti N-metil, d-aspartat reseptör ensefaliti) antagonistlerinin yararı sınırlıdır.
- Depresyon tedavisinde selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ), noradrenalin gerialım inhibitörleri (SNRİ) kullanılabilir. Antikolinerjik yan etkileri psikozu artıracağından trisiklik antidepresanlar ve paroksetin verilmemelidir.
- Halüsinasyon ve hezeyan tedavisinde asetilkolinesteraz inhibitörleri kullanılır.
  - Nöroleptik ilaçlardan kaçınmak gereklidir, ekstrapiramidal istenmeyen etkilere yol açarlar *(Nöroleptik duyarlılığı).*
  - Nöroleptik kullanımı gerekliliğinde klozapin veya ketiapin seçilmelidir. *Klozapinin granülositopeni komplikasyonu akılda tutulmalıdır.*

BÖLÜM 8

ALT BEDEN YARISI PARKİNSONİZMLERİNDE YAKLAŞIM VE TEDAVİ İLKELERİ

Prof. Dr. Sevda Erer Özbek • Prof. Dr. Mehmet Zarifoğlu

Alt beden yarısı parkinsonizm, yürüme güçlüğü, postüral instabilite ve düşmeler ile karakterize özellikle alt ekstremitelerde ekstrapiramidal bulguların hakim olduğu klinik antitedir. Alt beden yarısı parkinsonizmin en sık nedenleri;

1. Normal basınçlı hidrosefali (NPH)
   i. İdiyopatik
   ii. Sekonder
2. Vasküler Parkinsonizm
   i. Binswanger hastalığı
   ii. Subkortikal enfarktlar ve lökoansefalopati ile beraber sereberal otozomal dominant arteriopati (CADASIL)
3. Frontal lob lezyonları
   i. Tümörler
   ii. İskemi
   iii. Demiyelinizasyon
4. Progresif supranükleer palsidir.

Alt beden yarısı parkinsonizm için;

1. Yürüme bozukluğunun frontal lob ilişkili olduğu
2. Postüral instabilite bulgusunun eşlik ettiği
3. Parkinsoniyen bulgu olarak tremorun, hastaların yarısında görüldüğü bildirilmiştir (postüral tremor, istirahat tremorundan daha sık görülür).
4. Kognitif bozukluk olguların 1/3'ünde bildirilmiştir.
5. Başlangıç yaşı, idiyopatik Parkinson hastalığı (PH) başlangıç yaşının ortalama 10 yıl sonrası olarak bildirilmiştir.
6. Hastaların ortalama %70'inde hipertansiyon görülmektedir.

7. Ortalama %40-45'inde inme öyküsü olabilir.
8. Hastalık prognozu, idiyopatik PH'den daha kötüdür.

1. Normal Basınçlı Hidrosefali

Normal basınçlı hidrosefali (NPH) terimi, ilk kez Hakim, Adams ve ark. tarafından, 1965 yılında tanımlanmıştır. Bu nedenle, bu sendroma Adams Hakim sendromu da denir. Klinik triadı yürüme bozukluğu, ilerleyici demans ve idrar inkontinansı olan alt beden yarısı parkinsonizm alt tiplerinden biri olan ileri yaş hastalığıdır. Klasik tanımlamada etiyolojide, beyin omurilik sıvısının (BOS) araknoid granülasyonlar düzeyinde emiliminin bozulduğu düşünülmüştür. Bilinen bir nedene bağlı olmadan ortaya çıkan bu NPH türüne idiyopatik NPH (INPH) adı verilmiş, bilinen bir hastalık sonrasında gelişen tipine de sekonder NPH (SNPH) denmiştir. Bu ayırımın yapılmasındaki ana etken, her iki durumda prognozda farklılıklar olmasıdır. Sekonder NPH olgularına en sık olarak travmalar sonrası gelişen subaraknoid kanamalar neden olmaktadır. Diğer nedenleri arasında ise menenjit, kranyumun Paget hastalığı, serebral enfarkt, meninkslerdeki mukopolisakkaridozlar ve akondroplazide rastlanmaktadır. Bu olgulardaki hidrosefali nedeni, araknoid granülasyonlar düzeyinde oluşan emilim direncinin artmasıdır. İdiyopatik NPH olgularında ise belirgin bir nedene rastlanmaz. Bununla ilgili olarak serebral kan akımı (CBF) ve serebral metabolizmada (CMR) azalma, periventriküler beyaz cevherde oluşan gerilme veya transmantle basınç artışı da denen korteksteki BOS akım direncindeki artıştır. Bununla birlikte INPH, periventriküler iskemik olaylar sonucunda, ventrikül duvarının zayıflayarak genişlemesiyle veya hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, diyabet hiperlipidemi durumlarında da bildirilmiştir.

Klinik

Normal basınçlı hidrosefali, erişkin yaşlarda görülen ve yürüme bozukluğu, demans ve idrar inkontinansından oluşan karakteristik semptom triadına sahiptir. En sık ve erken görülen ayrıca tedaviye en erken yanıt veren bulgu yürüme bozukluğudur.

Yürüme bozukluğunu özellikleri;

- Erken dönemde en belirgin bulgu "dengesizlik, merdiven çıkarken veya inerken zorlanma"

Alt ekstremite parkinsonizmi;

"Küçük adımlama geniş tabanlı ve yavaş yürüme"

"Magnet yürüyüş-yürüme apraksisi-frontal ataksi"

"Dönüşler yavaş ve birkaç adımlama"

- Postüral instabilite ve düşmeler olabilir.

Normal basınçlı hidrosefali yürüme bozukluğu tanı kriterleri için;

1. Adım yüksekliğinin azalması
2. Adım uzunluğunun kısalması

3. Yürüme hızında azalma
4. Yürüme sırasında gövdede yalpalamanın artması
5. Geniş tabanlı duruş
6. Yürürken parmakların dışarıya dönük olmaları
7. Geriye doğru kaykılma
8. Yürürken dengenin bozulması "8 adımda iki veya daha fazla müdahalede bulunmak" gibi bulgulardan en az ikisinin olmasıdır.

Normal basınçlı hidrosefalide görülen kognitif bozukluk, tedaviye oldukça refrakter, belirgin frontal ve subkortikal tipte, psikomotor yavaşlama, dikkat ve konsantrasyon azalması, apati, yürütücü işlevler ve karar verme yetisinin erken dönemde bozulduğu tiptedir.

Normal basınçlı hidrosefalide kognitif bozukluk bulgusu tanı kriterleri için;

1. Psikomotor yavaşlama (tepki süresinde uzama)
2. İnce hareketlerin hızında yavaşlama
3. İnce hareketlerin doğruluğunda azalma
4. Dikkati sürdürme veya bölmede güçlük çekmek
5. Özellikle yakın geçmişi anımsama güçlükleri
6. Birkaç basamaklı emirleri uygulayamama, içgörü bozuklukları gibi
7. Davranış veya kişilik değişiklikleri gibi bulgulardan en az ikisinin olmasıdır.

Normal basınçlı hidrosefalide görülen idrar inkontinansı, erken dönemde idrara sıkışma, yetiştirememe (urgency), geç dönemde idrar inkontinansında kaygı duymama şeklindedir.

Normal basınçlı hidrosefalide idrar inkontinansı bulgusu tanı kriterleri için;

1. İdrar ve gaita inkontinansı
2. Sürekli idrar inkontinansı
3. Ürolojik nedenlere bağlı olmayan geçici veya kalıcı idrar inkontinansı veya aşağıdakilerden herhangi ikisinin var olması,
   - Sık sık idrara çıkma isteği duymak,
   - On iki saatte, altı veya daha fazla sayıda idrar boşaltmak
   - Noktüri, gece iki veya daha fazla sayıda idrar yapmak gibi bulgulardan en az birinin olmasıdır.

Normal basınçlı hidrosefalide radyolojik bulgular, klinik bulgularla birlikte değerlendirilerek, tanı koymada ve girişimsel tedavi kararını vermede oldukça önemli yer tutmaktadır.

Normal basınçlı hidrosefalide radyolojik tanı kriterleri;

- Kraniyal bilgisayarlı tomografi veya kraniyal manyetik rezonans (MR)'da; ventriküllerde genişleme olması "atrofi veya konjenital nedenlerle olmayan"
- Evans indeksi >0.3 veya daha fazla olması
- Beyin omurilik sıvısın akımına engel olacak lezyon bulunmamalı ve aşağıdaki destekleyici belirtilerden en az birinin bulunması

1. Temporal hornlardaki genişleme, hipokampal atrofi nedeniyle olmamalı
2. Kallozal açı 40 derece veya üzerinde olmalı
3. Periventriküler sinyal değişiklikleri demyelinizan nedenli olmamalı
4. Manyetik rezonans görüntülemede, akuaduktus veya 4. ventrikülde akım görülmemeli (flow void)

Dinamik BOS Akım İncelemeleri

Normal basınçlı hidrosefali hastalarında, yan yatar pozisyonda BOS basıncı, 60-240 mmH_2O kadardır. Lomber ponksiyon (LP) yoluyla veya serebral ventriküllerden 40-50 mL BOS alınması, şant takılması etkisi yapar ve bu işlemden sonra Doppler incelemesi yapılacak olursa, karotis arterde akım artışı tespit edilebilir ve bu olguların şant tedavisinden yararlanma olasılıkları daha yüksek bulunmuştur.

Klinik olarak, BOS drenajını takiben, en erken ve en iyi yanıt veren bulgu yürüme bozukluğudur.

Eğer bu iyileşme, belirgin bir derecede fark edilebiliyorsa, bu hastaların şant tedavisinden yarar görme olasılıkları çok yüksek olmaktadır. Bununla birlikte, LP'den sonra yürümede iyileşmenin olmadığı hasta grubunda da şanttan yarar görme olasılığı %50 civarında bildirilmiştir. Bu yalancı negatifliği azaltmak gayretiyle, bazı yazarlar, beş güne kadar uzayan sürede, her gün yineleyici LP yapmayı önermişlerdir. Beş altı güne uzayan LP tedavisinde, şanttan yarar görme olasılığı %100'e varan bir doğruluk oranına çıkmaktadır.

Normal basınçlı hidrosefali tedavisinde kullanılan şant yönteminde tedaviye yanıt oranı %60 olarak bildirilmiştir.

Yürüyüş bozukluğu, şanta en iyi ve en erken yanıt veren (2 saat-2 hafta) bulgudur. Kognitif defisit çok ileri değilse şanta yanıt verebilir, idrar inkontinansı; geç semptom olsa da %36-90 oranında düzelebilir. Alt beden yarısı parkinsonizm bulgularının görüldüğü olgularda dopaminerjik tedavi kısmi fayda sağlayabilir.

Vasküler parkinsonizm (serebrovasküler hastalıklarla ilişkili) sıklıkla yanlış tanı konulan nörolojik heterojen bir klinik antitedir ve tüm parkinsonizm klinik tablolarınn %4-12'sini oluşturmaktadır.

Klinik

Alt beden yarısı parkinsonizmde yürüme güçlüğü, en bariz başlangıç bulgusudur ve yürüme bozukluğu "frontal yürüme bozukluğu" olarak tanımlanır. Bu tip yürüme, ayak sürterek, küçük adımlı, başlama ve dönme zorluğu, değişken adım aralığı ve orta derecede dengesizlik ile karakterizedir. Ayrıca adım genişliğinde artma ve üst ekstremiteler ile gövde arasındaki sinerjinin ortadan kalkması görülür. Zijlmans ve ark. ile Sibon ve ark.nın çalışma sonuçlarına göre, L-dopa tedavisine yetersiz yanıt ve istirahat tremorunun nadir görülmesi gibi klinik özellikler, alt beden yarısı parkinsonizm için tanıyı destekleyen diğer klinik özellikler olarak tanımlanmaktadır.

Alt beden yarısı parkinsonizmde, etiyoloji tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, klasik olarak serebrovasküler hastalıklarla ilişkili vasküler risk faktörleri suçlanmaktadır. Vasküler parkinsonizmin muhtemel patofizyolojisi lezyonun tipine göre değişir. Enfarktların striato-pallidal (nigral) yolakta değişikliklere yol açarak parkinsonizme neden olduğu ifade edilmiştir. Bazal ganglianın basitleştirilmiş modeline göre subtalamik çekirdek ve internal globus pallidumda aktivite artışı, akineziyle sonuçlanan motor talamusta inhibisyon artışına yol açar. Hipoksik-iskemik mekanizma hem presinaptik (substansita nigra) hem de postsinaptik (striatal outflow yolaklar) ve pallido-talamo-kortikal döngü disfonksiyonuna götürür. Frontal tip yürüme bozukluğu ve yürümeye başlamada zorluk ise subkortikal beyaz cevher ve kaudat-putamen kombine lezyonlarına bağlı olarak bazal ganglia/frontal lop döngüsün planlama ve yürütücü fonksiyonunun bozulmasına bağlıdır.

Bazal ganglia enfarktları putamino-pallidum-talamik döngüyü, putameni veya substantia nigra'yı etkiler. Yaygın iki taraflı derin laküner beyaz cevher enfarktları tipik olarak alt vücut yarısı parkinsonizmine neden olur. Bu durumda başlangıç ve ilerleyiş genellikle aşama aşama giderek artan şekildedir. Talamokortikal bağlantıyı kesen multipl laküner enfarktlar vasküler lezyonların en yaygın tipi olup, olguların yarısında levodopaya yanıt veren progresif parkinsonizmin nedenidirler.

Tanı-ayırıcı tanı: Vasküler parkinsonizm için tanısal kriterlerde hala konfüzyon vardır. Vasküler parkinsonizmde öncelikle idiyopatik PH'den ayırıcı tanısını yapılması gerekir

Vasküler parkinsonizmin klinik tanısında temel kriterler:

a. Parkinsonizm; Bradikinezi ve istirahat tremoru, rijidite, postüral instabiliteden herhangi biri.

b. Geçirilmiş beyin damar hastalığı klinik ve laboratuvar bulguları

c. Beyin damar hastalığı ve parkinsonizm arasında nedensel ilişkinin varlığı.

İdiyopatik PH'den ayırt edici diğer özellikler; piramidal yol bulguları, psödobulber paralizi ve demans gibi atipik bulguların görülmesidir. Başlangıcın ileri yaşta olması, akut başlangıç, hastalığın basamaklı ilerleyişi, multipl vasküler risk faktörlerinin varlığı ve dopaminerjik tedaviye yanıtsızlık, vasküler parkinsonizmi idiyopatik PH'den ayırt etmeye yarayan diğer bulgulardır.

Tanıda; nörogörüntüleme çalışmaları (kraniyal BT ya da MR görüntüleme) vasküler parkinsonizmli hastalarda bazal ganglia ve beyaz cevherde lezyonları göstermektedir. DaT scan (Dopamine Transporter Scan) ile presinaptik nigrostriatal nöronlarda, dopamin transport aktivitesinin gösterilmesi de idiyopatik PH ayrıcı tansı için kullanılabilir. Maliyeti yüksek bir tetkik olmasına rağmen tanıda zorda kalınan olgularda kullanılabileceği akılda tutulmalıdır.

Tedavide temel prensip, vasküler patoloji ve parkinsoniyen bulguların tedavisini kapsar.

Vasküler olayın tedavisi tıkayıcı tipte ise antiagregan tedaviyi ve risk faktörlerinden (hipertansiyon, sigara kullanımı, diyabet, hiperkolesterolemi, obezite) korunmayı hedefler.

Antiparkinsoniyen tedaviye yanıt ise genel olarak yetersizdir, fakat antiparkinsonyen dopaminerjik tedavinin denenmesi ve alınacak yanıta göre devamı önerilir.

Fizik tedavi yöntemleri, özellikle denge-yürüme egzersizleri ya da uygun yardımcı araçların sağlanması, koruyucu tedavi yöntemleri olarak önerilmektedir.

BÖLÜM 9

İLACA BAĞLI VE NADİR PARKİNSONİZMLERE YAKLAŞIM VE TEDAVİ İLKELERİ

Prof. Dr. Önder Akyürekli • Prof. Dr. Özge Yılmaz Küspeci • Uz. Dr. Ozan Akyürekli

Hareketlerin başlatılması ve sürdürülmesinde zorluk (Hipokinezi) ile karakterize hareket bozukluğu hastalıkları Parkinsonizm veya Parkinson Sendromu başlığı altında ele alınan hastalıklardır. Bunlar Litvan sınıflamasına göre; primer ve sekonder, sporadik ve ailesel alt gruplara ayrılır. Primer dejeneratif hastalıklar içinde idiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH), Atipik Parkinsonizm (Parkinson plus) hastalıkları (PSP, KBD, MSA, Lewy cisimcikli demans [LCD] ve FTDP-17) yer alır. Sekonder (semptomatik) Parkinsonizm; birçok etiyolojik nedene bağlıdır.

İlaçlara bağlı parkinsonizm, sekonder parkinsonizm grubu içinde yer alır. Primer Parkinson Hastalığı yavaş progressif ilerleyen, asimetrik başlangıçlı ve seyirlidir.

Hastaların %80'inde tremor bulunan bir hastalıktır. Buna karşın; ilaca bağlı parkinsonizm birkaç saat ile birkaç gün içinde (akut parkinsonizm) veya birkaç haftada gelişen (subakut parkinsonizm) klinik tablolardır. Akinetik-rijid semptomlar ön plandadır ve semptomlar simetriktir. Bu özellikleri ile dejeneratif parkinsonizmlerden kolay ayrılır.

İlaçlara bağlı bu grup non-dejeneratif sekonder parkinsonizmlerde de İPH'de olduğu gibi nörotransmitter sisteminde inbalans söz konusudur. İlaçlar ya dopamin reseptörlerini (Postsinaptik) bloke eder ya da dopamin depolarını (Presinaptik) tüketir. Buna bağlı olarak; dopamin eksikliği semptomları belirir. Patogenezde antipsikotik (nöroleptik) veya antidepresanlarla D2 reseptörleri bloke olur veya dopaminin sentez, depolama ve salınımları bozulur.

İLACA BAĞLI PARKİNSONİZM SENDROMU (İBPS)

Sekonder parkinsonizmlerden İBPS dejeneratif primer İPH semptomlarını gösterir. Hipokinetik hareket bozukluğudur. Tremor, rijidite, bradikinezi ve belli belirsiz postüral instabilite görülebilir. Fasiyal hipomimi ve siyalore olabilir. Patogenezde rolü olan ilaç kesilince çoğu kez parkinsonizm semptonları geriler veya düzelir.

Klinik semptomlar genelde simetriktir, fakat bazen asimetrik olabilir. Bazen ellerde simetrik, postüral ve aksiyon tremoru, ender olarak da istirahat tremoru bildirilmiştir.

İdiyopatik Parkinson hastalığı yavaş progresif, İBPS ise genelde subakut seyirlidir. Birkaç gün veya haftada belirginleşir. Öyküde antipsikotik, antidepresan, anksiyolitik kullanımı bildirilir. Bazen de toksik maddelerle temas veya bu ajanların kullanımı söz konusu olabilir.

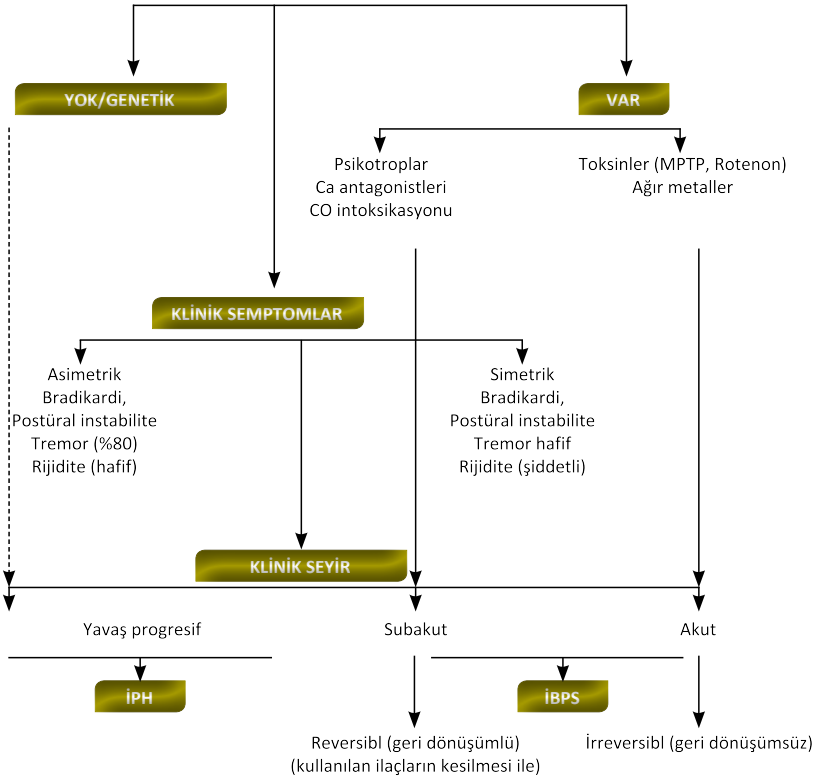
Birçok ilaç dopaminerjik sistemde presnaptik, sinaptik ve postsinaptik dopamin düzeylerini düşürerek hareket bozukluklarına neden olabilir. Genelde fenomelojik olarak tüm hareket bozuklukları, kullanılan ilacın dozuna ve kullanım süresine bağlı olarak gelişerek; hayatı tehdit edebilir. Nöroleptik Malin Sendrom (NMS) gibi sporadik, nadiren familyal (genetik) parkinsonizm olarak görülür. Bu bölümde parkinsonizm bulguları görülen ilaca bağlı klinik tablolar ele alınacaktır

İLACA BAĞLI PARKİNSONİZMDE KLİNİK

Başta Dopamin Reseptör Bloker (DRB) ajanlar olmak üzere değişik grup farmakolojik ve toksik ajanlarla akut, subakut ve kronik bir seyirle belirir. İdiyopatik PH kardinal semptomları rijidite, akinezi-bradikinezi, postüral instabilite en belirgin semptomlardır. Tremor istirahat ve postüral tipte olabilir; fakat silik bir bulgudur.

Nadiren asimetrik semptom gösterebilir. Genelde İPH'den simetrik oluşları ile ayırt edilir. İfadesiz maske yüz, sebore, siyalore görülebilir. Konuşmaları bozulabilir.

İLACA BAĞLI PARKİNSONİZMDE TANI ALGORİTMASI ÖYKÜDE OLASI ETİYOLOJİK FAKTÖR



MPTP: 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine; İPH: İdopatik Parkinson Hastalığı; İBPS: İlaca ve toksinlere bağlı Parkinsonizm sendromu.

ETİYOLOJİK FAKTÖR

Parkinsonizmde rijidite, pasif ekstremite hareketlerinde kurşun boru bükülmesi hissini verir. Bu bulgu parkinsonizm için karakteristiktir. Bazen de "Gegenhalten" tarzında pasif hareketlere karşı direnç koyma şeklinde olur. Bu bulgu dirsek ve boyun ekstansiyon hareketlerinde belirgin olabilir.

Bradikinezi-akinezi bacaklarda belirgin ve simetriktir. Hızlı gelişir. Para sayma, hap yapma tremoru görülmez. Buna karşın postüral ve aksiyon tremorları simetriktir. Postüral instabilite nedeniyle denge bozuklukları ve düşmeler görülür. Trunkal rijiditeye bağlı olarak postür öne fleksiyon tarzındadır.

Yürüme öne eğik, küçük adımlarladır. Kolların sallanması azalmış veya tamamen sallanmamaktadır. Bazen hemiparetik hasta kolu gibi gövdeye bitişik durur. Yürürken öne eğik postürde artma " Festination Yürümesi " görülebilir.

Bazen bu semptomlarda asimetri olabilir. Bu durumda İPH'den ayırt etmek zorlaşabilir. Öykünün tekrar gözden geçirilmesi, aldığı ilaçların sorgulanması gerekir.

İBP akut (%90) 72 saatte veya subakut (%50) 30 günde gelişir. Hastalık semptomlarının gelişmesi kullanılan ilaca, dozuna, ileri yaşa ve kadın cinsiyetine bağlıdır. Düşük doz nöroleptiklerle kronik progresyon tarif edilmiştir. Çocukluk çağında ve bazı ilaçlarla gelişen İBP olguları geri dönüşümlü (reversible)'dür. Tedavi veya alınan ilacın kesilmesiyle düzelebilir.

Genel popülasyonda İBP sendromu %20 civarında görülür. Nöroleptik kullanan psikoz olgularında bu insidans %15-40'dır.

İBPS' DE PATOFİZYOLOJİ

İlaçlara bağlı parkinsonizm dopaminerjik sistem üzerinden etkileyen ilaçlarda ortaya çıkan advers (yan etki) etkidir. En sık postsnaptik D2 reseptör (D2-R) blokerlerinin kullanılması ile gelişir. Bunun dışında dopaminerjik hücrenin mitokondriyal solunum zincirinin geçici olarak bozulması, presnaptik dopamin depolarının tüketilmesi, dopaminerjik hücre ölümüne neden olan toksik mekanizmalar klinik sendromdan sorumludur. Ayrıca etanol bağımlılarında yoksunluk hali parkinsonizme neden olabilir.

1- D_2-R BLOKERLERİ VE PARKİNSONİZM

Nigro-striatal sistemde dopaminin hedef reseptörü Post-snaptik D2-R'lerini bloke eden ilaçlar antipsikotikler olarak bilinir. Bu ilaçların nörolojik yan etkileri çok sık olduğu için " Nöroleptik İlaçlar " da denir.

İlaca Bağlı Parkinsonizmde Etiyoloji ve Fizyopatoloji

- Dopamin reseptör blokerleri (postsnaptik)

  Klasik nöroleptikler (D2-R blokerleri)

- Presnaptik dopamin depolarını tüketen ilaçlar
  Reserpin, tetrabenazine
- Mitokondriyal solunum zincir bozukluğu yapan ilaçlar kalsiyum kanal blokerleri (cinnerazine, flunarizine, verapamil) valproik asit
- Toksik nedenlere bağlı dopaminerjik yıkıma neden olan ajanlar
  MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin), Rotenon, Paraquad
- Etki mekanizması anlaşılamayanlar
  Lityum, hatalı transmitter, methyldopa

İlk kez 1950'de psikozların sedasyonunda klorpromazin kullanılmıştır.

Başlangıçta antipsikotiklerin ekstrapiramidal yan etkileri psikozun tedavisinin esasını teşkil ettiği düşünülmüş. En düşük dozda en iyi ekstrapiramidal (yan etki çıkaran antipsikotike "Potent nöroleptik " denmiştir. Halbuki yüksek potentli ilaçlarda ekstrapiramidal yan etkiler ve NMS gibi hayati tehlikeye neden olabilecek acil klinik tablolar sıkça bildirilmiştir (Tablo 1).

TABLO 1
Nöroleptik malin sendroma neden olabilen ilaçlar

1. Jenerasyon antipsikotikler	2. Jenerasyon antipsikotikler	3. Antiemetikler
Siklobenzaprin	Aripiprazol	Domperidon
Flufenazin	Klozapin	Droperidol
Haloperidol	Olanzapin	Metoklopramid
Loksapin	Paliperidon	Prometazin
Mesoridazin, loksapin, pimozid, molindone, tiyoridazin	Ketiapin, risperidon, ziprasidon	Proklorperazin
Tiotiksen		
Trifluoperazin		

NÖROLEPTİKLERİN ETKİLERİ

Bu ilaçlar aslında dopamin antagonistidir. Postsnaptik D2-R'lerini bloke ederek; akut veya kronik ekstrapiramidal hiperkinetik (Distoni, Kore, Diskinezi, Tik, Akatizi), hipokinetik rijid parkinsonizm ve de NMS sendroma neden olan yan etkiler görülür.

Uzun süre kullanımlarında bazen de erken dönemde Tardif sendromlara neden olabilirler.

Presnaptik dopamin salınımı otoreseptörlerle kontrol edilir. Aynı zamanda dopamin sentezinde de presnaptik yerleşimli otoreseptörler rol alır. Snaptik aralıkta dopamin artınca otoreseptörler uyarılarak presnaptik salınım üzerine negatif etki yapar ve salınım azalır. D2-R blokajı söz konusu ise; otoreseptör pozitif uyarı yaparak:

Tirozin hidroksilaz (TH) enzimi artar.

↓

Dopamin sentezi artar.

Bu döngü nöroleptik kullanımda otoreseptör hipersensitivitesine neden olur.

Sonuçta antipsikotik etki pozitif semptomlarda dopamin sentez ve salınımının azalması ile sağlanır.

Şizofrenide negatif semptomların da kontrol altına alınması gerekir. 1960'da ilk kez klozapin sentezlenmiştir. Klozapin güçlü bir serotonin antagonistidir. Aynı zamanda D2, D1 ve D4 reseptörlerini de bloke ederek; hem negatif hem de pozitif semptomlara iyi geldiği bilinir.

Klozapin ile başlayan yeni tedavi arayışları ile bilinen "Atipik nöroleptikler"'in sentezi ve tedaviye sunumları gerçekleşmiştir.

Serotonerjik sistem mezensefalik ve prefrontal alanda dopaminerjik sistemi inhibe eder. Atipik nöroleptikler serotonerjik antagonist etkileriyle striatal dopaminerjik salınımı artırır. Bu nedenle daha az ekstrapiramidal yan etki görülür. Aynı zamanda prefrontal korteks inhibisyonu yoluyla negatif semptomlar üzerine olumlu etki yaparlar.

Ayrıca bu ilaçlardan α_1, α_2, H1, M1 reseptörlerine de etkileri değişik derecelerde mevcuttur (En sık kullanılanlar tabloya alınmıştır) (Tablo 2).

Atipik Nöroleptiklerin Özellikleri:

- Klasik nöroleptikler kadar etkili
- D2-R'ye afiniteleri az olduğu için ekstrapiramidal yan etki oluşturmazlar.
- Mezolirbik seçicidirler.
- Prolaktin düzeyini yükseltmezler.

TABLO 2
Nöroleptiklerin reseptör afiniteleri

	D_1	D_2	$5HT_{1a}$	$5HT_{2a}$
Klasik				
Haloperidol	+++	++++	----	+
Klorpromazine	+	++	----	----
Flufenazin	+++	+++	----	----
Atipik				
Klozapin	++	++	+	+++
Ketiapin	+	++	----	+
Olanzapin	+++	+++	----	++++
Risperidon	++	++++	++	+++++

Klasik nöroleptiklerin D2-R'ye afiniteleri yüksektir. %80 üzeri reseptör blokaj yaparak ekstrapiramidal yan etkilere neden olur. Atipik nöroleptikler ancak %60-70 blokaj yapabilirler. Bu düzeyde parkinsonizme neden olmazlar. Ayrıca atipik nöroleptikler reseptöre geçici bağlanarak hızla serbest kalırlar. Bu da dopaminerjik etki için idealdir.

Nöroleptiklerin direkt etkiledikleri striatumdaki D2-R'leridir. İdiyopatik Parkinson hastalığında Substantia Nigra pars kompaktında dopaminerjik hücre kaybı vardır. Bu hücreler striatumda D2-R'leri ile inter aksiyon halindedir. Hastada eğer preklinik PH söz konusu ise; bu hastaların nöroleptiklerle karşılaşması İBPS'ye büyük bir risk teşkil eder. Nöroleptik kesiminden aylar sonra İPH gelişebilir.

Herediler ailevi parkinsonizm kromozomlarda lokal anormallikler, intrasellüler proteolitik veya enerji metabolizmasında defektler sonucu olduğu bilinmektedir.

İlaca bağlı parkinsonizm sendromu olgularında da risk faktörleri aranmış. Erken başlangıçlı PH'de P450 metabolizma bozukluğu bildirildiyse de, başka çalışmalarla teyid edilmemiştir. Mutant CYPZD6 allelin dopamin antagonistleri ile etkilenmesine bağlı parkinsonizm gelişeceği ileri sürülmüştür. İlaca bağlı parkinsonizm sendromunda değişik ajanlarla interaksiyona giren genetik polimorfozun olduğu belirtilmektedir.

Dopamin antagonistlerinin psikozun tedavisi sırasında herhangi bir nedenle aniden stoplanması oldukça ağır seyreden bir klinik tabloya neden olabilir. Fatal sonuçlanabilen bu tabloya NMS denmektedir.

Dopamin agonistleri alan Parkinson hastalarında, ilaçlarına planlı veya plansız ara verilmesi, stoplanması ile benzer klinik tablo gelişebildiği bilinmektedir.

1.1- Nöroleptik Malin Sendrom

İlk kez 1960'da tanımlanmıştır. Akut ve acil bir klinik tablodur. Nöroleptik yan etkisi olarak tarif edilmiştir. Potent nöroleptiklerden haloperidol, fluphenazine depo antipsikotiklerle de NMS bildirilmiştir. Az da olsa lityum ve dopamin agonistlerinin hızlı kesimiyle de NMS bildirilmiştir. Patofizyolojisi tam bilinmemektedir. Santral dopamin aktivitesinin akut azaldığı bilinmektedir. Fakat mekanizması tam açıklanamamaktadır. Striatum ve hipotalamustaki D2-R'leri dopaminerjik disfonksiyondan sorumlu olduğu belirtilmektedir. Parkinson hastalarında da "İlaç tatili" gibi dopaminerjik ilaçların ani kesilmesi sonrası akinetik mutizm ve hipertermi gelişir.

Bu bulgular NMS ile karıştırılabilir. Burada gerek D2-R'lerinin bloke olması gerekse D2-R'ler üzerine dopaminerjik stümilasyonun azalması yani dopaminerjik hipoaktivite klinik tablodan sorumludur.

Nöroleptik dozunun hızla yükseltilmesi ve kullanılan nöroleptiğin potenti önemli bir faktördür. Klinik tablonun ortaya çıkışını kolaylaştıran faktörler vardır. Ortam ısısının yükselmesi, dehidratasyon, hiponatremi, katatoni, aşırı egzersiz risk faktörleri olarak kabul edilir. Genç erkek hastalar, yaşlı ve kadın cinsiyetine göre daha risklidir. Nöroleptik malin sendrom yalnız nöroleptik alan psikiyatrik hastalara özgü bir klinik tablo değildir.

İlaçlara Bağlı NMS/MK (Malin/Letal Katatoni)

- Antipsikotik ilaçlar: Bütün tip ve potensteki tipik ve atipik nöroleptikler.
- Antipsikotik/benzodiazepinlerin ani ve hızlı kesilmesi (withdrawal)
- Antidepressan ve antipsikotik ilaç kombinasyonu
- Disülfiram intoksikasyonu
- Kortikosteroid intoksikasyonu
- Fensiklidin intoksikayonu
- Metoklopramid
- Antikolinerjik ve antihistamin toksisitesi ve hızlı kesilmesi (withdrawal)
- Lityum ve phenelzine kombinasyonu
- Klozapin hızlı kesimi (withdrawal)
- Levodopa, amantadine veya bromocriptine hızlı kesimi (withdrawal)
- Karbamazepine ve valproik asit
- Tetrabenazine ve alpha-methyltyrosine kombinasyonu
- Kokaine intoksikasyonu
- Siklobenzaprin

Nöroleptik Malin Sendromda Klinik

- Hipertermi (40-41°C)
- Rijidite, bradikinezi, siyalore
- Tremor, distoni, ataksi, miyokloni, diskinezi
- Göz hareket bozuklukları, oküler flatter
- Dizartri, siyalore, inkontinans
- Bilinç bozukluğu : Stupor veya koma gibi şiddetli olabilir; ajitasyon, delüzyonlar görülebilir
- Otonomik bozukluk: Vazokonstriksiyon, Terleme (yağlı ter), taşikardi, takipne, idrar ve gaita inkontinansı, labil hipertansiyon, flushing, siyalore, disfaji
- Postür değişikliği, bal mumu esnekliği, katalepsi, mutizm
- DTR azalması, pozitif Babinski belirtisi komplikasyonlar:
- Kardiyorespiratuar arrest, akut böbrek yetmezliği, rabdomiyoliz, pulmoner emboli, aspirasyon pnömonis, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), ekstremite kontraktürleri, iskemik beyin hasarı

Nöroleptik Malin Sendrom Laboratuvar Bulguları

1. Kreatin fosfokinaz (CPK) ↑↑
2. LD ↑
3. Lökositoz (10.000-25.000/mL), trombosit ↑
4. Karaciğer enzimleri ↑, bilirubin ↑
5. Üre ↑, kreatin ↑, potasyum ↑
6. Hipokalsemi, hipomagnezemi
7. Serum demir düzeyi düşük
8. Miyoglobinüri, proteinüri

Şiddetli hipertermi nedenleri içerisinde santral termoregülasyon bozukluğu, sistemik ve toksik etiyoloji ayrımı yapılmalıdır. Rijidite şiddetlidir. "Kurşun boru rijiditesi" diye tanımlanır. Ekstremitelerin pasif hareketlerinde kurşun boru bükülmesi hissi alınır.

Nierenberg NMS Tanı Kriterleri (Tablo 3)

Zorunlu kriterler

1. Son zamanlarda antipsikotik tedavi kullanımı
2. Son zamanlarda diğer dopaminerjik ajan kullanımı
3. Son zamanlarda dopaminerjik bir agonistin kesilmesi

Majör kriterler

1. Hipertermi (vücut ısısı diğer nedenler olmaksızın >38°C)
2. Musküler kurşun boru rijiditesi
3. Serum kreatin fosfokinaz düzeyinde yükselme (normalden 3 kat fazla)
4. Otonomik disregülasyon (iki veya daha fazlası; terleme, taşikardi, yükselmiş veya düşmüş kan basıncı)
5. Bilinç durumunda değişikliği

Minör kriterler

1. Otonomik disfonksiyonun diğer bulguları (inkontinans, aritmi veya henüz majör kriterler altında yer almayan özelliklerden bir tanesi),
2. Solunum sıkıntısı (takipne, dispne, hipoksemi, veya solunum yetmezliği)
3. Lökositoz (Beyaz küre sayısı >12000 mm^3)
4. Ektrapiramidal bulgular (tremor, dişli çark belirtisi, distoni, koreiform hareketler)

TABLO 3 Amerikan Psikiyatri Birliği (DSM-IV) NMS tanı kriterleri	
A kriterleri:	**C kriteri**
1. Kas rijiditesi 2. Yüksek ateş	Bu durum bir başka tıbbi hastalığın varlığıyla daha iyi açıklanabilir.
B kriterleri	**D kriteri**
1. Terleme 2. Disfaji 3. Titreme 4. İnkontinans 5. Bilinç değişikliği 6. Mutizm 7. Taşikardi 8. Yüksek veya değişken kan basıncı 9. Lökositoz 10. Kas hasarını gösteren laboratuvar bulguları (örn. CPK yüksekliği)	Bu durum bir başka mental bozukluk ile daha iyi açıklanamaz
A kriterinin her ikisinin ve B kriterlerinden en az iki maddenin varlığında tanı koyulabilir; CPK: Kreatin fosfokinaz.	

TABLO 4 Nöroleptik malin sendromda ayırıcı tanı	
• Antikolinerjik intoksikasyon • Distonik reaksiyon • Ensefalit (Beyin iltihabı) • Locked in sendromu • Letal katatoni • Eksite deliryum sendromu • Sıcak çarpması • Malin hipertermi • Menenjit • Konvülsif olmayan status epileptikus • Feokromositom • Porfiria • Kuduz	• Serotonin sendromu • Striknin intoksikasyonu • Sempatomimetik intoksikasyonu, • Kokain, methamphetamine • Fensiklidin • Tetanoz • Tiroid fırtınası (Triotoksikoz) • İntratekal baklofen yoksunluğu • Etanol yoksunluğu

Nöroleptik Malin Sendromda Tedavi (Tablo 4):

- Yoğun bakımda devamlı gözlem altına alınmalı
- Sıvı-elektrolit balansı sağlanmalı
- Metabolik bozukluklar ile baş edilmeli
- Ateş düşürülmeli
- Dantrolen veya Bromokriptin tedavisine hemen başlanmalı (Fakat kombine edilmemeli)

Dantrolen 10 mg/kg/gün-günde 2-3 doza bölünerek

Bromokriptin 2.5-5 mg/günde üç kez başlanıp 2.5 mg/gün artırılarak 60 mg/güne çıkılabilir.

- Dirençli olgularda elektro konvulsif terapi (ECT) uygulanması tavsiye edilmiştir.

Tedavi sonucunda CPK 48 saatte, hipertermi 24 saatte, otonomik disfonksiyon 72 saatte düzelmesi gerekir. Rijidite genelde tedaviye dirençlidir. Günde üç kez 100 mg amantadin etkili bulunduğu bildirilmiştir. L-Dopa ve diğer dopamin agonistleri ve bilhassa apomorfin subkütanöz (S.C.) enjeksiyonları ile tedavi girişimleri vardır.

1.2- Nöroleptik Malin - Benzeri Sendrom (NMbS)

Nöroleptik malin sendroma benzer klinik tablo Parkinson hastalarında da görülebilir. Yılda %0.3 prevalans bildirilmiştir. "Akinetik kriz", "Akinetik sendrom", "Parkinsonian hyperpyrexia" olarak adlandırılır. Parkinson hastalarında dopaminerjik ilaçların ani kesilmesi veya hızlı doz azaltılması sonucu gelişir. Enderdir. Fakat fatal sonuçlanabilir. İlaç yoksunluğuna bağlı dopaminerjik hipoaktivite sorumlu tutulur. Nöroleptik malin sendromdaki gibi D2-R'lerin uyarımı aniden azalmış veya kesilmiştir. Bu durum eskiden "Drug Holiday" olarak bilinen tedavinin yeniden düzenlenmesi için dopaminerjik ilaçların kesilmesi sırasında sıkça rastlanmaktaydı. Fatal sonuçlanan olgular nedeniyle bu yöntem tamamen terk edilmiştir. Günümüzde hastaların ilaçlarını bilerek veya bilmeyerek azaltıp kesmelerine bağlı NMbS'ye rastlanmaktadır. Hasta tamamen akinetiktir.

Hiperemi 40°C'ye varır. Disotonomi, disfaji gelişir. Kreatin fosfokinaz ve üre yükselir. Solunum güçlüğü olabilir.

Bir prospektif cohort çalışmasında akut akinezi (NMbS) kritik sendrom sınıfına sokulmuştur. İdiyopatik Parkinson hastalığında devamlı hipokineziden farklı olduğu bildirilmiştir. İdiyopatik Parkinson hastalığında ilaç kesme veya hızlı doz azaltılmasına bağlı komplikasyon olarak bildirilmiştir. Etanol yoksunluğunda da NBbS olguları bildirilmiştir.

Tedavi

Yoğun bakımda gözlem altında tutulmalıdır. Tedavisinin esası eksilen dopaminerjik stimülasyonu yeniden optimal düzeye çıkarmaktır. Bu amaçla amantadin, apomorfin kullanılır. Apomorfin sürekli S.C. yolla verilir (Ortalama apomorfin dozu 50-200 mg/gün). Amantadin Avrupa'da sulfat formunda günde iki kez 500 mg intravenöz (İ.V.) uygulanmış ve etkili bulunmuş. Diğer tedavi tedbirleri NMS'de olduğu gibi yoğun bakım tedbirlerine dayanır. Transdermal rotigotin ile akinetik kriz tedavisi az sayıda olguda yararlı olduğu bildirilmiştir. NMbS'de apomorfin tedavisi altında %15 mortalite bildirilmiştir. Aynı oran NMS'de de söz konusudur.

Akinetik kriz nedeniyle hastalarda inatçı konstipasyon, akut anemi, akciğer enfeksiyonu ve gasrointestinal ülserler prognozu kötü etkileyen faktörlerdir.

Nöroleptik malin sendrom ve NMbS klinik semptom ve bulgularıyla malin hipertermi (MH) ve serotonin ve letal katatoni sendromlarına çok benzer. Aralarında ayırıcı tanı yapmak gerekir.

1.3- Malin Hipertermi (MH)

Malin hipertermi otozomal dominant (OD) ailevi bir hastalıktır. Kas hücrelerinde sarkoplazmik retikulumda kalsiyum metabolizma bozukluğu vardır. Bu hastalarda halotan veya succinylcholin narkozu ağır bir rabdomiyoliz geliştirir. Hastaların %6.5'inde klinik tablo çok ağır olduğu, %70-80'inde mortalite bildirilmiştir. Bu hastaların dantrolen tedavisi ile mortalite oranları %10'un altına inmiştir.

1.4- Serotonin Sendromu (SS)

Serotonin sendromu serotonin reseptörlerinin santral ve periferik düzeyde aşırı uyarımı ile oluşan bir klinik tablodur. Enderdir. Çoğu kez NMS ve MH ile karışabilir. Fatal sonuçlanabilir.

Serotonerjik ilaçların yüksek dozlarda tek başına alınması veya diğer ilaçlarla kombinasyonu sonucu gelişen etkileşme reaksiyonudur. %14-16 oranında selektif serotonin-reuptake inhibitörleri (SSRİ) ile gelişir. Serotonin sendromuna neden olabilen sayısız ilaç mevcuttur. Bunları gruplandıracak olursak:

Serotonerjik İlaç Grupları

- Serotonin prekürsörü ve metabolizma inhibitörleri
  Monoamin oksidaz-B (MAO-B) inhibitörleri gibi
- Serotonin salınımını artıran ajanlar
  Amfetamin, ekstazi, lityum.....
- Serotonin geri alım inhibitörleri
  SSRİ, trisiklik antidepresanlar, anfetamin, meperidin.....
- Serotonin reseptör antagonistleri
  Triptanlar, buspiron, bromokriptin.....
- Dopamin agonistleri
  L-Dopa, amantadin, pramipeksol.....

Serotonin Sendromuna Neden Olan İlaçlar

Serotonin geri alım inhibisyonu

SSRI'lar: Fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, sitalopram, essitalopram

Diğer antidepresanlar: Venlafaksin, klomipramin, imipramin;

Opioid analjezikler: Pethidin, tramadol, fentanil, dekstrometorfan

Kokain

Monoamine oksidaz inhibitörleri

Fenelzin, tranilsipromin, moklobemid

Diğer: Linezolid, metilen mavisi inhibitörleri

Serotonin-salıcı ajanlar

Fenfluramin, amphetaminler

Metilendioksimetamfetamin (MDMA; ecstasy)

TABLO 5
Serotonin toksisitesinin klinik özellikleri

Nöromusküler etkiler	Otonomik etkiler	Mental durum değişiklikleri
Hiperefleksi	Hipertermi: hafif <38.5°C; ciddi ≥38.5°C	Hipomani
Klonus	Taşikardi	Anksiyete
Miyoklonus	Terleme	Konfüzyon
Ürperme-irkilme	Flushing	
Tremor	Midriyazis	
Hipertoni/rijidite		

Serotonin Sendromu Tanı Kriterleri (Sternbach)

1. Son günlerde bilinen bir serotonerjik ajanın alınması veya dozunun artırılması
2. Diğer muhtemel etiyolojik etkenlerin yokluğu
   (enfeksiyon, madde kötüye kullanımı veya yoksunluğu, vs.)
3. Aşağıdaki semptomlardan en az üçünün varlığı:
   Mental durum değişiklikleri (konfüzyon, hipomani)
   Ajitasyon
   Miyoklonus
   Hiperrefleksi
   Ateş ve terleme
   Ürperme (Shivering) tremor
   Diyare inkoordinasyon

Hunter Serotonin Toksisitesi Tanı Kriterleri

1. Spontan klonus
2. İndüklenebilen klonus, ek olarak ajitasyon/diaforez
3. Oküler klonus, ek olarak ajitasyon/diaforez
4. Tremor ve hiperrefleksi
5. Hipertoni
6. Vücut sıcaklığı >38°C, ek olarak oküler/indüklenebilen klonus

SEROTONİN TOKSİSİTESİNE YAKLAŞIM

MALİN (LETAL) KATATONİ (MK)

Hipertermi ve yorgunluk ya da stuporu izleyen motor eksitasyon sıklıkla prodromal dönemde insomnia, anoreksiya, labil duygudurum

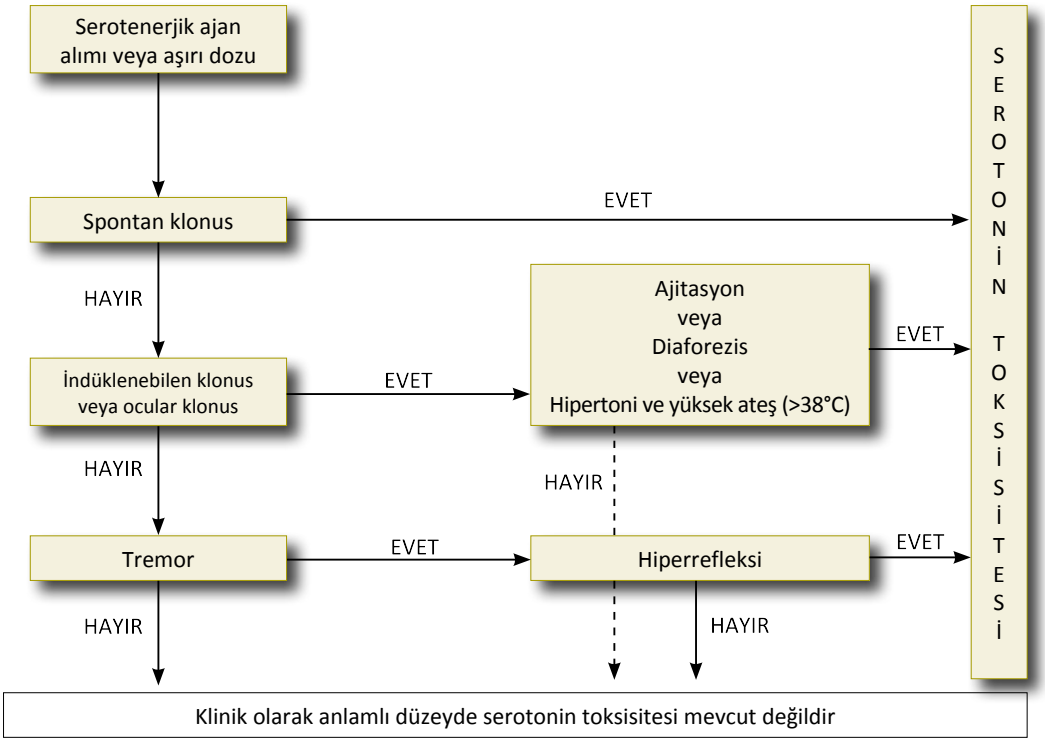
Katatonik belirtiler gözlenebilir ya da deliryum benzeri olabilir (dezorganize düşünme, psikoz, yıkıcı davranışlar)

Terminal dönemlerde rijidite, flaks da olabilir. Bazı kişilerde akrosiyanoz %75-100 fatal seyreder.

Katatonide kurşun boru tarzı rijidite nadirdir

Nöroleptik malin sendromda katatoni belirtilerinden olan stereotipik belirtiler beklenmez.

Malin katatonili hastaların çoğunda öncül davranışsal belirtiler ve ateş prestupor dönemde NMS'de ise stupor döneminde çıkar.



Klinik Tanının Kesinleşmesi

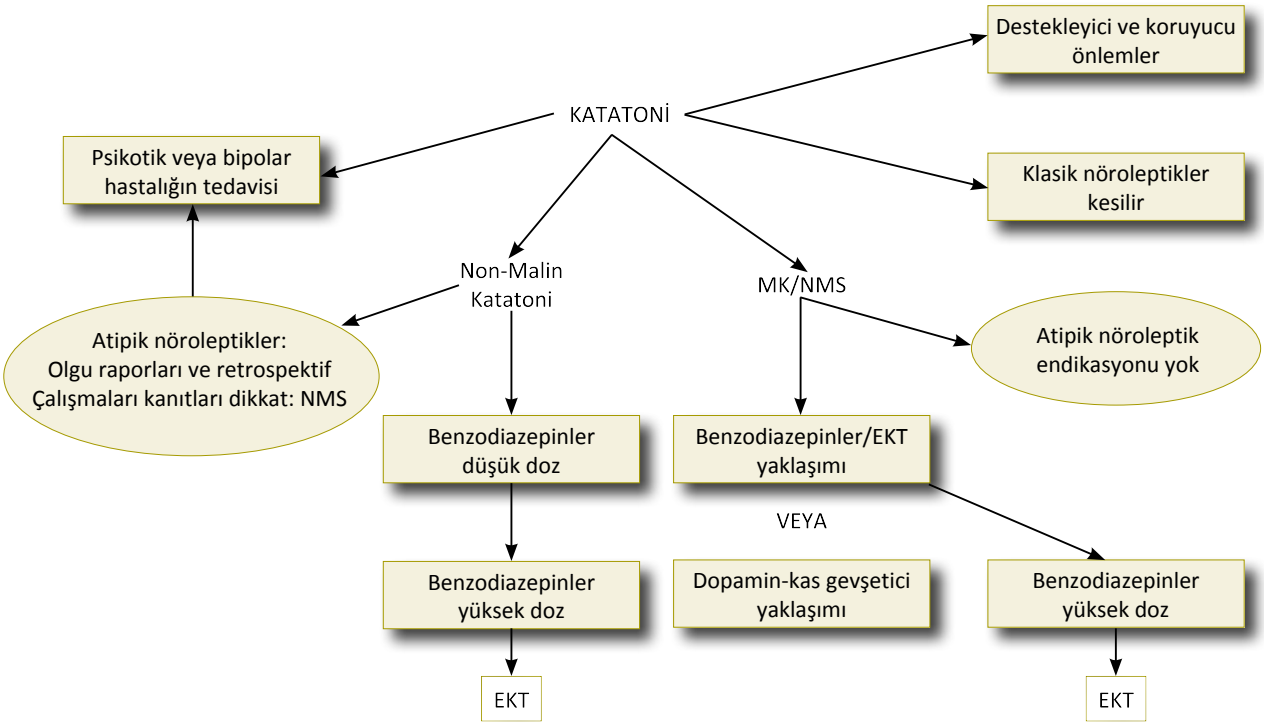
Benzodiazepin katatoni tedavisinde kullanılır. Öyle ise tanı testi olarak da yardımcı olabilir. Lorazepamda tanının kesinleşmesi için iyi bir testtir. 1-2 mg lorazepam İ.V. verildikten 5 dakika sonra semptomlarda azalma (%50'ye yakınsa) "Lorazepam Testi" için pozitif sonuç olarak kabul edilir. Alternatif olarak; "Zolpidem testi" de tavsiye edilir. 10 mg zolpidem per oral (P.O) verilir. Otuz dakika sonra katatoni semptomlarında %50 düzelme testin pozitif olduğuna işaret kabul edilir.

MALİN KATATONİ (MK) TEDAVİSİ

Lorazepam: 1-12 mg/gün üç gün %70 etkili

Dantrolen: 1 mg/kg İV 6 saatte gidecek

Elektro konvulsif terapi (EKT): %85 etkili



MK: Malin katatoni; NMS: Nöroleptik Malin Sendrom; EKT: Elektro konvulsif terapi.

TABLO 6
En çok karışabileceği klinik tablolarla ayırıcı tanısı

Semptom	NMS	MH	SS	MK
Semptom yerleşme hızı	+/ ++/ +++	+++	++	++
Ateş	++	+++	++	++
Rijidite	+++	+++	+	+++
Davranış bozukluğu	++	+	+++	+++
Bilinç bozukluğu	+++	+	+++	+++
Miyokloni	----	----	+++	+
Titreme	----	----	+++	+
Tremor	----	----	+++	+
Hiperrefleksi	----	----	+++	+++
Kreatin kinaz	+++	+++	+	++
Rabdomiyoliz	++	+++	++	+
Miyoglobinüri	++	+++	+	+
Taşikardi	++	+++	+	++
Takipne/hiperkapni	++	+++	+	++
Hemodinamik bozukluk	+	++	+	++

2- DİĞER İLAÇLARA BAĞLI PARKİNSONİZM

2.1- Amfoterisin B

Antimikotik ajandır. Ağır mantar enfeksiyonlarında (menenjit gibi) kullanılır.

Advers etkileri çoktur. Böbrek, karaciğer, kemik iliği üzerine toksiktir. Bazal gangliyonlara kemik iliği transplantasyonlarından sonra anfoterisin B'nin intravenöz veya intraventriküler uygulamalarda olumsuz etkileri görülür. Manyetik rezonanslarda lökoansefalit görünümü ve bazal gangliyonlarda atrofi saptanır. Globus pallidum ve nucleus caudatus'ta gliozis ve vakuolizasyon bildirilmiştir. Bu anatomik patolojiler nedeni ile rijid form parkinsonizm tablosu gelişir. Genelde ilacın dozu azaltılıp kesilirse düzelebilir.

2.2- Cinnarazin -Flunarizin-Verapamil

Bu ilaçlar kalsiyum antagonistidir. Cinnerazin baş dönmesinin semptomatik tedavisinde, Flunarizin migren profilaksisinde, Verapamin kalp hastalıklarında kullanılmaktadır. Bu ilaçlarla ve diğer kalsiyum antagonistleri ile parkinsonizm bildirilmiştir. Kalsiyum antagonistlerinin uzun süre kullanımları ve ileri yaş risk faktörüdür. D2-R'lerini bloke etmek suretiyle parkinsonizme neden olduğu belirtilir.

Kalsiyum antagonistleri düşük dozda kısa süre kullanılmışsa; parkinsonizm semptomları geri dönüşümlüdür. Tamamen düzelebilir. Bu ilaçların ortalama 7 ile 13 yıl süreli kullanımları sonucu gelişen parkinsonizmin prognozu kötüdür.

2.3- Lityum Parkinsonizmi

Lityum 1800'lü yıllardan beri çeşitli amaçlarla kullanılmıştır. Avustralyalı hekim Cade yaptığı deneylerde ajite kobaylarda lityumun hayvanları sakinleştirdiğini gözlemiştir. Daha sonraları Lityum karbonat veya sulfat tuzu bipolar duygu durum bozukluğunun mani döneminin tedavi edici ve de maniden koruma özelliği görülmüştür. Bugün psikiyatride mani ilacı olarak kullanılmaktadır. Etkili plazma düzeyi 0.60-1.20 mEq/lt'dir. Plazma düzeyi 1.50 mEq/lt ve üzerine çıkarsa; tremor, ataksi, dizartri konfüzyon hiperrefleksi gibi nörolojik belirtiler görülür. Bu belirtiler lityumun plazma düzeyinin terapötik düzeyde olduğunun belirtisi kabul edilerek doz ayarlanması yapılır.

Plazma düzeyi 3 mEq/lt üzerine çıkarsa; beyinde geri dönüşümsüz değişiklikler olur. Koma epileptik nöbetler gelişir.

Uzun süreli kullanımı ile bradikinezi, hipomimi, siyalore ve parkinsoniyen yürüme bozukluğu (Parkinsonizm) görülür. Ayrıca akatizi orofasiyal diskineziler tabloya eklenebilir. Lityuma bağlı parkinsonizm %7.7 olarak bildirilmiştir. Lityuma bağlı parkinsonizimde istirahat tremoru belirgindir. Parkinsonizm semptomları geri dönüşümlüdür. Çabuk düzelir. İleri yaş risk faktörüdür. Lityum intoksikasyonunda beyinde strüktürel değişiklik olmaz.

Lityumun nöroleptik veya trisiklik antidepresanlarla birlikte kullanıldığı hastalarda rijidite çok belirgindir. İdiyopatik Parkinson hastalığı kliniği ile karışabilir. Lityumun uzun süre kullanımında tuberoinfundibuler dopaminerjik dopamin düzeyini artırır. Serotonin agonisti etkisi yapar. Adrenerjik reseptörleri etkiler. Bu nedenle kombinasyonlarda dikkatli olunmalıdır.

Teavisinde öncelikle lityum kan düzeyi ayarlanır veya ilaç stoplanır. Kombine edilen ilaçlar gözden geçirilerek idiosenkrazi önlenir. Lityumun SSRİ veya trisikliklerle kombine kullanımlarında NMS bildirilmiştir. İlaç olarak trihexiphenhidyl veya amantadin verilebilir.

2.4- Geçici Parkinsonizm Yapan ilaçlar

Mide-bağırsak ilaçları (metoklopramid ve domperidon perifer ve santral D2R blokeridir. Hipokinezi, rijidite ve istirahat tremoru ve bazen orofasiyal diskineziye neden olabilirler. İlaçlar kesilince parkinsonizm semptomları kısa zamanda düzelir.

- Antidepresanlar (SSRİ ve trisiklik antidepresanlar uzun süreli kullanımlarında belirgin EPS bulguları gözlenir. Ayrıca bu ilaçlar mevcut Parkinson belirtilerini kötüleştirebilir. Parkinsonizm geri dönüşümlüdür. Dopamin metabolizmasını olumsuz etkileme yoluyla parkinsonizme neden olduğu bildirilmiştir.
- Valproatda kronik kullanımında ve doz aşımında tremor ve bradikinezi ve rijiditeye neden olabilir Etki mekanizması bilinmemektedir. Tamamen düzelebilir.

- Sitostatikler (A-cyclophosphamid ve cytosinarabinosid) gibi kanser ilaçları yan etki olarak parkinsonizme neden olsalar da doz azaltılması ile düzelir. İnatçı olgularda L-Dopa ve amantadin yararlı bulunmuştur.

3- TOKSİK PARKİNSONİZM

Toksik Parkinsonizm değişik ilaçlarla veya gerçek toksik ajanlarla veya elementlerle ortaya çıkan sekonder parkinsonizm olgularıdır.

TABLO 7 Toksik parkinsonizm nedenleri
1. Manganez, civa, bakır, kurşun, siyanür 2. Karbonmonoksit 3. Solventler (Trichloroethylen) 4. Etanol 5. Metanol 6. Pestisid (Paraquad, Rotenon)

3.1- Manganez İntoksikasyonu

Manganez (Mn) intoksikasyonu enderdir. Daha çok madencilerde, metal, boya ve cila işiyle uğraşanlarda ve akücülerde görülür. Manganezin çok yavaş olarak vücutta, bilhassa bazal gangliyonlarda birikmesine bağlı rijid parkinsonizm gelişir. Değişik nörolojik ve psikiyatrik bozukluklara neden olur. Distoni, demans, serebellar bozukluklar ve polinöropati yapabilir. Potasyum permanganat ($KMnO_4$), psikostimülan R-Efedron (Rus kokteyli) enjeksiyonları sonrası yüksek doz manganez içermeleri nedeniyle parkinsonizm bildirilmiştir. Psikiyatrik olarak dezoriantasyon bellek kusuru, korku, huzursuzluk, emosyonel labilite, halüsinasyon veya illüzyonlar görülebilir.

Kronik manganez intoksikasyonlarında fronto-parietal korteks, striatum ve serebellar hücre dejenerasyonları bildirilmiştir.

Moleküler bazda manganezin etki mekanizması tam açıklanamamıştır. Efedron (metkatinon) anfetamine benzer şekilde dopamin salınımını artırır. Kaudat çekirdek ve putamende dopamin transporter (DAT) azalmasına neden olur. Dopamin disfonksiyonu Parkinson riskini artırır. Bir hipoteze göre manganez striatumda transferin reseptörüne bağlanarak oksidatif stresi artırır. Sonuçta hücre dejenerasyonuna neden olduğu iddia edilmiştir.

Manganez intoksikasyonunda tanı idrar ve saç tellerinde yüksek konsantrasyonda manganez saptanmasıyla konur (Manganez normal değerleri: Kanda 7.1-10.5 µg/lt; oksipital saçta

0.07-1.00 μg/lt). Görüntülemelerde T1 ağırlıklı MR'de globus pallidumda iki taraflı simetrik hiperintensite görülür. Bu madde birikiminin belirtisidir. 6-Floura-dopa pozitron emisyon tomografisi (PET)'nde posterior putamende presnaptik tutulumun azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca radyolojik olarak karaciğer yetmezliğine bağlı bilhassa premotor korteks ve frontal beyaz cevherde ansefalopatik değişiklikler tarif edilmiştir.

3.2- Karbonmonoksit Parkinsonizmi

Karbonmonoksit (CO) zehirlenmelerinden sonra kısa zamanda veya haftalar içinde parkinsonizm gelişebilir. 242 olguluk bir seride %9.5 (n=23) parkinsonizm belirtisi saptanmıştır. Olgularda parkinsonizm belirtileri çok belirgindir. Maske yüz, küçük adımlarla hipokinetik yürüme, ileri rijidite, retropulsiyon görülür. Primitif refleksler pozitiftir. Kognüsyon bozulmuştur. İnkontinans mevcuttur. Kinetik ve postüral tremor, ayrıca mutizm, epileptik nöbetler ve görme bozuklukları görülebilir. Ağır zehirlenmelerde bazı olgularda prognoz kötüdür. Koma ve vegetatif state tablosu gelişebilir. Ağır rijidite ve spastik kas tonusu saptanır. Diğer bir grup hastada gecikmiş iyileşme görülebilir. Bu hastalar da bradikinetik, rijid ve retropulsif yürürler.

Beyin tomografilerinde beyaz cevherde düşük dansiteli, globus pallidumlarda iki taraflı lezyonlar dikkati çeker. Bu lezyonlar MR T2 serilerinde hiperintens görünümdedir. Sentrum semiovale ve periventriküler lezyonlara bağlı kognütif bozukluklar saptandığı bildirilmiştir.

3.3- Solvent Zehirlenmesi

Solventler endüstride kullanılan toksik organik maddelerdir. Bunlar metanol, toluene, metil-etil keton, karbon disülfit ve n-hexane'dir. Metanol, parkinsonizm ve bazen multisistem atrofi-parkinsoniyan (MSA-P) tipli bulgulara neden olur. Hastalar rijid ve bradikinetiktir. Diğer solventlerle daha ender parkinsonizm bildirilmiştir.

Serebral korteks, bazal gangliyonlar ve serebellum da lezyonlara neden olurlar. Bilhassa sensori-motor korteks lezyonları bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntülemede (MRG) dikkati çeker. Racloprid-PET'te D2-R bağlanmasında azalma saptanmıştır.

3.4- Etanol Yoksunluğu Parkinsonizmi

Alkol bağımlılarında herhangi bir nedenle alınan alkol miktarının azalması veya kesilmesi geçici parkinsonizme neden olduğu rapor edilmiştir. Elli yaş üzeri bağımlılarda bradikinetik-rijid; genç bağımlılarda ise hiperkinetik hareket bozuklukları görülür.

Alkolü bıraktıktan 1-2 hafta sonra parkinsonizm belirtileri gelişir. Fakat günler veya haftalar içinde tedavi yapılmadan düzelebilir.

Etanol striatumda presnaptik dopamin salınımını engeller. Dopaminerjik yetersizliğe ve postsnaptik reseptör hipersensitivitesine neden olur. Alkol bağımlılarında nöroleptik kullanımı idiosenkraziye neden olur. Akur distonik veya tardif hiperkinetik hareket bozuklukları gelişebilir.

3.5- Opoidler

Opoidler, eroin (meperidin) grubu ajanlardır. Yüksek dozlarda koma ve solunum durmasına neden olur. Pallidal ve serebral sınır zonlarında enfaktlar görülebilir. Çoğu kez akinetik-rijid parkinsonizm veya hiperkinezilere, epileptik nöbetlere yol açar.

Meperidin MAO-B enzim inhibitörüdür. Psikiyatrik olarak ajitasyon, delirium, halüsinasyonlara neden olur. SSRİ'lerle birlikte alınırsa akut serotonin sendromuna yol açar.

1983'de San Francisco'da bir ailede meperidin analoğu (sentetik eroin) 5 günlük kullanımından sonra progressif parkinsonizm belirtileri, yutma güçlüğü, ayrıca ailenin bir ferdinde göz hareket bozukluğu saptanmış. Ağır zehirlenme olgularında otopside dopaminerjik nöron kayıpları, gliozis, mikroglia aktivasyonu saptanır.

Sentetik meperidin analoğu ile yaşanan bu olay deneysel Parkinson konusunda ve araştırmalarda büyük bir ilerleme kaydedilmiştir. MPTP (1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) sentetik meperidindir. Spesifik dopaminerjik presnaptik mitokondriyal solunum zincirinde complex-I'i bloke etmek suretiyle parkinsonizme neden olduğu bilinir. MPTP vücuda alındığında veya hayvan deneylerinde çabucak kan-beyin bariyerinden geçerek astrosidlere ulaşır. Burada MAO-B enzimiyle reaksiyona girerek toksik olan MPP+ molekülüne metabolize olur. Bu molekül toksik bir özellik içermektedir ve complex-I enzimine afinitesi yüksektir. Enzime bağlanarak dopaminerjik hücrenin enerji krizine neden olur.

TABLO 8
İlaç ve toksinlere bağlı parkinsonizm özellikleri

Atipik Parkinsonizm	Klinik	MR Bulgusu
İBPS	Parkinsonizm, oro-lingual istem dışı hareketler, streotipi, akatizi, yürüme bozukluğu, distoni. Öyküde D2-R blokeri.	Spesifik bulgu yoktur.
MPTP-Rotenon	İPH'ye benzer. Öyküde toksin vardır.	Spesifik bulgu yoktur.
Manganez (Mn)	Postüral tremor (7-8 Hz), postüral instabilite, cock yürüme, distoni	T_1 serilerinde striatum ve pallidumda simetrik hiperintensite
Karbonmonoksit (CO)	Maske yüz, yavaş yürüme, rijidite, postüral tremor, postüral instabilite, distoni, emosyonel labilite, kognitif bozukluk, mutizm, üriner ve gaita inkontinansı	Bilhassa oksipitallerde yaygın beyaz cevher T_2 hiperintensiteleri
Postanoksik	İskemiden haftalar veya aylar sonra distonili veya distonisiz parkinsonizm	Bazal gangliyonlarda iki taraflı T_1'de hiperintensite
Etanol	Geçici parkinsonizm alkol bağımlısında yoksunluğun 5. gününden itibaren başlar.	Spesifik bulgu yoktur.
Metanol	Metabolik asidoz, koma, rijidite, bradikinezi	Subkortikal beyaz cevher değişiklikleri
Siyanür	Parkinsonizm (distoni ile beraber) göz açma apraksisi	Putamende T_2 serilerinde hiperintensite, sensori-motor kortekte, hemorajik nekroz.

İBPS: İlaca bağlı parkinsonizm sendromu; MPTP: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin; İPH: İdiyopatik Parkinson hastalığı.

Bu özelliği hayvan deneylerinde DAT tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) görüntülemelerinde göstermek mümkündür. Bu görüntü İPH görüntüleriyle aynıdır. Deney hayvanlarında oluşturulan Parkinson modeli L-Dopa tedavisinden yararlanır ve L-Dopa diskinezi geliştirir.

3.6- Pesdisid Parkinsonizmi

Pestisitler tüm dünyada tarım ve botanik zararlılarına karşı yaygın olarak kullanılan organofosfat, organoklorin ve metal bazlı (siyanür, kurşun...) kimyasallardır. Bir çok alt gruba sahiptirler. 1- Fumigant, 2- Fungisid , 3- İnsektisid , 4- Herbisid , 5- Rodentisid değişik alanlarda kullanılan ajanlardır. Herbisidlerden rotenon aynı MPTP complex-I'i inhibe ederek parkinsonizme neden olur. Deneysel hayvan modeli Parkinson çalışmalarında yararlanılır. Kronik ve S.C. kullanımı ile spesifik olarak dopaminerjik toksik etki gösterir. Oksidatif stres artar. Ubiquitin akümüle olur, protosomal inhibasyon gelişir.

Fumigant etilen-bromid türevidir. Oldukça toksiktir. Parkinsonien benzeri nöro-toksik etki gösterir. Fungusidler metal bazlı kimyasallardır. Manganez, çinko, civa içerebilirler. İnsanlar için minimal toksik etkilidirler. Ancak suicid amacı ile alınırlarsa mangan intoksikasyon belirtiler görülebilir. Ubiquitin-protozomal disfonksiyona neden olurlar.

Herbisidlerden paraquat kontakt pestisidtir. İnsan üzerinde nörotoksik etkisi oldukça fazladır. Sıçanlarda yapılan deneylerde kan-beyin bariyerini çok kolay ve hızlı geçtiği görülmüştür. MPP+ gibi complex-I'i inhibe ederek etkiler. %20-30 dopaminerjik hücre kaybına neden olur. Motor aktivite düşer.

Organoklorid pestisidler (DDT, DDE) oksidatif stres, ubiquitin-protosomal disfonksiyon, alfa-sinüklein aggregasyonuna neden olarak dopaminerjik nörotoksik etki gösterirler. GABAA reseptörlerine bağlanarak dopanin salınımına engel olurlar.

BÖLÜM 10

TREMOR İLE GELEN HASTAYA YAKLAŞIM VE TEDAVİ

Prof. Dr. Okan Doğu • Prof. Dr. Serkan Özben

Tremor

Tremor, antagonist kasların eş zamanlı veya ardı sıra kasılmalarına bağlı, vücudun bir bölümünün istemsiz, ritmik ve salınımlı (osilatuar) hareketi olarak tanımlanır. En sık görülen hareket bozukluğudur. Bir hastalığa ait tek bir bulgu olabileceği gibi (örn. esansiyel tremor), bir hastalığın birden çok bulgusundan biri de olabilir (örn. Parkinson hastalığı).

SINIFLANDIRMA

Tremorlar değişken bir şekilde tanımlanmış ve kategorize edilmiştir. Tremorun sınıflandırılması öyküye, tremor özelliklerine, ilişkili nörolojik ve sistemik belirtilere ve bazı durumlarda ek testlere dayanır. Örtüşen özellikler nedeniyle sınıflandırma zorlaşmaktadır.

Tremor, frekansına göre, etiyolojiye göre (hipertroidi, polinöropati vb.), eşlik ettiği hastalığa göre (Parkinson tremoru vb.) veya aktivasyon paternlerine göre (istirahat tremoru, intansiyonel tremor, yazıcı tremoru vb.) olmak üzere çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir.

Tremor, fokal (yalnızca bir vücut bölgesi etkilenir; baş, ses, vb.), segmental (vücudun üst veya alt kısmındaki iki veya daha fazla bitişik vücut parçası etkilendiğinde (örn., baş ve kol veya bibrakiyal veya bikrural olduğunda), hemitremor (vücudun bir tarafı etkilendiğinde) ve jeneralize (titreme üst ve alt gövdeyi etkilediğinde) olarak sınıflandırılabilir.

Tremorun en sık kullanılan sınıflandırması aktivasyon paternlerine göre olanıdır (Tablo 1). Bu sınıflandırmaya göre tremor istirahat ve aksiyon olmak üzere iyiye ayrılır. Aksiyon tremoru da kendi içinde postüral, kinetik ve izometrik olarak ayrılır. Kinetik tremor bazen belli bir harekete özgü (task-spesifik) olabileceği gibi bazen de hareketlerin genelinde de ortaya çıkabilir.

Bir diğer kullanılan sınıflama da fizyolojik, artmış fizyolojik ve patolojik tremor şeklindedir. Fizyolojik tremor, genellikle elektrofizyolojik kayıtlama dışında fark edilemeyen öne doğru uzatılmış el ve parmaklarda görülen, 8-12 Hz'lik, düşük amplitüdlü bir tremordur. Fizyolojik tremor kalp atımı, ekstremitenin mekanik gerilme refleksi, motor nöronların ateşlenmesi ve iğcik geri beslemenin senkronizasyonundan kaynaklanmaktadır. Fizyolojik tremor, egzersiz, stres, yorgunluk, emosyon, hipoglisemi, hipertiroidism, hipotermi, feokromositoma ve bazı ilaçlara bağlı artabilir.

TABLO 1
Aktivasyon paternlerine göre tremor sınıflandırması

Tremor tipi		Tanımlama
İstirahat		Kaslar istemli olarak aktif değilken ve yer çekimi ortadan kaldırılınca ortaya çıkar.
Aksiyon	Postüral	Yer çekimine karşı bir pozisyon sürdürülmesi sırasında ortaya çıkar.
	Kinetik (Basit kinetik, intansiyonel ve task-spesifik)	İstemli hareketler sırasında ortaya çıkar. Herhangi bir hareketle ortaya çıkabileceği gibi bir göreve özgü (task-spesifik) veya hedefe yaklaşma ile ortaya çıkma (intansiyonel) şeklinde olabilir.
	İzometrik	Gözlenir bir hareket olmaksızın güçlü kas kontraksiyonuyla ortaya çıkar.

Yine başka bir sık kullanılan sınıflandırma da tremor frekansına göre olanıdır. Muayene sırasında tespit edilebileceği gibi daha kesin olarak elektrofizyolojik ölçümlerle ayırım yapılabilir. Tremor frekansı, özellikle bazı tremor etiyolojilerinin belirlenmesinde yararlıdır. Tremorlar frekansına göre düşük: <4 Hz, orta 4-8 Hz ila 8-12 Hz ve yüksek >12 Hz olarak tanımlanabilir.

Tremorlar topografi, frekans, aktivasyon paterni ve eşlik eden diğer bulgulara göre bazı tremor sendromları adı altında incelenebilir. 2018 yılında Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozukluğu Derneği tremorları iki eksende sınıflandırmıştır:

Eksen 1- Öykü özellikleri (başlangıç yaşı, aile öyküsü ve zamansal gelişimi), tremor özellikleri (vücut dağılımı, aktivasyon durumu), ilişkili belirtiler (sistemik, nörolojik) ve laboratuvar testleri (elektrofizyoloji, görüntüleme) dahil klinik özellikler (Tablo 2).

Eksen 2 - Etiyoloji (edinilmiş, genetik veya idiyopatik).

TABLO 2
Eksen 1 tremor sendromları

Aksiyon veya istirahat tremoru	Fokal tremorlar	Göreve ve pozisyona özgü tremorlar	Ortostatik tremor	Belirgin ek belirtileri olan tremor	Diğerleri
Esansiyel tremor ve esansiyel tremor plus	Ses, baş, çene, yüz, diğerleri	Yazıcı, sporcu, müzisyen	Primer ortostatik	Distonik tremor Parkinson tremoru İntansiyonel tremor	Fonksiyonel tremor
İzole segmental aksiyon tremoru					
İzole istirahat tremoru	Esansiyel palatal tremor		Psödo-ortostatik	Holmes tremoru Miyoritmi Semptomatik palatal tremor	Belirlenmemiş tremor
Artmış fizyolojik tremor					

Tremor sendromları, baskın olan semptomlara göre listelenmiştir.
"Bhatia KP, ve ark; Tremor Task Force of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. Mov Disord. 2018;33(1):75-87. doi: 10.1002/mds.27121. "' 'dan alıntıdır.

Tremorlu Hastanın Değerlendirilmesi

Muayene görüşme esnasında hatta muayene odasına hastanın girişi sırasında tremorun gözlenmesi ile başlar. Hastanın öyküsü, öz geçmiş ve soy geçmiş bilgileri değerlendirilir. Hastaların çoğu muayenenin ilk başlarında stres nedeniyle daha semptomatiktir, bu nedenle ilk gözlemler önem taşıyabilir. Tremor muayenesinde hasta mutlaka tümüyle desteklenmiş halde otururken, uzanmışken ve yürürken gözlenmeli, tremorun amplitüdü ve hızı da saptanmalıdır. İlk gözlemlerin ardından postüral tremor muayenesi ile başlanabilir. Postüral tremor her iki kol öne doğru uzatılmış halde veya omuzlar abdüksiyonda, dirsekler fleksiyonda ve indeks parmakları yüz hizasında karşı karşıya getirilmiş halde tutulurken muayene edilir. Bu postürler dışında hastanın tremorunu ortaya çıkaran bir postür varsa ayrıca değerlendirilmelidir.

Kinetik tremor muayenesi tremor şiddeti bilgisi dışında tremorun kişinin günlük hayatına etkilerinin anlaşılmasına da olanak sağlar. Sıklıkla kullanılan yöntem yarısına kadar su doldurulmuş bir bardak suyun hastanın diğer elindeki boş bardağa aktarılması ve bu işlemin üst üste tekrarlanması şeklindedir. Dikkat edilmesi gereken suyu aktarma mesafesinin diğer bardaktan 15-20 cm daha yüksekte olması gerekliliğidir. Bu işlemin ardından muayene her iki elle sırayla bardaktan su içme şeklinde sürdürülür. Benzer şekilde kaşıkla bardaktan su içme de eklenebilir. Tremor muayenesinin olmazsa olmazı parmak-burun veya parmak-çene manevrasıdır. Bunun yanında muayene eden kendi parmağını hastanın göz hizasında tutarak parmak-parmak manevrası şeklinde de muayene yapılabilir. Son olarak hastanın el yazısı, 30 cm uzunluğunda düz çizgi ve spiral çizmesi istenir ve çizimler her iki el için ayrı ayrı değerlendirilir. Kollar istirahat halindeyken ve hasta yürürken hastanın gözlenmesi yerinde olacaktır. İstirahat tremorlarının çoğu ekstremite postürünün değişmesi ile ortadan kaybolur ve tekrar ortaya çıkar. "Re-emergent tremor" olarak adlandırılan ve istirahat tremorunun ekstremitenin aldığı yeni bir postürle biraz gecikmeli olarak tekrar belirdiği tremorda ortaya çıkış süresi 5-8 saniye kadardır. Esansiyel tremorda yeni postürde tremorun tekrar ortaya çıkışı arasında bir gecikme söz konusu değildir. Bu özellik bazı hastalarda postüral tremorun ayırıcı tanısında yararlı bir ipucudur. İstirahat tremoru karşı ekstremiteye tekrarlayıcı hareketlerin yapılması, yürüme ve bir mental işlevle (ayları geriye doğru saymak) aktive edilebilir. Baş tremoru için en önemli ayrıntı tremorun yönü olup olmadığının belirlenmesidir. Hasta dik oturur şekilde baş nötral pozisyonda iken dikkatle izlenir. Tremor genellikle onaylama (evet-evet) şeklinde yukarı-aşağı vertikal ya da reddetme (hayır-hayır) şeklinde sola-sağa horizontal salınımlar şeklinde gözlenir. Daha nadiren bu ikisinin karışımı şeklinde olabilir. Hastanın başını yavaşça öne, arkaya, sağa ve sola çevirmesi istenerek tremorun yönü olup olmadığı belirlenebilir. Baş tremoru sıklıkla distonik tremorla karışabileceğinden tremorun yönü ve ritmisitesine özellikle dikkat edilmelidir. Esansiyel baş tremoru intermittan olabilir ancak her zaman ritmiktir ve yönü olmaz yani tremor belli bir baş pozisyonu ile ortaya çıkmaz/şiddetlenmez veya ortadan kaybolmaz. Ayrıca distonik tremorların ritmik özelliği belirgin değildir. Baş tremoru bir postüral tremordur ve intansiyonel bileşeni olabilir. Örneğin başını bardağa yaklaştırırken tremor daha belirgin hale gelebilir. Ses tremoru için hastanın konuşması dikkatle dinlendikten sonra hastadan *"iiiiiii"* şeklinde sürekli ses çıkarması istenerek sesin sürekliliğinde ritmik kesinti olup olmadığı kontrol edilebilir. Bazen ses tremoru izole olarak karşımıza çıkabilir, bu durumda

vokal kordların endoskopik muayenesi olası distoniyi dışlamak için yararlıdır. Esansiyel tremor alt ekstremitelerde nadir görülse de ellerde olduğu gibi hasta uzanır haldeyken bacakların öne uzatılması ile postüral tremor ve diz-topuk testi ile kinetik tremor muayene edilebilir. Ortostatik tremorda hasta ayağa kalkınca tremor ortaya çıkar ve yürürken kaybolur. Ortostatik tremor hızlı bir tremor olduğu için gözle görülmeyebilir, bu durumda ellerin hastanın baldır kasları üzerine konarak palpe edilmesi veya stetetoskop ile baldır kaslarının dinlenmesi tremorun hissedilmesini sağlayacaktır. Ayrıca ortostatik tremor hastalarında hasta ayakta dururken kolların öne uzatılması ile bacaklardaki tremor kollarda yukarı aşağı salınımlara neden olabilir. Gövde tremoru için hasta mutlaka ayakta dururken gözlenmelidir. Esansiyel tremorlu hastalarda dişli çark belirtisi elde edilebilir. Yürüyüş esansiyel tremor hastalarında mutlaka değerlendirilmelidir. Genel olarak normal olması beklenir ancak subklinik ataksi ileri yöntemlerle gösterilebilir. Muayene sırasında hekim tüm bu manevralar esnasında tremorun frekansı ve ritmisitesine dikkat etmelidir. Bu şekilde hızlı tremorlar yavaş tremorlardan kabaca ayırt edilebilir ve fonksiyonel tremorlarda olduğu gibi frekans ve ritimde dalgalanmalar gözlenebilir.

Hareket transdüserleri, tanısal olarak önemli olan titreme özelliklerini ayırt etmek için genellikle yüzey elektromiyografisi ile birlikte kullanılır. Tüm klinik derecelendirme ölçeklerine göre daha üstündür. Tremor frekansının doğru bir şekilde belirlenmesi ve zaman içinde genlik ve frekanstaki değişikliklerin kesin olarak ölçülmesi için hareket transdüserlerine ihtiyaç vardır.

Esansiyel Tremor

Esansiyel tremor en sık görülen hareket bozukluklarından biridir. Prevalansının dünya genelinde %0.32-1.33 olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemizde 40 yaş üstü bireylerde prevalansı %4 olarak belirlenmiştir. Yaşla birlikte görülme sıklığı da artmaktadır. Altmış yaş üstünde sıklık %10'u bulabilir. Klasik olarak ön kol ve ellerde görülür. Ayrıca baş, ses ve nadiren bacakları da tutabilir. Yazı yazma, bardaktan su içme gibi yaygın günlük aktiviteleri etkileyen kol hareketi ve sürekli anti-yerçekimi duruşları ile ortaya çıkar. Yavaş bir progresyonu görülebilir. Baş tremoru (titubasyon) ekstremite tremorundan daha hafiftir, hastalar tarafından çok geç fark edilir ve baskın olarak "hayır-hayır" tipidir ve çoğunlukla kadınlarda görülür. Ses, bacak, çene ve diğer vücut bölgeleri daha az sıklıkta tutulur. Genellikle tremor önce ellerde başlar ve sonra baş bölgesine doğru yayılım gösterir. Alkol alımından sonra belirgin düzelme hastaların %50'sinde görülür ve tanıya yardımcı olabilir. Genellikle kaygı veya diğer adrenerjik uyarılarla şiddetlenir. Esansiyel tremorlu hastaların ayrıntılı çalışmaları frontostriatal kognitif defisitler, tandem yürüyüşte değişiklikler ve hafif de olsa diğer serebellar disfonksiyon belirtileri göstermiştir.

Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozukluğu Derneği (IPMDS) tanı kriterleri aşağıdaki dört özelliği içerir:

- Başka motor anormallikler olmaksızın iki taraflı üst ekstremitelerde izole aksiyon (kinetik ve postüral) tremorunun varlığı.
- En az üç yıllık süre

- Diğer lokasyonlarda (örn. baş, ses veya alt ekstremiteler) tremorun eşlik etsin veya etmesin
- Distoni, ataksi veya parkinsonizm gibi diğer nörolojik belirtilerin olmaması

Hastaların yaklaşık üçte ikisi kadarı aileseldir. Hastaların birinci derece yakınları kontrol bireylerinin birinci derece yakınlarına göre 5-10 kat daha fazla olasılıkla esansiyel tremora sahip olurlar. Bazı ailelerde soyağacı analizi esansiyel tremorun 50 yaşlarında tam bir penetrans gösteren otozomal dominant bir özellikte olduğunu düşündürür. Akran çalışmaları herediter ve çevresel faktörlerin her ikisinin hastalığın ifadesinde önemli olduğunu ileri sürer. Ancak yoğun çalışmalara rağmen hastalıktan sorumlu az sayıda gen tespit edilebilmiştir (FUS, SCN4A, SORT1, NOS3, NOTCH2NLC, HTRA2, TENM4) ve bu genlere de oldukça seyrek rastlanılmaktadır.

Esansiyel Tremor Tedavi

Esansiyel tremorun tedavisi semptomatiktir, henüz hastalığı modifiye edici tedaviler mevcut değildir. Çoğu hasta için tedavinin amacı, titreme şiddetini engelliliği önleyecek kadar azaltmaktır. Hafif esansiyel tremoru olan ve titremeye bağlı engelliliği çok az olan veya hiç olmayan bireyler genellikle tedavi gerektirmez.

En sık kullanılan iki farmakolojik tedavi propranolol başta olmak üzere beta-adrenerjik blokerler ve primidondur. Propranolol ve primidon, tremor amplitüdünü yaklaşık yüzde 50 oranında azaltabilir. Propranolol genellikle ilk tercih edilendir ancak kontrendikasyon durumlarında primidon tercih edilir. Beta-adrenerjik bloker ilaçların sık görülen yan etkileri bradikardi, yorgunluk, bulantı, ishal, döküntü, impotans ve depresyondur. Beta blokerler konjestif kalp yetmezliği, astım, üçüncü derece atriyoventriküler blok ve diyabeti olan hastalarda kullanılmamalıdır. Çalışmalar günde 60-320 mg propranolol kullanımıyla tremor amplitüdünü %40-50 azalttığını göstermiştir. Atenolol ve metoprolol gibi beta-adrenerjik blokerlerin esansiyel tremorda etkin olduğu ancak propronolol kadar etkin olmadıkları gösterilmiştir. Primidon, esansiyel tremoru yaklaşık %50 iyileştirir ve diğer ajanlara kıyasla baş tremoru için daha etkili olduğu ileri sürülmüştür. Primidonun ses tremoru için de etkili olabileceğini düşündüren sonuçlar da vardır. Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) kılavuzları, 750 mg/gün dozuna kadar olan primidonun ekstremitelerdeki esansiyel tremorunun tedavisinde etkili olduğu sonucuna varmıştır. Akut yan etki riski nedeniyle primidon genellikle gece yatarken 25 mg dozunda başlanır ve sonra 50 ile 750 mg gün aralığında etkin dozuna kadar titre edilir. Uzun süreli primidon tedavisi genellikle iyi tolere edilir. Propranolol ve primidon kombinasyon tedavisi iki ilacın tek başına kullanımından daha etkili olabilir. İlaçların faydası, hastalık progresyonu veya ilaçlara tolerans gelişmesi nedeniyle zamanla azalabilir.

Topiramatın randomize, plasebo kontrollü çalışmalarda faydalı olduğu gösterilmiştir. Topiramatın başlangıç dozu günde bir veya iki kez 25 mg'dır, ardından günde 25 ila 50 mg'lık haftalık artışlar ile tolere edilebilirse günde maksimum 400 mg'lık doza çıkılabilir. En yaygın yan etkiler arasında parestezi, iştah azalması, kilo kaybı, uyuklama, konsantrasyon/dikkat güçlüğü ve hafıza güçlüğü yer almıştır. Gabapentinin etkili olduğu sınırlı birkaç çalışmada gösterilmiş ve AAN tarafından muhtemel etkili olarak değerlendirilmiştir. Yine bir antiepileptik olan zonisamidin tremor üzerine etkili olduğunu gösteren sınırlı çalışmalar mevcuttur.

Bezodiazepinlerden alprazolam ve klonazepam yeterli veriler olmamasına rağmen muhtemel etkili kabul edilmektedir. Alprozolam 0.125-3 mg/gün, klonazepam 0.5-6 mg/gün şeklindeki kullanımlarının tremoru azalttığı gösterilmiştir. Ancak bağımlılık ve ilaç kötüye kullanımı ve ilaç kesilmesiyle yoksunluk sendromu gibi riskleri nedeniyle çok tercih edilmemektedir.

Parkinson hastalığında kullanılan bir dopamin agonisti olan pramipeksol özellikle esansiyel tremor ve Parkinson hastalığı birlikte olanlarda tremor tedavisinde etkili bulunmuştur. Tek başına esansiyel tremorlu hastalarda da faydalı olabildiği az sayıdaki çalışmalarda gösterilmiştir.

Mirtazapin, pregabalin, perampanel, metazolamid, asetozolamid, levatiresetam ve nimodipinin tremora faydalı olduğunu gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır ama kanıt düzeyleri yetersizdir ve bazıların da yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlıdır.

Botulinum toksin enjeksiyonlarının tremor için kısmen faydalı olabilmekle birlikte özellikle geçici kas kuvvetsizliği riski nedeniyle kullanımı son derece sınırlıdır. Oral ilaçları tolere edemeyen hastalarda tercih edilebilir. El tremoru belirgin hastalarda bilek fleksörlerine ve baş tremoru olan hastalarda servikal kaslara botulinum toksin enjeksiyonu geçici de olsa tremorun amplitüdünü belirgin olarak azaltabilir. Ses tremorda nefes alma, ses kısıklığı ve yutma güçlüğü riski olmakla birlikte faydalı olabileceği gösterilmiştir.

Cerrahi tedaviler, esansiyel tremorlu hastalarda üst ekstremite tremorunu önemli ölçüde azaltabilmektedir ancak riskleri nedeniyle öncelikle medikal tedaviye yanıtsız veya tolere edemeyen hastalarda uygulanmalıdır. Steryotaksik talamotominin olguların %90 kadarında karşı taraf tremoru %75 kadar baskıladığı bildirilmiştir. Bu işlemin yan etkileri, çoğu geçici de olsa, görece sıktır ve iki taraflı talamotomi konuşma bozukluğuna neden olabilir ve bu nedenle kaçınılmalıdır. Talamik ventral intermediate (VIM) çekirdek derin beyin stimülasyonu (DBS)'nun esansiyel tremorun kontrol altına alınmasında çok iyi etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Talamotomi ve talamik stimülasyon aynı derecede etkilidir ancak talamik stimülasyon daha düşük komplikasyona sahip görünmektedir. Derin beyin stimülasyonu kognitif olarak sağlam, diğer açılardan sağlıklı ilaca-dirençli özürlülük yapan tremor için düşünülmelidir. Baş veya ses tremoru için cerrahi yaklaşımların etkinliğine ilişkin sınırlı ve çelişkili veriler vardır, bu nedenle cerrahi tedaviler önerilmemektedir.

PARKİNSON HASTALIĞI TREMORU

Parkinson hastalarının yaklaşık %70-88'inde tremor mevcuttur. Diğer parkinsonizm formlarında (progresif supranükleer felç, diffüz Lewy cisimciği hastalığı, ilaca bağlı parkinsonizm) küçük oranda yine görülebilir. Klasik olarak etkilenmiş vücut bölümünde istirahat halindeyken ortaya çıkan bir tremor olarak tanımlanır. İstirahat tremoru Parkinson hastalığının karakteristik olmakla birlikte esansiyel tremorun ve hatta distonik tremorun bir parçası olabilir.

İstirahat tremorunun anlamı ilgili vücut bölümünün iskelet kası aktivasyonunun gereksiz kılacak şekilde desteklenmesidir. Muayene ederken ekstremitenin gerçekten istirahat halinde

olduğunda emin olunmalıdır. Genellikle hastanın elleri dizleri üzerindeyken tam olarak istirahat halinde olmaz. İstirahat tremorunu ortaya çıkarmak için çeşitli manevralar kullanmak gerekebilir. Bunlardan biri hastayı kollar serbest halde ayakta tutmak, yürütmek veya muayene masasına uzandırmak olabilir.

Parkinson hastalığı istirahat tremoru tipik olarak kollarda, bacaklarda veya çenede gözlenir. Tremor genellikle oldukça asimetriktir ve bu özellikle hastalık süresi kısa olan ve tremor ile başlayan olgularda daha belirgindir. Parkinson hastalığı istirahat tremoru frekansı karakteristik olarak 4-7 Hz'dir ancak daha yüksek frekanslar da tanımlanmıştır. Fenomenolojik olarak bileğin internal rotasyonu ile birlikte "hap yuvarlama" şeklindedir. İstirahat tremoru idiyopatik PH olgularının %75-100'ünde görülür, bunun yanında diğer parkinsonizm formlarında (progresif supranükleer felç, diffüz Lewy cisimciği hastalığı) küçük oranda yine görülebilir.

Klasik olarak Parkinson hastalığının istirahat tremoru ile karakterize bir hastalık olarak görülmesine rağmen aksiyon tremoru da oldukça sık görülmektedir. Aksiyon tremorunun Parkinson hastalarının %90'ında olduğuna dikkat çeken araştırmalar vardır. Parkinson hastalığında görülen aksiyon tremoru genellikle esansiyel tremora göre daha az ritmik ve sinüzoidal özelliktedir.

Parkinson hastalarında görülen bir diğer tremor formu "re-emergent" tremordur. Bu tremorun özelliği belli bir latanstan sonra tekrar ortaya çıkmasıdır. Klinikte kolları istirahat halinde titreyen hastada kolları öne uzatmak ya da istemli hareket yaparken tremorun tekrar ortaya çıkması şeklinde görülür. Hasta kolunu uzattığında ilk anda tremor gözlenmez ancak 1-2 saniye sonra postür devam ederken tremor tekrar ortaya çıkar. Bu tremorun istirahat tremorunun bir yansıması olduğu düşünülmektedir.

Parkinson Hastalığı Tremorunda tedavi

Parkinson hastalığı tremorunun tedavisi, Parkinson hastalığı tedavisinden farklı düşünülmez. Parkinson hastalığında istirahat tremorunu tedavi etmek için kullanılan ilaçlar arasında antikolinerjikler, dopaminerjik ilaçlar, amantadin bulunur. Parkinson hastalığında istirahat tremoru, diğer motor semptomlarına kıyasla dopaminerjik tedaviye değişken şekilde yanıt verir.

Tüm dopaminerjik ilaçlar tremor tedavisinde etkilidir. Pramipeksol, piribedil, ropinirol, pergolid, apomorfin ve levodopanın plaseboya kıyasla tremoru önemli ölçüde azalttığı bulunmuştur. Hangisinin en etkili olduğu ile ilgili tartışmalı çalışma sonuçları bulunmakla birlikte tremoru ön planda olan ve temel özürlülük kaynağı tremor olan hastalarda dopamin agonistleri daha ön planda düşünülebilir. Elbette olası yan etkiler göz önünde bulundurulmalıdır. Dopamin agonistleri kullanımında, levodopaya kıyasla daha sık somnolans, periferik ödem, bulantı, baş dönmesi, dürtü kontrol bozuklukları, halüsinasyonlar ve konfüzyon gibi non-motor yan etkiler görülmektedir.

Antikolinerjikler, tremor üzerine etkili olmakla birlikte kognitif bozukluk, konfüzyon, halüsinasyon, kabızlık ve idrar retansiyonu gibi yan etkileri nedeniyle kullanımları kısıtlıdır

ve özellikle kognitif bozukluğu olan yaşlı hastalarda artan yan etki riski nedeniyle tercih edilmemektedir. Tedavi alan hastalar yan etkiler açısından yakından izlenmelidir. Biperidin, triheksifenidil, benztropin, bornaprin Parkinson hastalığında kullanılan antikolinerjiklerdir. Hangisinin daha üstün olduğunu gösteren çalışmalar yetersizdir.

Amantadin tremor tedavisinde değişen oranlarda faydalıdır. Ancak dopaminerjik ve antikolinerjik ilaçlara göre etkisi daha azdır. Bir MAO-B inhibitörü olan rasajilin, plaseboya kıyasla erken Parkinson hastalığında ve ek tedavi olarak tremoru iyileştirdiği gösterilmiştir.

Mirtazapin, klozapin, propranolol, zonisamidin bazı kısıtlı çalışmalarda Parkinson tremorunda etkili olabildiği gösterilmiştir.

Lezyon cerrahileri (talamotomi, pallidotomi) ve DBS, idiyopatik Parkinson hastalığına bağlı refrakter tremoru olan bazı hastalar için bir seçenektir, ancak diğer parkinsonizm sendromları için uygun değildir. VIM, subtalamik çekirdek (STN) ve globus pallidus internus (GPi) DBS'lerinin tümü tremor için etkilidir. Globus pallidus internus ve STN DBS, Parkinson hastalığının motor semptomları ve komplikasyonları için eşit derecede etkili görünse de STN DBS'nin tremor için GPi DBS'den daha etkili olduğu düşünülmektedir. Lezyon oluşturma işlemleri arasında elektrotla yapılan geleneksel tek taraflı talamotomi ve fokuslanmış ultrason (FUS) talamotomi, motor komplikasyonlar veya bradikinezi için etkili olmamaktadır ancak tremor için etkilidir.

İZOLE MONOSEMPTOMATİK İSTİRAHAT TREMORU

Çok sık görülmese de bazen hastalar monosemptomatik istirahat tremoru ile karşımıza çıkabilir. Monosemptomatik ile anlatılmak istenen parkinsonizmin diğer bileşenleri olan bradikinezi ve rijidite olmaksızın istirahat tremoru varlığıdır. Bu tablo tanısal olarak zaman zaman güçlükler doğurabilir. Görüntüleme çalışmaları bazal gangliyon tutulumu gösterilmesi Parkinson hastalığının bir formu olabileceğini düşündürür.

PRİMER YAZICI TREMORU

Primer yazıcı tremoru bir yazı yazma postürünü taklit ederken veya yazma işi esnasında, elde 4-7 Hz tremorla karakterize bir durumdur. Hastaların çoğu erkektir. Hastaların yaklaşık üçte biri yazıcı tremoru için pozitif aile öyküsüne sahiptir ve benzer sayıda hasta etanol alımından sonra iyileşme öyküsü verir. Yazıcı tremorunu klinik olarak esansiyel tremordan ve işe-özgü veya yazıcı distonisinden ayırt etmek zor olabilir. Tremor beta-adrenerjik blokerlere veya primidona veya antikolinerjiklere yanıt verebilir ancak en büyük yararı botulinum toksin enjeksiyonları sağlar. Talamik DBS'nin de bazı olgularda etkili olduğu bildirilmiştir.

DİSTONİK TREMOR

Tremorun klinik özellikleri: Birçok distoni tipinde distonik hareketler ve postürlere ek olarak aksiyon tremoru da vardır. Bazen tremor distoniden daha belirgin ve özürlülük yaratıcı

olabilir. Distoniye eşlik eden aksiyon tremoru ne ritmik ne de osilatuardır. Tremorun belli bir yönü olabilir yani tremor belli bir hareket planında daha hızlı ve güçlü olarak ortaya çıkabilir. Aynı zamanda da tremorun ortadan kalktığı bir nokta olabilir. Bu durumda dikkatli olunmalıdır çünkü özellikle esansiyel tremorun aksiyon tremoru ve Parkinson hastalığının istirahat tremoru ekstremite pozisyonuna oldukça bağlıdır ve hastalar hafif postür değişikliği ya da ekstremite pozisyonu ile tremoru bastırabilir ya da ortaya çıkarabilirler. Distonik hastalar duysal hile (sensory trick) olarak bilinen bir manevra ile tremor şiddetini azaltabilirler. Distoninin diğer klinik özellikleri doğru tanıya ulaşmada oldukça yararlıdır. Titreyen vücut bölümündeki (ekstremite, boyun ya da vokal kord) distonik postür, gözlenen aksiyon tremorunun distoninin bir görünümü olduğunu anlatır. Ekstremitede elin falangeal eklemlerin hiperekstansiyonu ve bileğin hafif fleksiyonu ile kaşık şekli alması ya da başparmakta hafif distonik fleksiyon görülebilir. Boyunda hipertrofik kaslar, başta tilt ya da rotasyon gözlenebilir. Aksiyon tremorunun distonik vücut bölümü dışında başka bir yerde görüldüğü durumlarda tanı zorlukları yaşanabilir. Örneğin tortikollisli bir hastada kollarda gözlenen aksiyon tremoru durumunda bunun tek bir hastalığı mı yoksa iki farklı hastalığı mı temsil ettiği belirsizdir.

ORTOSTATİK TREMOR

Bazı kaynaklarda esansiyel tremorun bir formu olarak da ele alınmasına rağmen bu sunumda ortostatik tremor ayrı bir antite olarak sunulacaktır. Klinik özellikleri: ortostatik tremor görülebilir, bazen sadece palpe edilebilir düşük amplitüdlü bacak kasları ve gövdenin ayakta duruş ile ortaya çıkan tremorudur. Hasta yürümeye başlayınca tremor ortadan kalkar. Oturmak ve uzanmakla tremor yine ortadan kalkar. Ayakta duruş esnasında hastalar tremor ile birlikte bir subjektif emniyetsizlik hissedebilirler. Düşme nadirdir. Tremor 14-18 Hz hızlı bir tremordur. Son yıllarda eşlik eden başka hareket hastalığı olmayan tablolar primer ortostatik tremor, diğer yandan parkinsonizm, huzursuz bacak sendromu gibi kliniklerle birlikte seyreden tablolar ise ortostatik tremor-plus olarak adlandırılmaya başlanmıştır. Klinik tanıda tremor gözlenemeyen olgularda tremor kaydı ile "hızlı" tremor belirlenmesi tanıda oldukça yardımcıdır. Yakın tarihli bir çalışma bacaklardaki koherent yüksek frekans tremorun hareketsiz bir şekilde ayakta dururken algılanan dengesizlik hissine anormal bir yanıt olabileceğini ve ortostatik tremorun bu yanıtın bir aşırılaşması olabileceğini ileri sürmüştür. Klonazepam en etkili farmakolojik tedavidir. Gabapentin ve kısa süreli olarak levodopanın yararlı olduğu bildirilmiştir. Primidon ve pramipeksolün de yararlı olduğuna dair anekdotal veriler mevcuttur. Özellikle iki taraflı VIM-DBS uygulanmış ve değişen oranlarda fayda görülmüş çok sayıda olgu bildirilmiştir.

PERİFERİK NÖROPATİ VE TREMOR (NÖROPATİK TREMOR)

Tremorun özellikleri: Bu tremor tipik olarak aksiyon tremorudur ve esansiyel tremoru aksiyon tremorundan ayırt etmek güç olabilir. Frekansı sıklıkla 3-10 Hz aralığındadır ve esansiyel tremordan daha az ritmiktir. Tremor yanında özellikle demyelinizan nöropati varlığı ve

elektrofizyolojik bulguları tanıda yardımcıdır. Farmaklolojik tedavi genellikle başarısızdır ancak bazı hastalar beta blokerlere veya klonazepama yanıt verirler.

PALATAL TREMOR

Semptomatik ve esansiyel olmak üzere iki tip palatal tremor vardır. Semptomatik palatal tremor yumuşak damağın (levator veli palatini) ve beyin sapından innerve diğer bazı kasların (dil, ağız tabanı, larenks, yüz, diyafram..) ritmik, yavaş (1-3 Hz) hareketleridir. Bu hastalarda diğer beyin sapı ve serebellar bulgular eşlik edebilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de oliver hipertrofi görülebilir. Esansiyel palatal tremorda ise tensor veli palatini kasının ritmik hareketleri söz konusudur ve bu nedenle hasta kulağında bir klik sesi duyar. Manyetik rezonans görüntülemede normal bulgular izlenir.

HOLMES TREMORU (ORTABEYİN TREMORU, RUBRAL TREMOR)

Bu tip tremor bir konsensus gereği artık Holmes tremor olarak adlandırılmaktadır. Tremorun özellikleri: Tek taraflı, istirahat, postüral ve kinetik bileşenli yavaş ve kompleks bir tremordur. Frekansı 1-3 Hz, yönü ve etkilediği kas grupları değişkenlik gösterebilir. İstirahat halinden bir postüre pozisyon değiştirirken ve amaca yönelik hareketle çok şiddetlenir. Patoloji genellikle orta beyindedir ama nucleus ruber de olması şart değildir. Talamus tutulumuna bağlı Holmes tremoru görülebilmektedir. Etiyoloji genellikle inme, demiyelinizan hastalık ve tümörlerdir. Bazı hastalar levodopaya yanıt verse de Holmes tremorunun farmakolojik tedavisi zordur. Dopamin agonistleri, karbamazepin, levatiresetam, antikolinerjiklerden fayda gören nadir olgular bildirilmiştir. Talamotomi veya VIM-DBS diğer tremorlar kadar olmamakla birlikte faydalı olabilir.

İLACA BAĞLI TREMOR

Tremora neden olan ya da tremorojenik ilaçların listesi oldukça uzundur. Nöroloji pratiğinde sıklıkla lityum, valproat, ventolin, levotiroksin, prednizon, nöroleptiklere bağlı tremorlar gözlenir. Klinik olarak bu tremorlar artmış fizyolojik tremordur ve esansiyel tremordan ayırt etmek güç olabilir. Dopamin depletörleri ve antagonistlerinin istirahat tremoruna neden olabileceği unutulmamalıdır. İlaç kullanımı öyküsü ile tremorun başlaması arasındaki zamansal ilişki, ilaç kesimi ile ortadan kalkması ayırıcı tanıda yardımcı olabilecek özelliklerdir.

FONKSİYONEL TREMOR

Fenomenolojik olarak karmaşık doğada, istirahat, postüral ve aksiyon tremoru şeklinde ortaya çıkabilir. Frekansı, yönü ve/veya şiddeti oldukça değişkenlik gösterir. Ani başlaması, spontan düzelebilmesi, plasebo ile düzelebilmesi, distraksiyonla kaybolması tipik özelliklerindendir. Akselerometrik olarak farklı ekstremitelerde aynı frekansta ve ağırlık eklenince amlitüd artışı gösteren tremor görülür.

MİYORİTMİ

Miyoritmi istirahat veya aksiyon sırasında kraniyal veya ekstremite kaslarının yavaş (1-4 Hz), ritmik hareket bozukluğudur. Çok nadir görülür ve genellikle beyin sapı, diensefalon veya serebellumdaki patolojiden kaynaklanır ve diğer nörolojik bulgular eşlik eder. Okülomastikatör miyoritmi, yavaş, tekrarlayan, genellikle asimetrik, yüz ve oküler hareketleridir ve tipik olarak Whipple hastalığı ile ilişkilidir. Palatal tremor, ritmik miyoklonustan ayrı bir tablodur. Miyoritminin semptomatik tedavisi genellikle etkisizdir, altta yatan hastalığın tedavisiyle gerileyebilir.

HEREDİTER GENİOSPAZM (ÇENE TREMORU)

Herediter geniospazm titreme ve ağız hareketleri ile çene ucunun istem dışı vertikal hareketi ile karakterizedir. Geniospazm spontan veya stresin indüklemesiyle olabilir. Titreme bebeklikte veya yaşamın erken döneminde belirgin hale gelir. Ataklar yaşla birlikte daha az olmaya başlar. Hastalık genetik olarak heterojendir, tümünde olmasa da bazı ailelerde kromozom 9q13-21'ye bağıntılıdır. Geniospazmın herediter esansiyel miyoklonusun bir formu olabileceği ileri sürülmüştür.

FRAJİL X TREMOR ATAKSİ SENDROMU

Frajil X premutasyonu erkek taşıyıcılarının 50 yaşından sonra başlayan intansiyon tremoru, yürüme ataksisi, yönetici kognitif bozukluk, parkinsonizm, disotonomi, erektil disfonksiyon ve periferik nöropati ile karakterize bir nörodejeneratif sendroma sahip oldukları belirlenmiştir. T2-ağırlıklı MRG çalışmalarında bazı olgularda iki taraflı serebellar hiperintensiteler bildirilmiştir. Frajil X mental retardasyon 1 (FMR1) geni mRNA'sının aşırı ifadesi ve merkezi sinir sistemi toksisitesinin frajil X-ilişkili tremor/ataksi sendromuna neden olduğu düşünülmüştür.

BÖLÜM 11

DİSTONİ İLE GELEN HASTADA YAKLAŞIM VE TEDAVİ ALGORİTMASI

Prof. Dr. Gülay Kenangil • Prof. Dr. Yaşar Kütükçü

Distoni istemsiz ve kronik süreğen kas kontraksiyonları ile karakterize, yineleyen istem dışı hareketlere ya da anormal postürlere yol açan bir hareket bozukluğudur ve genellikle agonist ve antagonist kasların kasılmasıyla ortaya çıkmaktadır. Distonik kasılmalar sıklıkla kuvvetlidirler, anormal postüre neden olurlar ve diğer hareket bozukluklardan farklı olarak uzun süreli kasılmalar şeklindedirler. Distonik postürler başlangıçta aralıklı olarak özellikle aksiyonla daha belirgin olarak kasın kasılma durum ve şiddetine göre ortaya çıksa da bir süre sonra kalıcı duruma gelebilirler.

Fokal distoniler daha fazla görülmektedir bunların içinde ise görülme sıklıklarına göre servikal distoni veya spasmodik tortikollis, blefarospazm, ekstremite distonileri, oromandibüler veya lingual distoni larengeal distoni veya spazmodik disfoni olarak sıralayabiliriz.

Distoni dinamik bir bozukluktur. Distoniler yerleşim yeri ve şiddetine göre hastanın oturma, kalkma, yatma, yürüme veya konuşma gibi günlük aktivitelerini etkileyebilirken bazı distoniler sadece spesifik hareketler sırasında (yazı yazma, müzik aleti kullanma vs. gibi) ortaya çıkmaktadırlar ve bunlar özel distoni veya "task spesifik distoni" olarak adlandırılmaktadır.

Distonik kasılmalar genellikle aynı paternde ve tekrarlayıcı nitelikte olabilir, tekrarlayıcı patern hızlı ve ritmik olduğunda distonik tremor olarak adlandırılmaktadır. Tremor ekstremitelerde, başta, seste olabilir. Esansiyel tremor (ET)'dan ayırt etmek önemlidir. Distonik tremor ET'den daha az ritmiktir ve genellikle task-spesifiktir yani yapılan işe özeldir. Özellikle servikal distonilerde distonik tremor diğerlerinden daha fazla oranda ortaya çıkmaktadır.

Taşma fenomeni (overflow); primer distoni bölgesinden farklı bir anatomik bölgede distoniye eşlik eden amaçsız bir distonik hareketin oluşması olarak tanımlanır.

Ayna distonisi ise; karşı tarafta bir istemli hareket yaptırıldığında genellikle distoninin daha ağır olduğu tarafta ortaya çıkabilen postür ya da distonik özelliktir. Örneğin sağ eli ile yazı yazarken, karşı taraf elde distonik hareketin oluşması bu duruma örnek olabilir.

Sensory trick= Geste antagoniste hastaların %60'ında bulunur, hasta etkilenmiş vücut bölümüne dokununca semptomlar azalır hatta kaybolabilir. Bazı hastalar sadece bu manevraları düşünerek hareketi yapmadan dahi distoniyi etkileyebilirler.

Distoni kalıtımsal, kazanılmış ya da idiyopatik olabilir. Ailesel distoni sendromlarında giderek artan sayıda genetik varyantlar tanımlanmaktadır.

Primer distoni prevalansı 16.4/100000'dir. Fokal distoni generalize distoniden daha fazla görülür. Servikal distoni en sık görülen fokal distonidir.

Primer distonilerde etiyoloji tam olarak bulunamaz ve tanı hastanın öyküsü, muayenesi ve bazen de diğer tetkiklerde belirgin bir patoloji saptanmaması ile konulmaktadır.

Sekonder distonilerde ise; öyküde olası bir etiyolojik faktöre ilişkin öykü (kafa travması, periferik sinir travması, ansefalit, toksik nedenler, perinatal anoksi) varlığı, distoni dışında nörolojik anormalliğin varlığı (epileptik nöbetler, demans, oküler anormallikler, ataksi, parezi, spastisite vb.), distoninin belirli bir paterne uymaması, eşlik eden anormal duyusal ve motor bulgular (psikojenik-fonksiyonel distoni?) özellikle antipsikotik ilaç kullanım öyküsü (tardif distoni?) ya da hemidistoni şeklinde ortaya çıkması çok önemlidir ve mutlaka ayrıcı tanıda incelenmelidir.

Erken başlangıçlı distonilerde ve erişkinlikte başlayan ama akrabalarında erken yaşta başlamış distonisi olanlara genetik test önerilir.

Distoni sınıflandırılması 2013 yılında yeniden düzenlenmiştir. Yeni sınıflama klinik özellikler ve etiyolojiye göre yapılmıştır.

Klinik özellikler:	Başlangıç yaşı
(Eksen 1)	Vücutta dağılımı
	Temporal patern
	Diğer hareket bozuklukları ile birliktelik
Etiyolojik özellikler:	Sinir sistemi patolojisi var
(Eksen 2)	Sinir sistemi patolojisi yok
	Kalıtım paterni

Erken başlangıçlı distoni (<21 yaş): Ekstremitelerden özellikle bacaklardan başlar, %50 hastada diğer vücut bölgelerine yayılıp generalize olur.

Geç başlangıçlı distoni (>21 yaş): Sıklıkla boyunda, üst ekstremite ya da yüzde olur, fokal veya segmental kalma eğilimindedir.

İzole torsiyon distonisi, primer distoni, primer torsiyon distonisi, distoni muskulorum deformans ve Oppenheim distoni eş anlamlı kullanılmaktadır.

- Sadece tremor eşlik edebilir.
- Ek nörolojik muayene bulguları, laboratuvar ya da görüntüleme patolojisi yoktur.
- Semptomların başlangıcı ve progresyonu basamaklıdır
- Genellikle fikse postürler eşlik etmez
- Kronik etkilenmiş distoni bölgelerinde eğer distoni hem istirahatte mevcut hem de hareketle ortaya çıkıyorsa bazen kontraktürler gelişebilir

- Sporadik/kalıtımsal olabilir
- Erken başlangıçlı izole torsiyon distonisi sıklıkla otozomal dominant (OD) geçer, %30 gibi düşük penetrans vardır.

Sekonder distoni: Daha önce kazanılmış bilinen bir nedeni olan distoni ya da ek nörolojik bulguları (örn: güçsüzlük, spastisite, ataksi, oküler hareket bozukluğu, retinal bozukluk, kognitif bozukluk ya da nöbet) olan distoniler (yeni sınıflandırmada kombine distoni olarak adlandırılmıştır).

Kazanılmış distonide genellikle altta spesifik bir neden yatar. Diğer nörolojik muayene bulgularının olması distoninin nedeni hakkında bilgi verebilir.

Tablo 1
Klinik ve etiyolojik özelliklerine göre distoni sınıflandırılması

Klinik özellikler		
Başlangıç yaşı	**İnfant:** **Çocukluk:** **Ergen:** **Erken erişkinlik:** **Geç erişkinlik:**	Doğum-2 yaş 3-12 yaş 13-20 yaş 21-40 yaş >40 yaş
Vücut dağılımı	**Fokal:** **Segmental:** **Multifokal:** **Generalize:** **Hemidistoni:**	Tek vücut bölgesinde Komşu 2-3 vücut bölgesinde Komşu olmayan iki veya daha fazla bölgede Gövdede ve en azından iki bölgede Vücut tek tarafında birden fazla bölgede
Temporal patern	**Hastalığın gidişatı:** **Değişkenlik:** **Persistan:** **Aksiyon-spesifik:** **Diürnal:** **Paroksismal:**	Statik Progresif Gün boyunca aynı şiddette devam eden distoni Sadece özel bazı hareket ya da aktivitelerde ortaya çıkan distoni Gün içinde dalgalanma gösteren distoni (Oluşumu ağırlığı ve fenomolojisi sirkadyen değişiklikler gösterir) Genellikle bir tetikleyici ile tetiklenen ve sonrasında normale dönen ani distoni atakları
İlişkili özellikler	**Diğer bir hareket bozukluğu ile birlikte ya da izole:** **İzole:** **Kombine:** **Diğer nörolojik ve sistemik bulguların gelişimi**	 Distoni tek motor özellik, sadece tremor eşlik edebilir Diğer bir hareket bozukluğu ile birliktedir (miyoklonus, parkinsonizm,..)
Etiyolojik özellikler		
Sinir sistemi patolojisi Kalıtımsal/edinsel	Dejenerasyon delili (progresif yapısal bozukluk, örneğin nöron kaybı) var Yapısal lezyon (statik) lezyon Dejenerasyon ya da yapısal lezyon delili yok • Kalıtımsal (kanıtlanmış genetik orijinli distoniler) OD, OR, X-e bağlı resesif, mitokondriyal • Kazanılmış (bilinen spesifik bir nedene bağlı distoni) SVH, Perinatal beyin hasarı, travmatik beyin hasarı, enfeksiyonlar, ilaçlar, toksik, neoplastik, psikojenik	
İdiyopatik	Sporodik, Ailesel	

OD: Otozomal dominant; OR: Otozomal resesif; SVH: Serebrovasküler hastalık.

Tablo 2
Kalıtımsal distonilerin sınıflandırılması

	Başlangıç yaşı	Lokus sembolü	Gen lokusu	Gen sembolü
OTOZOMAL DOMİNANT				
Distoni başlangıç semptomu ya da dominant bulgu				
Erken başlangıçlı generalize distoni (DYT-TOR1A)	Çocukluk-ergen	DYT 1		
	Çocukluk		9q34	TOR1A
Dopa-yanıtlı distoni=Segawa sendromu (DYT-GCH1)	Ergen	DYT5a	14q22	GCH1
Ergen başlangıçlı mix distoni (DYT-THAP1)	Erişkin	DYT6	8P11.21	THAP1
Kraniyal-servikal distoni (DYT-GNAL)		DYT25	18p11.21	GNAL
Distoni ilişkili ya da sekonder özellik				
Paroksismal nonkinesijenik diskinezi 1 (DYT-MR1)	Ergen-erişkin	DYT8	2q35	MR1
Paroksismal kinesijenik diskinezi 1 (DYT-PRRT2)	Çocukluk-ergen	DYT10	16p11.2	PRRT2
Miyoklonus-distoni (DYT-SGCE)	Çocukluk-ergen	DYT11	7q	SGCE
Hızlı başlangıçlı distoni-parkinsonizm (DYT-ATP1A3)	Çocukluk-erişkinlik	DYT12	19 q	ATP1A3
Paroksismal egzersizin indüklediği diskinezi (DYT-SLC2A1)	Çocukluk	DYT18	1p34.2	SLC2A1
Dentatorubropallidolusian atrofi (DRPLA)	Erişkin	-	12p13.31	ATN1
Friedreich ataksi	Ergen-erişkin	-	9q21.11	FXN
Hungtington hastalığı	Ergen-erişkin	-	4p16.3	HTT
İdyopatik bazal ganglia kalsifikasyonu 1	Erişkin	-	8p11.21	SLC20A2
Nöroferritinopati	Erişkin	NBIA3	19q13.33	FTL
SCA3 (Machado-Joseph)	Çocukluk-erişkin	SCA3	14q32.12	ATXN3
SCA17	Erişkin	SCA17	6q27	TBP
OTOZOMAL RESESİF				
Distoni başlangıç semptomu ya da dominant bulgu				
Dopa yanıtlı distoni=Segawa sendromu (DYT-TH)	İnfant-çocukluk	DYT5b	11p15.5	TH
Dopa yanıtlı distoni (DYT-SPR)	İnfant-çocukluk	-	2p14-p12	SPR
Distoni ilişkili ya da sekonder özellik				
Aromatil L-aminoasid dekarboksilaz yetmezliği	İnfant	-	7p12.1	DDC (AADC)
Ataksi-telanjiektazi	Çocukluk	-	11q22.3	ATM
Kore-akantositoz	Erişkin	-	9q21	VPS13A
Fukosidosis	İnfant	-	1p36.11	FUCA1
Glutarik asidemi	İnfant	-	19p13.2	GCDH
Hungtington disease-like 3	Çocukluk	HDL3	4p15.3	-
İnfantil nöroaksonal distrofi	İnfant	NBIA2a	22q13.1	PLA2G6
Juvenil parkinsonizm	Ergen-erişkin	PARK2	6q26	PRKN
Kufor-Rakeb sendromu	Çocukluk-erişkin	PARK9	1p36.13	ATP13A2
Metilmalonik asidüri	İnfant	-	6q12.3, 2q23.2	MUT
				MMADHC
Niemann- Pick tip C	İnfant-erişkin	-	18q11-q12	NPC1
			14q24.3	NPC2(HE)
PKAN	Çocukluk	NBIA1	20p13	PANK2
Tay-Sachs hastalığı	İnfant-erişkin	-	15q23	HEXA
Wilson hastalığı	Çocukluk-erişkin	-	13q14.3	ATP7B
Woodhouse-Sakati sendromu	Ergen	-	2q31.1	DCAF17
X-E BAĞLI				
Distoni ilişkili ya da sekonder özellik				
X'e bağlı distoni-parkinsonizm; Lubag (DYT-TAF1)	Erişkin	DYT3	XR	TAF1?
Lesch-Nyhan sendromu	Çocukluk	-	Xq26.2-q26.3	HPRT
Mohr-Tranebjaerg distoni-Sağırlık sendromu	Çocukluk-erişkin	-	Xq22.1	TIMM8A(DDP)
Pelizaeus-Merzbacher hastalığı	İnfant	-	Xq22.2	PLP1
Rett sendromu	İnfant	-	Xq28	MECP2
MİTOKONDRİAL				
Distoni ilişkili ya da sekonder özellik				
Leber herediter optik atrofi	Çocukluk-ergen	-		Multiple mitokondrial kodlanmış genler
Leigh sendromu	İnfant	-		Multiple nükleer ve mitokondrial kodlanmış genler

Tablo 3 Edinsel distoni nedenleri
Perinatal beyin hasarı
Geç-başlangıçlı distoni Distonik serebral palsy
Serebrovasküler
İskemi Hemoroji AVM-anevrizma
Beyin hasarı
Kafa travması Beyin cerrahisi (stereotaktik ablasyonlar da dahil) Elektrik hasarı
İlaçlar
Antikonvülsanlar Ca-kanal blokerleri Dopamin agonistleri Levodopa Nöroleptikler/antiemetikler (dopamin reseptör bloker ilaçlar metoklopramid dahil)
Enfeksiyonlar
Ensefalitis letarjika HIV enfeksiyonu SSPE Sifilis Tuberküloz Viral ensefalitis
Neoplastik
Beyin tümörü Paraneoplastik ensefalit
Toksik
3-nitro-propionik asit Karbon-disülfid Kobalt Siyanür Disülfüram Manganez Methanol
Psikojenik (fonksiyonel)

DİSTONİ SENDROMLARI

1. İzole distoniler: Erken başlangıçlı izole generalize distoni
   Erişkin başlangıçlı fokal ya da segmental izole distoni
2. Kombine distoniler: Distoni-parkinsonizm
   Miyoklonus-distoni
   Paroksismal diskinezi ve distoni

Tablo 4
Distoni sendromlarının sınıflandırılması

İZOLE DİSTONİLER

1. Erken-başlangıçlı generalize izole distoniler:

Tanım: Çocuklukta fokal başlayan sıklıkla zaman içinde generalize olan, sporodik, familyal, genetiği belli ya da nedeni bilinmeyen

** Erken başlangıçlı generalize distoni (DYT-TOR1A)
** Ergen başlangıçlı miks tip distoni (DYT-THAP1)

Tanım: Genellikle >30 yaş başlayan fokal ya da segmental izole distoni, çoğu sporodiktir, nedeni bilinmez, generalize distoniye nadiren ilerler ama komşu vücut bölgelerine yayılabilir.

- Erişkin başlangıçlı segmental distoni (DYT-GNAL)
- Servikal distoni
- Blefarospazm
- Yazıcı krampı
- Oromandibüler distoni
- Larengeal distoni (spazmodik disfoni)
- Ekstremite distonisi
- Diğer geç-erişkin başlangıçlı fokal izole distoni sendromları

KOMBİNE DİSTONİLER

1. Distoni-parkinsonizm

Tanım: Distoni ve parkinsoniyen özellikler birliktedir. Bazen piramidal traktus bulguları ve/veya kognitif azalmayı da içeren non-motor özellikler eşlik eder, çoğu kalıtımsaldır

- Dopa yanıtlı distoni (DYT-GCH1, DYT-TH ve DYT-SPR)
- Wilson hastalığı
- Erken başlangıçlı parkinsonizm. (PARK-PARKIN)
- Erken başlangıçlı parkinsonizm. (PARK- PINK-1)
- Erken başlangıçlı parkinsonizm. (PARK- DJ1)
- X'e bağlı distoni parkinsonizm, Lubag (DYT_TAF1)
- Hızlı başlangıçlı distoni-parkinsonizm (DYT-ATP1A3)
- Beyin demir birikimi ile giden nörodejenerasyon:
    1. Pantotenat kinaz-ilişkili nörodejenerasyon (PANK2 gene)
    2. İnfantil nöronal distrofi (PLA2G6 geni)
    3. Mitokondriyal membran protein ilişkili nörodejenerasyon (C19ORF12 geni)
    4. Beta propellar-protein ilişkili nörodejenerasyon (WDR45 geni)
    5. Yağ asidi hidroksilaz-ilişkili nörodejenerasyon (FA2H geni)
    6. Kufor Rakeb sendromu (PARK-ATP13A2)
    7. Nöroferritinopati (FTL geni)
    8. Aseruloplazminemi (seruloğlazmin geni)
    9. Woodhouse-Sakati sendromu (DCAF17 geni)

2. Miyoklonus-distoni

Tanım: Distoni ve miyoklonusun birlikte olduğu bozukluklardır, distoni hafif olabilir, genel olarak miyoklonus daha belirgindir.

- Miyoklonus-distoni (DYT-SGCE)

3. Paroksismal diskinezi-distoni

1. Paroksismal-nonkinesijenik diskinezi (DYT-MR1)
2. Paropksismal kinezijenik koreoatetoz (DYT-PRRT2)
3. Paroksismal egzersizin indüklediği diskinezi (DYTSLC2A1)

Tablo 5
Distoniler için DYT lokus sembolleri

Lokus	Belirteç	Kalıtım şekli	Klinik özellikler
DYT1	Torsiyon	AD	Çocuklukta ve ekstremitede başlangıçlı, generalize olma eğiliminde
DYT2	Torsiyon	AR	Çocuklukta başlangıç, generalize veya segmental, Gipsy ailelerde
DYT3	X-'e bağlı distoni parkinsonizm (Lubag)	X'e bağlı R	Segmental/generalize distoni + parkinsonizm, E>K, Filipinlilerde
DYT4	Fısıldayan distoni	AD	Larengeal ve servikal distoni, 1 Avustralyalı ailede tanımlandı
DYT5	DRD/parkinsonizm	AD	Distoni ± parkinsonizm ve dramatik levodopa yanıtı
	Segawa	AR	Distoni ± parkinsonizm, diürnal değişim, akşama doğru en kötü semptomlar, levodopaya dramatik yanıt
DYT6	Torsiyon	AD	Ergen başlangıçlı miks tip segmental distoni, eksremite, servikal, kraniyal. Alman, İtalyan ve İrlandalı ailelerde tanımlı
DYT7	Torsiyon	AD	Erişkin başlangıçlı fokal distoni, servikaldistoni, eksremite distoni, disfoni veya blefarospazm. Alman bir ailede tanımlanmış
DYT8	PNKD1	AD	Egzersiz ya da aktivite ile provoke olmayan distoni-koreaatetoz atakları
DYT9 (DYT 19 ile allellik)	Episodik spastisite ve ataksi ile giden paroksismal koreoatetoz	AD	Episodik distoni, diplopi ve paresteziler, ataklar arasında spastik parapleji
DYT10	PKD-1	AD	Egzersiz ya da aktivite ile ortaya çıkan koreoatetoz ve distoni atakları
DYT11	Miyoklonus-distoni	AD	Distoni ve miyoklonik jerkler, alkole çok iyi yanıtlı
DYT12	Hızlı progresif distoni-parkinsonizm	AD	Distoni ve parkinsonizm günler haftalar içinde ortaya çıkar
DYT13	Torsiyon	AD	Erken erişkinlikte multifokal ya da segmental distoni, servikal, kraniyal ve kol da olabilir.
DYT14	DRD (şu anda DYT5 altında)		
DYT15	Miyoklonik	AD	Miyoklonus-distoni
DYT16	Distoni 16	AR	Erken başlangıçlı generalize distoni, bazılarına parkinsonizm eşlik eder, levodopa yanıtı yok
DYT17	Torsiyon	AR	Boyunda erişkin başlangıç ve bölgesel yayılım
DYT18 (DYT9 ile allellik)	Epilepsi ± hemolitik anemi ile giden paroksismal egzersizin indüklediği diskinezi (GLUT1 eks send 2)	AD	Episodik distoni, diplopi ve paresteziler, ataklar arasında spastik parapleji
DYT19	PKD-2	AD	Egzersiz ya da aktivite ile ortaya çıkan koreoatetoz ve distoni atakları
DYT20	PNKD-2	AD	Spontan distoni episodları
DYT21	Distoni 21	AD	Ergen-erişkin, generalize/multifokal
DYT23	Distoni 23	AD	Erişkin başlangıçlı servikal distoni
DYT24	Distoni 24	AD	Erişkin başlangıçlı kraniyoservikal distoni, boyun, larenks ve kollarda
DYT25	Distoni 25	AD	Erişkin başlangıçlı servikal distoni, bölgesel dağılım

DRD: Dopa yanıtlı distoni.

DİSTONİ TEDAVİSİ

Distoninin tedavisi semptomatiktir. Tedaviye başlamadan önce primer ya da sekonder distoni ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Sekonder distoniler birçok nedene bağlı ortaya çıkabilmekte ve bazılarında etiyolojik faktörün ortadan kaldırılması (örneğin ilaca bağlı distoni) ya da primer nedenin tedavi edilmesi (örneğin travma, metabolik tablolar, birlikte görülen diğer hareket bozuklukları gibi) distoni tedavisinin ilk basamağını oluşturmaktadır.

Tedavide oral ilaçlar, botulinum toksin (BoNT) enjeksiyonu ve derin beyin stimülasyonu seçenekleri mevcuttur.

Genel anlamda, jeneralize ve erken başlangıçlı distoniler oral ilaçlarla tedavi edilirken, erişkin başlangıçlı ve fokal ya da segmental distonilerin tedavisinde BoNT ön plana çıkmaktadır.

MEDİKAL TEDAVİLER

Distoni tedavisinde ilaç seçerken hastanın yaşı, distoninin tipi, eşlik eden başka hastalığı olup olmadığı ve kullandığı diğer ilaçlara dikkat edilmelidir. İlaçlar kademeli olarak artırılıp azaltılmalı ve kesilmelidir. Distoninin yayılım şekli de ilaç seçiminde önemlidir. Özellikle jeneralize distonilerde tercih ettiğimiz oral tedaviler antikolinerjikler, dopaminerjik ilaçlar, benzodiyazepinler, GABA-B agonistleri, dopamin baskılayıcı ilaçlar ve antiepileptik ilaçlar olarak gruplanabilir.

Antikolinerjikler

Bazı çalışmalarda antikolinerjik ajanların fokal ve generalize distonide etkili olabileceği gösterilmiş olsa da bu ilaçların özellikle erişkinlerde kullanımı ile ilgili kesin delil bulunmamaktadır. Bu ilaçların striatal kolierjik internöronlar üzerinden etki ederek distoniyi azalttığı düşünülmektedir. Trihekzifenidil en sık kullanılan ajandır. Düşük doz, erişkinlerde 1 mg gün başlanılıp yan etki çıkana dek ya da etki görülene dek düşük dozlarla artırılabilir. Erişkinlerde maksimum doz (3-4 kez bölünmüş dozlarda) 15 mg/gün, yaşlılarda ise 6-10 mg/gün'dür. İlaç yavaş yavaş tedricen azaltılır. Kullanımı sırasında antikolinerjik yan etkiler; ağız kuruluğu, görmede bulanıklık, kabızlık, idrar retansiyonu, taşikardi, pupil dilatasyonu ve göz içi basınç artışı görülebilir. Ek olarak doza bağımlı olarak bellek kayıpları ve sedasyon özellikle ileri yaşlarda ortaya çıkabilir.

Levodopa

Özellikle çocukluk çağında ortaya çıkan, diürnal özellik gösteren, parkinsonizmle giden dopa-yanıtlı distonide (DYD), levodopaya dramatik yanıt izlenir. Sıklıkla günde 1-3 kez düşük doz levodopaya distoni semptomlarını süresiz olarak motor komplikasyonlara neden olmadan ortadan kaldırır. Doz aralığı 100-750 mg olabilir. Dopa-yanıtlı distonideki bu iyi yanıt nedeniyle, erken başlangıçlı segmental ve jeneralize distonilerde levodopa diğer tedavi seçeneklerinden önce denenmektedir. Diğer distoni tiplerinde levodopaya yanıtlılık yaklaşık %15 düzeyindedir.

Dopamin Agonistleri

Dopa agonistlerinin DYD ve diğer segmental ya da jeneralize distonide kullanımları ile ilgili yeterli veri yoktur. Ancak diğer tedavilerden yanıt alınamayan hastalarda son tercihlerden biri olarak kullanılabilir.

Benzodiyazepinler

Distoni tedavisinde benzodiyazepinlerle ilgili geniş kontrollü çalışmalar olamamasına karşın hem monoterapi hem de ek tedavi olarak kullanılmaktadırlar. Etkilerini GABA reseptörleri üzerinden GABAerjik etkiyi artırarak göstermektedirler. Klonozepam en çok kullanılan ajanlardandır. Tipik olarak yatmadan önce 0.5 mg/gün olarak başlanılarak, küçük dozlarda artırılabilir. Sedasyon yapması ve bağımlılık potansiyeli gibi yan etkileri vardır.

Gabaerjik İlaçlar

GABA bazal gangliyonlardaki en önemli nörotransmitterlerden biridir. Presinaptik GABA-B agonisti olan Baklofen merkezi sinir sisteminde motor nöronların ve internöronların eksitabilitesini azaltmaktadır. Hem oral hem de intratekal kullanımı mevcuttur. İdiyopatik jeneralize distonide yüksek doz kullanımının çocuk ve ergenlerde (adölesan) %30 iyileşme sağladığına dair yayınlar mevcuttur.

Dopamin Baskılayıcı İlaçlar

Tetrabenazin monoaminerjik deplesyon ve dopamin antagonist etkileri olan bir ilaçtır. Küçük çalışmalarda distoni gibi hiperkinetik hareket bozukluklarında etkili olabileceği gösterilmiştir. Başlangıç dozu ilk hafta 12.5 mg/gün şeklindedir, haftalık 12.5 mg doz artırımı ile 75-150 mg'a dek çıkılabilir. Tetrabenazinin belli başlı yan etkileri; sedasyon, parkinsonizm, depresyon, akatizi, sinirlilik ve uykusuzluktur. Özellikle depresyon konusunda hastalar ve yakınları uyarılmalı, hastalar suisid riski açısından sıkı takip edilmelidir. Tetrabenazin ile tardif diskinezi tanımlanmamıştır, bunun nedeni olasılıkla etki ettiği bölgenin presinaptik terminaller olması ve postsinaptik reseptör blokajı yapmaması olabilir.

Klozapin gibi dopamin reseptör blokajı yapan ajanlar bazı distoni hastalarında işe yaramakla birlikte, bu grup ilaçlar günümüzde tardif diskinezi yan etkileri nedeniyle distoni tedavisinde önerilmemektedir.

Antiepileptikler

Karbamezapin, fenitoin, valproik asid, topiramat ve levatiresetam gibi antiepileptiklerin farklı tip distonilerde etkili olabileceğine ait daha çok olgu sunumu şeklinde bildiriler mevcut olsa da antiepileptik ilaçlar daha çok paroksismal episodik distonilerde kullanılmaktadır.

BOTULİNUM TOKSİN

BoNT, servikal distoni, blefarospazm, oromandibüler distoni, larengeal distoni, yazıcı krampı ve diğer mesleki fokal distonilerde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. BoNT, *Clostridyum botulinum*

tarafından üretilen potent bir nörotoksindir. Nöromusküler bileşkede asetilkolin salınımını engelleyerek, bölgesel kas güçsüzlüğüne neden olarak etkir. Servikal distoni ve blefarospazmda %50-85 etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir.

Yapılan enjeksiyondan yüksek verim alabilmek, etkilenen kasların sayı ve büyüklüğü ve doğru hedefe doğru dozda (gerekirse elektromiyografi ya da ultrason eşiliğinde) uygulama ile doğrudan ilişkilidir. Tedavinin etkili olduğu kasın tonusunun azalması, istemsiz kasılmanın kaybolması hastanın normal görünüm ve fonksiyonunu kazanmasına bağlıdır (Otonomik endikasyonlarda sekresyonun azalması ya da normale dönmesi ölçüttür). Enjeksiyonların öncesi ve sonrasında hastalıkla ilgili skalalar ve gereklilik halinde video görüntülemelerinin çekilmesi (servikal distoni) objektif tedavi yanıtının değerlendirilmesi için önemlidir.

BoNT yan etkileri en sık enjeksiyon yapılan kasta aşırı kuvvet kaybı, toksinin komşu kaslara yayılarak buralarda da kuvvetsizliğe neden olması ya da lokal otonomik disfonksiyonlar şeklinde gözlenebilir. Standart kullanılan dozlarda genellikle rutin kullanımda yan etkiler görülmemektedir. Yan etkiler, dozun yüksek olması, enjeksiyon yapılan kasın terapötik penceresi, enjeksiyonun tek ya da birden çok noktadan yapılması veya ilacın sulandırılma volüm ve konsantrasyonu ile ilişkilidir. Ayrıca enjeksiyon yerinde ağrı, lokal hematom, alerjik reaksiyonlar, halsizlik gibi yan etkiler de bildirilmiştir. Geç dönemde ortaya çıkabilen yan etki ise antikor gelişimi nedeniyle ilaca direnç gelişmesidir.

Hamileler ve emziren kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli veri olmadığından kullanımı önerilmemektedir.

BoNT iki tiptir. A ve B tiplerinden sadece BoNT A ülkemizde mevcuttur. Genellikle etkisi 3-6 ay arasında sürmektedir.

CERRAHİ TEDAVİ

Cerrahi tedavi; farmakolojik ajanlara ve BoNT tedavisine yanıt vermeyen ağır generalize veya servikal distoni olgularında kullanılmaktadır. Kullanılan tedavi globus pallidus internusa derin beyin stimülasyonudur (GPI-DBS). Genetik distoni formlarının DBS yanıtı değişkendir. DYT 1 ve DYT 11 hastalarında çok iyi ve kalıcı yanıtlar alınırken, DYT 3 ve DYT 6 olgularında farklı yanıtlarla karşılaşılmaktadır. DYT 12 için DBS kontrendikedir. DBS sonrası bazı hastalarda parkinsonism ya da yürüme bozuklukları bildirilmiştir. Bildirilmiş olgu serileri olsa da edinilmiş distonilerde DBS tedavisi etkin değildir.

BÖLÜM 12

KORE İLE GELEN HASTADA YAKLAŞIM VE TEDAVİ İLKELERİ

Prof. Dr. Esen Saka Topçuoğlu • Prof. Dr. Beril Dönmez Çolakoğlu

Tanım ve sınıflama

Kore, sterotipik ya da ritmik özellik taşımayan, rastgele, dans eder ya da akar tarzda tanımlanabilen istemsiz hareketlerdir. Eğer bu istemsiz hareketler bükücü özellik de taşırsa koreatetoz; ekstremitelerin daha proksimal bölgesini tutar ve yüksek genlikte ise ballizm olarak adlandırılır. Yalnızca kore ile giden ya da korenin diğer hareket bozukluklarına eşlik ettiği çok sayıda hastalık vardır. Yine bu hastalıkların bir kısmı diğer nörolojik sistemleri tutabilir ya da sinir sistemi dışında başka sistemleri etkileyebilir. Tanı ve ayırıcı tanıda bu özellikler önem taşır.

Kore ile gelen bir hastada yaklaşım ve prognoz açısından etiyolojik sınıflama değerlidir. Koreler herediter ya da edinilen olarak öncelikle iki ana kategoride incelenir. Edinilen nedenler, otoimmün/immünolojik, yapısal nedenler, ilaca bağlı, enfeksiyon ve sistemik hastalıklara bağlı olarak tekrar sınıflandırılırlar (Tablo 1).

KLİNİK

Herediter Koreler

Herediter koreler genelde yavaş başlangıçlı ve progresif hastalıklardır. Huntington hastalığı (HH) en sık görülen herediter kore nedenidir. Otozomal dominant geçişlidir ve prevalansı 100.000 kişide 4-10'dur. Huntington hastalığının ortalama başlangıç yaşı 30-55'dir; ortalama seyri 15-20 yıldır. Huntington hastalığı motor, kognitif ve psikiyatrik bulguların herhangi biri ile başlayabilir. Hastalığın tipik motor bulgusu koredir. Hastalığın erken dönemindeki bulgular hiperrefleksi; yürürken ya da stresle parmakların, ellerin kıpır kıpır olması, sakkadların ya da sakkadlara başlangıcın yavaş olması, yeni uyarıya bakamamazlık şeklindedir. Hastalık ilerledikçe motor impersistans (dil çıkartma ya da göz kapatmayı sürdürememe), göz hareketlerinin (hem yavaş izleme hem de sakkadlar) bozulması eklenir. Başlangıçta ekstremite distalinde ve küçük fasiyal kaslarda gözlenen kore zamanla proksimal ve aksiyal kaslara da yayılır, yürümeyi ve dengeyi bozar hale gelir. Distoni, parkinsonizm ve bradikinezi hastalığa değişken derecelerde eşlik edebilir. Yürümenin bozulması, postüral reflekslerin bozulması, düşmeler, dizartri, disfaji, geç dönemde görülebilen bulgulardır. Kognitif profilde, yürütücü işlev bozuklukları, planlama

TABLO 1
Korede etiyolojik sınıflandırma

Herediter koreler	Edinilen koreler
• Huntington hastalığı • Nöroakantositoz, Mcleod sendromu • Dentatorubro-pallidoluysian atrofi (DRPLA) • Benign herediter kore • SCA 1, 2 ve 17 • Mitokondriyal bozukluklar • HDL1 (Huntington's disease-like 1), HDL2, HDL3 • Wilson hastalığı • Friedreich ataksisi • Ataksi telenjiektazi • Lizozomal depo hastalıkları, aminoasit bozuklukları • NBIA (Beyin demir birikimi ile giden nörodejenerasyon): Örn; Nöroferritinopati	Otoimmün/immünolojik • Sydenham koresi • Paraneoplastik otoimmün • Paraneoplastik olmayan otoimmün kore • Sistemik lupus eritematozus • Primer antifosfosfolipid antikor sendromu Yapısal nedenler • Serebrovasküler hastalıklar (enfarkt, hemoraji) • Tümörler • Arteriyovenöz malformasyon • Multipl skleroz Enfeksiyöz nedenler ilaca bağlı • Dopaminerjik tedavilere bağlı diskinezi • Dopamin antagonistine bağlı tardiv diskinezi • Antikonvülzan ilaçlar: fenitoin, karabamezapin, valproat, gabapentin, levetirasetam • SSS stimülanları, • Benzodiazepinler, lityum, antihistaminler, aminofilin, baklofen, östrojen Sistemik hastalıklarla ilişkili • Hormonal bozukluklar: ya da değişiklikler hipertiroidizm, hipoparatiroidizm, gebelik, oral kontroseptif kullanımı • Metabolik bozukluklar: hiperglisemi, hipoglisemi, hiper-hiponatremi, hipokalsemi, hipomagnezemi, Vitamin B1, B12 eksikliği, hepatik ensefalopati, hepatoserebral dejenerasyon, böbrek hastalıkları • Toksinler

bozuklukları, apati, impulsif davranışlar hakim özelliklerdir. Depresyon, anksiyete, obsesif-kompulsif semptomlar, psikoz ve intihar girişimleri hastalıkta sıktır.

Diğer herediter koreler HH'ye göre oldukça nadirdir. Huntington hastalığı benzeri sendromlar (HDL)-1,2,3, otozomal dominant genetik geçiş ve HH'ye çok benzer bir fenotip gösterir. Dentatorubral-pallidoluysian atrofi, Japonya'da en sık herediter kore nedenidir ancak Avrupa ve Kuzey Amerika'da nadir görülür. Klinikte, ataksi, kognitif bozukluk, kore yanı sıra miyoklonik epilepsinin varlığı ile tanınabilir. Spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17) de tipik HH fenotipi gösterebilir. Özellikle Avrupa popülasyonunda kognitif yıkım, nöropsikiyatrik semptomlar ve kore semptomları ile HH'nin en sık görülen fenokopi sendromu olduğu öne sürülmektedir.

Kore-akantositoz ve McLeod sendromu, kore ve diğer hiperkinetik hareket bozuklukları ve akantositlerle giden sendromlardır. Kore-akantositoz, otozomal resesif geçişli, progresif bir hastalıktır. Ortalama başlangıç yaşı 35'dir.

Hastanın kliniğinde hareket bozukluğu, davranış değişiklikleri, kognitif bozukluklar belirgindir. Anksiyete, depresyon, obsesif-kompulsif bozukluk, emosyonel labilite gözlenebilir. Kognitif bozukluk, frontal-subkortikal döngü bozukluğu ile ilişkilidir. Miyopati, aksonal nöropati, nörolojik muayenede arefleksi sık görülür; epileptik nöbetler %50 sıklıkla kliniğe eşlik eder. Kore-akantositozda görülen hareket bozuklukları, kore, distoni, tik, daha ileri evrede ise parkinsonizmdir. Hastalığa özgü tipik özellikler, orafasiyal diskinezi, distonik dil protrüzyonu, dudak-dil ısırma şeklinde self-mutilasyon davranışlarıdır. Larenksin etkilenmesi ile istemsiz vokalizasyonlar görülür. McLeod sendromu, kore-akontositoza benzerdir ancak bazı farklılıklar gösterir. X-bağlı resesif geçiş gösterir ve erkeklerde görülür; ancak nadir heterozigot kadın taşıyıcılar da vardır. Kore, kognitif bozukluk, psikiyatrik semptomlarla giden bu yavaş progresif hastalıkta başlangıç yaşı daha geçtir (ort. 50 yıl). Hiperkinetik hareketler daha az belirgindir ve orofasiyal diskineziler nadirdir. Aksonal periferik nöropati çok sık görülür. Kardiyak tutulum sıktır. Hepatosplenomegali, hemolitik anemi görülebilir.

Beyin demir birikimi ve nörodejenerasyon (NBIA: demir metabolizmasındaki farklı genetik bozukluklar sonucu beyinde demir birikimi ve bu bölgede nöron kaybı ile giden hastalık grubu) hastalıklarından nöroferritinopati ve aseruloplazminemi de herediter kore nedenidir. Nöroferritinopati, otozomal dominant geçiş gösterir. Hastalık bulgularının ortalama başlangıç yaşı 40'dır. Hareket bozukluğu, daha silik olarak kognitif, davranış ya da psikiyatrik bozukluklar kliniği oluşturur. Motor bulgular başlangıçta ve seyir boyunca asimetriktir. Olguların %50'si kore, %43'ü fokal alt ekstremite distonisi, %7'si parkinsonizm ile kendini gösterir. Aseruloplazminemi, otozomal resesif geçiş gösteren oldukça nadir bir hastalıktır. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 51'dir. Klasik klinik triadını diyabet, nörolojik bozukluk ve retinal dejenerasyon oluşturur. Nörolojik olarak en sık kognitif bozukluk, kraniofasiyal diskinezi, ve serebellar ataksi görülür. Kore ve parkinsonizm dahil diğer hareket bozuklukları da görülebilir.

Benign herediter kore, diğer herediter korelerden farklı olarak ilerleyici bir hastalık değildir. Erken bebeklik, geç çocukluk ve ergen dönem şeklinde üç farklı başlangıç yaşı vardır. Çocuklarda yürümede gecikme, sık düşme, beceriksizlik gibi hafif motor gelişim geriliği görülür. Korenin yayılımı tüm vücudu etkileyebilir. Frekans ve şiddeti aynı aile bireylerinde bile değişkenlik gösterir: bulgular çok silik olabilir, bazı kişilerde ise günlük yaşamı etkileyecek şiddette kore gözlenebilir. Kore stres ve heyecan ile artar, uyku ile kaybolur. Ergen ya da erişkin dönemde koreik hareketler stabilize olur ya da düzelir, ilerlemez. Hastalıkla ilişkili olan TITF-1 geni akciğer, tiroid ve bazal gangliyonların organogenezi ve nöronal migrasyonundan sorumludur ve genin delesyonunun büyüklüğüne göre genişlemiş fenotipte hipotiroidi ve pulmoner anormallikler de görülebilir.

Edinilmiş Koreler

Edinilmiş koreler daha çok akut, subakut başlangıç özellikleri gösterirler. En eski ve en çok bilinen buna karşın mekanizması halen çok iyi aydınlatılmamış olan edinilmiş kore nedeni Sydenham koresidir. Grup Aβ hemolitik stretokok enfeksiyonunun gecikmiş komplikasyonlarındandır ve akut romatizmal ateş hastalığının majör tanı kriterlerindendir. Hastalık genellikle 5-15 yaşlarında kız çocuklarında görülür. Hızlı ve ince jeneralize kore

istirahat ya da aktivite ile görülebilir; uykuda kaybolur. Emosyonel labilite, obsesif kompulsif bulgular, dikkat eksikliği ve hiperaktivite, psikoz koreye eşlik edebilir. Daha az sayıda olguda ağır hipotoni ortaya çıkabilir. Genelde kendini sınırlayan bir hastalık olup, 5-16 haftada kendiliğinden iyileşir. Semptomatik tedavi ağır olgularda gerekir ancak oldukça hafif olgularda semptomatik tedavi gerekmeyebilir. Olguların %20'sinde relaps görülür. Sydenham koreli olgularda gebelikte (kore gravidarum) ve hormonal tedavi sırasında kore gelişebildiği bilinmektedir.

Sistemik lupus eritematozusda kore yaklaşık %2 olguda görülür. Genellikle jeneralize olup, hastalığın erken dönemlerinde görülmektedir. Primer antifosfolipid antikor sendromunda da kore görülebilir.

Bu hastalıklar dışında Tablo 2'de gösterilen farklı antikorlarla ilişkili paraneoplastik ya da paraneoplastik olmayan idiyopatik otoimmün kore sendromları tanımlanmıştır. Bu sendromlar daha çok orta-ileri erişkin yaşta subakut başlangıç gösterip, fluktuasyonlar ve spontan remisyonlarla seyredebilir. Başka otoimmün hastalık öyküsünün varlığı ortalama %40 kadardır. Kore jeneralize ya da fokal olabilir; dağılımı özellik taşımamaktadır. Paraneoplastik olgularda saptanan neoplazmlar, küçük hücreli ya da küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, kronik miyeloid lösemi (KML), kolorektal adenokarsinom, prostat adenokarsinom, tonsiller yassı hücreli kanser, mesane, meme, pankreas ve gastrik kanserdir. Paraneoplastik olgulara periferik nöropati, idiyopatik olgularda ise kognitif ve davranış bozuklukları sıklıkla eşlik eder.

Vasküler kore: İleri yaşta, akut ya da subakut başlangıçlı, fokal veya hemikore/hemiballismus şeklinde ortaya çıkan, ailevi özelliği olmayan korelerde vasküler nedenler akla gelmelidir. Ballizm ve kore bazal gangliyon enfarktı ile ilişkili en sık görülen hareket bozukluğudur. Hemikore ve hemiballizm en sık subtalamik çekirdek, kaudat çekirdek ve putamen lezyonları sonrası ortaya çıkar. Deneysel hayvan modellerinde korenin subtalamik çekirdek inaktivasyonu ve buna bağlı olarak bazal gangliyon outputunun azalması sonucunda geliştiği gösterilmiştir. Yaklaşık %80 olguda kore ya da ballismus stroktan kısa süre sonra ortaya çıkar.

Kore ilaca bağlı akut olarak ya da uzun süreli ilaç kullanımı sonrası gelişebilir. İlaca bağlı kore en sık levodopa kullanan Parkinson hastalarında görülür ve diskinezi olarak adlandırılır. Dopamin antagonistleri ise kullanım süresi, doza ve kullanılan ajana bağlı olarak tardiv diskineziye yol açabilir. Tardiv diskinezide koreik hareketler daha çok ağız ve dili etkiler ve sterotipik özellik gösterir. En çok haloperidol gibi D2 dopamin reseptörlerini güçlü bloke eden tipik nöroleptik ajanların kullanımı ile yaşlı, kadın hastaları etkiler.

Diyabetik nonketotik hiperglisemili hastalarda, özellikle yaşlı kadınlarda, hemikore ortaya çıkabilir. Bu olgularda nadiren kore iki taraflı da olabilir. T1 ağırlıklı kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'lerinde kontralateral putamende hiperintensite saptanır. Bu görüntünün enflamasyon ve ödeme bağlı olarak bozulmuş kan beyin bariyeri ya da iskemiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Kore genellikle kan şekerinin düzenlenmesi ile geri dönüşümlüdür ancak bazen uzun sürebilir ve medikal tedavi gerektirir.

TABLO 2
Korede tanısal testler

	Genetik çalışma	Beyin MR	Diğer tanısal testler
Huntington hastalığı	IT15 geninde CAG tekrar artışı (39 üzeri)	Kaudat atrofi	
Kore akantositoz	VPS13A gen mutasyonu	Kaudat atrofi	Periferik yaymada akantosit saptanması CK yüksekliği EMG'de aksonal nöropati
Dentatorubral-pallidoluysian atrofi	Atrophin-1 geninde CAG tekrar artışı (>53)	Serebellum, ortabeyin tegmentum ve serebral atrofi	Henüz yok
Benign herediter kore	TITF-1 gen mutasyonu	-	-
Wilson hastalığı	ATP7B gen mutasyonu	T2 ağırlıklı görüntülerde bazal gangliyonlarda sinyal artışı, 'panda yüzü görünümü' olabilir	24 saatlik idrar bakır (Cu) atılımı yüksek, kan seruloplazmin düzeyi düşük Korneada Kayser Fleischer halkası varlığı
Sydenham koresi	-	Bazı olgularda Kaudat ve putamende hiperintensite	Ekokardiyografi ile romatizmal kapak tutulumu araştırılmalı ASO ve antiDNAse + (her zaman görülemeyebiliyor) 1/3 olguda anti-D2 reseptör antikoru+
Pareneoplastik otoimmün kore	-	Banısal özellik taşımıyor	BOS protein ve hücre analizi PET-CT/PET-MR ile tümör taraması (ya da yapılamayan olgularda ultrasonografi, BT ve MR kullanılarak sistemik neoplaz araştırılması, Paraneoplastik antikorlar: CRMP-5 IgG, ANNA-1, ANNA-2, amphiphysin-IgG, GAD65, VGCC (P/Q tip), VGCC (N) tip ve striational antikorlar görülebilir.
İdyopatik otoimmün koreler	-	Tanısal özellik taşımıyor	GAD65, VGCC (N) tip, striational, VGKC (CASPR-2), anti-D2 reseptör antikorları pozitif olabilir

ETİYOLOJİ/PATOFİZYOLOJİ

Kore, kortiko-striato-talamo-kortikal devrelerde direkt yol ve indirekt yol aktivitesinin, direkt yol lehine bozulması ile ortaya çıkmaktadır. Bazal gangliyon devrelerinde ortaya çıkan bu

fonksiyonel değişikliğin altında yatan mekanizma kore ile giden hastalığa göre değişmektedir. Örneğin otoimmün korelerde immünolojik mekanizmalar yer almaktadır. Sydenham koresinin, grup Aβ hemolitik streptokok enfeksiyonu sonrasında, muhtemelen streptokok antijenlerine karşı gelişen antikorların kaudat çekirdek ve subtalamik çekirdeğe karşı da aktive olması ile geliştiği düşünülmektedir.

Herediter koreler, aynı zamanda genetik hastalıklardır. Huntington hastalığı, otozomal dominant, yüksek penetranslı geçiş gösterir. Hastalıkta genetik bozukluk huntingtin proteinini kodlayan IT15 genindeki poliglutamin kodlayan CAG tekrarındaki anormal artıştır. Normal bireylerde 9-34 olan CAG sayısının 39'un üzerinde olması halinde, o bireyde HH görülmesi %100 beklenir. Mutant huntingtin proteinin, özellikle ve öncelikle bazal gangliyonlarda ve indirekt yol orta büyüklükte dikensi çıkıntılı nöron çekirdek ve nörofilinde patolojik olarak birikerek nörojenerasyona neden olduğu ortaya konulmuştur. Diğer bazı herediter kore hastalıkları ile ilişkili genetik bozukluklar Tablo 2'de özetlenmiştir. Her birinde farklı, ancak kimi zaman paylaşılan mekanizmalar bazal gangliyonlarda dejenerasyona neden olmaktadır. Örneğin nöroferritinopatide, nöroferritinopat (FTL) gen mutasyonuna bağlı olarak FTL terminal bölgesinin uzaması ve ferritin moleküllerinin oluşturduğu ve Fe'in geçtiği por yapısının bozularak, Fe ve ferritinin anormal agregasyonlarına yol açtığı ve oksidatif hasara yol açtığı düşünülmektedir.

TANI-AYIRICI TANI VE TANISAL TESTLER

Kore ile gelen hastada, hastalığın başlangıç şekli, başlangıç yaşı, eşlik eden bulgular, aile öyküsü, ilaç öyküsü, eşlikçi diğer hastalıkların öyküsü ve klinik sunum özellikleri hastalığın tedavi edilebilir, edinilmiş bir hastalık mı yoksa kronik, herediter bir hastalık mı olduğunu anlamamıza yardımcı olur. Edinilmiş kore düşünüldüğünde tam kan sayımı, kan biyokimyası, tiroid fonksiyon testleri, gerektiğinde diğer endokrinolojik testler, eritrosit sedimantasyon hızı, C reaktif protein (CRP), beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi, immünoglobülin (Ig)G indeks artışı gibi enflamatuvar özeliklerin olup olmadığı, kan ve BOS'da otoimmün antikorların varlığı (Tablo 2'de özetlenmiştir), ve kontrastlı beyin MRG incelemesi ile otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar ve vasküler nedenler (kaudat ve subtalamik çekirdeğin enfakt ve hematomu) ön tanıya göre araştırılmalıdır.

Aile öyküsü, genetik geçiş özelliği ve kliniği ile herediter kore düşünülen hastalarda kesin tanı genetik analiz ile konulur. En sık görülen herediter kore olması nedeniyle öncelikle HH'nin araştırılması önerilir. Huntington hastalığında *in vivo* kesin tanı genetik incelemede huntingtin geninde (IT15 geni) CAG tekrar artışının saptanması ile konulur. Beyin MR, kaudat çekirdek atrofisini göstererek tanıyı destekleyebilir. Genetik analizin negatif olduğu durumlarda diğer herediter kore nedenleri ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Hastanın orijini, klinik özellikleri ve diğer laboratuvar bulguları ile öncelikli düşünülecek hastalıklar ilk olarak taranmalıdır. Özellikle Wilson hastalığının sık kore nedeni olmasa da tanınması, hastalığın tedavi edilebilme ve etkilenmemiş kardeşlerin tanınabilmesi nedeniyle çok önemlidir. Wilson

hastalığından şüphelenildiğinde kan seruloplazmin seviyesinde düşüklüğün yanı sıra 24 saatlik idrarda atılan bakır miktarında artış olup olmadığı, korneada Kayser Fleischer halkasının araştırılması gereklidir. Aseruloplazminemide seruloplazmin yoktur ve ferritin seviyesi yüksektir. Nöroferritinopatide ise demir eksikliği olmaksızın serum ferritin seviyesi yüksektir. Kreatinin kinaz yüksekliği, elektronöromiyografide aksonal nöropatinin varlığı, MR'de kaudat atrofinin görülmesi ve en önemlisi periferik yaymada akantositlerin görülmesi nöroakantositoz hastalığını düşündürür. Bu hastalıkların tanısı genetik analiz ile de mümkündür.

TEDAVİ

Koreye neden olan hastalıkların tedavisi hastalık patogenezine yönelik ve semptomlara yönelik (semptomatik) olmak üzere iki alt başlıkta değerlendirilir.

Hastalık Patogenezine Yönelik veya Hastalığa Özgü Yaklaşım

Huntington hastalığı tedavisinde hastalığın ilerlemesini önlemeye yönelik tedavi denemeleri vardır ancak hiçbiri henüz yeterli yarar gösterememiş ve klinik kullanıma sunulamamıştır. Demir birikimi ile giden dejeneratif hastalıkların (nöroferritinopati ve aseruloplazminemi) tedavisinde demirin uzaklaştırılması amacı ile veneseksiyon, oral ya da intravenöz (IV) demir şelasyonu, taze dolmuş plazma, çinko sülfat ve oral antioksidan tedaviler denenmektedir.

Otoimmün kore tedavisinde, paraneoplastik olgularda tümörün en iyi şekilde tedavisi ve immünolojik tedavi, idiyopatik otoimmün korelerde ise immünolojik tedavi uygulanır. Farklı tedavi seçenekleri olmasına rağmen; önerilen tedavilerden biri 3-5 gün boyunca, günlük 1 g metilprednizolon ve takiben 5 hafta boyunca haftada bir gün 1 g metilprednizolon uygulanmasıdır. Alternatif tedavi, 0.4 gr/kg/gün intravenöz immünglobulin (IVIG)'in üç gün boyunca verilmesi ve takiben beş hafta boyunca haftada bir gün 0.4 gr/kg IVIG tedavisi ya da gün aşırı uygulanacak 5-7 kez plazmaferez uygulanmasıdır. Progresif olgularda siklofosfamid tedavi de kullanılmaktadır. Sydenham koresinde immün tedavi ancak ağır olgularda önerilmektedir. İstirahat ve 2×500 mg penisilin ile 10 günlük tedavi anektodal da olsa klinikte sık kullanılmaktadır. Bu hastalarda 21 yaşına kadar antibiyotik profilaksisinin yapılması unutulmamalıdır.

İlaca bağlı korelerde, etken ilaç kesilir ya da daha az yan etki oluşturan ilaçla değiştirilir. Gerekli görüldüğünde semptomatik tedavi uygulanır.

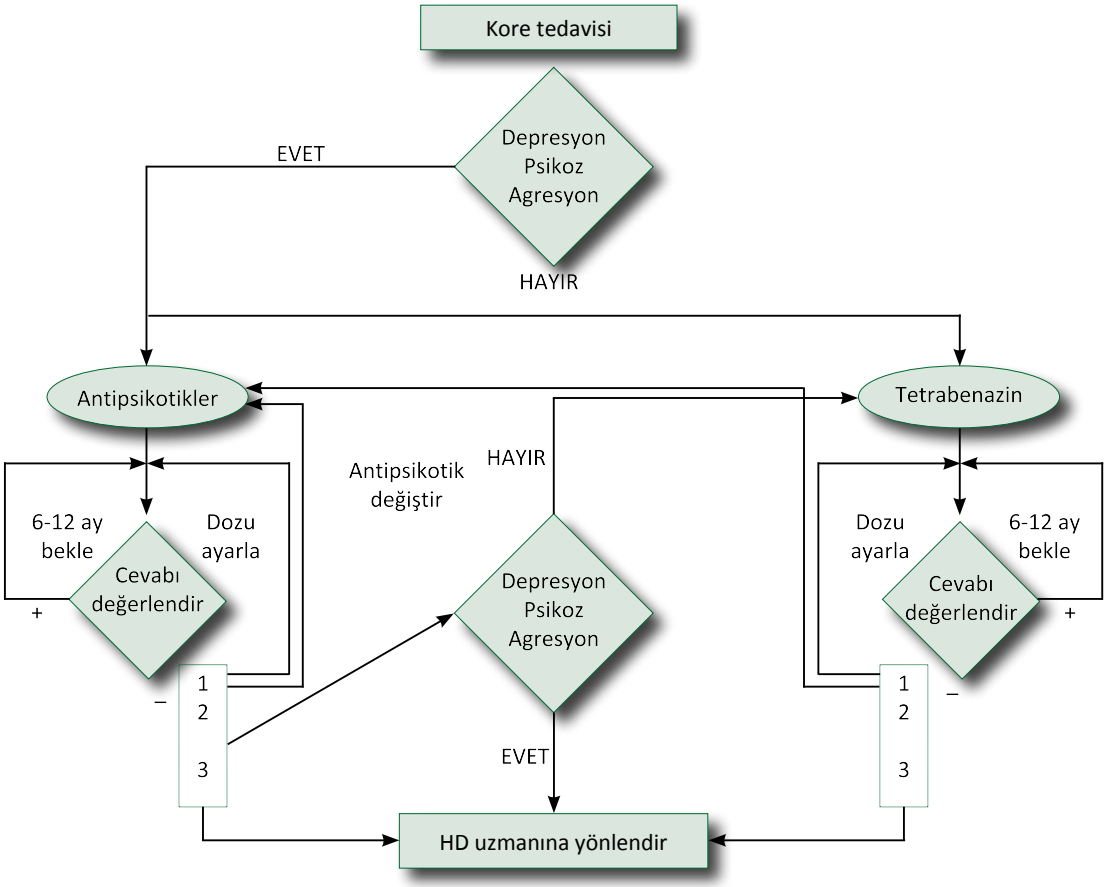
Semptomatik Kore Tedavisi

Korede semptomatik tedavi endikasyonları tanımlanmıştır. Kore, kişinin fonksiyonel kapasitesini azaltıyor, kilo kaybına neden oluyor, düşme riski oluşturuyor, fiziksel travmaya yol açıyor, uyku bozukluğuna neden oluyor ya da sosyal stigma oluşturuyorsa tedavi edilmelidir. Koreik hiperkinetik bozuklukların semptomatik tedavisinde tetrabenazin, atipik antipsikotikler, amantadin tercih edilen ajanlardır. Haloperidol gibi klasik nöroleptikler tardif diskinezi/distoni riski ve diğer yan etki özellikleri nedeniyle tedavide tercih edilmezler. Huntington hastalığında kore tedavisinde Amerikan Nöroloji Akademisi (AAN) 2012 kılavuzu, B seviyesinde kanıt ile

tetrabenazini çok etkin, riluzolü orta derecede etkin, amantadini ise etkinlik oranı belli değil olarak tanımlamıştır.

Tetrabenazin, günümüzde FDA tarafından kore tedavisinde onay almış tek ajandır. Dopamin ve santral aminleri tüketerek etki eder. Önerilen başlangıç dozu 1-2×12.5 mg'dır. 1-4 haftalık aralıklarla doz artırılarak etkin doza çıkılır. Klinik pratikte çok daha yüksek dozlara çıkılan olgular olmasına rağmen AAN HH kore tedavi kılavuzu tetrabenazini 100 mg/gün dozun üzerinde önermemektedir. Depresyon (ve intihar riski) ve parkinsonizm en önemli iki yan etkisidir ve tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında bu yan etkiler açısından yakın takip önerilir. Ayrıca uykululuk sık görülen, Q-T uzaması ve malign nöroleptik sendrom nadir ancak ciddi yan etkilerindendir.

Amantadin, 300 mg/gün dozunda kore tedavisinde etkilidir. Halüsinasyon, konfüzyon, kognitif yan etkiler, diyare, bulantı, uykululuk yan etkileridir. Riluzolün kore tedavisinde kullanılan dozu 200 mg/gün'dür. Tedavi sırasında karaciğer enzimlerinin takibi gereklidir.



Şekil 1. Kore tedavisinde yaklaşım algoritması.

+: Korede azalma var/istenilen yanıt var; -: Korede azalma yok/istenilen yanıt yok
(Reilmann, Mov Disord 2013'den değiştirilerek kullanılmıştır).

Güncel yaklaşımlarda atipik nöroleptikler de oldukça sık kullanılmakta ve uzman görüşü olarak önerilmektedir. Bu ajanlar, özellikle psikoz, halüsinasyon, agresyon, ajitasyon, uyku sorunu, ağır depresyon gibi psikiyatrik bulguların eşlik ettiği ya da kilo kaybının olduğu hastalarda tercih nedeni olmaktadır. Olanzapin ve risperidon bu amaçlarla en sık kullanılan ajanlardır. Olanzapin için önerilen başlangıç dozu 2.5-5 mg/gün ve maksimum doz 20 mg/gün'dür. Risperidon için başlangıç dozu 0.5-1 mg/gün, önerilen maksimum doz <6 mg/gün'dür.

Biz kendi pratiğimizde tüm ilaçları düşük dozlarda başlayıp, yavaş artırarak semptomları kontrol altına alacak etkin dozlara çıkıyoruz. Aşağıda gösterilen Huntington Hastalığında Kore Tedavi Yaklaşımı Algoritması (Şekil 1), HH ve tedavide ayrıcalık gösteren sendromlar dışındaki diğer korelerde uygulanabilecek tedavi stratejisini özetlemektedir.

Sydenham koresinde semptomatik tedavi yaklaşımı farklılık göstermektedir. Valproik asit (20-25 mg/kg/gün) ya da karbamezapin (15 mg/kg/gün) en çok önerilen ajanlardır.

BÖLÜM 13

MİYOKLONUS İLE GELEN HASTADA YAKLAŞIM VE TEDAVİ İLKELERİ

Prof. Dr. Serhat Özkan • Prof. Dr. Sibel Altınayar

Tanım

- Kaslarda ani kasılma ya da gevşeme sonucu oluşan kısa süreli, şok benzeri, istemsiz sıçrama hareketleridir. Kaslarda kısa süreli kasılma (<100 msn) ile pozitif miyoklonus olabileceği gibi (daha sık), kasılmakta olan kasın aktivitesinin ani, kısa süreli (<500 ms) durması şeklinde negatif miyoklonus da oluşabilir.
- Pozitif miyoklonus; bazen tek bazen de bir grup agonist veya antagonist kasın kasılması ile oluşur.
- Negatif miyoklonus, gövde ve alt ekstremitelerde oluşursa ani düşme ataklarına neden olabilir.
- Aynı hastada, aynı hastalık sürecinde hem pozitif hem de negatif miyoklonus görülebilir.

Klinik Özellikler ve Sınıflama

Beş farklı şekilde sınıflanabilir:

1) Dağılıma göre;
   a. Fokal
   b. Multifokal
   c. Jeneralize
2) Provoke olmasına göre;
   a. Spontan
   b. Refleks
3) Anatomik kaynağına göre;
   a. Kortikal
   b. Kortikal-subkortikal
   c. Subkortikal segmental olmayan
   d. Segmental
   e. Periferik

4) Oluştuğu andaki aktiviteye göre;
   a. İstirahat
   b. Postüral
   c. Aksiyon
5) Etiyolojiye göre
   a. Fizyolojik
   b. Esansiyel
   c. Epileptik
   d. Semptomatik
   e. Psikojen

Anatomik Kaynağına Göre Sınıflama

En çok kullanılan ve ayırıcı tanı için en yararlı olanıdır.

a) Kortikal Miyoklonus

- Genellikle fokaldir. Ancak multifokal, iki taraflı ya da jeneralize olabilir (transkallozal yayılım).
- En sık görülen multifokal miyoklonus nedenidir.
- Sensorimotor korteksten kaynaklanan deşarjlar kortikospinal yol boyunca kasa ulaşıncaya kadar belli bir süre geçtikten sonra miyoklonik atımlara neden olur.
- En çok yüz ve üst ekstremite distallerini etkiler.
- Tipik olarak istemli hareketler sırasında oluşur, konuşma ve yürüyüşü etkileyebilir. Duyusal stimülasyon ile (refleks miyoklonus), kas aktivasyonu ile (aksiyon miyoklonus) ya da istirahatte de oluşabilir.
- Fotik, dokunma ve nadiren sesli uyarıya duyarlıdır.
- Pozitif ve negatif miyoklonus birlikte bulunabilir.
- Sensorimotor korteksi etkileyen fokal bir lezyona (vasküler, gliotik, neoplastik, enflamatuvar, vb.) işaret edebilir.
- Tutulan kaslarda elektromiyografik olarak kaydedilen deşarjlar 30 msn ve daha kısadır. Kas sıçramaları senkrondur ve deşarjlar birbirine benzemektedir.

Örnek: Posthipoksik miyoklonus (Lance-Adams sendromu), progresif miyoklonik epilepsi (PME)'ler, progresif miyoklonik ataksi (PMA)'ler ve nörodejeneratif hastalıklar.

Elektroensefalografi (EEG) anormalliği ile senkron olduğu zaman epileptik miyoklonus olarak adlandırılır. Elektromiyografi (EMG) burst süresi 10-50 ms'dir ve refleks paterne uyar.

- Nonepileptik miyoklonus: EMG burst süresi 50-300 ms arasıdır. EMG örneği ballistik veya tonik olabilir. Senkron veya asenkron antagonist aktivite vardır. Elektroensefalografinin karşılığı yoktur. Somatosensöriyel yanıtlar (SEP)'da dev potansiyeller elde edilebilir.
- Negatif miyoklonus ise, EMG'de antagonist kaslarda senkron sessiz evreler kaydedilir.

b) Kortikal-Subkortikal Miyoklonus

- Primer Jeneralize Epilepsiler (Örn: juvenil miyoklonik epilepsi) için tipik mekanizmadır.
- Genellikle jeneralize ve bisenkron miyoklonik jerkler vardır. Fakat fokal, multifokal yayılım da görülebilir.

c) Subkortikal Segmental Olmayan Miyokloni

- Beyin sapı kaynaklı; irkilme yanıtı, hiperpleksi ve retiküler refleks miyoklonuslar tipik örneklerdir. Miyoklonik distoni ve ilaçlara bağlı miyoklonus da bu gruptadır.
- İşitsel uyarana hassasiyet ve jeneralize jerkler tipik bulgudur.
- Fizyolojik irkilme yanıtı, beklenmeyen ani uyarana karşı vücudun defansif postür alması; patolojik irkilme refleksi (hiperpleksi) ise, bu uyarana habituasyon olmaksızın abartılı yanıtın devamlı olmasıdır. Miyoklonik yanıt tipik olarak sternokleidomastoid kaslardan başlayarak sırasıyla yüz, gövde ve ekstremitelere yayılır (beyin sapından yukarı ve aşağı doğru yayılım). Tipik olarak üst gövde ve kafa (yüz) bölgesine uyaranlarla oluşur.
- Hiperpleksi ailesel, idiyopatik, postansefalitik, vasküler ya da multipl skleroza bağlı oluşabilir.
- Retiküler miyoklonus, refleks olabildiği gibi spontan olarak da oluşan jeneralize miyoklonuslar ile karakterizedir. Tipik olarak ekstremite distallerinden uyarım ile refleks olarak oluşur. Posthipoksik, postansefalitik ya da üremiye bağlı oluşabilir.
- Elektromiyografik olarak kaydedilen deşarjlar yine kısa süreli 10-30 msn'dir.
- Elektroensefalografide öncelik eden bir aktivite ve somatosensöriyel uyandırılmış potansiyel değişikliği gösterilmemektedir.

d) Segmental Miyoklonus

- Medulla spinaliste veya beyin sapında bir segmentin tutulumu sonucu ilgili bölgede devamlı, ritmik, yarı ritmik ya da düzensiz 0.5-3 Hz tremor şeklinde bir aktivitedir.
- Elektromiyografide miyoklonik deşarjlar 100 msn'ye kadar uzayabilir.
- Segmental tutulum olmasına karşın, bazen tutulan segmentten itibaren propriyospinal yolla üst ve alt segmentlere doğru ilerleyerek, gövdeye ve ekstremitelere fleksiyon yaptırıcı miyoklonuslar oluşabilir. Yüzü tutmaması ile hiperekpleksiden ayırt edilir. Ayrıca işitsel uyarana da yanıt vermez.
- Aktiviteden etkilenmez.

- Stimulusa hassas olabilir.
- Çoğunlukla siringomyeli, demyelinizasyon, miyelit, travma, vb. vardır.
- Psikojenik olabilir.

e) Periferik Miyoklonus

- Periferik sinir, pleksus ya da kök hasarı sonucu oluşan ritmik ya da yarı ritmik miyoklonik atımlardır.
- Örnek: Hemifasyal spazm, ampüte ekstremitelerin miyoklonusları

Etiyolojiye Göre Sınıflama

a) Fizyolojik Miyoklonus

- Normal sağlıklı bireylerde belli durumlarda ortaya çıkan miyoklonilerdir (uyku-hipnik atımlar, hıçkırık, benign infantil beslenme miyoklonusu)

b) Esansiyel Miyoklonus

- Genetik neden dışında başka bir neden bulunmayan (herediter ve sporadik).

c) Epileptik Miyoklonus

- Epileptik tablo içinde yer alan miyoklonik atımlar.

d) Semptomatik Miyoklonus

- Progresif ya da statik ansefalopati tabloları ile birliktedir.
- Depo hastalıkları, spinoserebellar dejenerasyon, bazal ganglia hastalıkları, demanslar, viral ansefalitler, toksik ansefalopatiler, inme, vb.

Negatif miyoklonus daha çok toksik-hipoksik-metabolik hastalıklar sonucu görülür.

Miyoklonusu Olan Hastaya Klinik Yaklaşım

- Hastalığın başlangıç yaşı, şekli (akut, kronik), artırıcı faktörler, travma, eşlik eden hastalıklar, aile öyküsü, ilişkili semptomlar (ataksi, epilepsi, kognitif yıkım, vb.) sorgulanmalı.
- Genç yaşta başlayan miyoklonik atımlar epileptik tabloları düşündürebilir. Kognitif yıkım ve ataksi varlığında progresif miyoklonik epilepsiyi düşündürebilir.
- Yaşlı bir hastada ise kognitif yıkım ile birliktelik diffüz Lewy cisimcikli demansı, geç dönem Alzheimer hastalığı, parkinsonizm ile birliktelik kortikobazal dejenerasyon düşündürebilir.
- Çocukluk çağında opsoklonus-miyoklonus tablosu nöroblastomu düşündürür. Erişkin çağda ise paraneoplazi ya da beyin sapı vasküler lezyonlarına işaret edebilir. Böyle bir hastada Çölyak hastalığı da mutlaka araştırılmalıdır.

- Akut başlangıç, toksik/metabolik (tiroid, elektrolit, renal, hepatik, glisemik bozukluklar), enfeksiyöz (ensefalit, vb.), ilaçlar ve posthipoksi düşünülebilir. Kronik seyir ise daha çok nörodejeneratif hastalıkları düşündürür.
- Eşlik eden diğer nörolojik bulgular (ataksi, demans, piramidal, beyin sapı ya da spinal bulgular), esansiyel miyoklonusu ekarte eder.
- Aile öyküsü, PME, herediter metabolik hastalıklar ya da spinoserebellar ataksileri düşündürebilir.
- Muayenede miyoklonusun aktivite ile ilişkisi (istirahat, postüral, aksiyon), dağılımı (fokal, mutifokal), uyaran yanıtı incelenmelidir.
- İstirahatte ya da postüral oluşan miyoklonus genellikle spinal ya da subkortikal-kortikal kaynaklı iken, aksiyon miyoklonusu kortikaldir.
- Spinal miyoklonus aksiyondan etkilenmez.
- Jeneralize miyoklonus genellikle subkortikaldir.
- Bazal ganglia dejenerasyonlarında (örneğin MSA); daha küçük amplitüdlü distal hakim miyoklonus gözlenir (epileptikten farkı).

Miyoklonusu Olan Hastaya Nörofizyolojik Yaklaşım

- EMG sırasında hastanın miyoklonusunun dağılımı, süresi, uyaran hassasiyeti değerlendirilmelidir (polimyografi).
- EMG'de jerklerin süreleri çoğunlukla 10-50 msn'dir. 100 msn'den uzun jerkler genellikle distoniktir.
- EMG'de agonist ve antagonistler senkron kasılır.
- Kasların dağılımı etiyolojiyi lokalize ettirebilir. Spinal ve periferik olanlar segmental bulgu verirken, boyun, omuzlar, gövde ve kalçaları (aksiyal) etkileyenler ise beyin sapı ya da spinal (propriyospinal) olabilir.
- Beyin sapında miyoklonus yüzü de etkilerken, spinal miyoklonusta yüz etkilenmez.
- Beyin sapı miyoklonusunda, EEG'de kortikal öncül deşarj olmaz.
- Kortikal miyoklonusta, SEP'de patolojik genişlemiş aksiyon potansiyeli elde edilebilir.
- EEG çekimi sırasında, miyoklonus görülen kasın EMG ile uyarılması ile EEG'de kortikal korele dalga (back-averaged EEG) elde edilebilir.
- Geniş somatosensöriyel uyarılmış potansiyeller oluşturan uyaranlar, genellikle aynı anda yapılan EMG kayıtlamasında da miyoklonik aktiviteye (belli bir latans sonrası) neden olabilir (C refleksi). Bu durum kortikal miyoklonusa işaret eder.

Miyoklonusta Tedavi

- Kortikal miyoklonus; valproat (1000-1500 mg/gün) ve klonazepam (15 mg'a kadar) ilk tercihlerdir. Ek tedavi seçenekleri; levetirasetam, pirasetam, zonisamid, primidon, fenobarbitaldir.
- Kortikal-subkortikal miyoklonus: VPA, lamotrigine, pirasetam ilk seçeneklerdir.
- Beyin sapı retiküler miyoklonusu; valproat (1000-1500 mg/gün) ve klonazepam (15 mg'a kadar) ilk tercihlerdir.
- Hiperpleksi; klonazepam (15 mg'a kadar) ilk tercihtir.
- Miyoklonik-Distoni sendromu: Antikolinerjikler, sodyum oxibat, DBS.
- Opsoklonus-Miyoklonus: Etiyolojiye bağlı olarak immünglobulin tedavisi, plazmaferez, semptomatik olarak klonazepam, VPA.
- Palatal miyoklonusta; fenitoin (100-300 mg/gün), karbamazepin (800-1600 mg/gün), klonazepam (15 mg'a kadar) ve baklofen denenebilir. Ancak botulinum toksin enjeksiyonu çok olumlu sonuçlar vermektedir.
- Spinal segmental miyoklonusta klonazepam (15 mg'a kadar) ilk tercihtir.

Diazepam, levetirasetam, karbamazepin ve botulinum toksini denenebilir.

BÖLÜM 14

ATAKSİLERDE TANISAL ALGORİTMA

Prof. Dr. Ayşegül Gündüz, Prof. Dr. Hülya Apaydın

Ataksi, koordinasyon, denge ve konuşmayı etkileyen heterojen bir grup bozukluk için kullanılan bir terimdir.

Modern tıp, 19. yüzyıl başlarında hastalıkların tanımlanması ve sınıflanmasına sistematik yaklaşım getirilmesiyle gelişmeye başlamıştır. Ataksinin ilk kez tanımlanması da aynı döneme denk gelmektedir. Başlangıçta sarhoşluk ve yaşlılık ve daha sonra sifiliz gibi enfeksiyon hastalıkları denge bozukluğunun önde gelen nedenleri olarak sayılıyordu. Kalıtsal etiyolojilere yönelik vurgular ise 19. yüzyılın sonlarında başladı. Pierre Marie, 1893'de ailevi kökenli, özellikle de otozomal dominant kalıtımla geçen herediter ataksileri tanımlamıştı, günümüzde bu otopsi olgularının yeniden incelenmesi ile Machado-Joseph hastalığı olabileceği ileri sürülmüştür. Otozomal resesif ataksilerden ilk tanımlanan ise Nikolaus Friedreich tarafından otopsi çalışmalarının da tamamlandığı olgularda dorsal kolon ve dorsal spinal köklerde atrofi ve kardiyak etkilenme varlığının gösterilmesidir. Bu hastalık, daha sonra Charcot tarafından Friedreich ataksisi olarak adlandırılmıştır. Herediter ataksilerin tanınmasını takiben önce Holmes (1907) sonra Greenfield (1954), bu grup hastalıkları nöropatolojik yaklaşım ile sınıflamaya çalışmıştır ve olivo-pontoserebellar atrofi, serebellar kortikal atrofi, spinoserebellar dejenerasyonu belirlemiştir. Holmes, savaştan dönen askerlerde serebellum disfonksiyonuna bağlı gelişen koordinasyon bozukluklarını tanımlamıştır. İlk gen lokusu ise 1977 yılında tanımlanmıştır.

Bugün halen sınıflamada benzer yaklaşımlar kullanılmaktadır. Etiyolojik faktörlerin çok sayıda olması ve heterojen klinik görünüm nedeniyle tek özellik temel alınarak sınıflama mümkün gözükmemektedir. Günümüzde ataksiler, etiyolojik köken (herediter ve edinsel), başlangıç yaşı (çocukluk çağı ve erişkin yaş grubu), topografik dağılım (simetrik ve fokal), temporal profil (akut, subakut, kronik) ve etiyolojik lokalizasyon (merkezi ve periferik ya da afferent) temelinde sınıflanmaktadır. Biz de tanısal algoritma oluştururken sınıflamaya öncelikle başlangıç yaşı, temporal profil ve nörolojik lokalizasyon sırasıyla yaklaşmaya çalışacağız. Ayrıca öyküde hastaya ve ailesine sorulması gereken sorulara değineceğiz.

Ataksisi olan hastanın değerlendirilmesi

Hasta değerlendirilirken şu özelliklere dikkat edilmelidir:

i. Öykü ve muayene ile ataksi tipi (serebellar ve/veya duyusal)

ii. Başlangıç yaşı

iii. Temporal profil

iv. Aile öyküsü

v. Diğer nörolojik bulgular ve sistemik bulgular

i. Klinik Bulgular

Ataksi, serebellum ve bağlantıları (spinoserebellar ya da pontoserebellar) ya da proprioseptif sistemdeki (duyusal nöronlar ya da arka kordon) patolojilerden kaynaklanabilir. Klinik bulgular, merkezi ve periferik kökenli olmasına bağlı olarak değişmektedir.

Serebellar ve beyin sapı kökenli ataksilerde, ekstremite hareketleri, postür sağlanması ve yürüyüş sırasında koordinasyon ve denge kaybının yanı sıra konuşma bozukluğu, göz hareketlerinde bozulma, kognitif etkilenme ve otonom bozukluklar gelişebilir. Hastalar yürürken güvensiz hissederler ve sersemlik hissi tanımlarlar. Uzuv ya da gövde ataksisi ortaya çıkar, yazı yazma gibi ince işlevlerde beceriksizlik gözlenir. Otururken ve ayakta dururken baş ve gövdede osilatuvar hareketler gözlenir. Ses hacmi ve perdesinin kontrol edilememesine bağlı dizartri ve yutma kaslarındaki koordinasyon bozukluğu nedeniyle disfaji gözlenir. Oküler osilasyonlar nedeniyle görme bulanıklığı olabilir. Hemisferik lezyonlarda apendiküler ataksi olurken, vermis lezyonlarında daha çok gövde ataksisi görülür. Gözde ataksisinde, vücut salınımları vardır, yürürken destek alanı genişletilir. Uzuv hareketleri sıçrayıcı olur. Muayenede, dismetri ve aksiyon tremoru saptanır.

Periferik kökenli afferent girdi kaybına ataksilerde ise en belirleyici özellik görsel girdilere bağlılıktır. Göz hareket bozuklukları ve konuşma bozuklukları gözlenmez.

Bazı durumlarda her iki ataksi tipi birlikte gözlenir.

ii. Başlangıç Yaşı

Ataksiler başlangıç yaşlarına göre, infantil, çocukluk çağı, genç erişkin ve erişkin çağ başlangıçlı şeklinde ayrılabilir.

İnfantil başlangıç, intrauterin olaylarda ya da herediter konjenital hastalıklarda görülebilir. Çocukluk çağında daha çok enfeksiyöz ya da herediter nedenler söz konusuyken, ilerleyen yaşlarda daha çok edinsel nedenler ön plana çıkar.

iii. Temporal Profil

Akut ataksi, saatler veya 1-2 gün içinde yerleşen semptomatoloji şeklinde tanılanabilir. Ryen ve Engle'a göre akut ataksi, 72 saatten daha kısa süre içerisinde gelişen semptomatolojik süreci kapsar. Akut ataksi genellikle daha önceden sağlam ve sağlıklı bireylerde gelişir. Bir kısmında öncelik eden sistemik bulgular veya kronik tıbbi bir problem (epileptik nöbetler gibi) olabilir. Ataksi başlangıç ve yerleşimi haftalar-aylar içinde olduğunda subakut, yıllar içinde olduğunda kronik ataksi olarak sınıflandırılır.

Çocukluk çağı söz konusu olduğunda akut, subakut ve kronik alt başlıklarına intermitan alt başlığını da eklemek gerekir.

Edinsel nedenler çoğunlukla akut veya subakut olarak ortaya çıkar. Genetik veya dejeneratif hastalıklarda ataksinin gelişimi ise genellikle kroniktir.

iv. Aile Öyküsü

Ataksik hastalıklar, otozomal resesif, otozomal dominant, mitokondriyal ya da X'e bağlı kalıtım paterninde olabilir. Jenerasyonlar arasında kalıtım olması otozomal dominant kalıtımı düşündürür. Ama bazı hastalıkların sporadik olarak ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Kardeşlerin hasta olması otozomal resesif kalıtımı düşündürür. Otozomal resesif hastalıklarda bazen ailede tek bir hasta olabilmektedir. Ailenin sadece kadınlarının hasta olması mitokondriyal kalıtımı düşündürür. Ama bazı mitokondriyal hastalıklar nükleer DNA'da kodlanmaktadır. X'e bağlı resesif hastalıklarda kadınlar taşıyıcı olmaktadır ya da erkeklere göre daha az etkilenmektedir.

Herediter olmasına rağmen ailede tek bir hastanın olmasının nedenleri şöyle sıralanabilir:

Otozomal dominant ataksilerde: düşük penetrans, ebeveynin erken kaybı, antisipasyon, gerçek ebeveyn olmaması, De Novo mutasyon

Otozomal resesif ataksilerde: az kardeş sayısı.

Mitokondriyal ataksiler de sporadik ortaya çıkabilir.

v. Diğer Nörolojik ve Sistemik Bulgular

Ataksi ile başvuran hastada, özellikle yerleşim seyri kronik olduğunda öykü ve muayenede dikkat edilmesi gereken bulgular ataksinin tipinin yanı sıra (serebellar ya da duyusal) nörolojik ve sistemik muayenede eşlik eden başka bulgu olup olmadığıdır. Nörolojik muayene bulguları içinde demans, görme kaybı, nöbet, piramidal bulgular, bradikinezi, rijidite, otonom bulgular özel olarak incelenmelidir (Tablo 1). Sistemik bulgulardan retina etkilenimi, hepatomegali, splenomegali, kardiyak aritmi veya kardiyomiyopati varlığı ayırıcı tanıda yol gösterici olabileceğinden özel olarak araştırılmalıdır (Tablo 2).

Erişkin Çağda Serebellar ve/veya Duyusal Ataksilerde Ayırıcı Tanı

Etiyolojiler, herediter olmayan dejeneratif, herediter, edinsel ve fonksiyonel şeklinde başlıca dört gruba ayrılabilir (Tablo 3).

Akut yerleşen ataksiler, genellikle edinseldir: serebelluma lokalize demiyelinizan hastalık (multipl skleroz ya da diğerleri), inme ya da primer veya metastatik tümörler ile ilişkili olabilir. Demyelinizan hastalıklar ya da inme, sekel bulgular ile geç dönemde de poliklinik başvurularına neden olabilir. Ancak fonsiyonel ataksiler ya da herediter kökenli epizodik ataksiler de akut olarak ortaya çıkabilir.

Akut başlangıçlı sporadik serebellar ataksilerin erişkin çağdaki en sık nedeni, genç erişkin dönemde demiyelinizan hastalıklar, ileri yaşlarda ise vasküler lezyonlardır. Ayrıca kafa travması, enfeksiyonlar, intoksikasyonlar, bazı immün hastalıklar, vestibüler hastalıklar ve fonksiyonel ataksiler görülebilir.

Hem hemorajik hem iskemik vasküler olaylar ataksi ile ortaya çıkabilir. Akut serebellar ataksi kliniğine neden olan vasküler yapılar, posteriyor inferiyor serebellar arter, superiyor serebellar arter ve anteriyor serebellar arterdir.

TABLO 1
Çeşitli etiyolojilere bağlı ataksilerde serebellum dışı nörolojik bulgular

Diğer nörolojik bulgu	Hastalık
Papilödem	Posteriyor fossa tümörleri
Optik atrofi, retinopati	FRDA, AVED, Mitokondriyal, MD, SCA 7
INO	MS, SCA 1, SCA 2, SCA3 SCA7
Bakış parezisi, yavaş sakkadlar	SCA 2, SCA3 SCA7
Okülomotor apraksi	AT, AOA 1 ve 2
Pitoz, oftalmopleji	İnme, MS, Mitokondriyal
Dil atrofisi, yüzde fasikülasyonlar	1, SCA 2, SCA3
Spastisite, ÜMN bulguları	MS, inme, yapısal lezyon, 1, SCA 3, SCA7
Parkinsonizm	SCA 2, SCA3, MSA, Wilson, Fahr
Kore, atetoz	AT, SCA 1, SCA 2, SCA3
Otonom yetmezlik	MSA
Epilepsi	SCA 10, SCA 7, DRPLA, Serebrotendinöz ksantomatozis
Proprioseptif kayıp	FRDA, B12 eksikliği
Kognitif kayıp	Alkol, B12 eksikliği, HIV, CJH, DRPLA
Miyoklonus	ULD, DRPLA, SCA 16, Mitokondriyal
Mental retardasyon	Serebrotendinöz ksantomatozis

FRDA: Friedreich ataksisi; AVED: Edinsel vitamin E eksikliği; SCA: Spinoserebellar ataksi; INO: İnternükleer oftalmopleji; MS: Multipl skleroz; AT: Ataksi telenjiektazi; AOA: Ataksi okulomotor apraksi; ÜMN: Üst motor nöron; MSA: Multisistem atrofi; DRPLA: Dentatorubropallidoluysian atrofi; HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü; CJH: Creuztfeld Jakob hastalığı; ULH: Unverricht Lundborg hastalığı

TABLO 2
Çeşitli etiyolojilere bağlı ataksilerde sistemik bulgular

Sistemik bulgu	Hastalık
Kısa boy, işitme kaybı, servikal lipom	Mitokondriyal
Telenjiektazi, hematolojik maliniteler ve sık enfeksiyonlar	Ataksi telenjiektazi
Konjenital katarakt	Marinesco-Sjögren
Jüvenil karakt, tendon ksantomları	Serebrotendinöz ksantomatozis
Kayser-Fleischer halkası	Wilson hastalığı
Kardiyomiyopati, iskelet deformiteleri, kifoskolyoz	FRDA, AVED
Diyabet	FRDA, anti-GAD antikor ilişkili ataksi
Organomegali	NP-C, Gaucher

FRDA: Friedreich ataksisi; AVED: Edinsel vitamin E eksikliği; NP-C: Niemann Pick tip C.

TABLO 3
Erişkin çağda akut-subakut ve kronik yerleşimli ataksi nedenleri

	Akut/ subakut ataksiler	Kronik ataksiler
Herediter	• Epizodik ataksiler	OR Dejeneratif • Friedreich (FRDA) OR Metabolik • Serebrotendinöz ksantomatöz • Geç Başlangıçlı Tay-Sachs OD Spinoserebellar ataksiler X'e bağlı geçiş gösteren ataksiler Mitokondriyal hastalıklara bağlı ataksiler
Herediter olmayan dejeneratif		• Multisistem atrofi serebellar tip • Sporadik erişkin başlangıçlı ataksi
Edinsel	• Alkolik • Diğer toksinlere bağlı • Enfeksiyöz • Vasküler hastalıklar • Primer veya metastatik tümörler • Multipl skleroz • Fonksiyonel	• Alkolik • Diğer toksinlere bağlı • Enfeksiyöz (Prion hastalığı) • Edinsel/metabolik vitamin eksikliği • Primer veya metastatik tümörler • Multipl skleroz • Konjenital Deformiteler • Fonksiyonel

İmmün kökenli serebellar ataksi nedenlerinden multipl sklerozda akut ataklar esnasında, tekrarlayan epizotlarda ya da primer veya sekonder progresif multipl skleroz alt tiplerinde ortaya çıkabilir. Serebellar etkilenim multipl skleroz seyrinin daha kötü olacağını telkin etmektedir.

Travma sonrası serebellar kontüzyon, serebellar hematom, subaraknoid kanama, yaygın aksonal hasar ve subdural/epidural hematom görülebileceği gibi ataksi nedeni olarak özellikle vertebral arter diseksiyonları da dikkate alınmalıdır.

Subakut ataksiler arasında edinsel nedenler ön plandadır. Paraneoplastik serebellar ataksiler daha çok subakut seyirli olmakla birlikte subakut-kronik olarak gözlenebilir. Genellikle küçük hücreli akciğer kanseri, meme kanseri, yumurtalık (over) kanseri ve lenfoma ile ilişkilidir. Hızlı progresyon nedeniyle kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntülemede hızlı yerleşen serebellar atrofi sıklıkla saptanır. Paraneoplastik ataksi nedeni yolabilecek malinite ve ilişkili antikorlar Tablo 4'de sunulmuştur. Paraneoplastik afferent ataksiler, subakut-kronik seyirlidir. Bronkojenik karsinom, küçük hücreli akciğer kanseri, meme kanseri, yumurtalık kanseri, sarkomlar ve Hodgkin lenfoma altta yatan neoplastik süreçlerdir. Sıklıkla anti-Hu onkonöral antikorlar ile ilişkilidir ve arka kök gangliyonunun etkilenmesine bağlı ortaya çıkar. Benzer etkilenmeyi yapan diğer hastalıklar, Sjögren sendromu, kronik otoimmün hepatit ve nedeni bilinmeyen monoklonal gamopati tablolarıdır.

Subakut ataksi nedenleri arasında olan diğer immün hastalıklar arasında glutamik asit dekarboksilaz (GAD) antikorlarıyla ilişkili ataksi, glüten ile ilişkili ataksi, Haşimoto ensefalopatisi ile ilişkili ataksi ve sistemik lupus eritematozus ilişkili ataksi sayılabilir. Anti-GAD genellikle stiff-person sendromu ve diabetes mellitus ile ilişkilidir. Glüten ataksisinde enteropati olmadan

TABLO 4
Primer serebellar dejenerasyona (PSD) yol açan kanserler ve yol açtıkları sendromlar ve ilişkili antikorlar

PSD ile baskın olarak ilişkili antikorlar	Baskın olan sendrom	Eşlik eden kanser
Anti-Yo (PCA-1)	PSD	Yumurtalık ve meme
Anti-Tr	PSD	Hodgkin lenfoması
Anti-mGluR1	PSD	Hodgkin lenfoması
Anti-Zic4	PSD	Küçük hücreli akciğer
PSD ile bazen ilişkili antikorlar		
Anti-VGCC	Eaton-Lambert, PSD	Küçük hücreli akciğer ve lenfoma
Anti-Hu (ANNA-1)	Ensefalomiyelitis, PSD, duysal nöronopati	Küçük hücreli akciğer ve diğer kanserler
Anti-Ri (ANNA-2)	PSD, beyin-sapı ensefaliti, paraneoplastik opsoklonus -miyoklonus	Meme, over, rahim, küçük hücreli akciğer
Anti-CV2/CRMP5	Ensefalomiyelit, PSD, kore, periferik nöropati, uveitis	Küçük hücreli akciğer, uterin sarkom, malin timoma
Anti-Ma protein	Limbik, hipotalamik, beyin sapı ensefaliti (nadiren PSD)	Testis, akciğer parotis, meme, kolon ve diğer
Anti-amfifizin	Kaskatı kişi sendromu, ensefalomiyelit, PSD	Meme ve küçük hücreli akciğer

'Apaydın-sporadik ataksiler'den değiştirilerek alınmıştır.

ataksi ortaya çıkabilir, progresif saf serebellar ataksi nedeni olabilir. Kraniyal MR görüntülemede serebellar atrofi genellikle görülür. Ataksi olgularının %10'undan azında enteropati bulguları görülür. Ancak üçte birinde bağırsak biyopsisinde enteropati bulguları saptanır. Antigliadin antikorlar, endomisial antikorlar ve hücre transglutaminazına karşı antikorlar (özellikle immünglobülin A tipinde) tanısal değer taşır. Haşimoto ensefalopatisinin ataksik varyantında, nöbet ve ensefalopati ile ortaya çıkan tipik formundan farklı olarak seyir, spinoserebellar dejenerasyonu taklit edecek derecede progresif ve sinsi olabilir. Olguların yarısında diğer nörolojik bulgular eşlik edebilir.

Metabolik, toksik ve vitamin eksikliklerine bağlı ataksiler de genel olarak subakut-kronik seyirlidir ve miyelopati ya da nöropatiye ikincil ortaya çıkar. Erişkinde görülme sıklığı nedeniyle en sık etiyolojik faktör diabetes mellitustur. Vitamin B12, bakır, riboflavin, nikotinik asit veya vitamin E eksikliği, piridoksin entoksikasyonu ve nitröz oksit entoksikasyonudur. Bakır eksikliği ve B12 eksikliği arka kordon etkilenimi ve birlikte kalın lifleri etkileyen polinöropatiye yol açabilir. Afferent ataksi nedeni olan diğer toksik maddeler, polinöropatiye neden olan kemoterapi ilaçlarıdır (sisplatin, karboplatin, oksaliplatin, doksorubisin). Serebellar ataksiye neden olan diğer ajanlar ise etanol, ağır metaller, lityum, fenitoin, metronidazol, siklosporin, amiodaron, kemoterapi ajanları, kokain, eroin, çözücüler şeklinde listenebilir. Özellikle batı toplumlarında alkol, en sık nedendir. Vermis daha ağırlıklı etkilendiği için gövde ataksisi ön plandadır. Eksikliği, serebellar/beyin sapı etkilenimi yaparak ataksi nedeni olan vitamin tiamindir (Wernicke ensefalopatisi). Trunkal ataksi, okülomotor bozukluklar, konfüzyon klasik tabloyu oluşturur.

İnsan immün yetmezlik virüsü (human immunodeficiency virus; HIV) ve sifiliz enfeksiyonları duyusal kök gangliyonunu etkileyerek ataksi nedeni olabilir.

Kronik yerleşen ataksi etiyolojileri arasında, herediter olmayan dejeneratif, herediter ve fonksiyonel nedenler olabileceği gibi edinsel nedenlerin de önemli bir yeri olabileceği akılda tutulmalıdır.

Yerleşim seyri kronik olan ataksiler arasında, hareket bozuklukları polikliniklerine sporadik ve erişkin çağda başlayan serebellar ataksi ile başvuran hastaların önemli bir kısmında, tanı multisistem atrofi (MSA)'dir (MSA, genellikle 50 yaş üstünde başlayanlarda). Bu hastalığın, kesin tanısı patolojik bulgulara dayanır, alfa-sinüklein immün reaksiyon veren gliyal sitoplazmik inklüzyonların görülmesiyle konur. Klinik olarak ancak mümkün ya da muhtemel MSA tanısı konabilir. Bu nedenle, tanı kriterleri geliştirilmiştir. Bu kriterler, otonom işlev bozukluğu, parkinsonizm, ataksi ve kortikospinal yolak bulgularını içerir. Sadece MSA değil Lewy cisimcikli demans ve kortikobazal dejenerasyon gibi diğer Parkinson artı sendromlarda da ataksi görülebilir. Ancak sadece multi-sistem atrofide ana tanı kriterleri içinde yer alır. İdiyopatik PH'de ise yürüme bozukluğu olmakla birlikte bunun nedeni ataksi değildir. Duyusal ataksi ise MSA'da beklenen bir bulgu değildir. Multisistem atrofi tanı kriterleri aşağıda sunulmuştur (Tablo 5):

TABLO 5
Multisistem atrofi 2022 tanı kriterleri

Gerekli özellikler	>30 yaş, sporadik, progresif hastalık başlangıcı	
	Klinik kesin	Klinik olası
Temel klinik özellikler	1. Otonom disfonksiyon (en az biri gereklidir) Başka nedenle açıklanamayan işeme güçlüğü ve işeme sonrası rezidüel idrar hacmi ≥100 mL Açıklanamayan idrar 'urge' inkontinans Ayakta veya head-up tilt testinden sonraki 3 dakika içinde nörojenik OH (≥20/10 mmHg kan basıncı düşüşü) ve en az biri 2. L-dopa-yanıtı zayıf parkinsonizm 3. Serebellar sendrom (yürüme ataksisi, ekstremite ataksisi, serebellar dizartri veya okülomotor özelliklerden en az ikisi)	En az ikisi: 1. Otonom disfonksiyon (en az biri gereklidir): Başka nedenle açıklanamayan işeme güçlüğü ve işeme sonrası üriner rezidüel hacim Açıklanamayan idrar 'urge' inkontinans Ayakta veya head-up tilt testinden sonraki 3 dakika içinde nörojenik OH (≥20/10 mmHg kan basıncı düşüşü) 2. Parkinsonizm 3. Serebellar sendrom (yürüme ataksisi, ekstremite ataksisi, serebellar dizartri veya okülomotor özelliklerden en az biri)
Destekleyici klinik (motor veya non-motor özellikler)	En az ikisi	En az biri
MRG belirteci	En az biri	Gerekli değil
Dışlama kriteri	Yok	Yok

OH: Ortostatik hipotansiyon; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme.

Klinik bulgular doğrultusunda tanı koymanın mümkün olduğu bu dejeneratif hastalık tanısından önce klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularında özellikle tedavi edilebilir bir başka hastalığa ait ipuçları olup olmadığı araştırılmalıdır. SPG 7 mutasyonu olan olgularda da MSA-C'ye benzer bulguları gözlenebilir.

Sıklıkla travmalarla ilişkili olabilecek, ama kronik olarak ortaya çıkan nadir ataksi nedenlerinden biri de süperfisyel siderozistir. Bu tablo, subaraknoid mesafeye tekrarlayan hemorajiler ve subpial bölgeye hemosiderin birikimi ile karakterizedir. Klinik klasik triadı serebellar ataksi, sensorinöral işitme kaybı ve miyelopatidir. Demans, kraniyal sinir tutulumları ve diğer beyin sapı bulguları olabilir. Manyetik rezonans görüntülemede birikimin olduğu bölgelerde hemosiderin T2 ağırlıklı kesitlerde hipointens olarak görülebilir, SWI kesitler bu birikimi göstermekte özellikle duyarlıdır.

Genetik kökenli metabolik hastalıklar erişkin dönemde daha nadir olmakla birlikte erken erişkin dönemde başlayabilen Nieman Pick tip C ve serebrotendinöz ksantomatöz akılda tutulmalıdır. Nieman Pick tip C, hastaları en sık psikiyatrik semptomlar (%38), kognitif etkilenme (%23) ve ataksi (%20) ile hekime başvurur. Ataksi, serebellar tiptedir. Ayrıca distoni, parkinsonizm, kore ve miyoklonus izole veya kombinasyonlar şeklinde görülebilir. Birden fazla hareket bozukluğunun psikiyatrik belirtiler ve hepato-splenomegali ile birlikte görülmesi Niemann Pick tip C hastalığı için klinik şüpheyi artırmaktadır. Serebrotendinöz ksantomatöz çoğunlukla ergenlik dönemi içinde ortaya çıkmakla beraber tanı konulma aşamasındaki gecikmeler nedeniyle bu hastalığın, genç erişkin döneminde karşımıza gelen kronik seyirli ataksi olgularında akılda tutulması gerekir. Bu olgularda, dentat çekirdeğin etkilenmesine bağlı serebellar ataksi ve daha nadiren arka kordon etkilenmesine bağlı duyusal ataksi ortaya çıkar. Jüvenil katarakt, özellikle patella ve Aşil tendonları çevresindeki ksantomlar, kronik diyare, erken gelişen osteoporoz varlığında mutlaka akla gelmelidir. Her iki hastalık da otozomal resesif olduğu için aile öyküsü bulunmayabilir ve genetik incelemeler yardımıyla tanı konabilir. Her iki hastalık için tedavi seçeneklerinin bulunması tanı aşamasında akla gelmesini gerekli kılmaktadır.

Aile öyküsü varlığında, kalıtım paternine bağlı olarak değişmekle birlikte, herediter ataksiler, Friedreich ataksisi, spinoserebellar ataksiler (SCA), Frajil X sendromu ön plana çıkmaktadır. Ancak aile öyküsü varlığı zorunlu değildir. Friedreich ataksisi ve SCA alt tipleri, sporadik erişkin çağda ortaya çıkan ataksilerin %15'inden azını oluşturmaktadır. Erişkin başlangıçlı Friedreich ataksisi, erken başlangıçlıya kıyasla, daha yavaş progresiftir ve iskelet sistemi deformiteleri ya da kardiyak tutulum daha hafiftir. Hem duyusal hem serebellar ataksi varlığı, piramidal bulgular, serebellar dizartri, servikal spinal atrofi, Friedreich ataksisi için tipiktir. CANVAS (Cerebellar ataxia, neuropathy and vestibular areflexia syndrome), geç başlangıçlı ataksinin yaygın bir nedenidir. SPG 7 Avrupa'da sık bildirilmesine karşın ülkemizde daha az bildirilmiştir. Spinoserebellar ataksi olgularının dağılımı coğrafi özelliklere göre değişim göstermektedir. SCA 6, SCA 2 ve SCA 3 sık olarak görülen tiplerdir. Erişkin çağda başlayan, sporadik, serebellar tipte atakside incelenebilecek SCA genetik analizleri açısından Maschke

ve ark.nın 2005'de sundukları algoritma oldukça kullanışlıdır. Dentatorubro-pallidoluysian atrofi, SCA'lara benzer şekilde otozomal dominant kalıtım paternine sahip üçlü baz (CAG) tekrar hastalığıdır. Ergenlik döneminden başlayarak 6. dekata kadar her dönemde başlayabilir. Serebellar ataksinin yanı sıra, demans, kortikal miyoklonus, nöbetler ve koreatetoz diğer bulgulardır. Kraniyal görüntülemede, serebellar ve beyin sapı atrofisi ve bazal gangliyonlarda değişiklikler izlenebilir. Türkiye'deki en büyük kayıtta, Friedreich ataksisi Türkiye'de en sık görülen resesif ataksi idi ve bunu Charlevoix-Saguenay'ın otozomal resesif spastik ataksisi izledi. Spinoserebellar ataksi tip 1 ve 2 en yaygın baskın ataksiler idi. Frajil X-Tremor-Ataksi (FXTAS) erişkin çağda, özellikle 50 yaş üzerindeki erkeklerde ortaya çıkan nadir bir ataksi nedenidir. Normal olarak FMR1 geni içinde 5 ila 40 kez CGG nükleotid üçlüsü tekrarı içeren bir DNA bölgesi vardır. FXTAS olan kişilerde ise CGG 55 ila 200 kez tekrarlanır ve FMR1 geni premutasyonu olarak bilinir. 200'den binlerceye uzanan tekrardan oluşan genişleme ise tam mutasyondur; zeka geriliği, öğrenme sorunları ve belirli fiziksel özelliklerle nitelenen Frajil-X sendromuna yol açar. Tipik olarak tremor da eşlik eder. Ailede erken yaşta menopoza giren kadınlar ve mental retarde bireylerin bulunması da önemli ve ayırt ettirici özelliklerdir. Daha nadir olarak kadınlarda da ortaya çıkabileceği hatırda tutulmalıdır. Her ne kadar kraniyal MR'da T2-FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery) kesitlerde orta serebellar pedünküllerde hiperintensite görülmesinin tipik olduğu belirtilse de bu bulgunun olmayabileceği ya da bazen serebellar MSA olgularında da görülebileceği akılda tutulmalıdır. Erişkin başlangıçlı serebellar ataksi varlığında, otozomal dominant tipte aile öyküsü ve palatal miyoklonus veya spastisite eşlik etmesi Alexander hastalığını akla getirebilir. Bazı mitokondriyal hastalıklar da palatal miyoklonus-ataksi nedeni olabilir. Yenidoğan döneminde ortaya çıktığında ensefalopati ve hipotoni ile karakterize olan koenzim Q10 eksikliği geç dönemde serebellar ataksi, parkinsonizm, otonom yetmezlik, distoni, nöbetler ve entellektüel yetmezlik nedeni olabilir ve hatta MSA'yı taklit edebilir. Ek olarak retinopati, işitme kaybı, kardiyomiyopati olabilir. Otozomal resesif olarak kalıtılır.

Hem herediter hem de sporadik olarak ortaya çıkabilen nadir bir ataksi nedeni prion hastalığıdır. Klinik olarak hızlı progresyonun olduğu ataksi, demans, görme sorunları ve miyoklonus varlığı tipiktir.

Denge ve yürüme bozukluklarına eşlik eden başka hareket bozuklukları ya da nörolojik bulgular, gövde (titübasyon), baş, uzuvlarda tremor, genellikle yaralanmaksızın olan düşmeler, değişken ve hastanın dikkati başka yöne çekilirse kaybolan semptomlar varlığında fonksiyonel (psikojen) ataksi akla gelmelidir. Genellikle dışlama tanısı olmaması gerektiği vurgulanmaktadır. Serebellar ataksinin nistagmus, serebellar dizartri gibi diğer bulguları yoktur. Bir yakının kaybı ya da çok stresli bir olayla ilişkili olarak ortaya çıkabilir.

Çocukluk Çağında Serebellar ve/veya Duyusal Ataksilerde Ayırıcı Tanı

Çocukluk çağı klasik olarak 18 yaş ve altı olarak tanımlanmaktadır. Kolayca anlaşılacağı üzere bu geniş aralıkta hem merkezi hem periferik sinir sistemleri birbirinden çok farklı maturasyon aşamalarından geçmektedir ki bu durum başlangıç yaşlarının, son distoni

sınıflamasındakine benzer şekilde, farklı alt gruplar haline getirilmesinin daha yararlı olacağını düşündürmektedir.

Çocukluk çağında akut serebellar ataksiler erişkin döneme oranla sıktır ve immün kökenli ataksiler (akut postenfeksiyöz serebellar ataksi/serebellit, akut dissemine ensefalomiyelit, opsoklonus-miyoklonus sendromu) ön plandadır. Multipl skleroz, Miller-Fisher sendromu, intoksikasyonlar, yer kaplayıcı lezyonlar (beyin tümörü, serebellar apse), travma ve enfeksiyöz hastalıklar akut ataksilerden sorumlu olabilir (Tablo 6). Bazı metabolik kökenli ataksilerin ilk atağı (akçaağaç şurubu idrar hastalığı, piruvat dehidrogenaz eksikliği, üre siklus bozuklukları, glukoz transporter tip 1 eksikliği) ya da epizodik ataksiler akut olarak ortaya çıkabilir.

Akut postenfeksiyöz serebellar ataksi, viral ya da ateşli hastalıklardan 10-15 gün sonra, özellikle de suçiçeği, kabakulak ve Epstein-Barr virüs enfeksiyonlarından sonra gelişir. Başka nörolojik bulgu ve nörogörüntülemede patoloji olmaması tipiktir. Ataksi ve ateşli hastalığın eş zamanlı olması ise akut serebellit tanısını akla getirir.

Çocukluk çağında akut ataksi nedenlerinin %30'unu entoksikasyonlar oluşturur. Küçük çocuklarda yanlışlıkla alınan maddeler, ergenlerde intihar girişimleri veya parasuisidal girişimler ve madde bağımlılığı bu yüksek rakamın önde gelen nedenleridir. Kan ve idrar analizleri ile benzodiyazepinler sık kullanılan maddeler olduğundan elektroensefalografide hızlı aktivite görülmesi yardımcı inceleme yöntemleridir.

Opsoklonus-miyoklonus sendromu bebeklik ya da çocukluk çağında ortaya çıkabildiği gibi çok daha nadir olarak erişkin dönemde de görülür. Akut serebellar ataksi ile karışabilirse de klinik bulgular arasında belirleyici olan kaotik istemsiz göz hareketleridir. İdiyopatik immün/enflamatuvar ya da paraneoplastik olarak ortaya çıkabilir. Paraneoplastik olduğunda çocukluk çağında en sık neden nöroblastom, erişkinde ise akciğer karsinomudur.

TABLO 6
Çocukluk çağında akut/subakut ve kronik yerleşimli ataksi nedenleri

	Akut/ subakut ataksiler	Kronik ataksiler
Herediter	• Epizodik ataksiler • Bazı metabolik hastalıklar	OR Dejeneratif • Friedreich (FRDA) OR Metabolik • Serebrotendinöz ksantomatöz OD Spinoserebellar ataksiler X'e bağlı geçiş gösteren ataksiler mitokondriyal hastalıklara bağlı ataksiler
Edinsel	• Enfeksiyöz • Entoksikasyonlar • Yer kaplayan lezyonlar • Travma • Edinsel/metabolik vitamin eksikliği • Metabolik hastalıklar	• Yer kaplayan lezyonlar • Hidrosefali • Edinsel/metabolik vitamin eksikliği • Primer veya metastatik tümörler • Metabolik hastalıklar • Konjenital anomaliler

Doğumsal metabolizma bozukluklarından üre siklus bozuklukları, aminoasidopatiler, organik asidopatiler, piruvat dehidrogenaz (PDH) eksikliği akut ataksiye neden olabilir. Bu noktada bir istisna ataklar arasında nörolojik bozuklukların olabileceği epizodik ataksilerdir.

Subakut yerleşimli edinsel ataksi nedenleri, arka çukur tümörleri (primer), hidrosefali, vasküler malformasyonlar, multipl skleroz, subakut sklerozan panensefalit, serebellar apse ve opsoklonus-miyoklonus sendromu olabilir.

Özellikle ergenlik döneminde başlayan ve herediter ataksiler içinde en sık rastlanan hastalık, Friedreich ataksisidir. Tipik başlangıç ergen dönemindedir (5-25 yıl). Derin tendon reflekslerinde kayıp, serebellar tipte dizartri, serebellar ve duyusal tipte ataksi, okülomotor bulgular, piramidal bulgular, alt ekstremitelerde belirgin duyusal aksonal nöropati, diabetes mellitus, kardiyomiyopati, iskelet deformiteleri tipik bulgularıdır. En sık ve tipik radyolojik bulgusu servikal spinal kordda atrofidir. Sporadik olarak da ortaya çıksa serebellar atrofi olmayan serebellar ve duyusal tipte ataksi ve serebellar dizartri gözlenen hastalar genetik incelemeye yönlendirilmelidir. Erken başlangıçlı olduğunda klinik bulgularda yıllar içinde kötüleşme ve günlük işlevlerde bağımlı hale gelme tipiktir. Serebrotendinöz ksantomatozis de ergenlikte başlar. Hem dentat çekirdek hem arka kordon tutulumu yapabildiği için ataksi, hem serebellar hem duyusal özelliklerdedir. Yukarıda da belirttiğimiz gibi tanı için önemli ipuçları, tendon etraflarında biriken ksantomlar, engellenemeyen diyare ve jüvenil katarakttır. Plazma kolestanol düzeyi yüksek, kenodeoksikolik asit düzeyi düşüktür. Bu tetkikler hem tanı hem de tedavinin takibinde önemlidir. Genetik inceleme tanıyı kesinleştirmeyi sağlar.

Çocukluk çağında ortaya çıkan ataksiler, izole vitamin E eksikliğine bağlı ataksi (AVED), abetalipoproteinemi, okülomotor apraksi ile birlikte olan ataksiler (Tip 1, 2, 3), mitokondriyal hastalıklar, Refsum hastalığı ve nöronal seroid lipofussinoz ile ilişkili olabilir. Vitamin E eksikliğine bağlı ataksinin fenotipi, iskelet deformiteleri ve okülomotor bulguların olmaması ve bazı olgularda retinitis pigmentosa görülmesi dışında Friedreich ataksisine benzerdir. Vitamin E seviyesinin çok düşük olması (<2.5 μg/mL) tanı koydurucudur. Abetalipoproteinemide ise ek olarak beta lipoprotein düşüktür ve akantosit görülür. Retinal etkilenme, görme kaybı, kas güçsüzlüğü, miyopati düşündüren kreatin kinaz yüksekliği ve elektromiyografi bulguları, laktat/piruvat oranlarındaki değişim mitokondriyal hastalıkları akla getirir. Peroksizomal hastalık olan Refsum hastalığında ataksi, nöropati, retinitis pigmentoza ve cilt belirtileri görülebilir. Serum fitanik asit seviyelerinin artış gösterdiği bu hastalıkta diyette fitanik asit kısıtlaması atakside düzelme sağlayabilir. Okülomotor apraksi olan ataksi tiplerinde, okülomotor bulgular ve ataksiye nöropati ve distoni eşlik eder. Hipoalbuminemi, alfa-fetoprotein ya da kreatin kinaz yüksekliği saptanır.

Lökodistrofilerde çocukluk ya da ergenlik döneminde ataksi ile birlikte kognitif etkilenim, alt ekstremite spastisitesi, yutma güçlüğü, hareket bozuklukları, optik atrofi, nöbetler ortaya çıkabilir. Manyetik rezonans görüntülemede simetrik, birleşme meyli gösteren demiyelinizan lezyonlar gösterildiğinde lökoensefalopati şüphesi ortaya çıkar. Metakromatik lökodistrofide demiyelinizan tipte polinöropati, adrenolökodistrofide X'e bağlı kalıtsal geçiş ve özellikle daha ileri

yaşlarda ortaya çıktığında medulla spinalis ya da periferik sinir tutulumu, Alexander hastalığında baş çevresinde büyüme ve otozomal dominant kalıtım karakteristiktir, ancak olguların çoğu yeni mutasyon ile ortaya çıkar.

Bebeklik döneminde ortaya çıkan ataksi tipleri, infantil başlangıçlı spinoserebellar ataksi (IOSCA), Marinesco-Sjögren sendromu ve Ataksi-Telanjiektazidir. Ataksi-telanjiektazi, 1-2 yaş civarında başlar. Serebellar tipte yürüyüş ve ekstremite ataksisi ve dizartri tipiktir. Nörolojik muayenede, okülomotor apraksi, hipoaktif derin tendon refleksleri, atrofi, hipotoni, periferik nöropati, distoni, koreatetoz görülebilir. Oküler bölge ve ciltteki telanjiektaziler tanı koydurucudur. Malinitelere yatkınlık olduğu için radyasyon içeren görüntüleme yöntemlerinden kaçınılmalıdır. Serum alfa-fetoprotein düzeyleri yüksek olur, immünoglobülin düzeyleri de düşük olduğu için enfeksiyonlar kolay gelişir.

Konjenital ataksiler başlığı altında bazı yapısal bozukluklar ve metabolik hastalıklar yer alır. Merkezi sinir sistemi veya diğer organları etkileyen başka malformasyonlar tabloya eşlik edebilir. Zor doğum öyküsü olduğunda olgular tipik olarak ataksik serebral palsi şeklinde sınıflanmakta ve bu nedenle bu grup konjenital ataksiler arasında en sık nedeni oluşturmaktadır. Ancak bu isimlendirme esnasında dikkatli olmak ve olası diğer genetik ve metabolik nedenleri akla getirmek gerekmektedir. Yapısal bozukluklara bağlı ortaya çıkan konjenital ataksiler için en tipik örnek Joubert sendromudur. Bu sendromda, hipotoni, mental retardasyon, okülomotor apraksi ve sistemik bulgular vardır. Kraniyal görüntülemede, vermis ve serebellar pedünküllerin hipoplazisi nedeniyle tipik 'Molar diş görünümü' saptanır. Metabolik kökenli konjenital ataksiler başlığı altında konjenital glikolizasyon bozuklukları, glukoz transporter 1 eksikliği, hidroksiglutarik asidüri yer alır.

Tanısal Testler

Etiyolojide yapılabilecek tetkikler, sedimentasyon, C reaktif protein, elektrolitler, glukoz, böbrek ve karaciğer fonksiyonları, kolesterol, trigliserit, vitamin E düzeyi, vitamin B12 düzeyi, homosistein, folat, bakır, seruloplazmin, protein elektroforezi, akantosit, laktat/piruvat, ağır metal düzeyleri, antinükleer antikorlar, tiroit stimülan hormon, antitiroid peroksidaz ve antitiroglobulin antikorları, antigliadin/antiendomisium/doku transglutaminaz antikorları, antiglutamik asit dekarboksilaz antikoru, onkonöral antikorlardır. Seçilmiş olgularda beyin omurilik sıvısında hücre sayımı, sitoloji, protein, glukoz, laktat, immünoglobulin G indeksi, oligoklonal bant, 14-3-3 proteini ve antiserebellar antikorlar incelenebilir (Tablo 7).

Kraniyal MR görüntüleme incelemesi her hastada yapılmalıdır, spinal, özellikle servikal spinal MR görüntüleme Friedreich ataksisi olgularında yarar sağlayabilir.

Sinir ileti incelemeleri, uyandırılmış potansiyeller ve elektroretinografiye diğer nörolojik bölgelerin etkilenip etkilenmediğini göstermekte başvurulabilir. Benzer şekilde, otonom tutulumu göstermek amacıyla tilt masası testi, sempatik cilt yanıtları ya da kardiyak I123-MIBG-SPECT kullanılabilir.

TABLO 7 Ataksi ile başvuran hastada ilk basamakta yapılacak testler
• Serum elektrolit, hemogram: metabolik hastalıklar ve lenfoproliferatif hastalıklar • Serum amonyak düzeyi: metabolik hastalıklar • Sedimentasyon, antinükleer antikor (ANA), ds-DNA antikor, romatoid faktor (RF), SSA/Ro ve SSB/La: Romatolojik ve neoplastik hastalıklar • RPR/FTA: Nörosifiliz • Vitamin B12 ve homosistein: subakut kombine dejenerasyon • Tiroit stimülan hormon: Hipo/hipertiroidi • Vitamin E düzeyi: genetik veya edinsel vitamin E eksikliği • Seruloplasmin, 24 saatlik idrar ve serum bakır düzeyleri: Bakır eksikliği, Wilson hastalığı • Serum laktat ve piruvat düzeyleri: mitokondriyal hastalıklar • Kreatin kinaz: miyopati • Protein elektroforezi: lenfoproliferatif hastalıklar • Sinir iletim incelemeleri: polinöropati • Kraniyal MR görüntüleme: inme, süperfisyel siderozis, tümör, multipl skleroz, lökodistrofi, serebellar atrofisi, Creutzfeldt-Jakob hastalığı • Spinal MR görüntüleme: medulla spinalis atrofisi • Gangliozid antikorları: Miller-Fisher sendromu
MR: Manyetik rezonans; Ramirez-Zamora ve ark, 2015'ten değiştirilerek alınmıştır.

Günlük kullanımda yapılabilecek genetik analizler aşağıda sıralanmıştır:

Kronik klinik seyir ile gelen hastalarda, klinik muayene ile ipucu yakalandığında tek bir genin dizilenmesini talep edilebilir. Gende spesifik bir endikasyon veya patojenik varyant yoksa hasta ataksi paneli için yönlendirilir. Negatif sonuç alınan ancak genetik bir nedenden şüphelenilen olgularda tam ekzom dizilemesi yapılabilir. Ancak tekrar hastalıkları tam ekzom dizilemesi ile kaçırılabileceğinden panel içinde incelenmeleri daha sağlıklı olacaktır.

- OD: Spinoserebellar ataksi 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 12, 14, ve 17; dentatorubropallido-luysian atrofi
- OR: Friedreich ataksisi, ataksi-telanjiektazi sendromu, ataksi-okülomotor apraksi tip 1 ve 2, serebrotendinöz ksantomatozis, Refsum hastalığı, Nieman Pick tip C, SPG 7
- X'e bağlı: Frajil X sendromu

KLİNİK VE LABORATUVAR İNCELEMELERDEKİ İPUÇLARI

- Enfeksiyon (döküntü, ateş, aşı, hasta aile bireyi) varlığı, poststreptokokal atakside ya da akut serebellitte;
- İlaçlar, alkol ya da pestisid kullanımı, toksik serebellar atakside;
- Sersemlik hissi, baş dönmesi, kulak çınlaması, akut vestibüler atakside;
- Emosyonel travma (fizik/cinsel istismar, ebeveyn kaybı), fonksiyonel atakside;
- Motor-mental retardasyon, doğumsal metabolizma hastalıklarında;
- Öksürükle artan suboksipital baş ağrısı ve kraniyal MR görüntülemede serebellar tonsillerin sarkması, Chiari malformasyonunda;

- Konjenital ataksiye eşlik eden hipotoni, okülomotor apraksi, mental retardasyon, kraniyal MR'da "Molar diş görünümü", Joubert sendromunda;
- Nöbetler, mental-motor retardasyon, eşlik eden distoni-atetoz gibi başka hareket bozuklukları ve bunların intermitan olarak ortaya çıkması, glukoz taşıyıcı 1 (GLUT 1) eksikliğinde;
- Serebellar ataksi, konjenital katarakt, mental retardasyon, mikrosefali, nöbet, iskelet deformiteleri, nöropati, sağırlık, optik atrofi, Marinesco-Sjögren sendromunda;
- Erken çocukluk döneminde başlayan ataksi ve dizartri, polinöropati, 10 yıl içinde tekerlekli sandalyeye bağımlılık, okülokütanöz telanjiektaziler malinite riski, immün yetmezlik, alfa-fetoprotein yüksekliği, Ataksi-telanjiektazi sendromunda;
- Juvenil katarakt, tendonlarda ksantom varlığı, engellenemeyen kronik diyare, serebellar ve duyusal ataksi, kraniyal MR'da dentat çekirdek ve spinal MR'da arka kordonda T2-FLAIR hiperintensite, serebrotendinöz ksantomatoziste;
- Ergenlikte başlayan ataksi, derin tendon refleks kaybı, piramidal bulgular, alt ekstremitelerde belirgin duyusal aksonal nöropati, kardiyomiyopati, iskelet deformiteleri, diabetes mellitus, servikal spinal kordda atrofi, duyusal ağırlıklı polinöropati, Friedreich ataksisinde;
- Ataksi, işitme kaybı ve miyelopati birlikteliği, travma öyküsü ve kraniyal MR'da hemosiderin birikimi, süperfisyel sideroziste;
- Palatal miyoklonus ve ataksi, geç başlangıçlı Alexander hastalığında;
- Ataksi, kısa boy, boyun bölgesinde lipomlar, EKG bulguları, miyopati, kreatin kinaz yüksekliği, işitme ve görme kaybı, mitokondriyal hastalıklarda;
- Genç erişkinlikte başlayan ataksi, ataksiye eşlik veya öncelik eden psikiyatrik bulgular, supranükleer göz hareketlerinde bozukluk, katapleksi, diğer hareket bozuklukları ve hepato-splenomegali, Niemann Pick tip C'de görülür.

Yaklaşımı kolaylaştırmak amacıyla edinsel faktörler en sık neden oldukları ataksi tablosuna göre ayrılmış ve bu nedenler aşağıda sıralanmıştır:

Edinsel Serebellar Ataksiler

- Travma
- Vasküler hastalıklar
- Multipl skleroz
- Miller-Fisher sendromu
- İlaçlar ve toksinler: fenitoin, karbamazepin, etanol
- Arka çukur tümörleri
- Serebellar enfeksiyonlar

- Paraneoplastik, otoimmün
- Akut B1, kronik E vitamini eksikliği

Edinsel Duyusal Ataksiler

- Periferik nöropati/nöronopatiler: Alkol, diabetes mellitus, isoniazid/vinkristin kullanımı, kronik böbrek yetmezliği, Sjögren sendromu, vitamin B6 toksisitesi
- Omurilik hastalıkları:
  - Servikal spondiloza bağlı miyelomalazi
  - Multipl skleroz
  - Subakut kombine dejenerasyon
  - Tabes dorsalis

Ayırıcı Tanıda Yardımcı Olabilecek Görüntüleme Bulguları

- Serebellum veya arka fossada lezyon
  - Kitle lezyonu: tümör, apse
  - Demiyelinizan lezyon: multipl skleroz, akut dissemine ensefalomiyelit
  - Vasküler lezyon: iskemi, hemoraji, vasküler malformasyon
  - Yaygın ödem: akut serebellit
- Orta serebellar pedinkülde sinyal değişikliği: Frajil X sendromu, MSA
- Saf serebellar atrofi: SCA5, SCA6, toksik (etanol, difenilhidantoin), otoimmün
- Pontoserebellar atrofi: SCA 1, SCA2, SCA3, MSA
- Servikal spinal kord atrofisi: Friedreich ataksisi, E vitamini eksikliğine bağlı ataksi
- Dentat çekirdek ve/veya arka kordonda intensite değişikliği: Serebrotendinöz ksantomatöz
- Serebral/serebellar beyaz cevher değişiklikleri: Lökodistrofiler, multipl skleroz
- Hemosiderin birikimi: Süperfisyel siderozis
- Kraniyal MR'da 'molar diş' görünümü: Joubert sendromu

Öneriler:

- Erken başlangıç, polinöropati varlığı, MR görüntülemede serebellar atrofi yokluğu, Friedreich ataksisi bakılmalıdır.
- Albümin düşük, kolesterol veya alfafetoprotein yüksek ise Ataksi-telanjiektazi sendromu ya da ataksi-okülomotor apraksi tip 1 ve 2 bakılmalıdır (ama kanıt seviyesi C).
- On yaş altı başlangıç, Friedreich ataksisi benzeri klinik vitamin E eksikliği-Ataksi sendromu için vitamin E bakılmalıdır.

- Erişkinde akut/subakut başlangıç ve hızlı seyir olduğunda neoplastik nedenler mutlaka taranmalıdır. Paraneoplastik antikor paneli olguların yarısında negatif olabildiğinden sadece antikor paneliyle yetinilmemelidir.
- Optik atrofi ya da retinopati varlığında SCA 7, Friedreich ataksisi, Refsum hastalığı, SCA7, mitokondriyal hastalık, vitamin E eksikliğine bağlı retinopati ön planda düşünülmelidir.
- Epilepsi varlığında SCA 7, SCA 10, dentatorubropallidoluysian atrofi ve antiepileptiklere bağlı ataksi akla gelmelidir.
- Palatal miyoklonus varlığında Alexander hastalığı ve SCA 20 düşünülmelidir.
- Miyoklonus varlığında mitokondriyal hastalıklar, Unverricht-Lundborg hastalığı, nöronal seroid lipofusinoz, SCA7 değerlendirilmelidir.

Tedavi ve Prognoz

Spinoserebellar ataksilerde fizyoterapi gibi medikal tedaviler dışı öneriler önem taşımaktadır. Medikal tedavi özellikle eşlik eden distoni, parkinsonizm ve epilepsi gibi diğer nörolojik tablolar için düşünülebilir. Az sayıda çalışmada zolpidem (SCA 2), buspiron, tandospiron, fluoksetin, trimetoprim-sulfametoksazol (SCA 3), asetazolamid, lidokain (SCA 6) denenmiş, ancak ümit verici sonuçlar elde edilememiştir. Kliniğimizdeki deneyimimiz yüksek doz pirasetamın geçici bir süre semptomatik etki sağlayabileceği yönündedir. Genetik hastalıklar arasında tedavi edilebilir ataksi nedenleri vardır ve bu nedenle bu grup hastalıkları tanımak büyük önem taşır. Kalıtsal kökenli ataksiler arasında epizodik ataksiler, Friedreich ataksisi, E vitamini eksikliği-Ataksi sendromu, abetalipoproteinemi (Bassen-Kornzweig hastalığı), Glukoz transporter tip 1 eksikliği, Nieman Pick tip C, otozomal resesif koenzim Q10 eksikliği, Refsum hastalığı ve serebrotendinöz ksantomatozis tedavi edilebilir olmaları nedeniyle özel öneme sahiptir. Mitokondriyal proteinin etkilendiği Friedreich ataksisinde çeşitli antioksidanlar (koenzim Q, selenyum, vitamin E) kullanılmış, idebenonun kardiyomiyopati üzerine etkili olabileceği ama ataksiye yararı olmadığı gösterilmiştir. E vitamini eksikliği-Ataksi sendromu ve abetalipoproteinemide vitamin E verilmesi, otozomal resesif koenzim Q10 eksikliğinde koenzim Q10 verilmesi, Refsum hastalığında fitanik asit kısıtlaması, serebrotendinöz ksantomatoziste kenodeoksikolik asit kullanılması ile ataksinin kötüleşmesi ya da gelişmesi engellenebilir. İzole vitamin E eksikliğinde emilme sorunu olmadığı için tedavide oral 600-2400 mg/gün E vitamini progresyonu yavaşlatıp serebellar bulguları azaltabilir. Epizodik ataksiler tip 1, 2 ve 4 için asetazolamid, antikonvülzanlar; tip 2 için 4-aminopiridin denenmektedir. Glukoz taşıyıcı tip 1 eksikliğinde ketojenik diyet ataksiyi, Nieman Pick tip C'de, miglustat hastalık progresyonunu engellemektedir.

Sekonder nedenler söz konusu olduğunda altta yatan hastalığın tedavisi gereklidir. Bununla birlikte çocukluk çağında ortaya çıkan akut poststreptokokal ataksi olguları tedavisiz iyileşebildikleri için immünsüpresyon tedavi gerekmeyebilir, yakın takibe alınır. Oysaki akut serebellit potansiyel açıdan yaşamı tehdit edicidir. Özgül antimikrobiyal ajanlar, metil prednizolon

(maksimum 1 g/gün iki saatte veya 30 mg/kg/gün) ve gerekirse dekompresyon cerrahisi tedavi seçenekleridir. Çölyak hastalığına bağlı atakside glütenden fakir beslenme önerilir. Paraneoplastik atakside neden olan tümörün tedavisi ile ataksi gerileyebilir. Ayrıca intravenöz immmünglobulin gibi immünmodülatuvar tedavilerin yarar sağladığı bildirilmiştir. Benzer şekilde, opsoklonus-miyoklonus sendromunda da immünmodülatuvar tedaviler ve varsa neoplastik hastalığın tedavisi, tedavi seçenekleridir. Anti-GAD antikoru ilişkili atakside de immünmodülatuvar tedavilerin yeri vardır. Haşimoto ensefalopatisinin serebellar etkileniminde yüksek doz metilprednizolon ve takiben oral steroid kullanılmasının en yaygın kullanılan tedavi yöntemi olduğu bilinmektedir. Akut dissemine ensefalomiyelit tedavisinde de steroid kullanılabilir. Prognozun genellikle iyi ve hastalığın monofazik olmasına karşın olguların bir kısmında ataklar tekrar edebilir. Süperfisyel sideroziste hemorajinin kaynağı belirlenebilirse (olguların yaklaşık yarısında) progresyon engellenebilir, deferipronun (30 mg/kg/gün) etkisi, henüz incelenme aşamasındadır.

BÖLÜM 15

PAROKSİSMAL HAREKET BOZUKLUKLARINDA YAKLAŞIM VE TEDAVİ İLKELERİ

Prof. Dr. Meltem Demirkıran • Prof. Dr. Esra Okuyucu

PAROKSİSMAL DİSKİNEZİLER

Paroksismal diskineziler normal motor aktivite zemininde, zaman zaman kısa süreli ortaya çıkan sıklıkla kore, atetoz, ballismus, distoni, daha seyrek olarak miyoklonus ile karakterize hiperkinetik hareket bozuklukları ataklarından oluşur. Presipitan faktörlere ve fenomenolojik özelliklere göre tanımlanmış dört farklı klinik tipi bulunmaktadır: 1) Paroksismal Kinesijenik Diskinezi (PKD) 2) Paroksismal Nonkinezijenik Diskinezi (PNKD), 3) Paroksismal Egzersiz Diskinezisi (PED) ve 4) Paroksismal Hipnojenik Diskinezi (PHD) (Tablo 1).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Proksismal Kinezijenik Diskinezi (PKD)

Ataklar herhangi bir harekete başlarken ortaya çıkar; oturduğu yerden kalkma, yürümeye başlama, startle gibi ani hareketlerle tetiklenir. Atak süresi oldukça kısa sürelidir, 5 dakikadan fazla sürmez. Genellikle hemen hergün görülür ve günde bir kaç kereden 100'lere varabilir

TABLO 1
Paroksismal diskinezilerin sınıflaması

	PKD	PNKD	PED	PHD
Presipitan	Ani hareket Startl, hiperventilasyon, fotik stimülasyon	Yok	Uzamış egzersiz, pasif hareket	Uyku
Atak süresi	Genellikle kısa (saniye-dakika)	Genellikle uzun (saatler-günler)	En fazla 30 dk	Kısa <sn-5 dk Uzun >5 dk- saatler
Artıran nedenler	Stres, mens, sıcak, soğuk	Alkol, kafein, yorgunluk, stres, mens, sıcak, soğuk, çikolata, açlık, heyecan	Stres, mens, soğuk	Stres, mens, yorgunluk
Etiyoloji	İdiyopatik (familyal/ sporadik) sekonder	İdiyopatik (familyal/ sporadik) sekonder	İdiyopatik (familyal/ sporadik) sekonder	İdiyopatik (familyal/ sporadik) sekonder

PKD: Paroksismal kinezijenik diskinezi; PNKD: Paroksismal non-kinezijenik diskinezi; PED: Paroksismal egzersize bağlı diskinezi; PHD: Paroksismal hipnojenik diskinezi.

(Tablo 2). Atak sıklığı yaşla birlikte azalabilir. Atak sırasında ortaya çıkan diskinezi genellikle tek taraflıdır ancak iki taraflı da olabilir. En sık ekstremiteler, daha sonra sırasıyla, yüz, ağız, dil, boyun ve gövde kasları da etkilenebilir. Bazan distoniye bağlı olarak konuşma etkilenir ve hasta konuşamaz olabilir, ancak hiç bir zaman bilinç değişikliği olmaz. Atak öncesi dönemde ekstremitede parestezi, karıncalanma, sersemlik hissi, ağızda garip tat, epigastrik rahatsızlık şeklinde öncül belirtiler tanımlanabilir.

Hastalık genellikle çocukluk çağlarında, nadir olarak erişkin dönemde başlar. Erkeklerde daha sıktır. Çoğu familyal özellik taşır. Genellikle otozomal dominant (OD) geçiş baskın olmakla birlikte, otozomal resesif (OR) ve OD-inkomplet penetrans da tanımlanmıştır. Nadir olarak X-bağlı geçiş tanımlanmıştır. Otozomal dominant geçiş gösteren PKD olgularında yapılan genetik analizlerde genetik heterojenite saptanmıştır. Halen saptanmış 3 farklı lokus bulunmaktadır (Tablo 2). İki lokus 16. kromozomdadır. Birinci lokus PKD ve infantil konvülziyonlar (PKD/IK) tanımlanan ailelerde 16. kromozomun perisentromerik bölgesine - 16p11.2-q12.1'e - lokalize edilmiştir ve epizodik kinesijenik diskinezi 1 (EKD1) olarak adlandırılmıştır. PKD/IK bebeklik döneminde başlayarak iki yaş civarında sona eren afebril konvülziyonlar ve bebeklik veya ergen dönemde başlayan erişkin dönemde sona erebilen PKD atakları ile karakterize bir hastalıktır. Bu lokusda

TABLO 2
Primer paroksismal diskinezilerin klinik ve genetik özellikleri

	PKD	PNKD	PED	PHD
Kalıtım	OD	OD	OD	Genellikle Sporadik
Cinsiyet,	E > K	E > K	K > E	E > K
Başlangıç yaşı	<1-20	<1-20	2-30	4-20
Fenomeloji	tek taraflı veya iki taraflı ekstremite > yüz > gövde	tek taraflı veya iki taraflı ekstremite > yüz > gövde	iki taraflı > tek taraflı alt ekstremiteler > üst ekstremite	tek taraflı , iki taraflı ekstremite > yüz > gövde
Atak sıklığı	Ayda 1-2, günde 100	Günde 1-2, haftada 1-2	Günde 1-2, ayda 1-5	Gecede 3-4, ayda 1-2
Genetik	EKD1 (PRRT2): 16p11.2-q12.1 (DYT 10) EKD2: 16q13- q22.1 (DYT19) EKD3: 3q28-29 Xq13.2	PNKD1 (MR1): 2q33-35 (DYT8) PNKD2: 2q31 (DYT20) PNKD3:10q22 (KCNMA1) SLC2A1 : 1p34.2 (DYT9 / DYT18 ile alel)	SCL2A1: 1p35-p31.3 (DYT18 /DYT 9 ile alel) 16p11.2-12.1 (DYT10)	PRRT2: 16p11.2-q12.1
Tedavi	Antikonvülzanlar (KMZ>DFH, VA) asetazolamid	Tetikleyicilerden kaçınma (Klo>VA, PhB, gabapen) TBZ, asetazolamid DBS	Tetikleyicilerden kaçınma, benzodiazepin asetazolamid, Ldopa ketojenik diyet (GLUT1 eksikliğinde)	Antikonvülzanlar KBZ> asetazolamid

PKD: Paroksismal kinezijenik diskinezi; PNKD: Paroksismal non-kinezijenik diskinezi; PED: Paroksismal egzersize bağlı diskinezi; PHD: Paroksismal hipnojenik diskinezi.

"prolin-rich transmembrane protein 2" geni (PRRT2) belirlenmiştir. Otozomal dominant geçişli bu olguların bazıları PKD/IK olgusu olmakla birlikte, bazıların saf PKD olgularıdır, bir kısmına da epilepsi, migren gibi diğer paroksimal hastalıklar eşlik ettiği görülmüştür.

Paroksismal kinesijenik diskinezi olgularında yapılan genotip-fenotip korelasyon çalışmalarında ise PRRT2 mutasyonu pozitif olan olgularda bu mutasyonu taşımayan PKD olgularına göre hastalığın daha erken başladığı, atakların daha sık olduğu, öncül belirtilerin eşlik ettiği, iki taraflı etkilenmenin belirgin olduğu ve tedaviye daha iyi yanıt verdikleri belirlenmiştir (Tablo 2).

Bazı saf PKD olgularında lokus 16. kromozomun uzun koluna (16q13-q22.1) lokalize edilmiştir ve EKD2 olarak adlandırılmıştır. Geni henüz belli değildir. Bir grup PKD ailesinde ise 16. kromozomda bir defekt saptanmamıştır, halen tek bir ailede kromozom 3q28-29'da defekt saptanmış ve bu lokus EKD3 olarak adlandırılmıştır. EKD3'ün geni bilinmemektedir, ancak tanımlanan bölgede bazı iyon kanal genlerinin bulunması kanalopati olasılığını tekrar gündeme getirmiştir (Tablo 2).

X'e bağlı geçiş gösteren bir sendromda motor mental retardasyonla birlikte PKD bildirilmiştir. Bu olgularda Xq13.2'de lokusunda monokarboksilat transporter 8 (MCT8) gen defekti mevcuttur. Bu gen mutasyonunun beyinde, tiroid hormon direncine bağlı olarak, dokuya spesifik "nöronal" hipotiroidizme neden olduğu düşünülmektedir (Tablo 2).

Semptomatik (sekonder) PKD'ler genelikle daha ileri yaşlarda görülürler ve beklendiği gibi etiyolojilerine bağlı ek nörolojik defisitler içerirler. En sık görülen nedenler Tablo 3'de sıralanmıştır.

Patofizyoloji: PKD'nin patofizyolojisi net olarak bilinmemektedir. Bu konudaki tartışmalar kanalopati olasılığı veya epileptik bir fenomen olabileceği üzerine yoğunlaşmıştır. PKD'nin paroksismal bir hastalık olması ve epizodik ataksilerle olan birlikteliği kanalopati olasılığını

TABLO 3
Semptomatik paroksismal diskinezi nedenleri

- Multipl skleroz
- Travma (santral veya periferik)
- Serebrovasküler hastalıklar (İnme, GİA)
- Endokrin nedenler (hipoparatiroidi, psödohipoparatiroidi, hipo- ve hipertiroidi, diabetes mellitus, non-ketotik hiperglisemi, hipoglisemi)
- SSS veya medulla spinalisde YKO
- Moya-moya
- Antifosfolipid sendromu
- Ensefalit, HIV enfeksiyonları
- İnfantil hemipleji
- HH, PSP, SSPE, Leigh, sistinüri
- İlaçlar (metilfenidat, fluoksetin)
- Psikojen (özellikle PNKD için)

GİA: Geçici iskemik atak; SSS: Santral sinir sistemi; YKO: Yer kaplayan oluşum; HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü; HH: Huntington hastalığı; PSP: Progresif supranükleer felç; SSPE: Subakut sklerozan panensefalit; PNKD: Paroksismal nonkinezijenik diskinez.

desteklemiştir. Fakat kromozom 16'da belirlenmiş olan PKD lokuslarında iyon kanal fonksiyonunu kontrol eden herhangi bir gen saptanmamıştır. Öte yandan antikonvülzanlara iyi yanıt veriyor olması membran stabilizasyon bozukluğunu ya da bir çeşit epilepsi olasılığını gündeme getirse de, fenomenolojisi daha çok bazal gangliaları telkin etmekte, bilincin korunması, postiktal dönemin olmaması epilepsi dışı bir olayı telkin etmektedir. Bununla birlikte epilepsi ve PKD komorbiditesi nedeniyle ortak bir mekanizma olasılığı da göz ardı edilemez.

Saptanmış olan PRRT2 gen defekti bu hastalığın patofizyolojisini daha net olarak açıklayabilir gibi görünmektedir. PRRT2 transmembran protein ailesine aittir. Fonksiyonu net olarak bilinmemekle birlikte bazal gangliada eksprese edilir ve sinaptozomal ilişkili protein 25 (SNAP25) ile etkileşir. Bu protein de benzer ekspresyon gösterir ve nörotransmiter salınımında, Ca++ ilişkili nöronal egzositozda görev alır. PRRT2 mutasyona uğradığında transmembran proteini özelliğini kaybeder ve SNAP25 ile etkileşime giremez. Bu durumun sinaptik disfonksiyona ve nöronal hipereksitabiliteye neden olarak PKD ataklarına neden olabileceği düşünülmektedir.

Tedavi: PKD'de ataklar zamanla azalma eğilimindedir. Kadınlarda spontan düzelme daha fazladır ve gebelik sırasında da remisyon görülebilir. Ancak bazı hastalarda da ataklar yaşam boyu devam eder. Genotip-fenotip korelasyon çalışmaları genetik özelliğin prognoza etkili olduğunu işaret etmektedir. Çeşitli antikonvülzanlara iyi yanıt verir. Karbamazepin en sık kullanılan ilaçtır. Ancak, fenitoin, valproat, okskarbazepin, lamotrijin, levetirasetam ve topiramat ile olumlu sonuç bildirimleri de olmuştur. Asetazolamid ve tetrabenazin diğer seçeneklerdir. Kombinasyon tedavileri monoterapiye yeterli yanıt alınamadığında düşünülmelidir (Tablo 2).

Paroksismal Nonkinezijenik Diskinezi (PNKD)

Paroksismal nonkinezijenik diskinezide görülen ataklar PKD'den farklı olarak spontan ortaya çıkar, hareketle ilişkili değildir. Ancak stres, heyecan, halsizlik ile ilişkili başlayabilir veya çikolata, alkol, kahve, çay tüketimi sonrasında çıkabilir. Ayrıca soğuk veya sıcak ile artış gösterebilir. Atak öncesi etkilenen ekstremitede gerilme, parestezi gibi öncül belirtiler bu olgularda da görülür. Atak sıklığı da PKD'ye göre seyrektir ve çok uzundur; günde bir kaç kez olabildiği gibi ayda 1-2 kadar seyrek de olabilir. Ataklar saatler günler sürebilir (Tablo 2). Ataklar PKD'de olduğu gibi genellikle tek taraflı - hep aynı tarafta veya değişen taraflarda olabilir. Ekstremiteler öncelikli olmak üzere yüz ve gövde de etkilenir. Konuşma bozulabilir. Bilinç yitimi olmaz. Ağır ataklar hastanın yürümesini ve günlük aktivitelerini engelleyebilir.

Başlama yaşı değişkenlik gösterir. Ancak genellikle çocukluk çağlarında başlar, PNKD'lerin çoğu familyal özellik taşır. Otozomal dominant geçiş baskındır. Sporadik olanlarda cinsiyet dağılımı eşit iken familyal olgularda erkekler daha fazladır.

Semptomatik PNKD'de de en sık semptomatik etiyolojik neden MS'dir. Psikojen etiyoloji diğer paroksismal diskinezilerde pek rastlanmazken PNKD'de görülen sık nedenlerden biridir. Ayrıca endokrin, metabolik, enfeksiyöz, vasküler, dejeneratif hastalıklara ve hatta ilaçlara bağlı olarak PNKD tanımlanmıştır (Tablo 3).

Patofizyoloji: Bilinmiyor, genetik çalışmalar bu yönde daha detaylı bilgiler verecektir. Paroksismal nonkinezijenik diskinezi heterojen genetik özellik göstermektedir. Üç farklı genetik haritalama elde edilmiştir (Tablo 2). İlki kromozom 2q33-35'de lokalize edilmiştir (Tablo 2). Burada miyofibrilogenez regulator1 geninde (MR-1) defekt saptanmıştır. Genotip-fenotip korelasyon çalışmalarında MR-1 mutasyonu pozitif olan olgularda hastalığın daha erken başladığı, atakların daha kısa sürdüğü, alkol, kahve ve emosyonel stress ile tetiklenmenin belirgin olduğu, uyku yararının bulunduğu ve bezodiazepine yanıtın daha iyi olduğu saptanmıştır. MR-1 geni bir iyon kanal geni değildir; hidroksiasilglutatyon hidrolaz (HAGH) geninin homoloğudur. HAGH metilglioksolü detoksifiye eder. Metilglioksol ise kahve ve alkollü içeceklerde bulunur ve oksidatif stresin yan ürünü olarak üretilir. MR-1 geni artık PNKD geni olarak adlandırılmaktadır ve bu genin sinaptik aktif bölge proteinleri RIM1 ve RIM2 ile etkileştiği ve nörotransmitter salınımını modüle ettiği belirlenmiştir. Mutant protein nörotransmitter egzositozunu inhibe etmekte yetersiz kalmaktadır.

İkinci lokus 2q31'e lokalize edilmiştir. İkinci kromozomda bu lokusa yakın yerlerde iyon kanal genleri mevcuttur. Paroksismal nonkinezijenik diskinezi için de iyon kanal gen defekti olasılığı üzerinde durulmuştur. Ancak henüz bir iyon kanal geni saptanmamıştır.

Üçüncü tipde PNKD'ye eşlik eden epilepsi tanımlanmaktadır ve 10q22'ye lokalize edilmiştir. Bu tipde kalsiyum sensitif potasyum kanalı (KCNMA1) alfa sub unitesinde mutasyon saptanmıştır.

Spastik parapareziyle birlikte olan PNKD için lokus 1p34.2 kromozondadır ve bu kromozom glukoz transporter tip 1 (GLUT1) kromozomudur. Burdaki SLC2A1 geninde mutasyon ile ilişkilendirilmiştir. Bu gen aynı zamanda PED ile ilişkili gendir (Tablo 2).

Tedavi: Paroksismal nonkinezijenik diskinezi atakları zamanla sıklık ve ağırlık açısından azalma gösterebilir. Gebelikte düzelme olabilir. Bununla birlikte ne yazık ki olguların çoğunda ataklar devam eder ve tedaviye zor yanıt verir. Antikonvülzanlara yanıtı değişkendir. Endokrin nedenlere bağlı PNKD etiyolojiye yönelik tedaviye yanıt verir. Fakat genel olarak semptomatik PNKD'nin etkili tedavisi yoktur. Denenmiş ve olumlu yanıt bildirilmiş olan çeşitli ilaçlar arasında klonozepam, oxazepam ve diğer benzodiazepinler ilk sıralarda yer alır (Tablo 2). Fenobarbital, valproik asit ile de kısmen olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Tetrabenazin ve gabapentin de kısmen etkili olabilen ajanlar olarak ileri sürülmüştür. Karbamazepin, asetazolamid, haloperidol, klordiazepoksid, trikesifenidil, levodopa ile değişken yanıtlardan söz edilmektedir. Son yıllarda az sayıda hastada talamik veya pallidal derin beyin stimülasyonu denenmiş ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir.

Paroksismal Egzersiz Diskinezisi (PED)

Paroksismal egzersiz diskinezisi sadece uzamış egzersiz sonrası ortaya çıkar. Yürüme ve koşmanın dışında ekstremitelerin pasif hareketi, konuşma ve sakız çiğneme ile tetiklenen ataklar da olabilir. Paroksismal egzersiz diskinezisi diğer iki paroksismal diskinezi tipi gibi distoni, kore ve atetoz ataklarından oluşur. Ataklar en az 5-15 dakika yürüme, koşma gibi egzersiz

sonrası ortaya çıkar. Açlık, sıcak, soğuk, mensturasyon, alkol, ve stres atakları artırabilir. Bazı olgularda yemek yemenin atakları durdurduğu saptanmıştır. Atak sıklığı günde 1-2'den ayda 1-5'e dek değişebilir. Bu ataklar genellikle 5 ila 30 dakika arasında sürer (Tablo 2). Bununla birlikte birkaç dakika süren ataklar gibi saatler sürenler de bildirilmiştir. Ataklar esas olarak bacakları etkiler ve iki taraflı dağılım gösterir. Ancak tek taraflı ataklarda bildirilmiştir. Ayrıca asimetrik dağılım da belirlenmiştir. Atak öncesi duysal aura çok nadir tanımlanmıştır.

Paroksismal egzersiz diskinezisinin epilepsi, migren, hemiplejik migren gibi başka paroksismal hastalıklarla birlikteliği diğer diskinezilere göre daha sıktır. Genellikle çocukluk çağında başlar. Sporadik ve familyal olanlar arasında başlangıç yaşı açısından fark yoktur. Sporadik olanlarda cinsiyet dağılımı eşittir, familial olanlarda ise kadınlarda daha sık görülür. Bildirilen olgu sayısı çok değildir. Familyal olan olguların tamamında otozomal dominant geçiş söz konusudur; penetrasyon değişken olabilir.

Genetik: Kromozom 1p35-p31 üzerindeki SLC2A1 geninde-glukoz transporter 1 geni (GLUT1) - mutasyon tanımlanmıştır. GLUT1 geni kan beyin bariyerinden ana D-glukoz taşıyıcıdır. Bazı mutasyonlar gende tam fonksiyon yitimine neden olmakta ve infantil epiletik nöbetler, mikrosefali, hipotoni, ataksi, spastisite, hemolitik anemi, motor mental retardasyon gibi oldukça ağır bir fenotipe yol açmaktadır. Bazı mutasyonlar ise daha hafif bir klinik sergilemektedirler. Bu mutasyonlar glukoz alınımını azaltmaktadır; bu da uzun süreli egzersiz sonrası kan beyin bariyerinden glukoz transportunun azalması ile beynin enerji ihtiyacının karşılanamaması nedeniyle PED gelişimine yol açmaktadır. Bu olgularda hastalık diğer mutasyon tipine göre daha geç başlangıçlıdır ve PED dışında epilepsi eşlik edebilmektedir. İnteriktal nörolojik defisit yoktur. Ketojenik diyetin (yüksek yağ, düşük karbonhidrat) nöbetler ve PED üzerine olumlu etkileri olduğunu bildirmiştir.

Saf PED, PED ve epilepsi birlikteliği dışında, nadir ailelelerde PED'nin eşlik ettiği farklı sendromlar ve genetik özellikler tanımlanmıştır. Bunlardan bir tanesi otozomal resesif rolandik epilepsi, PED ve yazıcı krampı ile karakterize bir sendromdur ve genetik defekt kromozom 16p111.2-12.1'de lokalize edilmiştir. Bu lokalizasyon PKD/IK sendromu lokalizasyonu ile örtüşmektedir; bu nedenle bu iki sendromun fenotipik varyasyon olabilecekleri düşünülmüştür.

Tedavi: Tedavi tatminkar değildir. Spontan remisyon çok nadir bildirilmiştir. Bazı olgularda benzodiazepin, klonozepam, L-dopa, triptofan, asetazolamid kısmen etkili olarak bildirilmiştir. Baklofen, fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital ise etkisizdir. Bir olguda GPi pallidotomi uygulanmış ve başarılı bir sonuç alınmıştır. Bazı olgularda patofizyoloji ile uyumlu olarak, yemek yemenin atağı durdurabildiği bilinmektedir; ayrıca son yıllarda genetik çalışmaların ışığında elde edilen veriler nedeniyle ketojenik diyet bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir (Tablo 2). Bu yüksek yağ, düşük karbonhidrat içeren diyet bazı olgularda etkili olabilmektedir. Yağ asidi oksidasyonu ile oluşan ketonlar KBB geçerek beyin için farklı bir enerji maddesi oluşturmakta böylece beynin enerji ihtiyacı azalmaktadır. Ancak bu diyetin getirdiği yan etkiler nedeniyle hastalar arasında çok yaygın kabul görmemiştir.

Paroksismal Hipnojenik Diskinezi (PHD)

Paroksismal hipnojenik diskinezinin bir epileptik fenomen mi yoksa hareket bozukluğu mu olduğu konusu halen tartışmalıdır. Uykunun NonREM (NREM) fazında ortaya çıkan genellikle ballistik özellikler içeren, dakikalar ya da saatler süren hiperkinezilerden oluşur. NREM uykunun 2. fazında görülür. Hastada atak öncesi klinik ve EEG olarak uyanma belirtileri gözlenir. Hasta atak sırasında gözlerini açar ve kol ve bacaklarını, gövdesini ballistik hareketler ve distonik postürlerle savurur. Distallerde koreatetoz görülebilir.

Bazı olgularda ağrı duyumunda artış ile karakterize bir prodromal semptomdan bahsedilir. Atak sırasında irregüler nefes alıp verme, istemsiz vokalizasyonlar ve taşikardi eşlik edebilir. Atak sonrası tekrar uyur, ertesi gün atağı hatırlayabilir. Atak sıklığı başlangıçta yılda 2-3'den daha sonra gecede 4-5'e kadar artabilir (Tablo 2). Atak sıklığını artıran nedenler diğer paroksismal diskinezilerin çoğunda olduğu gibi stres, mens, aşırı fiziksel aktivite ve yorgunluktur.

Kısa süren ve ailesel geçiş tanımlana ataklar günümüzde otozomal dominant nokturnal frontal lob epilepsisi (ODNFLE) olarak kabul edilmektedir. Bu ailelerde nikotinik asetilkolin reseptör subuniteyi kodlayan gende mutasyonlar saptanmıştır (CHRNA4 geni; kr 20q13.2-q13.3, CHRNB2 Geni; kr 1g21, kr 15q24 ve 8p21).

Familyal olgular OD geçiş gösterir, genellikle çocukluk çağlarında başlamaktadırlar ve erkekler daha fazla etkilenmektedir. Sporadik olanlarda yaş aralığı değişkendir. Sıklıkla diğer paroksismal diskinezilerle birlikte bildirilmektedir. Sekonder PHD nadir bir kaç olgu dışında (kafa travması, MS, Huntington Hastalığı) pek tanımlanmamıştır.

TABLO 4 Ayırıcı tanı için gerekli laboratuvar tetkikleri
Glukoz, BUN, kreatinin, AST, ALT, CK sodyum, potasyum, kalsiyum, Hormonlar (öz, TSH, parathormon) Seruloplazmin, Periferik yayma, CBC, ferritin, Laktik asit/pürivik asit, amonyak, İdrar ve kanda aminoasitler, Kollagen doku testleri, Antikardiolipin-antifosfolipid antikorları Enfeksiyon testleri EEG, (hiperventilasyonlu, iktal, uyku) Serebral MRI SPECT Karotis-vertebral doppler USG (gerekirse) Servikal + serebral MRG anjiyo (gerekirse) Paraneoplastik inceleme (gerekirse) Psikiyatrik değerlendirme

Yeni olarak 11 PHD olgusunda diğer paroksismal diskinezi genleri çalışılmış ve kısa süreli atakları olan iki PHD olgusunda tıpkı PKD olduğu gibi PRRT2 gen defekti saptanmıştır. Bu sonuç "her PHD ODNFLE'dir" tezini çürütmektedir. Bu tablonun bir kısım olgu için epileptik bir fenomenden farklı bir hareket hastalığı olduğu bir kez daha görülmüştür.

Tedavi: Ataklar yaşla azalma göstermez ancak nadir spontan remisyonlar bildirilmiştir. Özellikle kısa süren ve epileptik olduğu kabul edilen tipte karbamazepin oldukça etkilidir. Ayrıca fenitoin, fenobarbital kullanılabilir. Uzun süreli PHD ise asetazolamid, haloperidol denenebilir, bu tipde antikonvülzan ve fenotiazilere yanıt gözlenmemiştir.

Ayırıcı tanı: Paroksismal diskinezi düşünülen hastalarda epilepsi, tetani, startle, hiperekpleksi, tik ve psikojen hareket bozuklukları ekarte edilmelidir. Semptomatik paroksismal diskinezi olasılığı araştırılmalı ve gerektiğinde etiyolojik nedenlere yönelik ileri tetkikler yapılmalıdır (Tablo 3, 4).

EPİZODİK ATAKSİLER

Tekrarlayan ataksi ve inkoordinasyon ataklarının gözlendiği heterojen vasıflı bir hastalık grubudur. İnsidansı 1/100.000 civarındadır. Epizodik ataksilerde (EA) temel klinik bulgu; koordinasyon bozukluğu ile seyreden atakların ortaya çıkışı ve ardından semptomların ortadan kalkışının gözlenmesidir. Sporadik vakalar bildirilmekle beraber çoğu OD kalıtsal geçişlidir.

Birçok alt tipi mevcuttur ve tiplendirmeler klinik özelliklere ve genetik özelliklerine göre yapılmaktadır (Tablo 5). Epizodik ataksi alt tiplerinin klinik bulguları birbirleriyle çok benzerdir. Sadece EA1 ve EA2 değişik etnisiteye sahip farklı ailelerde tanımlanmıştır. Kalsiyum ve potasyum kanal genleri olan KCNA1 ve CACNA1A'deki mutasyonlar sonucu ortaya çıkmaktadırlar. CACNB4 ve SLC1A3'deki mutasyonlar da EA5 ve EA6'ya yol açmaktadırlar. UBR4'ünde EA ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

EA1: İnteriktal miyokiminin eşlik ettiği hafif ataksi epizodlarıyla karakterize bir hastalıktır.

Başlangıç erken çocukluk dönemindedir. Ana bulgu imbalans, inkoordinasyon ve konuşmada yavaşlamadır. Bu bulgular fiziksel, emosyonel stres, irkilme ve ani hareketlerle tetiklenmektedir. Ataklar kısa sürelidir. Hastaların en az beşte birinde serebellar semptom ve bulgular kalıcı olarak gözlenebilmektedir. Miyokimi klinik olarak görülebildiği gibi elektrofizyolojik olarak da saptanabilir. Göz, dudak çevresi ve parmaklarda belirgindir. Birçok hastada nöromiyotoni de vardır. Miyokimi veya miyotoni varlığı periferik sinir tutulumunu düşündürmektedir. Distal güçsüzlük, tremor, koreatetoz ve kognitif bozukluklar da görülebilen diğer bulgulardır.

KCNA1 kromozom 12p13 üzerinde yerleşen EA1'den sorumlu gendir. Kv1.1 adlı voltaj kapılı potasyum kanallarını kodlamaktadır. KCNA1 mutasyonları presinaptik sepet hücrelerde GABA'nın fazla salınımına yol açarak hipereksitabiliteye yol açmaktadır. Serebellumun inhibitör çıkımının belirgin azaldığı düşünülmektedir. Bu durum hastalarda gözlenen serebellar semptomları açıklayabilmektedir. Ayrıca günümüze kadar 30 ayrı mutasyon da bildirilmiştir. Tüm saptanan mutasyonlarda K+'in salınmasında kapı ve kanal bağımlı azalma bulunmaktadır.

TABLO 5
Epizodik ataksi tipleri ve klnik özellikleri

	EA1	EA2	EA3	EA4	EA5	EA6	EA7	EA8
Atak süresi	Saniye-dakika	Saatler	Dakika-saatler	Kısa	Saatler	Saatler-günler	Saatler-günler	Dakika-saatler
Başlangıç yaşı	Çocuk-ergen	Çocuk-genç	Bebek-orta yaş	Genç-orta yaş	>20 yaş	Çocuk	<20 yaş	Erken bebekli
İnteriktal miyokimi	+	-	+	-	-	-	-	+
İnteriktal miyotoni	+	-	-	-	-	-	-	-
İnteriktal ataksi	-	+	-	-	+	+	-	+
İnteriktal nistagmus								
Epilepsi	-	+	-	+	+	+	-	+
Tinnitus								
Vertigo	+	+	-	+	-	+	-	-
Kalıtım	OD	OD	OD	OD	OD	Sporadik/OD	Multipl	OD
Kromozom	12q13	19p13	1q42	Bilinmiyor	2q22-q23	5p13.2	19q13	1p36.13
Gen	KCNA1	CACNA 1A	Bilinmiyor	Bilinmiyor	CACNB4	SLCIA3	Bilinmiyor	UBR4
Protein	Kv1.1	Cav2.1	Bilinmiyor	Bilinmiyor	Cav2.1	EAATI	Bilinmiyor	Ubiquitin-protein ligaz
Tedavi	ASTZD	ASTZD	ASTZD	-	ASTZD	ASTZD	-	Klo > ASTZD

EA1'in tanısı için rutin yapılan bir genetik test yoktur. Tanı iyi alınan öykü ve klinik muayeneye dayanmaktadır. İnteriktal elektromiyografi tanıda yardımcıdır. Görüntülemenin tanıda yeri yoktur.

EA1 tanılı hastalar ani hareketlerden sakınarak atakların ortaya çıkmasını engellemeyi öğrenebilirler. Tedavi gerektiren durumlarda ataktan korumak için asetazolamid (500-700 mg/gün) etkilidir. İkinci basamak tedavi olarak karbamazepin ve fenitoin denenebilir (Tablo 1).

EA2: En sık görülen epizodik ataksi tipidir. Birkaç dakika-gün süren aralıklı ataksi, konuşma bozukluğu, bulantı, vertigo, diplopi ve osilopsi atakları gözlenebilir. Ataklar stres ve egzersizle tetiklenirken irkilmeyle tetiklenmez. Atak süresi EA1 ile kıyaslandığında daha uzundur. Ataklar pür ataksi şeklinde olabilirken bazen serebellum, beyinsapı hatta korteks bulguları da gözlenebilir. Hastaların %50'sinde migren saptanmıştır. Genellikle çocukluk çağlarında başlamakla birlikte, altıncı dekatta başlayan hastalar da bildirilmiştir.

Kromozom 19p13 üzerindeki P/Q-tip voltage kapılı kalsiyum kanalının α1 subunit'ini (Cav2.1.) kodlayan CACNA1A genindeki mutasyon sorumludur. Bu kanallar serebellumdaki purkinje ve granül hüzrelerinde bulunmaktadır. CACNA1A mutasyonu Ca2+'in Cav2.1.'e doğru hücre içine girişini azaltarak pacemakerın duyarlılığını azaltmaktadır. Bu da purkinje hücrelerinde düzensiz ateşlemelere yol açarak EA2 semptomlarını yaratmaktadır.

EA2 geni SCA6 geni ile aynıdır fakat mutasyonlar farklıdır. Bu gendeki farklı mutasyonlar ailesel hemiplejik migrene de yol açmaktadır.

Asetazolamid arteriyel PH'yi azaltarak koruyucu olabilir. Bir potasyum kanal blokeri olan 4-aminopiridin de diğer etkili olabilecek ajandır.

Diğer EA'ler: Diğer EA tipleri sadece bir veya birkaç ailede tanımlanmıştır. EA3 Kanadalı geniş bir ailede tanımlanmıştır. Genellikle 30 dakikadan kısa süren tekrarlayıcı trunkal ataksi, vertigo ve tinnitus ataklarıyla karakterizedir. Diğer ek bulgular ise; interiktal miyokimi, baş ağrısı, görme bulanıklığı, diplopi, güçsüzlüktür.

EA4; periodik vestibüloserebellar ataksi olarak tanımlanmaktadır. Ataksi, vertigo, bakışla tetiklenen nistagmus görülmektedir. Ortaya çıkış 3-6 dekatlardadır. Ataklar saatler içinde sona erer ve asetazolamide yanıt yoktur. Bazılarında progresif serebellar ataksi gelişir.

EA5; CACNB4 mutasyonu vardır. Fransız bir ailede tanımlanmıştır. Klinik bulguları EA2'e benzer. Asetazolamide yanıtlıdır. Tek fark başlangıç yaşı daha geçtir.

EA6; SLC1A3 muatsyonu sonucu görülmektedir. Farklı iki kişide farklı klinik fenotip şeklinde görülmüştür. İlki; çocuk yaşta, sporadik, EA'nın ağır bir formudur; hastada nöbet, migren ve alternan hemipleji gözlenmiştir. Diğeri ise daha hafif bulgularla ortaya çıkan asetazolamide yanıtlı bir epizodik ataksidir.

EA7; Bir ailede dört jenerasyon boyunca yedi kişide görülmüş bir klinik tablodur.

Semptomlar EA2'ye benzer ancak interiktal bulgular yoktur.

EA8; Üç jenerasyon İrlandalı geniş bir ailede tanımlanmıştır. Genel güçsüzlük, sarsaklık ve konuşmada yavaşlık ile karakterizedir. Nistagmus, miyokimi ve intansiyonel tremor da klinik tabloya eklenebilmektedir. Klonazepama yanıtı asetazolamidden daha iyidir.

HUZURSUZ BACAKLAR SENDROMU

Huzursuz bacaklar sendromu (HBS), bacaklarda derin, iyi tanımlanamayan rahatsızlık hissi veya dizestezi ile şekillenen sensorimotor bozukluktur. Huzursuz bacaklar sendromu semptomları uzun istirahat esnasında veya hasta özellikle gece uykuya dalarken veya uyumaya çalışırken ortaya çıkma eğilimindedir. Hareketin başlatılması ile bu duyumsamalar kaybolur. Semptomların sirkadiyen bir ritmi vardır ve geceleri kötüleşir. Genellikle uykudan uyandırır, bu nedenle de kronik uyku bozukluğu, emosyonel strese yol açmaktadır. Rahatsızlığın tanımlanması güç olabilir; karıncalanma, sürtünme, çekme ve gerilme gibi kavramlar kullanılabilir. Duyumsama genellikle iki

taraflıdır ve kollar nadiren tutulur. Bacaklardaki rahatsızlık hissi dinlenme birlikte başlar. Dinlenme süresinin uzaması ile belirginleşir. Semptomlar otururken veya yatarken ortaya çıkabilmektedir. Şikayetlerin ortaya çıkması veya hafiflemesi için özel bir vücut pozisyonu yoktur. Bacaklardaki huzursuzluk hissinin hareketle geçmesi beklenmektedir. Klinik gidiş hastalığın ilk görülme yaşına göre değişkendir. Geç başlangıçlılarda hızlı progresyon ve genellikle tıbbi tedavi ihtiyacı olmaktadır. Erken başlangıçlılarda ise yavaş olarak ilerler. Huzursuz bacaklar sendromu toplumda oldukça sık görülen bir hastalıktır. Toplum genelinde prevalansı %3-10 arasında değişmektedir. Türkiye'den bildirilen prevalans %3.2-3.4'dür; 40 yaş üzerinde ise %9.7 olarak bulunmuştur. Genel olarak orta-ileri yaş hastalığıdır. Hastaların yaklaşık üçte birinde ilk şikayetler 20 yaşından önce ortaya çıkmaktadır. Erken dönemde semptomlar genellikle hafifken yaşın ilerlemesi ile birlikte şiddetlenmekte ve 50-60 yaşlarında tedavi ihtiyacı ortaya çıkmaktadır. Kadınlarda yaklaşık iki kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer HBS hiç bir semptomatik nedeneye dayanmaksızın idiyopatik veya genetik olarak ortaya çıkan tablodur. Sekonder nedenlere bağlı olanlar Tablo 6'da sıralanmıştır. Sekonder HBS nedeni olabilen bu hastalıkların bazılarında neden-sonuç ilişkisi daha net bilinirken, çoğunda fizyopatoloji net değildir.

TABLO 6 Sekonder huzursuz bacaklar sendromu nedenleri
• Kronik böbrek hastalığı • Diabetes mellitus • Gebelik anemi polinöropati • Romatoid artrit, Sjögren sendromu, Parkinson hastalığı • Konjestif kalp yetmezliği • Uyku apne sendromu

Patofizyoloji: Huzursuz bacaklar sendromu patofizyolojisi henüz bütünüyle anlaşılmış değildir. Temel olarak dopaminerjik sistem bozukluğu ve demir eksikliği üzerinde yoğunlaşılmaktadır.

1. **Dopaminerjik disfonksiyon:** Dopaminerjik aktivitedeki diürnal değişim HBS'deki sirkadien ritmle paralellik göstermesi nedeniyle geceleri azalan dopaminerjik nörotransmisyonun semptomlara yol açtığı düşünülmektedir.Bu hasta grubunda PET ve SPECT çalışmalarında bazal gangliyonlarda pre- ve post-sinaptik dopamin reseptör anormaliği olduğu gösterilmiştir. Dopamin replasmanı ile semptomlarda düzelme olduğu gibi, dopamini tüketen ya da azaltan ilaçlarla da hastaların semptomlarında şiddetlenme olduğu da bilinmektedir. Diğer bir sirkadien ritmisitesi olan hormon olan melatoninin de dopamin sekresyonu üzerine inhibitör etkisi bulunması nedeniyle HBS'ye etkisi olabileceği düşünülmektedir.
2. **Demir eksikliği:** Huzursuz bacaklar sendromunda rol oynadığı bilinen faktörlerden biridir. Ancak demir eksikliğinin hangi mekanizmayla dopaminerjik disfonksiyona yol açtığı belirsizdir. İdiyopatik HBS'de sistemik demir düzeyi normal iken santral sinir sistemi

(SSS) demir düzeyi düşük olabildiği bulunmuştur. Demir, dopamin sentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan tirozin hidroksilazın kofaktörüdür. Tirozinin levodopaya dönüşmesi için demir gereklidir. Levodopa ise dekarboksile olarak dopamine dönüşür. Fakat eksikliğinin dopamin azalmasına yol açmamakta olduğu son dönem çalışmalarla ortaya konulmuştur. Bu nedenle günümüzde serum demirinden çok ferritinin HBS'deki rolü üzerine yoğunlaşılmaktadır.

3. **HBS'de gebelik:** Özellikle üçüncü trimestrde yoğunlaşmak üzere gebelerin yaklaşık dörtte birinde görülebilen bir durumdur. Genellikle gebeliğin bitiminden sonra kısa süre (İki hafta-bir ay) içinde semptomlarda gerileme olmaktadır. Gebelik döneminde saptanan geçici HBS ileri dönemde kronik HBS gelişimi için bir risk faktörüdür. Demir ve folat eksikliği, artmış östrojen, progesteron ve prolakin düzeyleri, stres düzeyindeki artış, düzensiz gece uykusu ve olası radikülopati, gebelikte HBS gelişiminde rolü olduğu öne sürülen hipotezlerdir.
4. **Diğer olası nedenler:** Huzursuz bacaklar sendromu pek çok hastalık ile komorbiditesi olan bir hastalıktır, örneğin böbrek yetmezliği, Diabetes Mellitus, romatolojik bazı hastalıklar gibi (Tablo 6). Bu hastalıklarda demir düzeyinden bağımsız bir ilişkisi vardır. Net veri olmasa da sigara, alkol, kafein kötü kullanımı gibi birtakım alışkanlıkların da HBS için artmış risk faktörleri olması söz konusudur. Bazı medikal tedaviler de HBS'yi artırabilmektedir (Tablo 7).

TABLO 7 Huzursuz bacaklar sendromunu artıran ilaçlar
• Serotonin geri alınım inhibitörleri • Trisiklik antidepresanlar • Dopamin antagonistleri antihistaminikler lityum • Kafein

Genetiği: Huzursuz bacaklar sendromunda yaklaşık %60 oranında aile öykü almak mümkündür. Otozomal dominant geçiş olma olasılığı ön planda düşünülen bu hastalıkta otozomal resesif kalıtım ve yüksek taşıyıcılık oranı daha olasıdır. Yapılan çalışmalarda HBS için genetik risk taşıyan iki gen saptanmıştır. Bunlardan birincisi (homeobox gene MEIS1) embriyonik gelişim esnasında tutulur. Varyantları ise; mitojen-aktive protein kinaz MAP2K5, ve transkripsiyon faktörü LBXCOR1'dir.

Tanı: Uluslararası HBS Çalışma Grubu tarafından 1995 yılında tanı kriterleri oluşturulmuştur. 2003 ve 2014 yılında revize edilmiştir (Tablo 8).

Beş tanı kriteri, HBS'nin karakteristik özelliklerine odaklanmıştır. Kriterlerin tümünü karşılayan hastalar HBS tanısı alır. Destekleyici özellikler tanı için gerekli değildir, fakat kesin olmayan olgularda yardımcıdır. Huzursuz bacaklar sendromunda tanı klinik ve öyküye göre konmaktadır. Primer HBS ise; sistemik ve nörolojik muayene normal sınırlardadır. Tanıyı doğrulayan ya da net tanıya götüren herhangi bir objektif test yoktur. Laboratuvar incelemeleri, elektrofizyolojik incelemeler, polisomnografi (PSG), "suggested immobilisation test" (SIT)

TABLO 8
Huzursuz bacaklar sendromu tanı kriterleri

Temel tanı kriterleri

1. Bacaklarda rahatsız edici veya hoş olmayan duyumsamaların eşlik ettiği veya bu hislerin neden olduğu bacakları hareket ettirme ihtiyacı
2. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici bu duyumsamalar istirahat veya uzanma ya da oturma gibi hareketsizlik döneminde başlar veya kötüleşir
3. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici duyumsamalar yürüme veya germe gibi hareketler esnasında kısmen ya da tamamen ortadan kalkar.
4. Hareket ihtiyacı veya rahatsız edici duyumsamalar akşam veya gece gündüze göre daha fazla kötüleşir ya da sadece akşam veya gece ortaya çıkar
5. Yukarıda sayılan özellikler başka bir medikal veya davranışsal duruma (miyalji, venöz staz, bacak ödemi, artrit, bacak krampları, pozisyonel rahatsızlık hissi, huy edinilmiş ayak vurma gibi) bağlı değildir.

Destekleyici klinik özellikler

1. Birinci derece akrabalarda aile öyküsü
2. Dopaminerjik tedaviye yanıt
3. Periyodik bacak hareketleri (uyanık veya uyku sırasında)
4. Ağır gündüz uyku halinin olmaması

Klinik seyir ile ilişkili belirteçler

1. Kronik/persistan HBS: Tedavi verilmediği takdirde son bir yılda semptomların ortalama en az haftada iki kez ortaya çıkması
2. Aralıklı HBS: Tedavi verilmediği takdirde son bir yılda semptomların ortalama haftada iki kezden az ortaya çıkması ve yaşam boyu en az beş epizod olması

Klinik anlamlılık ile ilişkili belirteçler

1. Huzursuz bacaklar sendromu semptomları uyku, enerji/zindelik, günlük aktiviteler, davranış, bilişsel durum ve duygu durum üzerine etkileri ile sosyal, eğitim, iş ve diğer önemli fonksiyonel alanlarda ciddi sıkıntı ve yetersizliğe neden olur.

HBS: Huzursuz bacaklar sendromu.

TABLO 9
Huzursuz bacaklar sendromu ayırıcı tanısı

Sık	Ender
• Bacak krampları • Pozisyonel rahatsızlık • Lokal bacak zedelenmesi • Artrit • Bacak ödemi • Venöz staz • Polinöropati/radikülopati • Anksiyete • Miyalji • Akatizi (ilaca bağlı) • Habitüel ayak hareketleri	• Miyelopati • Miyopati • Vasküler kladikasyo • Nörojenik kladikasyo • Hipotansif akatizi • Ortostatik tremor • Ağrılı bacak hareketli parmak sendromu

ve aktigrafi tanıya yardımcı tetkiklerdir. Sekonder HBS'de ise; ferritin, BUN, kreatinin, açlık kan şekeri, magnezyum, TSH, vitamin B12, folat, glukoz tolerans testi laboratuvar tetkikleri değerlendirilmelidir. Gerekirse spinal MRG, elektronörografi-elektromiyografi (ENG-EMG) gibi ileri tetkikler yapılmalıdır.

Ayırıcı tanı: Huzursuz bacaklar sendromunu taklit eden bazı durumlar olabilir. Ayırıcı tanıda bunları da göz ardı etmemek gerekir (Tablo 9). Bununla birlikte bu tabloda yer alan bacak krampları, PNP gibi durumların HBS eşlikçisi olabileceğini de unutmamak gerekir.

Tedavi: Farmakolojik ve non-farmakolojik tedaviler şeklinde iki basamakta ele alınabilir. Öncelikle sekonder nedenler ve birlikte görülen hastalıklar varsa tespit edilmeli ve tedavi edilmelidir. Örneğin demir eksikliği ve HBS olan bir hastada demir replasman tedavisi mutlaka uygulanmalıdır. Tedavi seçenekleri semptomların sıklık ve şiddetine göre düzenlenir. Huzursuz bacaklar sendromu çalışma grubunun 2004 yılında oluşturduğu algoritme göre, hastalık tedavi açısından 3 kategoride: 1. Aralıklı HBS, 2. Günlük HBS, 3. Dirençli HBS olarak ayrılmaktadır. Aralıklı HBS ortaya çıktığu zaman tedavi gerektiren, sürekli tedaviye gerek olmayan durumdur. Günlük HBS günlük düzenli tedavi gerekir. Dirençli HBS ise günlük ve doz ayarı yapılmasına karşın iyi yanıt alınamayan ve artan HBS'dir.

Dopamin agonistleri HBS tedavisinin ana ilkesidir. Gün boyu HBS semptomları olan orta ve ağır hastalarda uzun etkili preparatlar tercih edilebilir. Pramipexol ve ropinirolun uzun etkili formları bulunmaktadır. Levodopa/karbidopa kısa süreli hızlı etkiye sahip olması nedeniyle (uzun salınımlı formlarında bile) aralıklı şikayetleri olan hastalarda tercih edilmelidir. Kesinlikle etkili bir tedavi olmasına rağmen günlük kullanımında hastanın kliniğinde (semptomların kötüleşmesi, şikayetlerin daha erkene taşınması, kollar gibi yeni vücut alanlarında da şikayetlerin başlaması) bir artışa yol açabilir. Günlük HBS şikayetleri olan hastalarda bu nedenle levodopa/karbidopa tercih edilmemelidir. Dopamin agonisti kullanılan HBS hastalarında da dürtü kontrol bozukluğunun gelişebileceği akılda tutulmalıdır. Hergün semptomları olan özellikle nöropatik ağrısı olan HBS'de gabapentin alternatif bir tedavi aracı olabilir ve dirençli HBS'lerde dopamine ek tedavi olarak da faydalıdır. Diğer farmakolojik ajan seçenekleri ise; klonazepam ve zolpidemdir. Semptomların aralıklı olduğu HBS'de uykusuzluk varsa ya da dirençli HBS olgularında faydalıdırlar. Aralıklı ve günlük semptomları olan HBS hastalarında düşük potanslı opioidler de tercih edilebilir.

Hafif düzeyde HBS semptomları olan hastalarda farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri öncelikle denenmelidir. Uyumadan önce germe egzersizleri gibi hafif-orta dereceli fiziksel aktivite, sıcak banyo işe yarayabilmektedir. Huzursuz bacaklar sendromlu hastaların, semptomlarını şiddetlendirdiği bilinen kafein, nikotin, alkol, antihistaminik, antidopaminerjik aktivite gösteren antiemetik, antipsikotik ve antidepresanlardan kaçınmaları gerekmektedir.

BÖLÜM 16

TİK İLE GELEN HASTADA YAKLAŞIM VE TEDAVİ İLKELERİ

Doç. Dr. Betül Özdilek • Prof. Dr. Dilek İnce Günal

Tanım ve Sınıflama

Tikler ani, hızlı, tekrarlayıcı, ritmik olmayan, bastırılabilen istemdışı ya da yarı-istemli, kendiliğinden düzelen, kısa süreli kas kasılmasını takiben oluşan hareket (motor tikler), konuşma veya sesler (fonik tikler)'dir. Tikler sıklık, yoğunluk, süre ve tür olarak değişkendir, dağılımları da değişebilir. Tikler tür olarak motor ve fonik tikler, karmaşıklık açısından ise basit ve kompleks tikler olarak sınıflandırılır (Tablo 1). Basit motor tikler yalnızca bir kas grubunun kasılmasıyla oluşur. Hareketin özelliğine göre klonik, tonik veya distonik niteliktedir. Klonik tikler kısa, atmaya benzer hızlı hareketlerdir. Tonik tikler izometrik kasılmalardır. Distonik tikler ise uzayan anormal postürlerdir. Distonik veya tonik tikler "blokan tik" şeklinde ortaya çıkabilir. Blokan tik, süregiden hareket ya da konuşmanın aniden kesilmesidir. Kompleks motor tikler normal motor işlev ya da ifadelere benzeyen, fakat uygunsuz ve zamansız olarak vuku bulan koordine, sıralı hareketlerden oluşur. Bu hareketler amaçsız hareketler olabileceği gibi, amaçlı hareketlere de benzeyebilir. Bazen bu tikler, kişinin kendisine zarar verebilecek seviyeye kadar şiddetlenebilir. Kompleks motor tiklerde - örneğin

TABLO 1
Tiklerde fenomenolojik sınıflandırma ve örnekler

Motor Tikler

Basit motor tikler

Klonik: Göz kırpma, burun oynatma, yüz ekşitme, omuz silkme, baş veya boyunda atma
Distonik: Blefarospazm, blokan tikler, bruksizm, okulojirik hareketler, omuz döndürme, uzamış ağız açma, tortikollis
Tonik: Blokan tikler, kol veya bacak atma, karın kaslarında kasılma

Kompleks motor tikler

Kafa sallama, bedeni eğme, dokunma, fırlatma, vurma, zıplama, tekme atma, parmak gösterme, başkasının hareketlerini taklit etme (ekopraksi), başkasının genitalyasına dokunma (kopropraksi), kulak diskinezisi, geğirme, kusma, öğürme

Fonik Tikler

Basit fonik tikler

Burun çekme, boğaz temizleme, inleme, esneme, öksürme, çığlık, üfleme, emme sesleri çıkartma, havlama sesleri

Kompleks fonik tikler

Ses imitasyonları, ekolali (başkasının kelime öbeklerini tekrar etme), palilali (bir kelimenin son hecesinin ya da cümlenin son kelimesinin tekrarı), koprolali (müstehcen sözler ya da küfürler)

kafada bir atma hareketini takip eden saçını düzeltme hareketinde olduğu gibi- kamuflaj amacını taşıyan psödo-istemli hareketler (parakineziler) olabilir.

Hastaların %80'i tik öncesinde öncül his yaşadıklarını bildirmektedir. En sık tikin yapılması için hissedilen zorlama hissi olduğu bildirilmektedir. Diğer zor tanımlanan hisler anksiyete ve öfkedir. Göz kırpma öncesi gözde yanma hissi, başta atma veya boyunda kasılma öncesinde boyunda gerginlik hissi, el ya da kolu oynatınca geçen bir huzursuzluk hissi, burnu oynatmadan önce burunda kaşıntı, boğaz temizleme öncesi boğazda gıcıklanma gibi hisler olabilir. Bazı yazarlar bunları duyusal tik olarak düşünür. Öncül hislere yanıt olarak ortaya çıkan tikler, iyi hissedene dek sürdürüldükten sonra bilinçli olarak baskılanabilirler. Tikler yapıldıktan sonra geçici süre rahatlama yaşanır. Stres, anksiyete, heyecanlanma, sıkılma, zihinsel ya da fiziksel yorulma ve tiklerini artık baskılamanın gerekmediği çelinme durumlarında sıklıkla artar. Zihinsel konsantrasyonla ve çelinme ile azalır. Tikler dopaminerjik ilaçlar, metilfenidat ve kokain gibi merkezi sinir sistemi (MSS) uyarıcıları tarafından tetiklenebilir veya şiddetlenebilir.

Etiyoloji

Tik bozuklukları genellikle çocukluk döneminde başlar. Çoğunlukla primer sporadik tik bozukluğu şeklindedir. En sık ve ılımlı olanı çocukluktaki provizyonel (gelip geçici) tik bozukluğudur. On sekiz yaş sonrası erişkin dönemde başlayan tikler sıklıkla çocukluktakilerin tekrarı ise de, nadiren ilk kez tik oluşumu olabilir; bunlarda sekonder nedenleri dışlamak önemlidir (Tablo 2).

TABLO 2
Tiklerin etiyolojik sınflandırılması

A. Primer

1. Sporadik
   a. Provizyonel (geçici) motor ya da fonik tikler (<1 yıl)
   b. Kronik motor ya da fonik tikler (>1 yıl)
   c. Tourette bozukluğu
   d. Erişkinlikte başlayan tikler
   e. Primer distoni

B. Sekonder

1. Kalıtımsal: Huntington hastalığı, primer distoni, nöroakantositoz, beyinde demir birikimi ilişkili dejenerasyon, Tüberoskleroz, Wilson hastalığı
2. Enfeksiyonlar: Ensefalit, Creutzfeldt-Jakob hastalığı, nörosifiliz, Syndenham hastalığı
3. İlaçlar: Amfetaminler, metilfenidat, pemolin, levodopa, kokain, fenitoin, karbamazepin, antipsikotikler ve diğer dopamin reseptör blokerleri (tardif tikler, tardif touretizm)
4. Toksinler: Karbon monoksit
5. Gelişimsel: Statik ensefalopati, mental retardasyon, otistik spektrum bozuklukları (Asperger sendromu)
6. Kromozomal bozukluklar: Down sendromu, Kleinfelter sendromu, XYY karyotip, Frajil-X, triple-X ve 9p mosaisizm
7. Diğer: Kafa travması, inme, nörokutanöz sendromlar, şizofreni, nörodejeneratif hastalıklar

Tiklerin ana bulgu olduğu Tourette bozukluğu (TB) veya Tourette sendromu (TS) çocuklukta başlayan ve davranışsal bozukluklarla birlikte motor ve fonik tiklerle kendini belli eden nörogelişimsel bir bozukluktur. İlk olarak 1825 yılında Itard, sonra 1885 yılında Fransız nörolog George Gilles de la Tourette bu olguları bildirmiştir. Tikler tipik olarak 4-6 yaşlarında başlamakta, 10-12 yaşlarında en şiddetli düzeyine ulaşmakta, ergenlik döneminde azalmakta ve erken erişkinlik döneminde hastaların üçte birinde kaybolmaktadır. Tourette bozukluğunda sıklıkla tiklerle birlikte psikiyatrik hastalıklar da görülür ve obsesif kompulsif bozukluk (OKB), dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB), dürtü kontrol bozukluğu (DKB), depresyon, kişilik bozukluğu, anksiyete bozukluğu, kendine zarar verici davranış bozukluğu ve uyku bozuklukları gibi eşlik eden bu hastalıklar tedavi seçeneklerini ve prognozu önemli ölçüde belirlemektedir. Bu ilişkili psikiyatrik hastalıklar tanı kriterlerinde de yoktur (Tablo 3). Tourette bozukluğu genetik bir rahatsızlık olmasına karşın bir asra yakın bir süre boyunca psikojenik nedenlere bağlandı.

TABLO 3
DSM-5 tik bozuklukları tanı kriterleri

Tourette bozukluğu

a. Eş zamanlı olmaları gerekmese de, hastalığın gidişi sırasında bir zaman, hem çoğul motor tikler hem de bir ya da daha çok fonik tikler
b. Tiklerin sıklığı artıp azalabilir ancak ilk başladığından beri, bir yıldan daha uzun sürmüştür.
c. 18 yaşından önce başlamıştır.
d. Bu bozukluk bir maddenin (örn. kokain) ya da başka bir sağlık durumunun (örn. Huntington hastalığı, postviral ensefalit) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.

Kronik motor veya fonik tik bozukluğu

a. Hastalık sırasında tek veya çoğul motor ya da fonik tikler olmuştur, ancak bunlar birlikte değildir.
b. Tiklerin sıklığı artıp azalabilir ancak ilk başladığından beri, bir yıldan daha uzun sürmüştür.
c. 18 yaşından önce başlamıştır.
d. Bu bozukluk bir maddenin (örn. kokain) ya da başka bir sağlık durumunun (örn. Huntington hastalığı, postviral ensefalit) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.
e. Tourette bozukluğu için tanı kriterleri hiçbir zaman karşılanmamıştır.

Geçici (provisional) tik bozukluğu

a. Tek ya da çoğul motor ve/veya fonik tikler
b. Tikler ilk başladığından beri bir yıldan daha kısa sürmüştür.
c. 18 yaşından önce başlamıştır.
d. Bu bozukluk bir maddenin (örn. kokain) ya da başka bir sağlık durumunun (örn. Huntington hastalığı, postviral ensefalit) fizyolojiyle ilgili etkilerine bağlanamaz.
e. Tourette bozukluğu ya da kronik motor veya fonik tik bozukluğu için tanı kriterlerini hiçbir zaman karşılanmamıştır.

Tanımlanmış diğer tik bozukluğu

a. Yukarıda bahsedilen tik bozuklukları veya diğer nörogelişimsel bozuklukların tanı kriterlerini karşılamayan ancak spesifik nedeni klinisyence tartışılmak istenen durumlar

Tanımlanmamış tik bozukluğu

a. Yukarıda bahsedilen tik bozuklukları veya diğer nörogelişimsel bozuklukların tanı kriterlerini karşılamayan ancak spesifik nedenin de tespit edilemediği ve/veya spesifik tanı için yeterli bilginin olmadığı durumlar

1960'lı yıllarda nöroleptik ilaçların TB üzerindeki etkisinin anlaşılmasıyla etiyoloji hakkındaki fikirler, psikojenik olmasındansa MSS üzerine odaklandı. Tourette bozukluğunun nedeni henüz bilinmemektedir. Provizyonel tiklerin oluşmasında daha çok çevresel etkenler ve psikososyal stres suçlanırken, kronik tik bozukluğu ve TB etiyolojisinde genetik ve çevresel etkenlerin birbiriyle etkileşerek nöronlarda hasar oluşturduğu düşünülmektedir. Karmaşık bir genetik geçişe sahip olan TB ve eşlik eden bozukluklar için risk oluşturan pek çok genetik lokusta kromozomal bozukluklar ve polimorfizmler düşünülmektedir. Çevresel etkenler daha prenatal-perinatal dönemde başlamaktadır. Son yıllarda çevresel etkenler arasında en çok gündeme gelen, nöroenflamasyonu tetikleyen postenfeksiyöz otoimmünitedir. Tiklerin etiyolojisinde önemi vurgulanan diğer bir etken de psikososyal strestir.

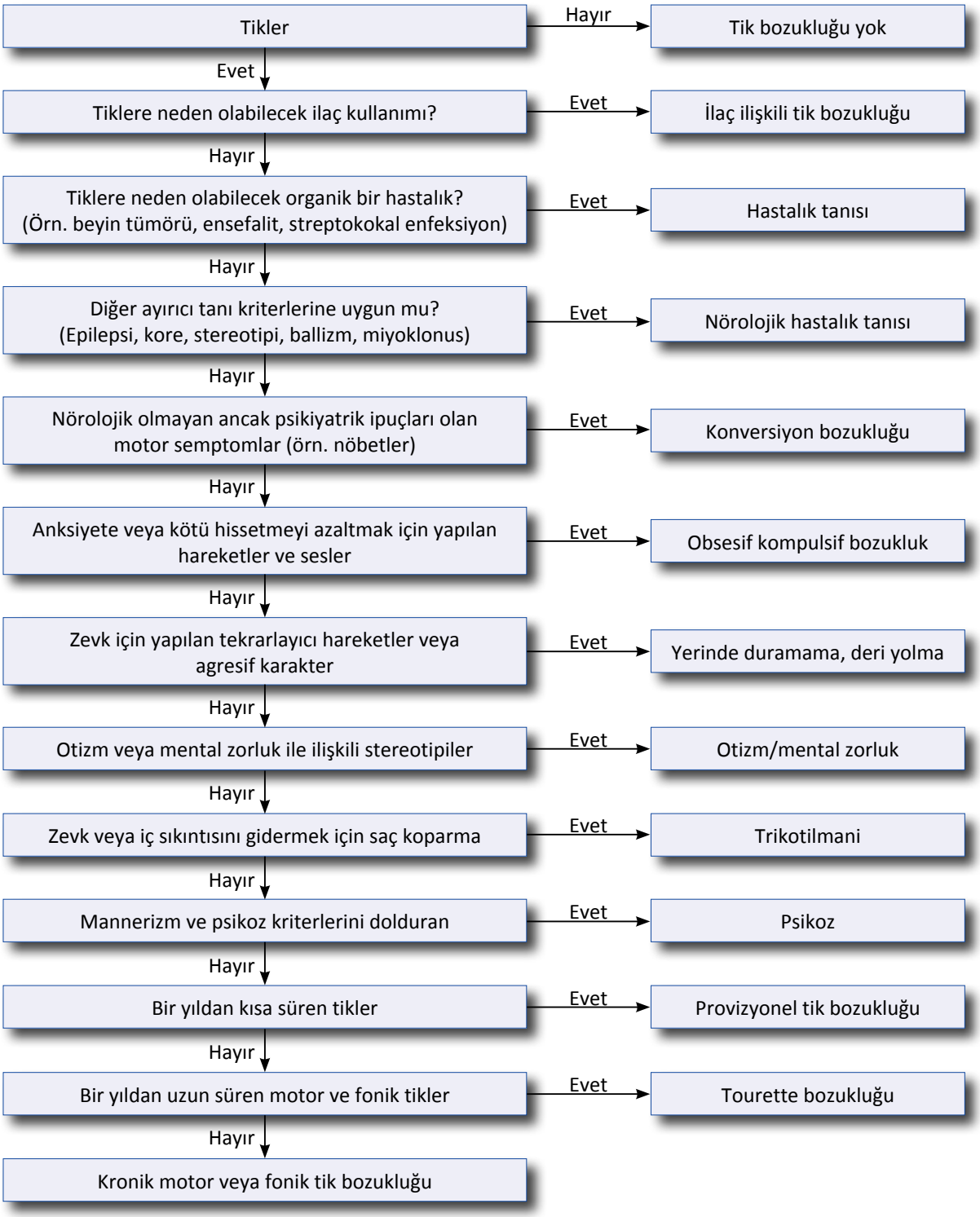
Tanı

Tik bozukluklarına özgü biyolojik bir belirteç olmadığından, tanıyı deneyimli bir klinisyen, hastayı dikkatli bir şekilde değerlendirerek koymalıdır. Detaylı öyküde ilk tikin hangi yaşta başladığı, tiklerin seyri, eşlik eden davranışsal bozukluklar, aile öyküsü, çocukluk gelişim öyküsü sorgulanmalıdır. Çocuk hastalarda öykü çocuğun ailesinden alınır. Tikler değerlendirilirken, öyküye ek olarak bazı ölçekler de kullanılır. Önerilen ölçekler; Yale Genel Tik Şiddet Derecelendirme Ölçeği, Modifiye Rush Tik Derecelendirme ölçeği ve TS şiddet ölçeğidir. Tiklerin direkt veya indirekt izlemi (muayene sırasında tespit edilemeyen tiklerin günlük hayatta çekilecek video kayıtları yoluyla) çok önemlidir. Öykü ve muayene bulgularına göre, tanı için bir algoritma elde edilebilmektedir (Şekil 1). Öykü ve muayenede atipik bulgular veya sekonder tik nedenleri düşündürecek ipuçları varsa o zaman gereken kan ve radyolojik tetkikler yapılmalıdır.

Tik bozukluklarında tanı kriterleri olarak en son 2013 yılında revize edilen DSM-5 sık kullanılmakta ise de (Tablo 3), ayrıca Tourette çalışma grubunun kriterleri de mevcuttur. Tikler ve TB hakkında toplumdaki farkındalık artmışsa da, hala çoğu hastaya tanı konulamamakta ya da görülen bulgular alışkanlıklara, alerjiye, astıma, dermatite, hiperaktiviteye, sinirliliğe ve pek çok diğer duruma bağlanabilmektedir. Tedavi noktasında, tiklerin ve/veya psikiyatrik bozuklukların hangi kombinasyon ve şiddette olduğu çok önemlidir. Davranış bozukluğu değerlendirilirken gerekli tanı kriterlerine bakılıp, uygun değerlendirme ölçekleri de uygulanır.

Ayırıcı tanı

Basit motor tikler fenomenolojik olarak kore, miyoklonus, distoni, epileptik nöbetler, hemifasiyal spazm, kas spazmı ve krampından; kompleks tikler ise stereotipiler, akatizi, manyerizm, alışkanlıklar, paroksizmal diskinezi, huzursuz bacak sendromu, kompulsiyonlar ve fonksiyonel hareket bozukluklarından ayırt edilmelidir. Tiklerin görüldüğü kalıtımsal hastalıklar (Huntington hastalığı, nöroakantositoz, beyinde demir birikimi ilişkili dejenerasyon, Wilson hastalığı) ve diğer sekonder nedenler ayırıcı tanılarımızda olmalıdır.

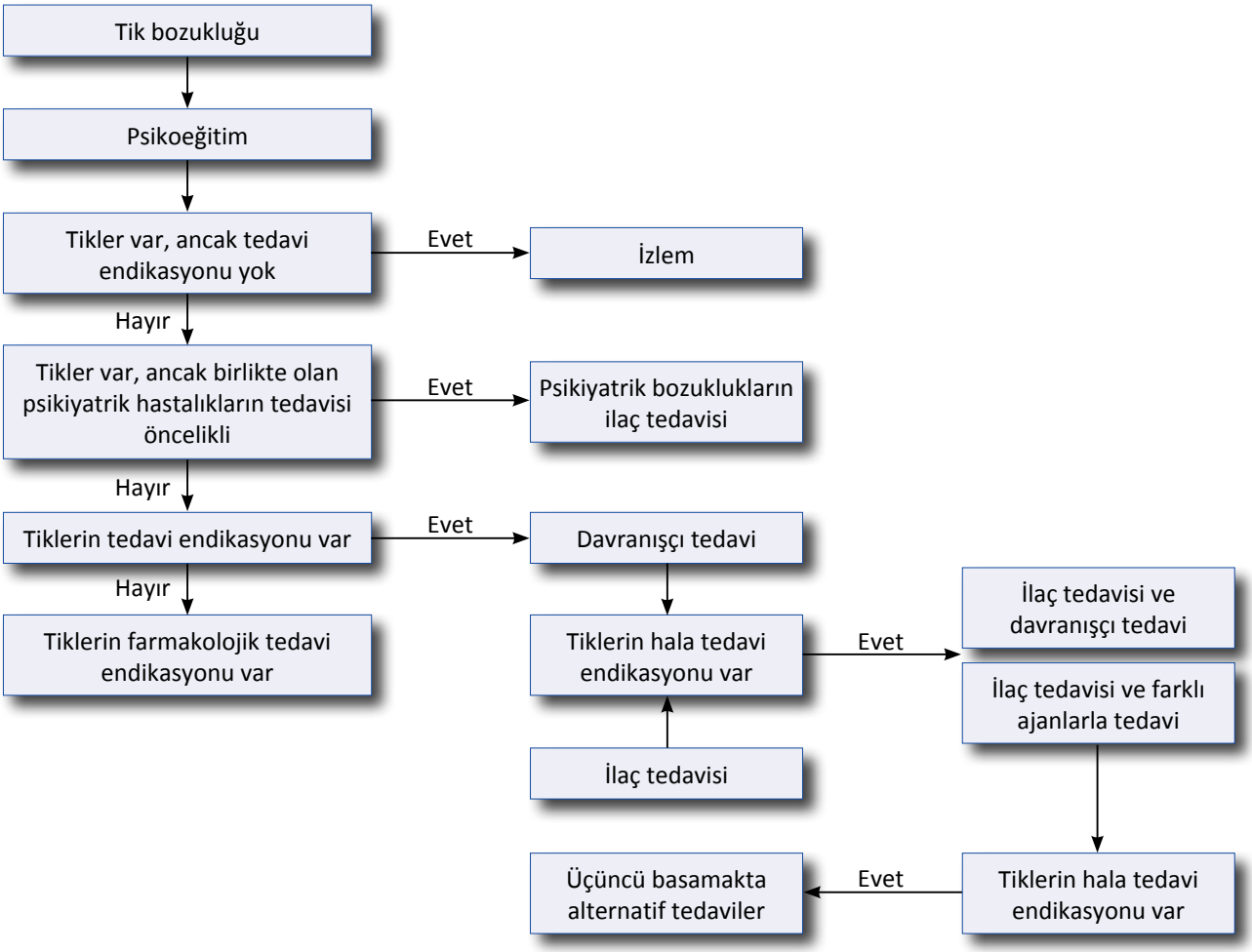


Şekil 1. Tik bozukluklarında tanı algoritması.

Tedavi

Öncelikle her hastaya bireysel olarak yaklaşılmalı; hastanın tiklerine ve psikiyatrik sorunlarına göre tedavi planlanmalıdır. Tedavi, özellikle hastanın iş ve okul hayatında sosyal açıdan fonksiyon kaybına neden olarak yaşam kalitesini bozan semptomlarına odaklanmalıdır. Bunlar bazen bizzat tikler, bazen de eşlik eden OKB, DEHB ve diğer psikiyatrik bozukluklar olabilir. Her tedavinin vazgeçilmezi eğitimdir. Eğitim hastayı, hastanın ailesini ve okul gibi yakın çevresini içermelidir. Tik bozukluklarının tedavisi davranışçı tedavi ve ilaç tedavisi olarak iki bölümde, multidisipliner bir yaklaşımla olur (Şekil 2).

Davranışçı tedaviler özellikle yetişkinlerde, hafif tiklerde ve ilaç tedavisine ek olarak kullanılmaktadır. Tik bozukluklarında kılavuzlar, "Alışkanlığı tersine çevirme eğitimi" (Habit Reversal Training, HRT) ve "Bilişsel Davranışçı tedavi" ile "Maruz bırakma ve yanıt önleme" (Exposure-Response Prevention-ERP) programlarını ilk sırada önermektedirler. HRT'de amaç



Şekil 2. Tik bozukluğu tedavi yaklaşım algoritması.

tik farkındalığını artırmak, tike "rakip" alternatif bir motor/fonik yanıt geliştirmek ve tedavi motivasyonu sağlamaktır. "Öncül his" üzerine kurgulanmıştır. Kişi o hissi hissettiğinde tiki başka bir yanıt ile (daha rahat-kabul edilebilir bir hareket ya da ses) değiştirme prensibine dayanır. On hafta süreyle haftada 60-90 dakikalık seanslarla uygulanır. Bilişsel Davranışçı Terapiler, tik yoğunluğuna etki eden çevresel faktörlerin modifiye edilmesini ve tikleri yönetebilmek üzere bireye özel beceriler kazandırmayı amaçlayan özelleşmiş davranışçı müdahaleleri kapsar. ERP'de öğrenme teorileri perspektifinde tikler "uyarı niteliğindeki dürtü ve içsel uyaranlara cevaben koşullanmış yanıtlar" olarak değerlendirildiğinde, ERP teknikleri duyusal fenomen (ve öncül his) ile tik arasındaki bağlantıyı kopararak tiklerin sergilenme sıklığını azaltmayı amaçlar. Duyusal fenomen süresini uzatıp (maruz bırakma), tiklere direnmeyi (yanıt önleme) ve zamanla bireyin istenmeyen hislere alışmasını (habituasyon) sağlamaya odaklı bir tekniktir.

İlaç tedavisinde tikler ve psikiyatrik bozukluklar ayrı ayrı düşünülmeli ve tedavileri planlanmalıdır. Tiklerle birlikte görülen ve sosyal ilişkileri bozan DEHB, OKB, depresif ve anksiyöz belirtiler ilk planda tedavi edilmelidir zira bunların tedavisi tikleri de azaltabilir. Sosyal izolasyona yol açan ve çevre tarafından alay konusu yapılan, ağrı ve yaralanmaya neden olan kompleks tiklerde ilaç tedavisi uygulanmalıdır. Hafif-orta şiddette ve/veya geçici süreyle görülen veya sosyal fonksiyonları bozmayan tikler ilaç tedavisi gerektirmeyebilir. İlaç tedavisinin beklenen etkilerinin yanı sıra ortaya çıkabilecek yan etkiler de tedavi planlanırken öncelikle düşünülmeli ve hasta ile hasta yakınlarına bu konularda bilgi verilmelidir.

Tik bozukluklarının tedavisinde üç basamaklı tedavi yaklaşımı önerilmektedir. İlaçlar düşük dozdan başlayıp yan etki çıkıncaya kadar etkin doza yükseltilir. Eğer fayda görülmezse yavaşça doz azaltılıp diğer bir ilaca geçilir; yine etkinlik alınmazsa ilaçların kombinasyonu kullanılır. İlk basamak ilaçlar hafif tiklerin tedavisinde kullanılan $\alpha 2$-adrenerjik agonistler; klonidin ve guanfasin'dir. Bu ilaçlar tiklerin yanı sıra DEHB'de de etkindir. Tablo 4'de ilaçların başlama dozları, günlük tedavi doz aralığı, sık görülen yan etkiler, ilaç başlanırken ve kullanırken takip edilecek parametreler belirtilmiştir. Tiklerin ikinci basamak ilaç tedavisinde dopamin reseptör antagonistleri, benzamidler (sulpirid ve tiaprid), antikonvülzanlar (topiramat ve levatirasetam), dopamin reseptör agonistleri (pergolid ve ropinirol), benzodiazepin (klonazepam), kannabinoid (tetrahidrokannabinol) ve botulinum toksininin kaslara enjeksiyonu uygulanır. Dopamin reseptör antagonistleri; tipik ve atipik antipsikotikler motor ve fonik tiklerin tedavisinde oldukça etkindir. Ancak yan etkilerinden dolayı dikkatli olmak gerekir. Tipik nöroleptiklerden haloperidol ve pimozid FDA onayı almış iki ajandır. Önerilen atipik antipsikotikler; risperidon, aripiprazol, olanzapin, ziprasidon ve ketiapindir. Bu grup ilaçlarda ekstrapiramidal yan etkiler, tardif sendromlar ve ilaç ilişkili parkinsonizm açısından dikkatli olmamız gerekir. Ekstrapramidal yan etkileri tipik nöroleptiklere göre daha az olan atipik antipsikotikler tedavide tercih edilmelidir. Üçüncü basamak ilaç tedavisinde dopamin deplesyonu yapan tetrabenazin ve cerrahi tedavi vardır. Bazı uzmanlar tetrabenazin tedavisini sıralamada antipsikotik ilaçlardan önce kullanmayı tercih ederler. İlaç tedavisine ve davranışçı tedaviye yanıt vermeyen tiklerde ve malign TB olarak adlandırılan dirençli tik veya psikiyatrik bulguları olan hastalarda derin beyin stimülasyonu cerrahi işlemi uygulanır.

TABLO 4
Tik bozukluklarının tedavisinde kullanılan ilaçların başlangıç dozları, tedavi doz aralığı, sık yan etkiler, ilaç başlangıcında ve takibinde dikkat edilecek parametreler

İlaç	Başlangıç dozu (mg)	Tedavi aralığı (mg)	Sık yan etkiler	Başlangıç ve kontrollerde dikkat edilecekler
Klonidin	0.05	0.1-0.3	Ortostatik hipotansiyon, sedasyon, uykululuk	Kan basıncı, EKG
Guanfasin	0.5-1	1-4	Ortostatik hipotansiyon, sedasyon, uykululuk	Kan basıncı, EKG
Haloperidol	0.25-0.5	0.25-15	EPS, sedayon, iştah artışı	Kan sayımı, EKG, kilo KCFT, prolaktin
Pimozid	0.5-1	1-6	EPS, sedasyon, iştah artışı	Kan sayımı, EKG, kilo KCFT, prolaktin
Flufenazin	0.5-1	1.5-10	EPS, sedasyon, iştah artışı	Kan sayımı, EKG, kilo, KCFT, prolaktin
Aripirazol	2.5	2.5-30	Sedasyon, akatizi, EPS, başağrısı, ortostatik hipotansiyon, iştah artışı (diğer nöroleptiklerden az)	Kan sayımı, kan basıncı, kilo, EKG, KCFT, kan şekeri
Olanzapin	2.5-5	2.5-20	Sedasyon, iştah artışı, akatizi	Kan sayımı, kan basıncı, EKG, kilo, elektrolitler, KCFT, prolaktin, lipid profili, kan şekeri
Ketiapin	25-50	100-600	Sedasyon, iştah artışı, ajitasyon, ortostatik hipotansiyon	Kan sayımı, kan basıncı, EKG, kilo, elektrolitler, KCFT, prolaktin, lipid profili, kan şekeri
Risperidon	0.25	0.25-6	EPS, sedasyon, iştah artışı, ortostatik hipotansiyon	Kan sayımı, kan basıncı, EKG, kilo, elektrolitler, KCFT, prolaktin, lipid profili, kan şekeri
Ziprasidon	5-10	5-40	EPS, sedasyon	Kan sayımı, EKG, kilo, KCFT, prolaktin
Tetrabenazin	12.5	37.5-150	EPS, sedasyon, depresyon	Kan sayımı, KCFT, EKG
Sulpirid	50-100 (2 mg/kg)	2-10 mg/kg	Uyku bozuklukları, ajitasyon, iştah artışı	Kan sayımı, EKG, kilo, KCFT, prolaktin, elektrolitler
Tiaprid	50-100 (2 mg/kg)	2-10 mg/kg	Sedasyon, iştah artışı	Kan sayımı, EKG, kilo, KCFT, prolaktin, elektrolitler
Baklofen	10	40-60	Sedasyon	Kan sayımı, KCFT
Topiramat	25	50-300	Dikkat bozukluğu, hafıza kusurları, kilo kaybı, depresyon, nefrolitiazis	Kilo, kan sayımı, KCFT

EKG: Elektrokardiyogram; EPS: Ekstrapiramidal sistem; KCFT: Karaciiüer fonksiyon testleri.

BÖLÜM 17

METABOLİK HAREKET BOZUKLUKLARINA YAKLAŞIM İLKELERİ

Prof. Dr. Feriha Özer • Prof. Dr. Zuhal Yapıcı

Kore: Aritmik, hızlı, sıçrayıcı, basit veya kompleks özellikte, genellikle ekstremitelerin distalini tutan küçük amplitüdlü istemsiz hareketlerdir. İstemsiz hareketin amplitüdü büyükse ve ekstremitenin proksimalini tutuyorsa buna ballizm adı verilir. Koreik ve ballistik hareketler bazen bir arada bulunurlar. Çocuklarda ve bazı dejeneratif hastalıklarda kore-atetoz ve ballizmin birbirine geçen şekillerini bir arada görmek mümkündür.

TABLO 1 Kore-atetoz-ballizm yapabilen hastalıklar
Fizyolojik kore, kore-atetoz
Genetik hastalıklar • Abetalipoproteinemi • Addison hastalığı • Aminoasit metabolizma bozuklukları • Ataksi Telanjiektazi, Friedreich ataksisi, SCA'lar • B12, tiamin eksikliği • Benign familyal kore • Biopterine bağlı hiperfenilalaninemi • Böbrek hastalıkları • Demir birikimi ile seyreden nörodejeneratif hastalıklar (PKAN, MPAN, PLAN, KoPAN, BPAN,…) • Fahr hastalığı • Familyal paroksismal koreoatetoz • Fenilketonüri • Gangliosidoz • Glutarik asidüri • Hipernatremi-hiponatremi • Hiperglisemi-hipoglisemi • Hipertiroidizm • Hipokalsemi • Hipomagnezemi • Hipoparatiroidizm • Hepatik ensefalopati • Huntington hastalığı • İdiyopatik torsiyon distonisi • Lesch-Nyhan sendromu • Lipid metabolizma bozuklukları

TABLO 1 Devamı
Fizyolojik kore, kore-atetoz
Genetik hastalıklar • Lökodistrofiler • Kernikterus • Mc Leod • Mitokondrial ensefalopatiler (Leigh,..) • Machado-Joseph hastalığı • Nöroakantositoz • Nöronal lipofüksinozis • Paroksismal kore-atetoz tabloları • Porfiri • Prion hastalığı • Serebral kreatin eksikliği • Süksinat semialdehid dehidrogenaz eksikliği • Wilson hastalığı ilaçla veya intoksikasyon ile • Amantadin • Antikonvülsanlar • Antiemetikler • Beta adrenerjikler • Cıva, etanol, talyum • Digoksin • Kokain, amfetaminler • L-Dopa, dopa agonistleri • Lityum • Oral kontraseptifler • Streoidler • Stimülanlar • Teofilin • Trisiklik antidepresanlar • İntoksikasyonlar: Karbon monoksit, manganez, metil alkol, toluen **Sistemik tablolar** • Otoimmün nedenler: • Antifosfolipid antikor sendromu (APS) Akut disemine ensefalomiyelit (ADEM) Anti N-metil, d-aspartat reseptör ensefaliti (NMDA) • Behçet hastalığı • Gebelik koresi • Henoch-Schölein purpurası lupus eritematozus (SLE) Periarteritis nodoza (PAN) Sydenham koresi Paraenfeksiyöz, aşı sonrası • Ensefalitler: Lyme, mikoplazma, HIV, sifiliz, tüberküloz, difteri, toksoplazma, Creutzfeld-Jacop hastalığı… • Arteriyovenöz malformasyonlar hipoksiye bağlı (CP,…) • İnme sonrası • Moya moya hastalığı • Multipl skleroz • Neoplazmalar

Distoni: Devamlı, bükücü, döndürücü nitelikte kas kasılmalarıyla karakterize, tekrarlayan istemsiz hareketlere denir. Aynı zamanda geçici ya da kalıcı anormal postürlere yol açabilen bir hareket bozukluğudur.

TABLO 2
Klinik karakteristiklerine göre distoni (Aks I)

Başlangıç yaşına göre	İnfantil (Doğumdan 2 yaşına kadar)
	Çocukluk (3-12 yaş)
	Ergen (13-20 yaş)
	Erken erişkinlik (21-40 yaş)
	Geç erişkinlik (<40 yaş)
Klinik paterne göre	Fokal
	Segmental
	Multifokal
	Jeneralize
	Hemidistoni
Klinik seyire göre	Hastalık gidişi: Statik, progresif
	Farklı klinik özellikte olanlar: Persistant, aksiyon- spesifik, diurnal, paroksismal

TABLO 3
Etiyolojiye göre distoni (Aks II)

Sinir sistemi patolojisi	Dejenerasyon bulguları	
	Statik lezyon bulguları	
	Yapısal ya da dejeneratif bulgu yok	
Kalıtsal ya da edinsel	Kalıtsal	Otozomal dominant
		Otozomal resesif
		X-geçişli mitokondrial
	Edinsel	Perinatal beyin hasarı/Serebral palsi
		Enfeksiyon, otoimmün İlaç
		Toksin
		Vasküler
		Neoplastik
		Beyin hasarı, travma
İdiyopatik		Sporadik, ailevi

TABLO 4
Distoninin primer belirti olduğu diğer genetik/metabolik tablolar

Otozomal resesif	Otozomal dominant	Mitokondrial	X-geçişli
AADC eksikliği	DRPLA	Leber hastalığı	Distoni-işitme kaybı
Dopamin transporter eksikliği	Distoni ile birlikte herediter spastik paraparezi	Leigh sendromu	Lesch-Nyhan Pelizeaus-Merzbacher Rett sendromu
Gangliosidoz	Huntington hastalığı SCA'lar (otozomal dominant olanlar)	MERRF	
Glutarik asidüri		MELAS	
Hartnup hastalığı			
Homosistinüri			
Juvenil Parkinson hastalığı			
Metakromatik lökodistrofi			
Metil malonik asidüri			
Niemann-Pick tip C Nöroferritinopati			
PKAN (Hallervorden-Spatz)			
Sepaipterin redüktaz eksikliği			
Tiroid eksikliği			
Tiamin transporter 2 eksikliği			
Trios fosfat isomeraz eksikliği			
Tirosinemi			
Vitamin E eksikliği			
Wilson hastalığı			

Miyoklonus: Ani, kısa süreli (<100 ms), şimşek çakar gibi hızlı, atma, sıçrama şeklindeki istemsiz harekettir. Bazen ritmik de olabilir. Belli bir kas grubunun aniden kasılması pozitif miyoklonus, bir postürü sürdüren kasların aniden gevşemesi ise negatif miyoklonus olarak adlandırılır. Tonus çözülmesi olarak da tarif edilen negatif miyoklonusa asteriksis de denir.

TABLO 5
Miyokloninin klinik özellikleri

Klinik özellikler	Miyokloni şekli
Kas aksiyonu	Kontraksiyon-pozitif miyoklonus
	Relaksasyon-negatif miyoklonus
Durum	İstirahatte-spontan
	Aktif-aksiyon
	Uyarılma ile refleks
Lokalizasyon	Fokal
	Aksiyal
	Multifokal
	Jeneralize
Zamanlama	Gelişigüzel
	Ritmik

TABLO 6
Miyokloninin nöroanatomik lokalizasyonu

Nöroanatomik kaynak	Miyokloni
Korteks	Fokal
	Multifokal
	Jeneralize
	Refleks/stimulus-sensitif
Talamus-Bazal gangliyonlar	Fokal
	Jeneralize
	Refleks
Beyin sapı	Retiküler, jeneralize
	Startle, hiperekspleksia
	Palatal, miyoklonik tremor
Spinal	Segmental
	Propriospinal, aksiyal
Periferik	Fokal

TABLO 7
Miyokloni yapan hastalık kategorileri

Etiyoloji	Klinik özellikler
Fizyolojik	Sağlıklı insanlarda. Uykuda sıçrama, hıçkırık, selim infantil miyoklonileri
Benign, gelişimsel	Normal gelişim sırasında geçici olarak. Selim neonatal miyoklonus, erken infantil miyoklonus
Startle sendromları	Hızlı, istemsiz, uyarı ile oluşan miyokloniler. Herediter, semptomatik, startle epilepsi, nöropsikiyatrik startle sendromları, anksiyete ile provake miyokloni
Primer miyokloni tabloları	Primer semptomun miyokloni olan tablolardır. En tipik örnek esansiyel miyokonus
Epileptik	Klinik nöbet ve/veya elektroensefalografi deşarjı ile ilişkili olan miyokloni
Primer epileptik miyokloni tabloları	Nöbet tipi veya fragmanı olarak miyokloni; veya epileptik bir ensefalopatide nöbete ek semptom olarak miyokloni
Progresif miyoklonik epilepsiler ve miyoklonusla giden progresif ensefalopatiler	Progresif multisemptomatik nörolojik bir hastalığın parçası olarak miyokloni
Sekonder miyokloni tabloları	Genetik olmayan, tanımlanabilir bir süreçte sekonder gelişen bir özellik olarak miyokloni. Otoimmün hastalıklar, hipoksik iskemik ensefaloati (Lance-Adams), toksinler, travma, spinal tümör, metabolik (böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, diyaliz sendromları, asidoz, Wilson hastalığı, beyinde demir birikimi ile giden hastalıklar-NBIA) nedenler, antiepileptik ilaçlarla, L-Dopa, trisikliklerle olan miyokloni
Psikojenik/fonksiyonel	Fonksiyonal nörolojik semptom olarak miyokloni

Tremor: Bir vücut parçasını hareket ettiren resiprokal kasların alternan veya senkron kasılmasıyla oluşan istemsiz, ritmik osilasyonlardır.

TABLO 8 Tremor sınıflaması ve klinik özellikler	
Tremor tipi	Aksiyon ve kasılma durumu
İstirahat	Ekstremiteler yerçekimine karşı tam olarak desteklenmişken
Aksiyon	Çeşitli hareketler sırasında
Postüral	Ekstremite veya vücut parçasının belli bir postürde tutulması esnasında
Kinetik	İstemli harekete yönlendirmekle İntensiyon/terminal Hareket hedefe ulaşırken (serebellar tremor>)
İsometrik	Kasın kasılmasına rağmen gözlenir bir hareket olmaksızın
Task-spesifik	Yazı yazma ve müzik aleti çalma gibi belli spesifik kabiliyetler sırasında
Rubral (Holmes tremoru, orta beyin tremoru)	İstirahatte görülür ve hareketle belirgin olarak artar. İstirahat, postüral ve aksiyon tremorunun bir kombinasyonudur. Frekansı düşük, kaba, düzensiz bir tremordur ve proksimal kaslar distal kaslardan daha fazla etkilenir. Rubral tremor orta beynin tegmentum bölgesindeki red nucleus veya bağlantılarının hasarı sonucu ortaya çıkar
Ortostatik	Ayağa kalktıktan birkaç saniye sonra bacaklarda görülen, vücudun sallanmasına yol açan tremor. Hasta ayakta durduğu müddetçe devam eder, hastanın düşmesine yol açabilir. Yürümekle azalır.

TABLO 9 Tremora neden olan hastalıklar	
Yapısal	Üçüncü ventrikül dilatasyonu ile tablolar Talamik kist Pineal kist Talamik enfarktüs Rombensefalosinapsis
Endokrin/metabolik	Biopterin sentez defektleri Galaktozemi Fenilketonüri Hepatik ensefalopati Hipertroidizm Hiperadrenalin ile giden tablolar Hipomagnezemi Mitokondrial sitopatiler Tetrahidrobiopterin eksikliği Wilson hastalığı
Genetik/kromozomal/dejeneratif	Lökodistrofiler Ataksik sendromlar Periferik nöropatiler Rett sendromu X geçişli sendromlar Y kromozom sendromları Yaşlılığa bağlı
Toksik	Zehirli gaz inhalasyonu Kurşun, cıva zehirlenmesi
Beslenme ile ilgili	B12 eksikliği Kwashiorkor hastalığı (protein eksikliği)
İyatrojenik	Antikonvülsanlar, stimulanlar, nöroleptikler, bronkodilatatörler, trisiklik antidepresanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri

Paroksismal diskineziler: Zaman zaman, ataklar halinde ortaya çıkan, diskinetik, koreik, atetoid ve hatta distonik hareket kombinasyonlarının görülebildiği tablolardır.

TABLO 10
Paroksismal diskinezi sınıflaması

Özellik	PKD	PNKD	PED
Tetikleyen	Hareket	Kafein	Uzamış egzersiz, hiperventilasyon
Süre	Saniye-dakikalar	Dakika-saatler	Dakika-saatler
Lateralizasyon	Tek ya da iki taraflı	Tek ya da iki taraflı	Tek ya da iki taraflı
Erkek/Kadın oranı	2:1	1.5:1	1:1
Sıklık	100/gün	Birkaç/gün	Birkaç/gün
Başlangıç yaşı	1-40 yaş	1-30 yaş	2-30 yaş
Majör gen	PRRT2	PNKD	SLC2A1
Diğer nedenler	- Demiyelinizan hastalıklar - Diyabet - Hipoksik ensefalopati - Hipoparatirodizm - İnme - Kafa travması - Metilfenidat tedavisi - Psödohipoparatiroidizm - Tiroid hormon transporter gen eksikliği	- Akçaağaç şurubu hastalığı - GLUT1 eksikliği	- GLUT1 eksikliği

Tik bozuklukları: Kısa, ritmik olmayan, stereotipik ve amaçsız görünen, normal hareket zemininde bir veya birkaç kas grubunu tutan, ani, istemsiz hareketler (motor tik) veya sesler (vokal tik)'dir.

TABLO 11
Tik bozuklukları sınıflaması

Primer	Gilles de la Tourette sendromu Kronik motor-vokal tikler Geçici tik bozuklukları	
Sekonder	Doğumsal	Huntington hastalığı Nöroakantositoz İdiyopatik torsiyon distonisi Kromozomal anomaliler
	Edinsel	İlaçlar: Stimulanlar, nöroleptikler, L-Dopa, trisiklikler, antikonvülzanlar Travma Enfeksiyöz: Sydenham, Viral ensefalitler, Creutzfeld Jacop hastalığı, … Gelişimsel: Serebral palsi, otizm, mental retardasyonla giden tablolar İnme Dejeneratif: Progresif supranükleer palsi (PSP), idiyopatik Parkinson Toksik: Karbon monoksit.

METABOLİK HAREKET BOZUKLUKLARINDA TEDAVİ İLKELERİ

KORE

Tedavi

D2 reseptörünü bloke eden ajanlar; Flufenazin: 0.5-1 mg. 8 mg'a kadar çıkılabilir

Haloperidol : 0.5-2 mg/g. Maksimum doz 10 mg

Pimozid: GTS'da 1-2 mg/g Maksimum doz 10 mg

Diğer alternatif tedaviler:

Karbamazepin: 400 mg/g, 2 ya da 3-4'e bölünmüş dozlarda. 200 mg/g haftada bir artış yapılır, 800-1200 mg/g'a çıkılır.

Fenobarbital: Çocuklarda 5-6 mg/kg/g,

Yetişkin 1-3 mg/kg/g Diazepam; 2-10 mg/g Çocuklarda 0.2–0.3 mg/kg/g Chlorpromazine; 25-50 mg 3-4 kez (özellikle hıçkırık varlığında) Clonidine; Tourette 0.025-0.05 mg/g, 0.6 mg/g'a çıkılabilinir

Guanfacine: 1 mg/g haftada bir 1 mg artırılır, 1-7 mg/g'a çıkılabilir.

Huntigton Hastalığında Tedavi

Tetrabenazin: Başlangıç dozu 12.5 mg/g. Bir hafta sonra doz ikiye çıkılır.

Deutetrabenazin: 6 mg/g. 48 mg'a çıkılabilir

Nöroleptikler:

Atipikler:

Olanzapine: 2.5/5-10 mg/g Risperidon: 0.5-1 mg/g.

Cloazapine: Diğer ajanları tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir.

Aripiprazole: 2.5 mg yavaş doz artımı yapılır, 15 mg/g'a çıkılabilir

Quetiapine: 600 mg/g

Tipikler:

Haloperidol: 0.5-2 mg/g. Maksimum doz 10 mg.

Flufenazin: 0.5-1 mg. 8 mg'a kadar çıkılabilir.

Amantadine: 300-400 mg/g oral, 200 mg IV.

Rilusole: 200 mg/g dozlarında korede belirgin azalma saptanmış.

Diğer tedaviler: Nabilone; 1-2 mg/g. Antikonvüzanlar: Valproik asit, levetirecetam, topiramat

DİSTONİ:

Tedavi

Levodopa: Özellikle dopa responsive dystonia (DRD)'da küçük dozlarda başlanır. Günde 1-3 kez küçük dozlar önerilir. 100-750 mg/g dozlarında kullanılır

Antikolinerjik ajanlar

Fokal-generalize distonide

Triheksifenidil 30 mg'a kadar çıkılabilinir. Başlangıçda 1 mg 2 kez günde verilir. Benztropin, Procyclidine, Diphenhydramine

Tetrabenazin; monoaminerjik deplesyon, dopamin antagonist etki

12.5 mg/g başlanır, her hafta 12.5 mg artırılır. 75-150 mg/g'a çıkılır

Klonazepam: 1.5-12 mg/g. Başlangıç dozu 0.5 mg/g'dır. Her hafta 0.5 mg artırılır.

Baklofen: 40-180 mg/g

Zolpidem: BFS, Meige sendromunda kullanılabilir

Klozapin: Küçük doz başlanır

Sodyum oxybate

Botulinum toksin enjeksiyonu: Servikal distoni, spasmodik disfoni, oromandibüler distoni, fokal distonilerde kullanılır.

Cerrahi tedavi: DBS

Gen tedavisi: DYT1

MİYOKLONUS:

Tedavi

Levetirecetam: 500-1000 mg/g ikiye bölünmüş dozlarda başlanır. İki haftada bir 1000 mg artırılır, 3000 mg/g'a çıkılabilir.

Pirasetam: 2.4 /g

Klonazepam: 0.5 mg/g başlanır, 1.5-3 mg/g'a çıkılabilir

Valproik asit: 15 mg/kg/g başlanır

Zonisamid: 50 mg/g başlanır, 300 mg/g'a çıkılabilir.

Immünoterapi: Yüksek doz glukortikoid, IVIG, Plazmaferez

Botulinium toksini tedavisi

Diğer tedaviler: Baklofen, benztropin, karbamazepin, diazepam, lamotrigin, fenobarbital, primidon, tetrabenazin, topiramat, triheksifenidil

Cerrahi

TREMOR

Tedavi

Propranolol: Başlangıç dozu: 40 mg/g, etkili doz: 160-320 mg/g,

Primidon: Başlangıç dozu: 12.5-25 mg/g, etkili doz: 50-250/750 mg/g

Propranolol + Primidon

Diğer Beta Blokerler:

Atenolol: Başlangıç dozu: 25 mg/g, etkili doz: 50-150 mg/g, %25-37 etkili

Sotalol: Başlangıç dozu: 80 mg/g, erişkin dozu: 80-160 mg/g %28 etkili

Nadolol: Başlangıç dozu: 20 mg/g, etkili dozu: 120-240 mg/g

Alprozolam: 0.125-3 mg/g dozlarında ekstremite tremorunu %25-34 azaltır.

Klonazepam: Başlangıç dozu: 0.25 mg/g, etkili doz: 0.75-2.5 mg

Gabapentin: 300 mg/g, 1200 mg/g

Topiramat: 400 mg/g

Botulinum toksini: El tremorunda bileğin ekstansör ve fleksörlerine 50-100'ü, %20-27 etkili, Ses tremorunda 0.6-2.5 U, Baş tremorunda 40-400 U

Cerrahi tedavi: DBS

TİK BOZUKLUKLARI

Tedavi

Antidopaminerjik İlaçlar:

Flufenazin: 0.5-1 mg

Risperidon : 1-4 mg/g

Tetrabenazin: 12.5 mg/g ile başlanır.

Haloperidol : 0.5-2 mg/g Maksimum doz 10 mg

Pimozid: GTS'de 1-2 mg/g Maksimum doz 10 mg

Alfa Adrenerjik Agonisler:

Klonidin: 0.025 mg/g -0.05mg/g

Guanfasin: 1 mg/g haftada bir artırılabilir.

Botulinum toksin: Fokal motor ve vokal tiklerde etkilenen kaslara uygulanır.

Cerrahi: DBS- globus pallidus, talamus

WİLSON HASTALIĞI (HEPATOLENTICULAR DEGENERATION)

Hepatik, nörolojik veya psikiyatrik bulgular veya bunların kombinasyonu görülür.

Nörolojik Bulgularla Ortaya Çıkış

Nörolojik semptomların ortalama başlangıç yaşı; 18.9 (5-50 yıl)

- KFH %98
- Dizartri %85-97
- Yürüyüş anormallikleri/ataksi %30-75
- Distoni %11-69
- Tremor %22-55
    - İstirahat, postüral veya kinetik
    - Asimetrik (bir veya iki elde)
    - Üst ekstremite distalinde kinetik tremor
    - Postüral tremor: kanat çırpar tarzda görünüm
- Parkinsonism %19-62
- Salya akması %48-86

Diğer nörolojik bulgular

- Risus sardonicus
- Kore
- Atetoz
- Kognitif etkilenme/demans
- Nöbetler
- Hiperrefleksi
- Miyokloni
- Üriner inkontinans
- Otonomik disfonksiyon

Psikiyatrik bulgular

- Okul ve iş performansında azalma
- Anksiete, mood değişiklikleri, irritabilite/öfke
- Hiperkinetik-çocuksu davranış
- Konsantrasyon güçlüğü, kişilik değişiklikleri
- Emosyonel labilite
- Şizofreniform veya paranoid bulgular
- Mani, depresyon, gece korkuları
- İnhibe edilemiyen davranış, içgörü kaybı, suisidal düşünceler, kriminal davranış
- Anoreksia nevroza, hipersomni, katotoni
- Kognitif yeteneklerde ve mental fonksiyonlarda azalma erken bulgu olabilir.
- Tedavi edilmeyen hastalarda sekonder ilerleyici bilinçsel bozukluk görülebilir.
- Demans; geriye dönüşsüzdür.

Oftalmolojik bulgular

- KFH; Descement membranında bakır birikimine bağlıdır, genellikle iki taraflıdır.
- KFH; %98 (nörolojik/psikiyatrik)
- Slit-lamp inceleme yapılır
- Sunflower katarakt; Tedavisiz hastaların %17'sinde görülür.

Diğer bulgular

- Hemolitik anemi; %10-15, trombositopeni
- Kardiyomiyopati
- Akut böbrek yetmezliği,
- Hiperkalsiüri ve fosfatüri, aminoasidüri, proteinüri
- Kemik ve eklem bozuklukları
- Hipoparatiroidizm
- Hemosideroz
- Bacaklarda hiperpigmentasyon
- Tırnak lanularında renksizleşme
- Adet düzensizliği, jinekomasti, gecikmiş puberte,
- Pankreasın ekzokrin ve endokrin bozuklukları
- Dalak yırtılması, akut rabdomiyoliz
- Kas iskelet anormallikleri
- Asya topluluklarında eklem-kemik tutulumu-osteomusküler tip

- Osteoporoz, riketsia, lokalize kemik demyelinizasyonu, diz ekleminde hipermobilite ya da eklem sertliği
- Vertebra anormallikleri; %20-33 sınırındadır.

Tanı

- Karaciğer testleri (AST/ALT >2)
- Tam kan sayımı
- Seruloplazminin eksikliği (<20 mg/dL)
- KFH varlığı (slit-lamp)
- 24 saatlik idrarda bakır (Cu) düzeyi
- Biyopsi ile karaciğerde Cu fazlalığının saptanması
- Seruloplazmindeki radyoaktif Cu ölçümü

Nöropsikiyatrik tutuluşu olup karaciğer tutuluşu olan ve olmayan olgularda tanısal yaklaşım

- KFH var, seruloplasmin <20 mg/dL ve 24 saatlik idrarda Cu >40 mcg ise Wilson hastalığı (WH) tanısı konur.
- KFH var, seruloplasmin ≥20 mg/dL ve 24 saatlik idrarda bakır >40 mcg ise; moleküler inceleme yapılır, WH tanısı konur. Eğer saptanamazsa karaciğer biyopsisi uygulanır; >250 µg/g kuru ağırlık saptanır ise WH tanısı konur. 50-250 µg/g kuru ağırlık ise moleküler test uygulanır. 50 µg/g altında ise tanı dışlanır.
- KFH yok, seruloplasmin ≥20 mg/dL ve 24 saatlik idrarda bakır ≤40 mcg ise WH tanısı dışlanır.
- KFH yok, seruloplasmin <20 mg/dL ve 24 saatlik idrarda bakır >40 mcg ise; karaciğer biyopsisi yapılır. Kuru ağırlık >250 µg/g ise WH tanısı konur. 50-250 µg/g ise moleküler test yapılır, 50 µg/g altında ise tanı dışlanır.

MRG

T2 ağırlıklı kesitlerde; bazal ganglialarda artmış signal intensitesi

* Red nucleus dışında midbrain tegmentumunda ve lateral substantia nigra pars reticulate (SNr)'de artmış intensite - panda face parlak klaustrum

Tedavi

***Penisilamin**

250 mg-500 mg/g başlanır.

Tedrici olarak 1000-1500 mg/g günde 2 veya 4 bölünmüş dozda verilir. Nörolojik tablolu hastalarda %10-52 nörolojik tablo kötüleşebilir.

Bakır atılımı 2000 µcg/g'a ulaşabilir, 6-12 ayda değer 500 µcg/g'a düşer fazla bakır uzaklaştırılınca idame tedavisine geçilebilir.

Glomerulonefrit, deri değişiklikleri, bulantı, kusma, anoreksia, gastrik irritasyon, aplastik anemi görülebilir.

***Trientine (Syprine):** Tetramine hydrochloride. Cu'nun üriner atılımını artıran şelatör erişkin dozu; 20 mg/kg/g, 2-3 bölünmüş doz/g. Toplam doz: 1500 mg/g

Kontrend: Hipersensitivite, biliyer siroz, romatoid artrit, sistinüri

%20 hastada nörolojik tabloda kötüleşme. Demir veya diğer mineraller etkisini azaltır.

Kemik iliği supresyonu ve proteinüri, hemorajik gastrit, tat kaybı, kolit, anemi, lupus nefriti yapabilir.

D-penicillamine tedavisine benzer şekilde tedavi monitörize edilmeli

***Çinko asetat:** (çinko glukonate-sulfate)

Hastalık fazlarında ve idame tedavi

Yan etki: %10 hastada gastrik rahatsızlık

Erişkin dozu: 50 mg günde üç kez, 50 kg'dan az çocuklarda 75 mg/g

*Tetrathiomolybdate

Yiyeceklerle birlikte verildiğinde Cu emilimini engeller, öğün arası verildiğinde kandaki Cu ile yemekteki proteinden üçlü kompleks oluşturur.

20 mg üç kez yemekle, 20 mg üç kez yemek aralarında, 8-16 haftalık kür

Kontrend: Hipersensitivite. Reversibl anemi yapar.

*Karaciğer nakli

Akut karaciğer yetmezliği olanlarda:

AST/ALT: >2.2

Alk. Fosf./biluribin <4, düşük Hb, serum Cu >200 mcg/dL

NBIA (Neurodegeneration with Brain Iron Accumalation)-Beyinde demir birikimi ile Nörodejenerasyon

- Otozomal dominant
- Otozomal resesif

1. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration

- Çocuk başlangıçlı ve erişkin başlangıçlı PKAN+ PANK-2 mutasyonu
- Hypoprebetalipoproteinemia, akantasitozis ve pallidal degenerasyon (HARP)

2. PKAN'a benzer klinik tablo fakat PANK-2 mutasyonu yok

- Hallervorden-Spatz sendromu (HSS)
- Karak sendromu

3. Aseruloplasminemi

4. Hemakromatozis

Görüntüleme

Globus pallidusda hipointensite-santral hiperintensite: Eye of tiger Sign

- Klasik PKAN için spesifik
- Nöroferritinopati'de de görülebilir

GP ± SN, korteks, striatum ve talamusda 'eye of tiger sign' olmadan GP'de hipointensite= NBIA

En sık bulgular

- Ataksi, dizartri, distoni
- Retinal dejenerasyon ve optik atrofi

Demir Birikimi ile Seyreden Nörodejeneratif Hastalıklar

PKAN: Pantothenate Kinase-Associated Neurodegeneration

PLAN- PLA2G6-Associated neurodegeneration

MPAN: Mitochondrial-membrane Protein-associated Neurodegeneration

CoPAN: COASY Protein-associated Neurodegeneration

BPAN: Beta propeller Protein-Associated Neurodegeneration

FAHN: Fatty Acid Hydroxylase Protein-associated Neurodegeneration

Kufor-Rakeb

Neuroferritinopathy

Aceruloplasminemia

Woodhouse-Sakati

İdiyopatik NBIA

PKAN

2 formu var klasik PKAN

3 yaş civarı başlar

Çocuklar başlangıçta beceriksizdirler. Semptomların başlangıcından 10-15 yıl sonra hareket etme veya yürüme bağımlı hale gelir, çiğneme ve yutma zorlaşır, baş ve boyun distonisi erken bulgudur.

Atipik PKAN

Onlu yaşlardan sonra ilk üç dekatta başlar, başlangıçtan 15-40 yıl sonra yürüme güçlüğü gelişir, yürürken 'freezing' görülür .

Konuşma erken etkilenir; palilalia, tachylalia, disartri.

Psikiyatrik sorunlar daha sık görülür.

Retina dejenerasyonu görülebilir.

Tedavi

Demir şelatör ajanlar: desferrioxamine 1000 mg/g subkutan haftada iki kez

Deferasiroks 500 mg/g

Deferiprone: 3000 mg/g

Flebotomi

IV desferrioxamine ve Taze donmuş plazma kombinasyonu

Distoni Tedavisi

Levodopa, tetrabenazin, orphenadrin, benzhexol, oral veya intratekal baklofen, triheksifenidil

Diazepam, klonazepam, deanol

Ağrılı fokal distonide botulinum toxini

DBS, Fizik tedavi

BÖLÜM 18

FONKSİYONEL HAREKET BOZUKLUKLARI

Prof. Dr. Dursun Aygün • Doç. Dr. Yakup Türkel

Tanım ve Sınıflama

Fonksiyonel hareket bozuklukları (FHB) bilinen bir nörolojik nedenle uyumsuz anormal istem dışı hareketlerden oluşan klinik durumlardır. Daha önce psikojenik hareket bozuklukları olarak ifade edilmekle birlikte günümüzde hem daha az stigmatize edici olması hem de patofizyoloji ile uyumlu olması nedeniyle FHB olarak tanımlanmaktadır. Fonksiyonel hareket bozuklukları artık bir dışlama kriteri olmaktan ziyade her bir FHB'nin kendine özgü yakınma ve bulguları vardır. Yani FHB tanısı pozitif klinik bulgulara dayanmalıdır. Psikiyatri pratiğinde bu grup, konversiyon bozukluğu olarak sınıflandırılır.

Hareket bozukluğu alanında uzmanlaşmış merkezlerde FHB prevalansı %3.3 ile %3.6 arasında değişmektedir. Kadınlarda daha sık görülmektedir. Fonksiyonel hareket bozukluklarının ortalama başlangıç yaşı 40-50 yaş civarıdır.

Hareket bozuklukları polikliniklerinde en sık görülen FHB'ler tremor, miyoklonus ve distonidir. Daha az sıklıkta parkinsonizm, yürüme bozukluğu, kore, tik ve diğer hareket bozuklukları görülmektedir.

Etiyoloji/Presipitan Faktörler

Fonksiyonel hareket bozukluklarının etiyolojisi belirsiz ve tartışmalıdır.

Yaralanma, cerrahi, enfeksiyon, çocukluk çağı travmaları, ciddi stres olayları, cinsel istismar, fiziksel ihmal vb. durumlar FHB'yi prespite edebilir. Fonksiyonel hareket bozuklukları ile ilişkili psikiyatrik hastalıklar; hipokondriyazis, kişilik bozukluğu, depresyon, anksiyete, somatizasyon bozukluğu ve temaruzdur.

Patofizyoloji

Fonksiyonel hareket bozuklukları olan hastaların, sergiledikleri hareketlerin istem dışı olduğunu söyledikleri bilinmektedir. O halde bu semptomlar nasıl ve niçin ortaya çıkmaktadır? Fonksiyonel görüntüleme bulguları, amigdala, motor alanlar, temporo-parietal bileşke (TPB), insula ve prefrontal korteks (PFK) arasındaki anormal bağlantıların varlığını ortaya koymuştur. Amigdalanın birçok işlevinden biri afektif uyaranları saptamak, onların anlık önemini değerlendirmek ve bu uyaranlara yanıt olarak en uygun somatik ve otonomik değişiklikleri

koordine etmektir. Amigdala hiperaktivasyonu, FHB'li hastalardaki afektif düzensizliğin nöral alt yapısını oluşturabilir. Bir fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmasında, FHB'li hastaların afektif uyarıyla daha büyük amigdala aktivitesine sahip olduğu gösterilmiş ve bu aktivite artışının, motor bölgelerin kontrol edilmesinde yetersizliğe neden olabileceği öne sürülmüştür. Amigdala ve TPB (beklenen gerçek olaylar ve algılanan duyu verileri/iç tahminler arasında eşleştirmeler/karşılaştırmalar yapan alan) arasındaki bağlantıda değişme gösterilmiş olup bu da normal eylemlilik duygusunu (kararları kontrol edebilme ve karşılaştığı engellerle baş etmede yeterli güven duygusu-iç denetim) deneyimlememenin sonucu olarak, bir hareketin öngörülen ve gerçek duyusal geri bildirimini doğru şekilde eşleştirememeyi (gerçek ve algılanan hareket duyumsamalarının karşılaştırılmasındaki uyumsuzluk) açıklayabilir. Böylece bu normalden sapmalar, öz-eylem kaybı, değişmiş duygu işleme, önyargılı kendine yöneltilmiş dikkatte artma, değişmiş inançlar/tahmin edici kodlama ve bozulmuş iç algı ile sonuçlanır. Bu da TPB ve sensorimotor korteks arasındaki bağlantı eksikliğine dolayısıyla kendi kendine yetme (kişinin eylemlerini kontrol etme yeteneği) bozukluğuna yol açarak fonksiyonel hareketin üretimine neden olabilir. Amigdala ve insula (duygu düzenlemedeki rolü iyi bilinir) arasındaki anormal bir bağlantı, FHB'li hastaların etkilenen vücut bölümlerinin zihinsel işlenmesindeki eksikliği açıklayabilir ve bu da nihayetinde hareketi istemsiz olarak yönlendirir. Diğer yandan aleksitimi (duyguyu tanımlama ve ifade etmede güçlük) veya somatize etme eğilimi olan bazı hastalarda, tetikleyici bir olayla ortaya çıkan duygusal veya otonomik semptomlar, fiziksel bir hastalığın nedeni olduğu şeklinde yanlış yorumlanabilir. Bir başka fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmasında FHB'li hastaların, bazı emosyonel uyaranlarla karşılaşmaları sırasında, amigdala ve suplementer motor alan (SMA-motor planlama/hazırlığın yapıldığı alan) arasındaki bağlantılarda anormal olarak aktivite artışı olduğunun ve reaksiyon zamanını ortaya koyan görev sırasında ise SMA-PFK arasındaki bağlantıda anormal olarak zayıflamanın olduğu gösterilmiştir. Bütün bu veriler bu hastalarda, hareketin motor hazırlık aşamasında iken SMA ile limbik sistem arasındaki etkileşmenin anormal olduğunu düşündürmüştür. Aşırı aktif bir limbik sistem, motor sistem üzerinde artan bir etki ile onun fonksiyonunu bozar. Bir SPECT (tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi) çalışmasında, fonksiyonel tremorlu hastalarda medial PFK ve anterior singulat kortekste ('default mode network'un anterior bölümü-hedefe yönelik aktivite sırasında deaktive olur) belirgin hipoperfüzyonu gösterilmiştir. Bu bulgular, FHB'de emosyonel kaynaklı olayların, PFK'nin SMA üzerindeki kontrolünü fonksiyonel olarak azalttığını göstermektedir. Diğer bir fMRG çalışmasında ise fonksiyonel tremor hastalarında sağ TPB hipoperfüzyon gösterilmiş ve böylece fonksiyonel tremorun, gerçek ve algılanan hareket duyumsamalarının karşılaştırılmasındaki uyumsuzluktan (uygun cevabın tahminindeki kayıptan-anormal tahminler) kaynaklanmış olabileceği öne sürülmüştür. Yani bu uyumsuzluğun hareketin gelişmesine neden olduğu ifade edilmiştir. Bir FHB'li hastada Go/no-go taskı yapılırken elde edilen fMRG çalışmasında, konversiyon semptomlarının kognitif inhibitör ağları etkilemediği fakat, emosyonun düzenlenmesi ve kendisi ile ilgili yorumlar yapabilme ile ilişkili orta hat beyin bölgelerini tutabildiği gösterilmiştir. Diğer bir görüntüleme çalışmasında farklı konversiyon semptomları sırasında orbitofrontal veya singulat korteks gibi limbik bölgelerde aktivite artışı gösterilmiştir. Böylece çalışmalar üç ana tema üzerinde odaklanmaktadır; *(i)* bu hastalarda

kendisinin geliştirdiği hareketini kontrol etme duyusunda anormallik (subjektif farkındalık); *(ii)* semptomları hakkında anormal inanışlar ve beklentiler. Yani FHB'li bireylerde kendi ürettiği hareketler için anormal faillik (dış olayları kendi eylemleriyle kontrol etme) duygusu var görünmektedir ve *(iii)* kendisine yöneltilmiş anormal dikkat. Böylece emosyonel olaylardan etkilenebilen ve normal motor fonksiyonu *(planlama, yürütme veya inhibisyon)* bozan *(engelleyen veya artıran ya da kolaylaştıran)* anormal iç düşünce süreçleri *(limbik işlemede anormallik)* gibi üst düzey düzenlemelerde bozulmalar söz konusu olabilir. Örneğin FHB hastalarında, istemli hareket yaptıkları zaman dikkatlerinin normal zamanlamasında bozulma olduğu bildirilmiştir. Özetle emosyonların amigdalanın hiperaktivasyonuna yol açması onun da PFK, TPB ve SMA fonksiyonlarını etkileyerek hareketin üretilmesine ve insula ile anormal bağlantı kurması ise hareketin istemsiz hissedilmesine yol açabilir. Bu anormalliklerin sonucu olarak hareketle ilgili anormal tahminler, anormal kendi kendine yönlendirilen dikkat tarafından tetiklendiğinde, normal bir istemli kontrol duygusu olmadan üretilen harekete yol açabilir. Böylece hastalar bu hareketlerinin istemli olduğunu hissetmediklerini ve onları kontrol edemediklerini düşünürler.

Klinik

Fonksiyonel hareket bozukluklarının temel klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Fonksiyonel tremor: En yaygın görülen FHB'dir. Fonksiyonel istirahat, aksiyon veya postüral formunda kompleks tarzda görülür. Frekans, amplitüd ve yön açısından geniş bir değişkenlik gösterir. En sık üst ekstremite tremoru görülmekle birlikte alt ekstremite ve tüm vücutta görülebilir. En tipik özelliği parmaklarda tremor görülmez.

Distraksiyon (ardı sıra tekrarlayıcı hareketler vb.) ile fonksiyonel tremor azalır veya tamamen kaybolabilir. Yine fonksiyonel entrainment-sürüklenme (tremor karşı ekstremitedeki hareketin frekansı ve hızına eşitlenme) özelliği gösterebilir. Etkilenen bölge kısıtlandığında tremor karşı bölgeye yayılabilir.

TABLO 1
Fonksiyonel hareket bozukluklarının temel klinik özellikleri

- Ani başlangıç
- Presipite edici faktör varlığı
- Artıp ve azalan seyir
- Semptomların şiddetinin hızlı progresyonu
- Organik hastalıkla uyumsuz hareket bozukluğu (bizar)
- Değişken amplitüd, frekans ve dağılım ile zaman içinde tutarsızlık
- Distraksiyon ile hareketin azalması veya kaybolması
- Tekrarlayan hareketin sürüklenmesi (taklit)
- Plaseboya yanıt
- Gözlem ile hareketin artması
- Diğer fonksiyonel nörolojik bozukluklarla ilişkilendirme
- Psikiyatrik komorbidite
- Fiziksel veya psikolojik travma öyküsü
- Çoklu hareket bozukluklarının varlığı

Fonksiyonel distoni: Fonksiyonel distoniyi organik kökenli distoniden ayırmak zor olmakla birlikte bu ayırım için yardımcı olabilecek bazı klinik özellikler vardır. Başlangıçta fiks distoni olması, minör bir fiziksel travmanın tetiklediği ani başlayan distoni olması, atipik bir lokalizasyon ve başlangıç yaşı olması, örneğin erişkin başlangıçlı ayak distonisi varlığı gibi özellikler fonksiyonel distoniyi daha çok düşündürür. Fonksiyonel distoni, epizodik alevlenme ile vücudun diğer bölgelerine (baş, boyun ve gövde) yayılır ve botulinum toksin enjeksiyonlarından sonra abartılı ve hızlı bir iyileşme gösterebilir. Duysal hile genellikle fonksiyonel distonide gözükmez. Fonksiyonel distoniye kompleks bölgesel ağrı sendromu eşlik edebilir.

Fonksiyonel distonide; baş, boyun, üst ekstremiteler ve özellikle de alt ekstremiteler etkilenir. Alt ekstremite fonksiyonel distonilerinde plantar fleksiyon, inversiyon postürü görülür.

Üst ekstremite fonksiyonel distonisinde başparmak ve işaret parmaklarının göreceli olarak korunmasıyla sabit bilek ve parmak fleksiyonu yaygındır.

Yüz bölgesini içine alan fonksiyonel distonilerinde ağzın bir tarafa çekilmesi, tek veya iki taraflı platizma kası kasılması, çene ve/veya dil deviasyonları gözlenebilir. Gözde kapanmaya yol açan fonksiyonel distonide aynı tarafta kaş elevasyonu beklenirken karşı tarafta kaş elevasyonu gözlenebilir.

Fonksiyonel yürüme: Fonksiyonel yürüme; organik yürüme paternleri ile uyumsuz, aşırı ihtiyatlı, ileri derecede yavaş, endişeli ve tereddütlü bir yürüme paternidir.

Fonksionel miyoklonus: Fonksiyonel miyoklonusun amplitüd, frekans ve vücut dağılım özelliklerinde tutarsızlık ve değişkenlik vardır. Distraksiyonla azalabilir.

Sıklıkla miyoklonik hareket daha karmaşık ve uzundur; istirahatte, aksiyonda görülebilir ve organik miyoklonus gibi refleks kaynaklı olabilir.

Fonksiyonel miyoklonusun tanımlayıcı özelliklerden biri de propriospinal miyoklonusu taklit eden fonksiyonel aksiyal jerklerdir.

Fonksiyonel parkinsonizm: Fonksiyonel parkinsonizm genellikle ani başlar ve statik seyreder. Tremor özellikleri daha önce bahsedilen fonksiyonel tremor ile benzerdir. Fonksiyonel bradikinezi aşırı yavaş ve çabalıdır. "Huffing and puffing bulgusu" olarak adlandırılan yüz buruşturma, bıkkınlık veya iç çekme şeklinde kasıtlı hareketler görülebilir. Tekrarlayan hareketler sırasında amplitüd dekrementi görülmez.

Rijidite istemli direnç şeklinde görülebilir.

Postüral instabilite ve yürüyüş bizar ve atipiktir.

Bu klinik tabloların dışında daha nadir olmakla beraber fonksiyonel tikler, kore ve hemiballizm de görülür.

Tanısal Yaklaşım

Revize Fahn ve Williams klinik tanı kriterleri FHB'nin tanısı için yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 2). Gupta ve Land, bu kriterleri revize etmiş ve laboratuvar

TABLO 2
Fonksiyonel hareket bozukluklarının Fahn ve Williams klinik tanı kriterleri

Kategori	Özellik
Dokümente edilmiş	Psikioterapi, psikolojik öneriler veya plasebo verilmesi ile tam düzelme veya hasta kendisinin takip edilmediğine inandığı zaman gözlendiğinde hareketin kaybı
Klinik olarak tanımlanmış	FHB'nin klasik hareket bozukluğunun tipik sunumu ile uyumsuz veya zamanla tutarsız olduğu, artı aşağıdaki ek özelliklerinden birinin varlığıdır: diğer fonksiyonel nörolojik bulgular, birden fazla somatizasyon, açık psikiyatrik rahatsızlık, distraksiyon ile FHB'nin kaybolması
Olası	FHB'nin tipik hareket bozukluğunun tipik sunumu ile uyumsuz veya tutarsız olması ya da diğer fonksiyonel belirtiler, birden fazla somatizasyon, açık psikiyatrik rahatsızlık olması
Mümkün	Bir duygusal bozukluğun varlığında görülen ve FHB'yi düşündüren klinik özelliklerin varlığı

FHB: Fonksiyonel hareket bozuklukları.

(elektrofizyolojik) destekli kesin tanı bölümünü eklemiştir. Elektrofizyoloji ve diğer laboratuvar çalışmalarının tanıyı desteklemek için kullanılabileceği bildirilmiştir.

İstirahat, postür ve hareket sırasında görülebilen fonksiyonel teremorda, akselerometri *(hareket ile börstler arasındaki ilişkiyi görmek için)* ve yüzeyel EMG *(EMG börstlerinin paterni, amplitüdü ve süresini ortaya koymak için)* kombinasyonu, onun organik tremordan farklı olan bulgularını ortaya koymasıyla, tanının doğruluğunu artırmaktadır. Örneğin, yüzeyel EMG'de ağırlık eklendiğinde fonksiyonel tremorun amplitüdündeki artmanın gösterilmesi.

Spontan, hareketle veya refleksle ortaya çıkabilen fonksiyonel miyoklonusun tanısını doğrulamak için yüzeyel EMG *(börstlerin paterni-fonksiyonel rekruitment ve süresini-fonksiyonelde >75 ms; EMG aktivitesinin progresyonunu-fonksiyonelde yok ve refleks-sitimülüse cevap-latansını, yani C-refleks latansını-fonksiyonelde cevaplar değişken ve istemli reaksiyon zamanı sınırlarındadır, yani >100 ms; N: 40-50 ms belirlemek için ve ayrıca hazırlık potansiyelinin varlığını ve stimulusa alışmanın olduğunu ortaya koymak için);* konvansiyonel EEG *(kortikal kaynağı belirlemek-kortikal aktivite ile miyoklonus ilişkisini ortaya koymak için)*, EEG'nin EMG eşliğinde 'Jerk-Locked-Back-Averaging' yöntemi *(hareketin istemli olduğunu gösteren premotor potansiyellerin-Bereitschaftspotential ve reaferent potansiyelin varlığını-fonksiyonel miyoklonusta mevcuttur ortaya koymak için)* ve somato-sensöriyel uyarılmış potansiyel-SSEP *(istemli hareketin başlangıcında amplitüd azalması-duyusal zayıflamanın olduğunu-fonksiyonelde var ve kortikal kaynaklı kısa latanslı dev uyarılmış potansiyellerin-fonksiyonelde yok varlığını ortaya koymak için)* kullanılabilir.

Fonksiyonel distonide, yüzeyel EMG *(tutulan kasları ve agonist ve antagonist kaslarda simultane ko-kontraksiyonun olup olmadığını-fonksiyonelde yok belirlemek için)* ve transkraniyal manyetik stimülasyon *(istemli kontraksiyon sırasında meydana gelen motor kortikal ihibibisyon ve spinal inhibisyonu-fonksiyonelde normal ve organikte azalmış ve plastisiteyi-fonksiyonelde normal ve organikte artmış göstermek için)* kullanılabilir.

Fonksiyonel parkinsonizm için fonksiyonel görüntüleme *(örn. DAT SPECT, FDG-PET, F-Dopa PET, bazal gangliyonlarda tutulumun olup-olmadığını göstermek için- fonksiyonelde normal)*, transkraniyal manyetik stimülasyon *(istemli kontraksiyon sırasında meydana gelen sessiz periyot, yani kortikal inhibisyonu-Parkinson hastalığında kısadır ve L-DOPA ile uzar)* ve EEG'nin EMG eşliğinde 'Jerk-Locked-Back-Averaging' yöntemi *(premotor potansiyelleri göstermek için-Parkinson hastalığında azalmıştır)* yapılabilir.

Tedavi

Tanısal yaklaşım gibi tedavi planlaması da bireyselleştirilmelidir. Ayaktan tedaviden yanıt alınamazsa yatırılarak multi-disipliner yaklaşım yapılmalıdır.

Kullanılan Tedavi Yöntemleri

İlaç: Antidepresantlar: Sitelopram ve paroksetinin hem komorbid duygudurum bozukluğu hem de motor belirtiler üzerine önemli iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Antipsikotikler (D2 reseptör antagonisti) tardif sendromlar gibi geri dönüşsüz yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir. İntra-tekal baklofenin, fiks fonksiyonel distonide plaseboya göre yararlı olduğu bulunmuştur.

Psikolojik tedavi: Psikodinamik psikoterapi: Bu tedavide FHB'li hastanın bir psikoterapist ile yaşam tarzını, duygu ve davranışlarını birlikte gözden geçirerek, iç-görü ve iç-görüden gelen motivasyonla istemsiz olarak hissettiği hareketine karşı farkındalıkta olumlu değişimler ortaya çıkarılır.

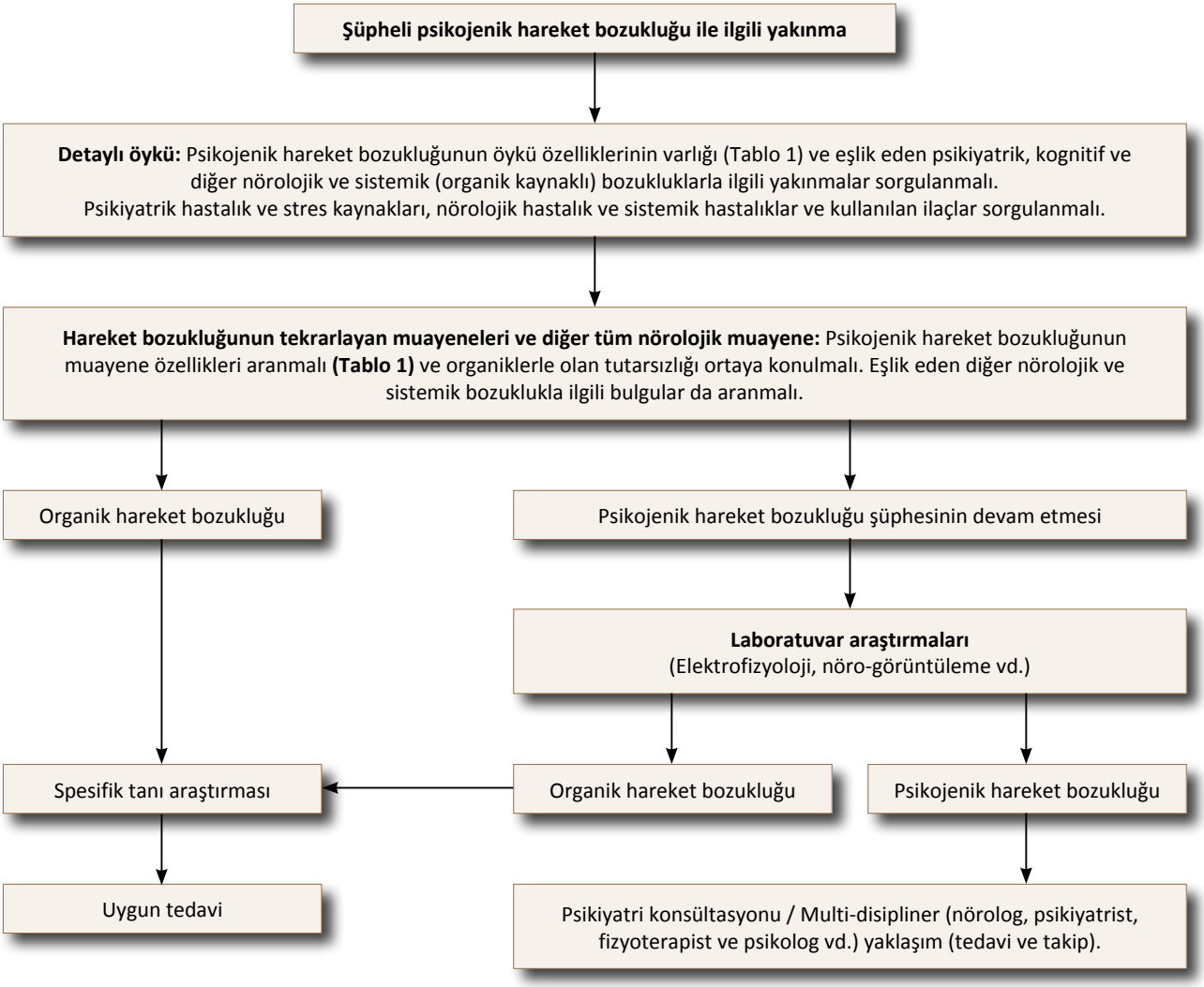
Kognitif davranışsal tedavi (KDT): Duygu, düşünce ve davranış arasındaki ilişki anormal olduğunda, bazen olumsuz ya da yanlış inanışlara yol açabilir. Kognitif terapiler de anormal emosyonlarla bozulan düşünce (yanlış inanışa yol açabilir) yapısının farkında olmayı ve bu anormal düşüncenin duygu ve davranışlara yansıma şeklini hastaya göstererek, davranışsal düzelmeyi amaçlar. Böylece KDT, duyguları iyileştirmek için kognitif bozulmalara yönelen (anormal düşünceler gibi) ve onları değiştirerek davranış değişikliğini düzelten bir psikolojik tedavidir. Sonuçta bu yöntem esas olarak hastanın davranışlarının ve duygulanımlarının farkında olmasını ve uygunsuz (afonksiyone ve zararlı) düşüncelerin, *alternatif/gerçekçi düşüncelerle* değişimini sağlar. Böylelikle bir psikoterapistin uyguladığı bu uzun sureli tedavi ile, FHB'li hastanın düzeltilmesi olasılığı artar. Bu tedavi günümüzde oldukça popülerdir.

Fizyoterapi: Egzersiz: Grup egzersizleri uygulanan ayaktan takipli hastalarda %62 oranında klinik düzelme olduğu bildirilmiştir. Başka bir çalışmada, psikiyatrist, psikolog ve fizyoterapistten oluşan bir ekibin hedefe yönelik yoğun fizyoterapi programı çerçevesinde "motor yeniden programlama" egzersizleri uygulaması sonucunda %60 hastada tam düzelme olduğu öne sürülmüştür.

Diğer: Plasebo, akupunktur, transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonu, transkraniyal magnetik stimülasyon gibi muhtemelen telkin etkisi ile yarar sağladığı düşünülen diğer yöntemler de denenebilir. Neurofeedback ve hipnozun, amigdala aktivitesini modüle edebileceği de

gösterilmiştir. Ayrıca, amigdala elektriksel beyin stimülasyonunun, subjektif duygusal deneyimi etkilemeden duygu fizyolojisindeki değişiklikleri ortaya çıkarabileceği de bildirilmiştir.

Tanısal ve tedavi yaklaşımı algoritması: Öncelikle nörolog'un hastaya, yargılayıcı görünümden uzak bir şekilde ve anlaşılır bir ifade ile mevcut durumunun, sinir sisteminde bir hasarlanmadan ziyade işlevsel aksamadan kaynaklandığını, düzelmesinin mümkün olduğunu, kendisinin istemi dışında geliştiğini ve bazı psikojenik olaylardan etkilenebileceğini söylemesi çok önemlidir. Fonksiyonel hareket bozuklukları olan hastanın tanı ve tedavi algoritması Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Fonksiyonel (Psikojenik) hareket bozukluğunun tanı tedavi algoritması.

İzlem/Prognoz/Komplikasyonlar

Fonksiyonel hareket bozukluklarının, yaşam kalitesini uzun dönemde olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Uzun dönem takip çalışmaları, hastaların çoğunda (%50-90) yakınmaların uzun dönem devam ettiğini göstermektedir. Fonksiyonel hareket bozukluklarının prognozunu etkileyen faktörler, başlangıçtaki yaş (yaşlılarda kötü), yakınmaların başlama şekli (örn. sinsi başlangıç kötü), yakınmaların süresi (uzun olması; örn. >6 ay kötü), altta yatan psikiyatrik bozukluk (hipokondriyazis, yapay bozukluk ve temaruz olması kötü iken, depresyon ve anksiyete olması iyi) ve hastanın verilen tedavinin farkındalığı (farkına varma iyi), tedavinin başlanma zamanı (geç başlama kötü, çünkü tedaviye yakınmalardan 6 ay-1 yıl sonra başlaması yanıtı azaltır) olarak belirlenmiştir.

Fonksiyonel hareket bozukluklarının zamanında teşhis edilmesi ve daha iyi tanınması ile azaltılmış damgalanma ve tedaviye erişimin iyileştirilmesi gelecekte daha iyi sonuçlara yol açabilir.

BÖLÜM 19

İLAÇLARA BAĞLI HİPERKİNETİK HAREKET BOZUKLUKLARI

Prof. Dr. Sibel Özekmekçi • Prof. Dr. Jale Yazıcı

Bazı ilaçlar merkez sinir sisteminin biyokimyasal özelliklerini değiştirerek parkinsonizm gibi hipokinetik olanların yanı sıra, hiperkinetik hareket bozukluklarına da yol açabilir (Tablo 1). Bu bölümde ilaçlara bağlı hiperkinetik hareket bozuklukları ele alınacaktır. Akut veya kronik olarak yerleşen semptomlar fokal, hemi- veya jeneralize olabilir ve tardif fenomenler dışında, sorumlu ilacın kesilmesiyle sıklıkla düzelirler.

AKUT DİSTONİ

Distoniler anormal postürlere yol açan bükücü nitelikte sürekli kas kasılmalarıdır. Dopamin reseptör antagonisti ilaçlarla tedaviye başlanmasından veya dozun artırılmasından sonra gelişir (Tablo 2). Reaksiyon sıklıkla ilk dozdan sonra ve hastaların yarısında ilk 48 saatte ortaya çıkar. Akut

TABLO 1
İlaçlara bağlı gelişen hareket bozukluklarının semptomatolojisi

- Parkinsonizm
- Akut distoni
- Akut akatizi
- Akut kore
- Nöroleptik malin sendrom
- Tardif sendromlar (klasik tardif diskinezi, tardif distoni, tardif tremor, tardif akatizi)
- Tremor
- Miyoklonus
- Tik

TABLO 2
Akut distoniye yol açan ilaçlar

Metaklopramid	Mezoridazin	Loksapin
Proklorpenazin	Perfenazin	Haloperidol
Olanzapin	Pimozid	Flufenazin
Risperidon	Molindon	Klorpromazin
Trifluoperazin	Tioridazin	Kokain
Fluoksetin	Sertralin	Tetrabenazin

distoni gelişmiş hastalar nöroloji kliniklerine acil olarak getirilirler. Distoni en sık göz küreleri, yüz, dil, çene, boyun ve gövde kaslarını etkiler. Uzuvlarda nadiren görülür. Dil protrüzyonuyla birlikte baş geriye veya yanlara doğru istemsiz olarak döner, ağız güçlü şekilde açılır, gövde geriye kasılır ve göz küreleri yukarı veya yanlara doğru kasılır (okülojir kriz). Erkeklerde kadınlara göre daha sık ortaya çıkar. Özellikle genç erkek hastalarda yaşlılardan daha sıktır.

Merkezi sinir sisteminde dopamin reseptörlerini bloke eden antiemetiklerin ve tipik nöroleptiklerin kullanımında akut distoni gelişme riski yüksektir. İnsidans atipik antipsikotiklerin kullanımında daha düşüktür. Sertralin gibi serotonerjik ilaçlar nadiren ve genellikle ileri yaşlarda böyle tablolara yol açabilir. Tetrabenazine bağlı akut distonik reaksiyon görülmüştür. Bu ilaç dopamini tüketmesinin yanı sıra dopamin reseptörlerini de bloke edebilmektedir.

Patofizyoloji: Kesin olarak anlaşılamamıştır. Çeşitli hipotezlere göre postsinaptik dopamin reseptörlerinin denervasyon süpersensitivitesi, keza sorumlu ilaca bağlı olarak 20-40 saat içinde striyatal dopaminerjik aktivitede belirgin artma olması veya dopamin salınımının dalgalı seyrinin sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Tedavi: İlaçlara bağlı akut distoni tabloları parenteral uygulanan antikolinerjik veya antihistaminik ilaçlarla dakikalar içinde düzelir. En sık biperiden 1-2 mg intravenöz (İ.V.) kullanılır. İntravenöz difenhidramin 50 mg veya diazepam diğer tedavi seçenekleridir. Tedavi uygulanmadığında dahi semptomlar 12-48 saat içinde kendiliğinden düzelir.

Profilaksi: Genç hastalarda ve yüksek potentli ilaçlarla tedavide antikolinerjiklerle profilaksi önerilir.

AKUT AKATİZİ

Akatizi içten gelen huzursuzluk hissi ve buna eşlik eden kompleks, tekrarlayıcı stereotipik motor hareketlerdir. Merkezi sinir sisteminde dopamin düzeylerini değiştiren ilaçlar yol açabilir. En sık tipik nöroleptikler, antiemetik ajanlar, rezerpin, tetrabenazin, daha az sıklıkta atipik antipsikotikler ve nadiren serotonerjik ilaçlar akut akatizi geliştirebilir. İlaçların kullanılmasından birkaç hafta sonra ortaya çıkar. Hastalar uzun süre oturamazlar, ayaklarını oynatma ve dolaşma gibi sürekli hareket halindedirler. Akatizik hareketler karmaşık, kısmen amaçlı görünen, tekrarlayıcı, baskılanabilen, distraksiyonla azalabilen hareketlerdir.

Patofizyoloji: Dopaminerjik mezolimbik sistemin değişimini yansıttığı düşünülür.

Tedavi: Sorumlu ilacın kesilmesiyle genellikle düzelir. Propranolol (<80 mg/gün dozlarında), mirtazapin, klonidin, mianserin, nikotin bandı, amantadin, tetrabenazin, rezerpin, gabapentin, zolpidem ve fluvoksamin yararlı olabilmektedir. Klinik çalışmalarda akut akatizide B6 vitamini plasebodan etkili bulunmuştur.

AKUT KORE

Literatürde oldukça seyrek rastlanması nedeniyle hasta temelli makalelerde bazı ilaçların akut koreye yol açtığı ve söz konusu ilaçların kesilmesinden sonra semptomların düzeldiği

bildirilmiştir. Akut kore gelişmesine neden olan ilaçlar oral kontraseptifler, fenitoin, valproat, gabapentin, azitromisin, baklofen ve intratekal metotreksattır.

NÖROLEPTİK MALİN SENDROM

Nöroleptik malin sendrom (NMS) yaşamı tehdit eden nadir bir idyosinkratik reaksiyondur. İnsidans %0.5-2.4 arasındadır. Beyinde D2 reseptörlerini bloke eden tüm ilaçlar NMS geliştirebilir (Tablo 3). Majör depresif bozukluk tanı kriterleri (DSM-5)'ne göre, semptomlardan 72 saat öncesine kadar nöroleptik ilaç kullanılması öngörülür. İlaca başladıktan saatler veya günler sonra NMS semptomları başlayabilir. İlaçlar terapötik dozlardayken aniden gelişir. Başka bir deyişle, ilaçların toksik düzeylerde olması şart değildir.

Klinik olarak hipertermi, diaforez, yaygın rijidite, antiparkinson ilaçlara yanıtsızlık dikkati çeker. Bu semptomlara tremor, siyalore, distoni, trismus, miyoklonus, dizartri, disfaji ve rabdomiyolizis eşlik edebilir. Bilinç düzeyinde konfüzyondan komaya kadar değişen bozukluklar, otonomik inkontinans ve instabilite gelişir.

Biyokimyasal incelemelerde kanda kreatin kinaz yüksekliği ve lökositoz saptanır.

Patofizyoloji: NMS'nin idyosinkratik natürü anlaşılamamıştır. Beyinde dopaminerjik disregülasyon, bazal gangliyonlar ve hipotalamusta dopamin blokajının sorumlu olabileceği düşünülmüştür. D2 reseptör geninde polimorfizm olduğu da ileri sürülmüştür.

Tedavi: NMS tedavisinde öncelikle tablodan sorumlu olan nöroleptik ilaç kesilir. Farklı klinik gözlemlerde dantrolen (3-5 mg/gün İ.V. 4×1), bromokriptin (5 mg/gün 4×1), levodopa, subkütanöz (S.C.) apomorfin, antikolinerjikler ve karbamazepin ile düzelen hastalar bildirilmiştir. Keza benzodiazepinler ve amantadin yararlı olmuştur. Bazı hastalarda steroidler standart tedaviye eklendiğinde iyileşme sürecini hızlandırmıştır. Haftalar-aylar sonra katatoninin kalıcı olduğu hastalarda elektro konvulsif terapi (EKT) yararlı olmuştur.

Prognoz: NMS tablolarında iyileşme bir veya birkaç haftada olur. Buna karşın, hastaların %20-30'unda fatal seyirlidir.

TABLO 3
Nöroleptik malin sendroma yol açan ilaçlar ve diğer nedenler

- Risperidon
- Amisülpirid
- Olanzapin
- Antihistaminik aktivitesi olan fenotiazinler (örn. Alimemazin)
- Bupropion
- Tetrabenazin
- Levodopa, dopamin agonistleri, amantadin ve baklofenin ani kesilmesi
- Uzun etkili nöroleptik ve antikolinerjik ilaçların birlikte kullanılması

TARDİF SENDROMLAR

Tardif sendromlar (TS), dopamin reseptörlerini bloke eden ajanlarla uzun süreli tedavi sırasında ortaya çıkan, kalıcı olabilen, tekrarlayıcı ve stereotipik istem dışı hareketlerle karakterize hiperkinetik hareket bozukluğu grubudur. DSM-5 tanı kriterlerine göre, nöroleptiklerin en az üç ay süreyle kullanılmış olması, vücudun bir veya daha çok bölümünde orta derecede anormal istem dışı hareketlerin olması veya vücudun iki veya daha fazla bölümünde hafif derecede istemsiz hareketlerin bulunması ve bunlara yol açan diğer nedenlerin bulunmaması öngörülür.

Sıklıkla tipik antipsikotik ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkar. Neden olan ilacın erken kesilmesiyle ortadan kalkabilir, ancak sorumlu ilacın kesilmesi sonrasında da ortaya çıkabilmektedir. Tardif sendromlar için risk faktörleri ileri yaş, kadın cinsiyeti, ilaç kullanım süresinin uzun olması, kümülatif ilaç maruziyeti, afektif bozukluk öyküsü, madde kullanım öyküsü, parkinsonizm gibi erken görülen ekstrapiramidal yan etkiler önde gelir.

Tardif sendromlar başlığı altında tardif parkinsonizmin yanı sıra, tüm hiperkinetik hareket bozuklukları görülebilir (kore, atetoz, distoni, miyoklonus, tikler, tremor, akatizi vb.). Bazen aynı hastada birden fazla TS semptomatolojisi bulunabilir.

Patofizyoloji: Biyokimyasal temeli henüz anlaşılamamıştır. İlaçlarla dopamin reseptörlerinin kronik blokajı reseptör duyarlılığında artmaya yol açabilir. Ancak bu açıklama tek başına yeterli değildir. Tipik nöroleptikler pre- ve postsinaptik dopamin reseptörlerini bloke ederler, D1 reseptörlerini ise korurlar. Böylece artmış D1 reseptör aktivitesinin diskinezilere yol açabileceği düşünülmüştür. Öte yandan subtalamik çekirdekte azalmış GABA aktivitesinin de rol oynayabileceği ileri sürülmüştür.

Klasik Tardif Diskinezi (TD)

En sık görülen bu TS formunda tipik olarak orobukkolingual koreoatetozik hareketler görülür. Ağız çevresindeki bu tekrarlayıcı, düzensiz ve hızlı istemsiz hareketlerde dilde bükülmeler, dil çıkarma, ağız şapırdatma, ağız açma, dudak büzme, çiğneme ve ağız kenarlarını çekme gibi hareketler dikkati çeker. Ağıza lokma koyunca, konuşurken veya eliyle dudağa dokununca söz konusu hareketler durdurulabilir. Kiminde sürekli dil hareketleri dilde hipertrofiye yol açabilir. Yüzün üst kısmı nadiren etkilenir, göz kırpma, blefarospazm, kaş kaldırma veya oküler deviasyon görülebilir. Bazen yüzle birlikte ekstremiteler veya gövde de etkilenebilir, ellerde tekrarlayıcı açıp-kapama, parmaklarda koreik hareketler, dizlerde bükülmeler, gövdede sallanma tarzında hareketler izlenir. Daha nadir olarak diyafram, solunum veya fonasyon kasları da etkilenebilir. Böylece tekrarlayıcı homurdanma, inleme sesleri gelişebilir. İstem dışı kasılmalar yemek yerken, konuşurken azalabilir. Bazı hastalar bunların farkında olmayabilir. Tablo 4'te bu klinik tablolara neden olan ilaçlar verilmiştir.

Atipik antipsikotiklerden klozapin en az TS riskine sahiptir. Nöroleptiklerle birlikte antikolinerjik ilaçların kullanılmasının TD riskini önemli ölçüde artırdığı anlaşılmıştır.

TABLO 4 Klasik tardif diskineziye yol açan ilaçlar			
Klorpromazin	Molindon	Risperidon	Ziprasidon
Flufenazin	Pimozid	Olanzapin	Fluoksetin
Haloperidol	Perfenazin	Proklorperazin	Amitriptilin
Loksapin	Mezoridazin	Metoklopramid	Ketiapin
Tioridazin	Trifuoroperazin	Aripirazol	

Tardif diskinezi sendromu kalıcı olma eğilimindedir. Bazen de sorumlu ilacın kesilmesiyle diskinezilerin şiddeti artabilir, zira dopamin reseptör blokajı ortadan kalkmıştır. Bu nedenle ilacın dozunun artırılması istemsiz hareketleri düzeltebilir.

Tardif Distoni

Klasik tardif diskineziye yol açan ilaçlar (Tablo 4) dopamin reseptörlerini bloke ederek sıklıkla ağrılı olan distonik kasılmalara da neden olabilirler. Klasik tardif diskinezi yaşlılarda daha sık görülürken tardif distoniler gençlerde daha sıktır. Sıklıkla tardif diskinezi veya tardif akatizilerle birlikte görülürler. Aralıklı veya devamlı olabileceği gibi, fokal, segmental hemi- veya jeneralize olabilir. Fasiyal, servikal distoniler gibi fokal olabildiği gibi, bazen retrokolis şeklinde gövdede geriye yaylanma veya uzuvlarda kasılmalar, bileklerde fleksiyon postürü, okulojir krizler, daha nadir olarak bruksizm ve larengeal distoni de görülebilir. Fenomenolojik özellikleriyle idiyopatik torsiyon distonisine benzerler. Ancak tardif olanlarda retrokolis biraz daha sık görülür. İdyopatik distonilerden bir diğer farkı duysal manevraların yarar sağlamamasıdır.

Tardif distoniler yaşla ilişkisiz olarak fokal başlar ve yayılırlar. Çocukluk yaşlarında başlayan primer distoniler ise sıklıkla bacaklardan başlar ve sonradan jeneralize olur, buna karşın erişkin formu kraniyoservikal veya segmental başlayarak yayılma göstermez.

Diğer Tardif Sendromlar

Tardif akatizi fenomenolojik olarak akut akatiziye benzer. Bunlar daha ağrılı olabilir, gençlerde daha sıktır ve tedaviye daha iyi yanıt verir. Tardif tikler baş, boyun ve yüzde hakimdir. Vokalizasyon, koprolali ve ekolali olabilir. Tardif tremor en nadir görülen tardif sendromlardandır. 3-5 Hz frekansında postüral, daha ender olarak istirahat tremoru ve çene tremoru nöroleptik veya metoklopramid kullanımı ile ilişkili bulunmuştur.

Klinik Seyir, Ayırıcı Tanı

Tardif sendromlarda semptomlar genellikle sinsi başlayıp haftalar-aylar içinde maksimum seviyeye ulaşır ve sonra stabil kalır. Aynı seviyede artma veya azalmalar görülebilir. Nadiren (%5-10) ağır formlarda olurlar.

İlaç kullanım öyküsü ve mevcut klinik bulgularla TS tanısında genelde sorun yaşanmaz. Öykü şüpheli olduğunda HH, kore veya distoniye yol açan diğer nedenler ile Wilson hastalığı dışlanmalıdır.

Tardif Sendromlarda Tedavi ve Progroz

Amerikan Nöroloji Akademisi'nin 2013 yılında oluşturduğu kılavuza göre, TS tedavisinde yeterli kanıt olmamakla birlikte, öncelikle etken ajanın kesilmesi önerilir. Hastaların çoğunda antipsikotik tedavinin devamı gerektiği için tipik antipsikotiklerden TS'ye neden olmayan ya da daha az riskli olan klozapin veya ketiapin gibi atipik antipsikotiklerin kullanılması tercih edilebilir. Klozapinin TS semptomlarını D1 reseptör antagonizmasıyla yatıştırdığı ileri sürülmektedir.

Amantadin (300 mg/gün) nöroleptiklerle birlikte kullanıldığında ilk haftalarda TS'yi azalttığı için kısa süreli tedavide önerilebilir. Tetrabenazin TS'de yararlı olabilmektedir. Bu ilaç veziküler monoamin transporter 2'yi inhibe ederek dopamin ve diğer monoaminleri tüketir. Böylece semptomları kontrol altına alır. Sedasyon, parkinsonizm, depresyon ve akatizi gibi yan etkileri vardır. GABA agonistlerinden klonazepam da TS'lerde etkin olabilir. Ancak klonazepam tolerans, ilacı kötüye kullanma gibi sorunlara yol açabilir. Melatonin (10 mg/gün) kısmen etkili olmakla birlikte, klozapin, olanzapin, ketiapin, baklofen, sülpirid, buspiron, haloperidol, levetirasetam, EKT, ginkgo biloba, E vitamini, B6 vitamini verilmesi veya biperidenin kesilmesine ilişkin klinik veriler yetersizdir.

Antikolinerjikler ancak yüksek dozlarda tardif distonide etkili olur. Fokal ve segmental distonilerde botulinum toksini-A enjeksiyonları yarar sağlayabilir. Medikal tedavilere dirençli tardif distoni ve korelerin tedavisinde derin beyin stimülasyonu (globus pallidus interna) diğer seçenektir. Semptomlarda düzelme birkaç saat veya birkaç haftada başlar.

Hastaların yaklaşık %10-30'unda iyileşme görülürken, aynı oranda kalıcı kötüleşmeler de olabilmektedir. İlaç ne kadar erken kesilirse iyileşme oranı o kadar yüksek olur. Bununla birlikte, TS'ye neden olan ilacın hızlı kesilmesi sonucunda kore, akatizi veya distoni gibi çekilme belirtileri görülebilmektedir. Erken tanının yanı sıra, erken yaş da prognozu olumlu yönde etkileyen etmenlerdendir.

İLAÇLARA BAĞLI POSTÜRAL TREMOR

Bazı ilaçlar ellerde postüral tremora yol açabilir (Tablo 5). Tremor simetrik olabileceği gibi asimetrik de olabilir. Sıklıkla hızlı frekanslı, düşük amplitüdlüdür. Bu özellikleriyle esansiyel tremor ve artmış fizyolojik tremora oldukça benzer. Parkinson hastalarında görülen tremorun aksine istirahatte görülmez ve mental aktiviteyle şiddeti artmaz.

Tanı: Öyküde tremorojen ilaç kullanımı bilgisi ayırıcı tanıda yardımcı olur.

Tedavi: Sorumlu ilacın kesilmesiyle tremor bir süre sonra kaybolur. Eğer ilacın kullanılması hayati önem taşıyorsa propranolol tedavisi (günde 240 mg'a kadar) önerilir. Keza primidon (günde 250 mg'a kadar) veya klonazepam yarar sağlar.

TABLO 5
Tremora yol açan ilaçlar

Lityum	Tetrabenazin	Amfetamin
Valproik asit	Antidepresanlar (trisiklik, SSRI, trazodon, mirtazapin)	Steroidler
Kalsiyum kanal blokerleri	Lityum	Antiaritmikler (amiodaron, meksiletin, prokainamid)
Nikotin	Kokain	Kemoterapötikler (vinkristin, adriablastin, sitosinarabinozid, ifosfamid)
Atipik nöroleptikler (risperidon, olanzapin) Tipik nöroleptikler (klorpromazin, flufenazin, haloperidol, loksapin, tioridazin, molindeni tiotiksen, pimozid, perfenazin, trifluoropenazin, mezoridazin)	Alkol	İmunosupresanlar (siklosporin, mikofenolat mofetil, muromonab, basiliksimab, daklizumab)
Antiemetikler (metoklopramid, proklorperazin)	Beta agonistler	Kalsitonin
Rezerpin	Teofilin	Levotiroksin
	Kafein	

SSRI: Serotonin geri alım inhibitörleri.

İLAÇLARA BAĞLI MİYOKLONUS

Miyoklonus ani ortaya çıkan anlık, sıçrayıcı özellikteki hiperkinetik hareket bozukluğudur. Pozitif veya negatif olabilir. Pozitif miyoklonus kaslarda ani ve şimşekvari kasılmalar olup, negatif miyoklonus ise süregelen kas aktivitesinde ani ortaya çıkan kesintilerin olması ve bunun sonucunda kaslarda kasılma benzeri bir durumun olmasıdır. Değişik hastalıklarda kullanılan birçok ilaç miyoklonik kasılmalara neden olabilmektedir (Tablo 6).

Patofizyoloji: Beyinde serotonin ve GABA miktarlarının artması sonucu ortaya çıktıkları düşünülür. Tedavi: Sorumlu ilacın kesilmesiyle semptomlar düzelir.

İLAÇLARA BAĞLI TİKLER

Tikler içten gelen dürtüyle ortaya çıkan basit veya karmaşık, tekrarlayıcı, stereotipik motor veya vokal hareketlerdir. Hastalar hareketi yaptıktan sonra rahatlar. Hareketler kısa süre baskılanabilir. Daha çok kraniyal veya servikal lokalizasyonda olmakla birlikte vücudun herhangi bir tarafında da görülebilir. Metilfenidat, dekstroamfetamin, pemolin, kokain ve lamotrijin tiklere yol açabilen ilaçlardır.

Artmış dopamin düzeylerine bağlı olduğu ileri sürülür. Tedavide sorumlu ilaç kesilir.

TABLO 6
Miyoklonusa yol açan ilaçlar

Morfin	Diltiazem	Lityum	Gabapentin	Karvedilol	Albuterol
Meperidin	Nifedipin	Buspiron	Lamotrijin	Levodopa	Fisostigmin
Hidromorfon	Verapamil	Nöroleptikler	Vigabatrin	Bromokriptin	Alkol
Fentanil	Trisiklik antidepresanlar	Fenitoin	Klorambusil	Metaklopramid	
Sufentanil	SSRI	Valproik asit	Flekainid	Psödoefedrin	
Diamorfin	MAO inhibitör	Karbamazepin	Propafenon	Triptofan	

SSRI: Serotonin geri alım inhibitörleri; MAO: Monoaminooksidaz.

Sonuç

İlaçlara bağlı hiperkinetik hareket bozukluklarına klinik pratikte sıkça rastlanır ve hastaların yaşam kalitesini oldukça bozar. Özellikle tardif sendromlar ağır kalıcı motor semptomlara yol açmaları nedeniyle hasta kadar aileyi de kaygılandırır. Öyküde halen kullanılan veya önceden kullanılmış olan ilaçlar, son günlerde eklenen ilaçlar ve doz değişiklikleri sorgulanmalıdır. Tedavide sorumlu ilaç kesilmelidir. Eğer altta yatan hastalık nedeniyle ilaç kesilemeyecekse dozu azaltılıp daha az riskli bir ilaca geçilmelidir. Bunların hiçbiri yapılamayacaksa tedavi amacıyla etkili başka bir ilaç eklenmesi uygundur.

BÖLÜM 20

PARKİNSONİZMDE YUTMA BOZUKLUKLARI VE SİYALOREYE (SALYA AKINTISI) ALGORİTMİK YAKLAŞIM

Prof. Dr. Gençer Genç • Öğr. Gör. Merve Sapmaz Atalar

Parkinsonizmde yutma, konuşma bozuklukları ve hipersalivasyon sık görülmekte olup hastaların yaşam kalitesine olumsuz yönde katkıda bulunmaktadır. Biz burada Parkinson hastalığı (PH)'nda ve Multiple Sistem Atrofi (MSA), Progresif Supranükleer Palsi (PSP) ve Kortikobazal Dejenerasyon (KBD) gibi atipik parkinsonizm sendromlarında karşılaşılan yutma, konuşma bozuklukları ve hipersalivasyona yaklaşımı algoritmik olarak ele alacağız.

1. PARKİNSONİZMDE YUTMA BOZUKLUKLARINA ALGORİTMİK YAKLAŞIM

1.1. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalarında görülen yutma bozuklukları (disfaji), hastaların sadece yaşam kalitesini olumsuz yönden etkilemekle kalmamakta, ayrıca yetersiz beslenmeye, kilo kaybına ve aspirasyon pnömonisine neden olarak mortaliteye yol açmaktadır. Ayrıca disfaji, hastaların prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir. Parkinson hastalığının tüm evrelerinde görülen disfaji prevelansı subjektif ölçümlerle yaklaşık olarak %35 bulunurken objektif değerlendirmelerle bu oran %82 olarak tespit edilmiştir. İleri evre Parkinson hastalarının hemen hemen hepsinde disfaji görülmektedir. Disfaji, Parkinson hastalarına göre atipik parkinsonizm sendromları olan hastalarda, daha erken ortaya çıkmaktadır.

Patofizyoloji

Parkinson hastalığındaki yutma bozukluğunun patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak PH ile ilişkili disfajide dopaminerjik bazal gangliyon sistemi ve dopaminerjik olmayan mekanizmalardaki bozulmaların rol oynayabileceği düşünülmektedir. Dopaminerjik sinir ağındaki işlevsel bozukluklar, supranükleer yutma sistemini etkileyebilmekte ve PH'de disfajiye neden olabilmektedir. Lewy cisimcikleri (alfa-sinüklein agregatları) dopaminerjik olmayan beyin alanlarında, enterik sinir sisteminde ve farengeal kasları innerve eden periferik motor ve duyusal sinirlerde birikerek PH'de yutma paternini bozabilmektedir. Yapılan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) çalışmaları ile yutma işlemi sırasında medulla ve santral patern

jeneratörü içeren beyin sapı ile insula, putamen, kaudat, globus pallidus, lateral perisantral alanlar, anterior singulat korteks, serebellum ve talamus gibi birden fazla beyin bölgesinin dahil olduğu gösterilmiştir. Ayrıca PH ile ilişkili disfajideki bir diğer patolojik unsur, balgamdaki yutma veya öksürük refleksinde bozulmaya neden olan substans P konsantrasyonlarının azalmasıdır. Tükürük substans P konsantrasyonlarındaki azalma ile PH'de farengeal yutma disfonksiyonunu öngörülebileceği ve kişilerde disfaji gelişimi için önemli bir etkiye sahip olabileceği ileri sürülmüştür.

Klinik Bulgular

Parkinson hastalarının yutmalarının oral, farengeal ve özofageal fazlarının birinde veya birkaçında sorun olabilir. Parkinson hastalığında oral ve farengeal fazlardaki problem daha sık görülmekte olup genellikle hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar. Ancak PH'nin erken evresindeki hastalarda bile yutma fazlarında bozulmalar görülebilir.

Parkinson hastalığında yutma fazlarına göre disfaji mekanizmaları ve bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hoehn-Yahr evresinin 3'ten fazla olması, Hareket Bozuklukları Derneği-Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeğinin (HBD-BPHDÖ) motor kısım (Bölüm III) puanının 26'dan büyük olması, vücut kütle indeksinin 20 kg/m^2, ileri yaş, siyalore, demans, dizartri, hastalık süresi, depresyon, levadopa dozunun fazla olması ve postüral instabilite PH ile ilişkili disfajinin klinik öngörücüleri olarak bildirilmiştir. Parkinson hastalığında görülen disfajinin klinik öngörücüleri Tablo 2'de sunulmuştur.

Değerlendirme

Parkinson hastalarında ortaya çıkabilecek yutma bozukluğunun erken saptanması, hastalığın komplikasyonlarının önlenmesine ve kişinin yaşam kalitesinin artmasına yardımcı

TABLO 1
Parkinson hastalığında yutma fazlarına göre disfaji mekanizmaları ve bulguları

Oral faz	Farengeal faz	Özofageal faz
- Dil hareketlerinde bozulma - Parça parça yutma - Lingual basınçta azalma - Oral rezidü - Prematür dökülme - Bolusun oluşturulmasında ve iletilmesinde güçlük	- Dil kökü retraksiyonunda ve farengeal kontraksiyonda azalma sonucu rezidü oluşumu - Farenks kaslarında atrofi - Hyolarengeal ekskürsiyonun bozulması - Yiyeceklerin nazal kaviteye veya farenks üstüne regürgitasyonu - Valeküla ve psiform sinüslerde rezidü - Duyusal geribildirimde (feedback) azalma - Penetrasyon-aspirasyon	- Azalmış özofageal peristaltizm - Üst ve alt özofagus sfinkter fonksiyonunda bozulma

TABLO 2 Parkinson hastalığında görülen disfajinin klinik öngörücüleri
Hoehn-Yahr evresi >3 HBD-BPHDÖ III > 26 Kilo kaybı veya vücut kitle indeksi <20 kg/m^2 İleri yaş (>63.5 yaş) Siyalore Demans Dizartri Hastalığın süresinin 10 yıldan fazla olması Depresyon Günlük levodopa dozunun 475 mg'dan fazla olması Postüral instabilite
HBD-BPHDÖ: Hareket Bozuklukları Derneği-Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği.

TABLO 3 Disfaji öyküsü için sorulabilecek sorular
• Yemek yerken veya içerken/içtikten sonra öksürme/boğulma oluyor mu? • Yemek yedikten veya içtikten sonra seste değişiklik oluyor mu? • Yiyecek, içecek veya hap boğazda takılıyor mu? • Yemek süresi uzun sürüyor mu? • Yiyecekler ağızda birikiyor mu? • Açıklanamayan kilo kaybı var mı? • Tükürük ağızdan dışarı akıyor mu?

olabilir. Disfaji tarama ve değerlendirmesinde objektif ve subjektif yöntemler kullanılabilir. Değerlendirmede, öykü ve/veya hasta yanıtlı ölçeklerle disfajinin taranması ilk basamaktır ve önemli bilgiler verir. Öyküde disfaji öyküsü için sorulabilecek sorular Tablo 3'te özetlenmiştir. Bu soruların herhangi birine 'evet' yanıtı verilmesi durumunda disfajiden şüphelenilmelidir.

Parkinson hastalarında yutma değerlendirmesi için hasta yanıtlı ölçekler olarak PH'ye özgü ve genel ölçekler mevcuttur. Parkinson hastalığına özgü ölçekler arasında HBD-BPHDÖ (Bölüm II madde 3), Swallowing disturbance questionnaire (SDQ), Munich Dysphagia test-Parkinson's disease (MDT-PD), Radboud Oral Motor Inventory for Parkinson's Disease (ROMP-Swallowing) vardır. Genel ölçekler olarak Yutma Yaşam Kalitesi Anketi (SWAL-QOL) ve Yeme Değerlendirme Aracı (Eating Assessment Tool -EAT-10) bulunur. Bunlardan BPHDÖ, SWAL-QOL ve EAT-10 ölçeklerinin Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışmaları mevcuttur.

Öykü ve hasta yanıtlı ölçeklerle yutmanın taranmasını, kraniyal sinirlerin değerlendirmesini de içeren nörolojik muayene ve yatak başı klinik yutma değerlendirmesi (yarı katı, sıvı ve katı gıdalar verilerek klinik gözlem ve su yutma testi ile ses kalitesinin ve öksürüğün değerlendirilmesi) takip eder. Ayrıca konuşma ve biliş değerlendirmesinin daima klinik yutma değerlendirmesi ile birlikte yapılması tavsiye edilmiştir.

Oral ve farengeal fazlardaki yutma fonksiyonunun objektif olarak incelenmesi için enstrümantal değerlendirmeler önerilmektedir. Parkinson hastalarında videofloroskopik yutma çalışması (VFYÇ)/modifiye baryum yutma çalışması (MBYÇ) ve fiberoptik-endoskopik yutma değerlendirmesi (FEYD) gibi enstrümantal değerlendirmeler, orofarengeal disfajinin değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Ayrıca yüksek çözünürlüklü manometri, yüzeyel EMG ve ultrasonografik yutma analizi de yutma işlevi hakkında bilgi verir.

Parkinson hastalığında disfajinin ele alınması; doktor, dil ve konuşma terapisti, fizyoterapist, hemşire, ergoterapist ve diyetisyenleri de içeren multidisipliner bir yaklaşımı gerektirir. Disfajiden şüphelenilmesi durumunda hasta, kapsamlı disfaji değerlendirmesi için bir dil ve konuşma terapistine yönlendirilmelidir.

Tedavi

Subjektif ve objektif yöntemler ile değerlendirilen Parkinson hastalarında yutma bozukluğu saptanmaz ise kilo ve sağlık durumu takibi yapılmalıdır. Yutma bozukluğu olan hastalarda disfajinin PH dışı nedenleri dışlanmalı ve ilk beş yıl içinde gelişen şiddetli disfajide atipik parkinsonizm sendromları akla gelmelidir. Parkinson hastalığı için yutma bozukluklarının tedavileri arasında çeşitli rehabilitatif, kompansatuar ve tıbbi yöntemler bulunmaktadır.

Rehabilitatif Yöntemler

Oral fazı, farenks ve larenksi güçlendirmeye yönelik yutma egzersizleri, PH hastalarında disfaji terapilerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Hastaların yutma problemine özgü olarak enstrümantal değerlendirmeler sonucuna göre dolaylı ve doğrudan rehabilitatif yutma terapileri uygulanabilir. Bu yöntemlerin yanı sıra konuşma becerilerini geliştirmeye ve havayolunu korumaya yönelik stratejilerin kullanılması da yutma değerlendirmelerinde olumlu sonuçlar vermiştir. Ekspiratuar kasları güçlendirecek egzersizlerin yutma güçlüğü olan Parkinson hastalarında faydalı olacağı belirtilmiş ve Ekspiratuar Kas Gücü Eğitimi'nin (Expiratory Muscle Strength Training-EMST) aspirasyonu azalttığı, istemli öksürüğü ve bazı yutma değişkenlerini iyileştirdiği bildirilmiştir. Yeterli bilişe sahip, penetrasyon ve aspirasyonu olan uygun Parkinson hastalarında hava yolu korumasını sağlamak için EMST'nin faydalı olabileceğine dair fikir birliğine varılmıştır. Yutma bozukluğu olan Parkinson hastalarına uygulanan Lee Silverman Ses Terapisi'nin (Lee Silverman Voice Treatment-LSVT) etkili öksürme, yutma güvenliğini artırma, farengeal ve özofageal fazlarda yutma fonksiyonlarında iyileşmelere yol açtığı bildirilmiştir. Lee Silverman ses terapisi öncelikli olarak ses terapisi için geliştirilmiştir ve PH olan bireylerde disfaji için birincil tedavi olarak düşünülmemesi önerilmiştir. Fiberoptik-endoskopik yutma değerlendirmesi kullanılarak görsel bir geribildirim mekanizmasını temel alan video destekli yutma terapisinin (Video-assisted swallowing therapy-VAST), yutma güvenliğini ve etkinliğini artırdığı bildirilmiştir. Transkutanöz elektriksel stimülasyonun (TES) ise PH olan bireylerde disfaji müdahalesi için kullanımı önerilmemektedir.

Kompansatuar Yöntemler

Yutma fizyolojisini değiştirmeden hasta güvenliğini sağlayan kompansatuar yöntemler; postüral düzenleme (simetrik ve dik bir şekilde oturma), başı öne eğme (chin-tuck), diyet modifikasyonları (daha yavaş hızda daha küçük bolus, daha sık yemek, yüksek kalorili gıdalar, duyusal girdiyi artıran gıdalar, kıvam değişiklikleri, yumuşak gıdalar, çifte yutma) ve beslenme için uygun ortamının sağlanmasını içerir. Ayrıca yutmayı kolaylaştıracak uyarlanabilir ekipmanlar (chin-tuck duruşuna uygun bardaklar ile ağırlığı artırılmış ve destekli mutfak aletleri) tercih edilebilir.

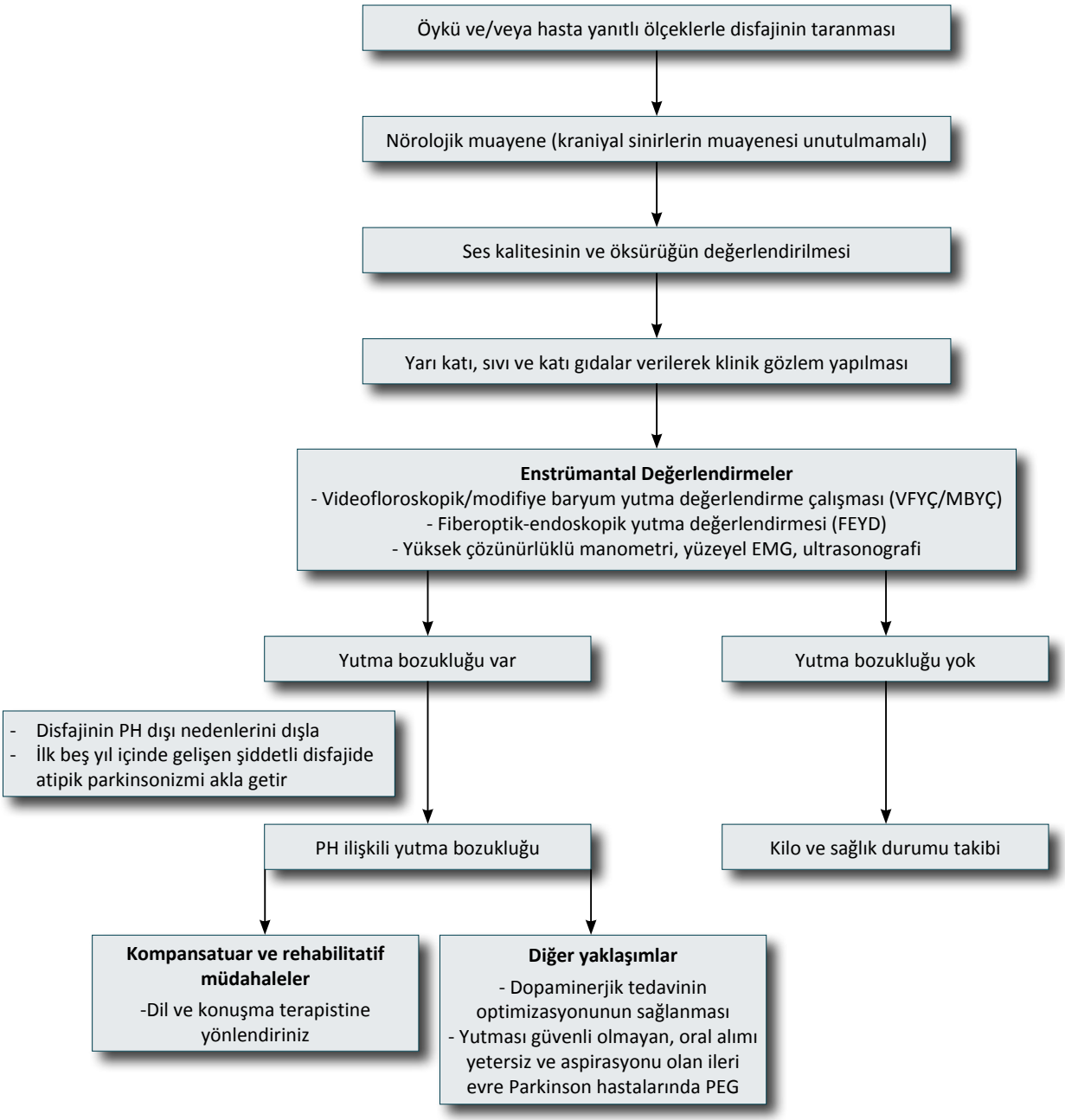
Tıbbi Yöntemler

İleri evre PH'de yutma sürecinin net bir şekilde bozulmasıyla malnütrisyon, dehidrasyon ve aspirasyon ortaya çıkar. Dolayısıyla hastalarda beslenme için nazogastrik (NG) besleme tüpü veya perkütan endoskopik gastrostomi (PEG) kullanımı düşünülmelidir. Disfaji şiddetinde kısa süreli artış olması veya tedaviden olumlu yanıt beklenmesi durumunda NG beslenme tüpü düşünülebilir. Oral alımın 4 haftadan daha fazla yetersiz alınması durumunda, açıklanamayan kilo kaybı (1 ayda ≥%5 ya da 3 ayda ≥%10) ve/veya aspirasyon riskinin önemli olduğu durumlarda PEG yerleştirilmesi önerilmiştir. Oral hijyen ve oral alım enstrümantal yöntemlere göre güvenliyse PEG yerleştirildikten sonra da sürdürülmelidir. Perkütan endoskopik gastrostomi yerleştirilmeden önce hasta ve bakım verenlerin tercihi, prognoz, sağlık etiği ve yaşam kalitesi dikkate alınarak karar verilmelidir. Hastalara demans eşlik etmesi durumunda ise PEG kullanımı endike değildir.

Dopaminerjik ilaçların disfaji tedavisi üzerindeki etkilerini belirleyebilmek için hastalar, 'on' ve 'off' durumlarında değerlendirilmelidir. Bu ilaçların optimize edilmesi yemek esnasında ekstremitelerin istemsiz hareketlerini azaltmasıyla beslenmeyi kolaylaştırarak bazı hastalara yardımcı olur. Dopaminerjik ilaçların proteinden zengin yiyeceklerle eş zamanlı alınmaması, bu ilaçların hastanın durumuna bağlı olarak yemekten yarım saat önce veya yemekten en az bir saat sonra alınması tavsiye edilmektedir. Hastaların yemeklerini 'on' durumlarında tüketmeleri önerilmiştir.

Derin beyin stimülasyonun (DBS), yutma üzerindeki etkileri tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar DBS'in disfaji semptomlarını olumsuz yönde etkilediğini belirtmesine rağmen bazıları olumlu etkilerinin olduğunu bildirmiştir. Derin beyin stimülasyonu uygulanan Parkinson hastalarında, yutmayla ilgili bozulmaları saptamak ve gerektiğinde sağlamak için disfaji semptomları belirli aralıklarla değerlendirilmelidir. Disfajisi olan Parkinson hastalarının tedavisinde rTMS'nin olumlu etkisinin görülebileceği belirtilmiştir. Ancak rTMS'in PH ile ilişkili disfaji üzerindeki tedavi etkilerine yönelik yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Parkinson hastalığında yutma bozukluğuna algoritmik yaklaşım Şekil 1'de yer almaktadır. Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği'nin (ESPEN) 2017 yılındaki kanıta ve fikir birliğine dayalı kılavuzundaki, PH'de yutma bozuklukları için önerileri Tablo 4'de sunulmuştur.



Şekil 1. Parkinson hastalığında yutma bozukluğuna algoritmik yaklaşım.
PH: Parkinson hastalığı.

1.2. Multiple Sistem Atrofi

Disfaji, MSA'da sık görülen, prevalansı %31 ile %78 arasında değişen bir semptomdur. Genellikle hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkar. Parkinson hastalığı, MSA-parkinsonizm

TABLO 4 Parkinson hastalığında yutma bozuklukları için öneriler
• Hoehn & Yahr evresi II'nin üzerinde olan veya kilo kaybı, düşük vücut kütle indeksi, salya akması, demans veya disfaji belirtileri olan tüm Parkinson hastaları, "on" durumunda disfaji için taranmalıdır. • Tarama için Parkinson hastalığına özgü bir ölçek veya yutma başına ortalama hacmin ölçüldüğü bir su yutma testi önerilir. • Tarama sonucunda disfajisi olan veya hastalığı hızlı kötüleşen, pnömonisi veya diğer disfaji belirtileri olan tüm Parkinson hastaları, enstrümantal disfaji değerlendirmesine tabi tutulmalıdır. • Değerlendirme tercihen FEYD ile, yoksa VFYÇ ile yapılmalıdır. Enstrümental disfaji değerlendirmesi mevcut değilse, bunun yerine klinik yutma değerlendirmesi yapılmalıdır. • Parkinson hastalarında disfajiye olumsuz katkıda bulunan motor semptomları iyileştirmek için antiparkinson tedavisinin optimizasyonu sağlanmalıdır. • Yutma fonksiyonunun çok boyutlu değerlendirmesinden sonra, disfajisi olan Parkinson hastalarında rehabilitasyon tedavisi (bolus özellikleri, postüral manevralar ve egzersiz programlarının uyarlanması) önerilmelidir. Yüzeyel elektrik stimülasyonu, tekrarlayan transkraniyal manyetik stimülasyon veya video destekli yutma tedavisi gibi diğer teknikleri önermek için henüz yeterli kanıtı yoktur.
FEYD: Fiberoptik-endoskopik yutma değerlendirmesi; VFYÇ: Videofloroskopik yutma çalışması.

(MSA-P) ve PSP'de görülen disfajinin esas nedeninin pedinkülopontin tegmental çekirdeğin kolinerjik nöronlarının dejenerasyonu ile ilgili benzer bir fizyopatolojik mekanizma olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, yutmanın santral patern jeneratörleri MSA ve PSP'de rol oynar ve bu bozukluklarda disfajinin daha erken ortaya çıkmasını ve daha şiddetli olmasını açıklayabilir. Multiple sistem atrofide görülen disfaji, genellikle PH'dekine benzer olmasına rağmen MSA-serebellar (MSA-C) ve MSA-P'li hastalarda disfajinin farklı özellikleri görülmektedir. Hastalığın motor başlangıcından sonraki beş yıl içinde disfaji oluşması, olası MSA-P tanısı için ayırıcı özelliklerden biridir. MSA-C'de disfajinin en sık semptomu aspirasyon iken, MSA-P'de yutma güçlüğü ve salya akıntısı olarak bildirilmiştir. Ayrıca VFYÇ'de MSA-P'de yutma apraksisi ve vallekulada kalıntının daha sık olduğu tespit edilmiştir. MSA-C'de hastalığın erken dönemlerinde, serebellar etkilenme ile dilin koordinasyonunun bozulmasına bağlı olarak oral fazda yutma bozuklukları, özellikle oral iletim fazında gecikme gözlenirken, farengeal faz etkilenmemiştir. Ancak, MSA-P'de yutmanın farengeal fazı hastalığın erken dönemlerinde daha sık bozulmuştur. MSA alt tiplerinde orofarengeal disfajinin ilerlemesini karşılaştıran bir çalışmada, MSA-P'li hastaların MSA-C'li hastalardan daha erken diyet modifikasyonuna geçtiği bulunurken tüple beslenmeye başlama açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Öte yandan MSA-P ve PSP'de hastalığın erken evresinde bile elektromiyografide krikofarengeal kasta gevşemenin tam olarak gerçekleşmediği bulunmuştur. MSA'nın başlangıcından beş yıl sonraki süreçte manometre ile değerlendirilen hastaların çoğunda üst özofageal sfinkterde tam gevşeme olmadığı fark edilmiştir.

Multiple sistem atrofide disfaji değerlendirmesinde tarama ölçekleri, klinik ve enstrümantal değerlendirmeler (VFYÇ, FEYD ve manometri) yer almaktadır.

Multiple sistem atrofili hastalarda disfaji tedavisi için bilinen spesifik olarak etkili yöntemler yoktur. MSA-P'deki disfaji bileşenini tedavi etmek için, PH için kullanılan aynı stratejiler benimsenebilir. Enstrümantal değerlendirmede bozukluk gözlenirse koordinasyonu iyileştirmek için güçlendirme egzersizlerini içeren rehabilitatif yöntemler yarar sağlayabilir.

Parkinson hastalığında kullanılan stratejiler temel alınarak oluşturulan MSA'daki disfajinin tanı, prognoz ve tedavisine yönelik varılan konsensus uzman görüşüne dayalı olarak kompansatuar stratejiler aşağıda belirtilmiştir:

1. Sıvıların ve yiyeceklerin veya bolus hacminin yapısındaki modifikasyonlar.
2. Yutmaya çalışırken çene aşağı hareketiyle (chin-tuck) postüral ayarlama. Antekollisli MSA hastalarında bu postüral kompanzasyon tekniği uygulanamaz.
3. Yutma sırasında supraglottik yutma manevrası
4. Ağız/diş bakımının iyileştirilmesi ve hem yemeklerden sonra hem de uyku sırasında hastanın başının uygun şekilde konumlandırılması

Üst özofageal sfinktere (ÜES) uygulanan botulinum toksin (BoNT) enjeksiyonunun, ÜES'de hiperaktivite ve gevşeme yetersizliği görülen MSA olan hastaların çoğunda, disfaji tedavisi için etkili olduğu gösterilmiştir. Trakeotomi uygulanan hastalarda trakeotominin yutmayı olumsuz etkilediği veya yutma fonksiyonunda hiç gelişme göstermediği bildirilmiştir. Hasta çok az miktarda gıdayı aspire ediyor fakat etkili bir şekilde öksürmüyorsa veya ciddi aspirasyonu varsa ve kompansatuar stratejiler etkili değilse, genellikle gastrostomi tüpü ile besleme gibi oral olmayan beslenme teknikleri uygulanır. Sonuç olarak MSA'daki disfaji yönetimine yönelik göz önünde bulundurulması gereken durumlar Tablo 5'te belirtilmiştir:

1.3. Progresif Supranükleer Palsi

Progresif supranükleer palsi (PSP)'de disfaji semptomları PH'ye göre daha erken evrede ortaya çıkmaktadır. Progresif supranükleer palside disfaji genellikle hastalığın başlangıcından 3-4 yıl

TABLO 5 Multiple sistem atrofide disfaji yönetimi
• MSA'daki disfaji, nörologlar, kulak burun boğaz uzmanları, dil ve konuşma terapistleri ve diyetisyenlerden oluşan multidisipliner bir ekip tarafından yönetilmelidir. Nörodejeneratif bir hastalık olan MSA'da ortaya çıkan disfaji için periyodik takip gereklidir. • MSA'lı hastalarda disfajinin etkili tedavisine dair hiçbir kanıt yoktur. • Mümkün olduğunda kompansatuar stratejiler uygulanmalıdır. • Spesifik izole ÜES hiperaktivite olgularında, BoNT enjeksiyonları etkili olabilir. • Ağır malnütrisyon, dehidratasyon ve pulmoner komplikasyon riski olduğunda PEG ile besleme uygulanabilir. • MSA'da PEG'nin daha uzun yaşamayı veya yaşam kalitesini iyileştirdiğine dair kanıt yoktur.
MSA: Multiple sistem atrofi; ÜES: Üst özefageal sfinktere; BoNT: Botulinum toksin enjeksiyonu; PEG: Perkütan endoskopik gastrostomi.

sonra ortaya çıkar ve disfajinin erken başlangıcı hastanın yaşam süresinin daha kısa olmasıyla ilişkilidir. Progresif supranükleer palsinin Richardson sendromu (PSP-RS) ve PSP-parkinsonizm (PSP-P) olmak üzere iki alt tipi, erken semptomlara dayalı olarak tanımlanmıştır.

PSP-RS'li hastalarda, şiddetli disfaji, kognitif bozukluklar, sık düşmeler, yürüme ve konuşma bozuklukları PSP-P'li hastalardan daha erken ortaya çıkmaktadır. PSP'de en sık ölüm nedeni disfajinin erken gelişimiyle tekrarlayan sessiz aspirasyon sonucunda oluşan pnömonidir. Disfajinin erken tespit edilip doğru yönetilmesi ile hastaların yaşam kalitelerinin artacağı ve yaşam sürelerinin uzayacağı düşünülmektedir.

Progresif supranükleer palsideki disfajinin nöroanatomik temelleri hakkında çok az şey bilinmektedir. Beyin sapı ve supranükleer kontrol merkezleri, istemli oral faz ve bir medüller santral patern jenatörü tarafından yönlendirilen farengeal ve özofagus fazları ile yutmayı destekler. Korpus kallozumu ve kortikobulbar yolu da içeren lif yolları, bu ağın işlevselliğinde rol oynar. VFYÇ, manyetik rezonans görüntüleme ve difüzyon tensör görüntüleme kullanılan bir çalışmada; oral faz bozuklukları, superior parietal hacimlerde azalma ve parietal ve sensorimotor beyaz cevherde, internal kapsülün posterior kısmında ve superior longitudinal fasikülde anormal difüzyonla ilişkilendirilmiştir. Farengeal faz bozukluklarında, medial frontal lob, kortikospinal yol ve serebral pedinkülde bozulma bulunmuştur.

Progresif supranükleer palside, farengeal faz bozukluklarına göre oral faz bozuklukları daha sık ve daha şiddetlidir. Diğer yandan son zamanlarda yapılan bir çalışmada musküler atrofinin neden olduğu vokal fold eğriliğindeki artış, PSP'de etkili öksürüğü bozan ve aspirasyona yol açan bir sorun olarak tanımlanmıştır.

Progresif supranükleer palside disfaji değerlendirmesi PH'ye benzer şekilde hasta yanıtlı ölçeklerle, yatak başı yutma değerlendirmeleriyle ve VFYÇ ile FEYD gibi enstrümantal değerlendirmelerle yapılabilir. Genellikle sıvı içerken öksürmekle ortaya çıkan disfajiden şüphelenildiğinde bir dil ve konuşma terapistine yönlendirilmelidir.

Levodopa ve antikolinerjik ilaçlar, PSP'de ortaya çıkan disfajiye fayda sağlamaz. Bununla birlikte, PSP-parkinsonizmi olan levodopaya yanıt veren hastalarda, levodopanın yemeklerden yaklaşık yarım saat önce alınması, beslenmeye ve yutmaya orta derecede yardımcı olabilir. Progresif supranükleer palsi hastalarına uygulanan Lee Silverman Ses Tedavisi (LSVT)'nin yutma fonksiyonunu iyileştirebileceği bulunmuştur.

Yutma tedavisi için dil ve konuşma terapistine erken yönlendirilmesi, yutma fonksiyonunun düzenli olarak değerlendirilmesi önerilmiştir. Progresif supranükleer palsili hastaların yutma güvenliğini artırmak için önerebilecek diğer farmakolojik olmayan yaklaşımlar aşağıdakileri içermektedir:

1. Chin-tuck ve baş rotasyonu gibi postüral manevralar,
2. Küçük ısırıklar ve yudumlar,
3. Birden fazla yutkunma,

4. Yuttuktan sonra istemli öksürükler ve boğazı temizleme,
5. Nefes tutma veya supraglottik yutma tekniği,
6. Sıvıları nektar veya bal kıvamına getirme ve
7. Mekanik yumuşak veya blenderize edilmiş/püre kıvamı gibi diyet modifikasyonları.

Hastalara katı ve sıvı gıdaları sınırlı boyutta ve hızda almaları önerilebilir. Oral alım sırasında tamamen dik oturmalı ve daha sonra 15-30 dakika aynı pozisyonda kalmalıdırlar. Hastalara hem katı hem de sıvıların birlikte verildiği karışık kıvamlardan kaçınmaları, ezilmiş veya püre kıvamına getirilerek ilaçları almaları önerilebilir. Yeterli oral alımı ve beslenmeyi değerlendirmek için bir diyetisyene danışılabilir. Hastanın yutma güvenliği diyet modifikasyonuyla bile sağlanamazsa veya oral yoldan beslenme, hidrasyon ve ilaç ihtiyaçları karşılanmadığında, tüple beslenme düşünülmelidir.

Diyet modifikasyonu ile düzelmeyen tüm dokularda aspirasyon veya larengeal penetrasyon gösterdiğinde, en az %10 vücut ağırlığı kaybı, ilk aspirasyon pnömonisi atağı, nedeni bilinmeyen ateşlenme veya yemek zamanının bir saatten uzun sürmesi durumunda perkütan gastrostomi düşünülmelidir. Beslenme tüpünün yerleştirilmesinin, yemek sonrası reflü veya sekresyon aspirasyonu olasılığını engellemediği, ancak prandiyal aspirasyonu azaltabileceği ve beslenme ve hidrasyon durumunu iyileştirebileceği unutulmamalıdır. Tablo 6'da PSP'li hastada yutma bozukluğuna yaklaşım özetlenmiştir.

1.3. Kortikobazal Dejenerasyon

Disfaji kortikobazal dejenerasyon (KBD)'da da sık görülmektedir. Kortikobazal dejenerasyonda görülen disfaji, PSP'ye göre daha geç başlangıçlıdır. Oral fazda "parça parça yutma" (tek bir bolusu temizlemek için birden fazla yutkunmaya neden olan aşırı dilsel hareketler) ve vallekulada rezidü birikmesi KBD olan hastalardaki disfajinin ayırt edici özellikleridir.

Kortikobazal dejenerasyonu olan hastalarda görülen disfajiye yönelik yapılan çok az sayıda çalışma olmasından dolayı, PSP'de görülen disfajinin değerlendirilmesinde ve tedavisinde göz önünde bulundurulan yöntemler KBD için de geçerlidir.

TABLO 6
Progresif supranükleer palside yutma bozukluğuna yaklaşım

- Hasta yanıtlı ölçeklerle, yatak başı yutma muayenesi ve VFYÇ ile FEYD gibi enstrümantal yöntemlerle yutmanın değerlendirilmesi.
- Genellikle sıvı içerken öksürmekle ortaya çıkan disfajiden şüphelenildiğinde bir dil ve konuşma terapistine erken yönlendirilmesi ve düzenli yutma değerlendirmesinin yapılması.
- Kompansatuar stratejiler, rehabilitatif yöntemler ve diyet modifikasyonları.
- Ağır malnütrisyon, dehidratasyon ve pulmoner komplikasyon riski olduğunda PEG ile besleme uygulanabilir.

VFYÇ: Videofloroskopik yutma çalışması; FEYD: Fiberoptik-endoskopik yutma değerlendirmesi; PEG: Perkütan endoskopik gastrostomi.

2. PARKİNSONİZMDE SİYALOREYE (SALYA AKINTISI) ALGORİTMİK YAKLAŞIM

2.1. Parkinson Hastalığı

Siyalore (tükürük birikmesi, salya akıntısı) PH'de sık görülen, hastaların sosyal işlevselliğini olumsuz yönde etkileyen ve tedavisi genellikle ihmal edilen non-motor bir semptomdur. İleri evre Parkinson hastalarının belirttiği en sık şikâyetler arasındadır. Literatür incelemesi yapılan bir çalışmada prevalans verileri %10 - %84 arasında bildirilmiştir. Siyalore hafif olduğunda sadece geceleri ve yemek sırasında gözlenirken, şiddeti arttıkça gün içinde de oluşur ve tükürükten boğulma ve aspirasyon pnömonisi gibi ciddi sorunlara da yol açabilir.

Parkinson hastalarında tükürük üretiminin sağlıklı gruptan daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, siyaloresi olan Parkinson hastalarında tükürük salgılama hızı, sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Ancak PH'de ortaya çıkan siyalore, tükürüğün aşırı üretilmesinden ziyade daha çok dilin motor kontrolündeki bozulma ve yutma akinezisi ile ilişkili görünmektedir. Katkıda bulunan diğer faktörler arasında, hipomimi, çiğnemenin azalması, duyusal ve postüral değişiklikler ve salya akışının farkındalığında azalma, erkek cinsiyet ve ileri evre yer almaktadır. Ayrıca, bilişsel bozukluğu olan hastalarda siyalore daha yaygındır. Levodopanın tükürük üretimi üzerindeki etkisine yönelik çalışmalar ise tutarsız sonuçlar göstermiştir. Submandibular bezlerde ve superior servikal gangliyonlarda Lewy patolojisinin varlığı da tükürük refleksini engelleyebilir. Siyaloresi olan ve olmayan ilaç kullanmayan Parkinson hastaları ile sağlıklı bireylerin bazal gangliyon fonksiyonel bağlantısını incelemek için bir fMRG araştırması yürütülmüştür. Siyaloresi olan Parkinson hastalarında kortiko-striatal ağlar içerisindeki bağlantıların önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Parkinson hastalığında siyalorenin patofizyolojisinde rol oynayabilecek alanlar Tablo 7'te özetlenmiştir.

Parkinson hastalığındaki siyaloreyi değerlendirmek için objektif ve subjektif yöntemlerden faydalanılır. Yapılan çalışmalarda siyaloresi olan Parkinson hastalarının tükürük üretim aktivitesini ve parotis bezlerinin tükürük salgılama hızını ölçmek için sintigrafi kullanılırken, saliva akış oranı değerlendirmesi için "swab testi (sünger testi)" uygulanmıştır. Ancak objektif yöntemler siyaloreyi tüm boyutlarıyla değerlendirmemektedir. Bu eksiklikleri ele almak amacıyla subjektif değerlendirme araçları geliştirilmiştir. Parkinson hastalığında kullanılan subjektif ölçümler arasında Sialorrhea Clinical Scale for Parkinson's Disease (SCS-PD), Radboud Oral Motor Inventory for Parkinson's Disease (ROMP), Non-Motor Belirtiler Anketi (Non-motor Symptoms

TABLO 7
Parkinson hastalığında siyalorenin patofizyolojisinde rol oynayan faktörler

Tükürük salgısı	Ağızda tükürük tutmada yetersizlik	Tükürük klirensinde bozulma
Tükürük akış hızında artış	Hipomimi Anormal fleksör refleks	Lingual bradikinezi Orofarengeal disfaji Üst özofageal dismotilite

Questionnaire - NMSQ), HBD-BPHDÖ (Bölüm II madde 3) ve Salya Sıklığı ve Şiddeti Ölçeği (Drooling Frequency and Severity Scale - DFSS) yer almaktadır. Bu değerlendirme araçlarından SCS-PD'nin Genç ve ark. tarafından Türkçe geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır. Bu ölçek ile Parkinson hastalarının salya kontrol şikayetleri özel olarak ele alınmakta ve siyalorenin işlevsellik ve sosyal etkileşim üzerindeki etkisi de dahil olmak üzere detaylı bir şekilde incelenmektedir.

Parkinson hastalığında ortaya çıkan siyalore için farmakolojik olan ve olmayan çeşitli tedavi seçenekleri vardır. Hafif semptomları olan hastalarda, yutmayı teşvik etmek için sakız veya sert şeker kullanımı, sosyal ortamlarda salya akıntısını azaltabilir. South ve ark.'nın yapmış olduğu çalışma ile sakız çiğnemenin Parkinson hastalarında yutma sıklığını ve tükürük kontrolünü artırabileceği gösterilmiştir. Davranış değişikliğine yönelik yapılan bir çalışmada hastalardan, sesi her duyduklarında bilinçli olarak tükürüklerini yutmaları istenmiştir. Sonuç olarak siyalorede önemli bir azalma gözlenmiştir; ancak etkisi çok uzun sürmemiştir. Bu müdahalenin faydasını artırmada öz motivasyonun önemli olduğu düşünülmüştür. Ancak farmakolojik olmayan tüm bu yöntemler uzun süreli fayda sağlamamaktadır.

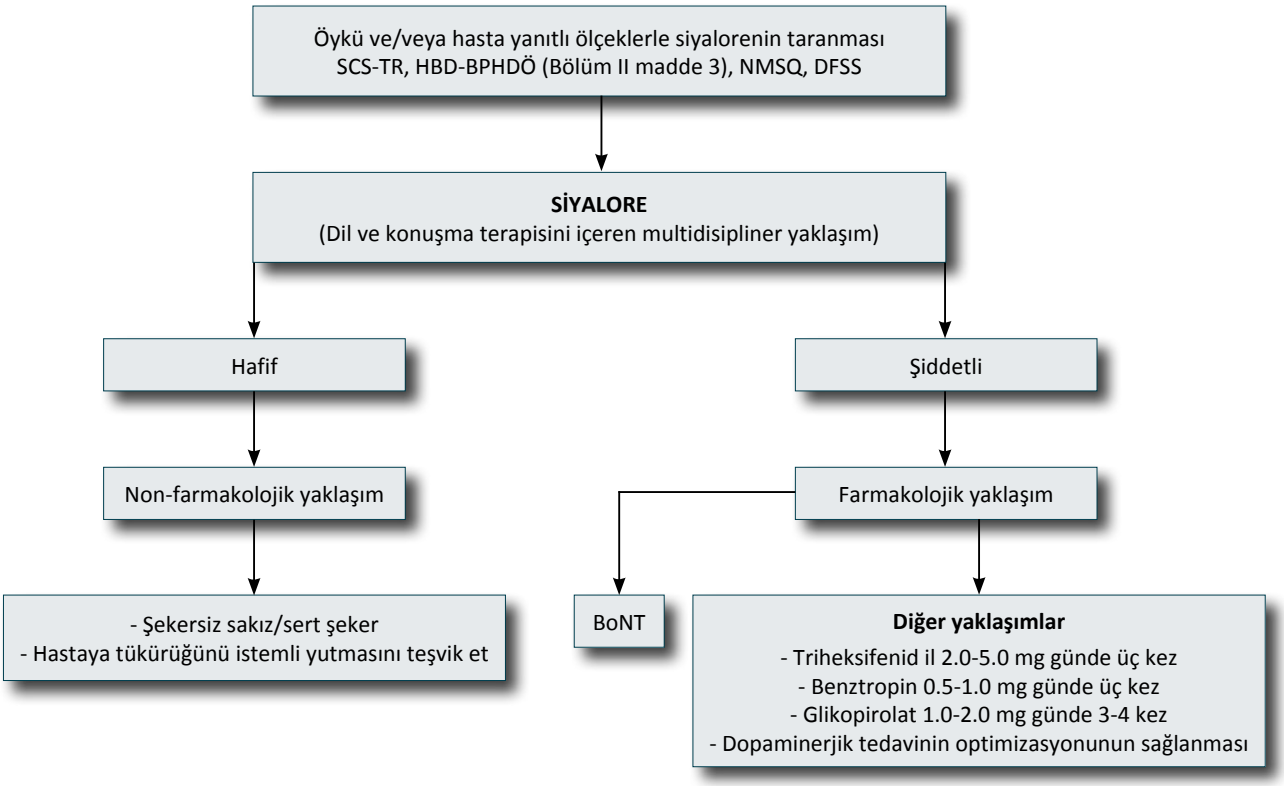
Daha şiddetli semptomları olan hastalar için, farmakolojik yöntemler akla gelmelidir. Bu amaçla tükürük bezlerine uygulanan BoNT etkili bir tedavidir ve genellikle iyi tolere edilir. Ancak BoNT'nin yan etkisi olarak disfajinin kötüleşmesi ve ağız kuruluğu görülmektedir. Myobloc ve IncobotulinumtoxinA (Xeomin) şu anda siyalore tedavisi için FDA onayına sahiptir. Bunun dışında glikopirolat (günde üç kez 1 mg) da etkili bir tedavidir ve kan-beyin bariyerini az miktarda geçtiği için merkezi antikolinerjik yan etki riski azdır. Oral amitriptilin; dilaltı ipratropyum bromür ve dilaltı atropin (%1 oftalmik solüsyon, günde bir veya iki kez dil altından uygulanan 1-2 damla) gibi diğer antikolinerjik ilaçlar da siyaloreyi kontrol etmek için kullanılabilir.

Dil ve konuşma terapistini de içeren multidisipliner bir yaklaşım siyaloresi olan Parkinson hastalarının ihtiyaçlarına yönelebilmek için temel gerekliliktir. Dil ve konuşma terapisti sadece hastaların ve hasta yakınlarının siyalorenin nedenleri ve sonuçları hakkında farkındalıklarının artırılması ve eğitilmeleri açısından değil; siyalorenin değerlendirilmesi, nonfarmakolojik ve farmakolojik tedavi seçeneklerinin varlığı, iyi ağız hijyeninin önemi, özellikle aspirasyon pnömonisi riski altındaki hastaların tedavi edilmesi, yutma rehabilitasyonu ve daha ileri tedavi seçenekleri için nöroloji uzmanına yönlendirilmesi açısından da önemlidir.

2.2. Atipik Parkinsonizm Sendromları

Siyalore atipik Parkinsonizm sendromlarında da görülebilmektedir. Güncel bir çalışmada MSA'sı olan Çinli hastalarda, siyalore görülme sıklığı yaklaşık %60 bulunmuştur. Multiple sistem atrofideki siyalore risk faktörleri arasında MSA-P alt tipi ve hipomimi bildirilmiştir. Ayrıca bu semptomun şiddeti, şiddetli motor semptomlar, anksiyete, depresyon ve uyku bozukluklarının varlığı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.

Multiple sistem atrofi, PSP ve KBD hastalarında da siyalore değerlendirilmesi PH ile benzerlikler göstermektedir. Yine benzer şekilde atipik Parkinsonizm sendromlarında gözlenen



Şekil 2. Parkinson hastalığında siyaloreye algoritmik yaklaşım.

SCS: Sialorrhea Clinical Scale; HBD: Hareket Bozuklukları Derneği; BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği; NMSQ: Non-motor Symptoms Questionnaire; DFSS: Drooling Frequency and Severity Scale; BoNT: Botulinum toksin.

siyalore için standart farmakolojik tedaviler, PH'deki gibi oral antikolinerjik tedavi ile botulinum toksin enjeksiyonlarını içermektedir. Lokal botulinum toksin enjeksiyonları, siyaloreyi azaltmak için en etkili tedavidir. Tükürük bezi botulinum toksin enjeksiyonlarının başlıca yan etkileri ağız kuruluğu ve disfajinin kötüleşmesidir. Bu durum, PSP veya KBD olan hastalar için risklidir ve hafif disfajisi olan hastalarda alt çene ve boyun yapılarına botulinum toksini kullanılması önerilmez. PSP/KBD olan bazı hastalar, şeker emmenin yutma refleksini uyardığını ve artan tükürük üretimine rağmen genellikle salyanın akmasını azalttığını bildirmişlerdir.

OKUMA ÖNERİLERİ

BÖLÜM 1

1. Fahn S, Jankovic J. Phenomenology and clinical approach in movement disorders. In: Fahn S, Jankovic J, editor. Çeviri editörü: Akbostancı C. Hareket bozukluklar: İlkeler ve Uygulamalar. Bölüm 1. İstanbul: Veri Medikal Yayıncılık; 2008. s. 1-42.
2. Elibol B. Hareket bozukluğu hastasına klinik yaklaşım. In: Elibol B, editör. Hareket Bozuklukları. Bölüm 4. Ankara: Rotatıp Kitabevi; 2011. s. 43-59.
3. Özekmekçi S, Tokçaer AB. Hareket bozuklukları fenomenolojisi. Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics 2015;8:1-8.
4. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VS, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. Mov Disord 2013;28:863-73. doi: 10.1002/mds.25475.
5. Kaleağası H, Doğu O. Tremor. Türkiye Klinikleri J Neurol Special Topics 2015;8:20-5.

BÖLÜM 3

6. Peralta C, Strafella AP, van Eimeren T, Ceravolo R, Seppi K, Kaasinen V, et al. Pragmatic approach on neuroimaging techniques for the differential diagnosis of Parkinsonisms. Mov Disord Clin Pract 2021;9:6-19. doi: 10.1002/mdc3.13354.
7. Mascalchi M, Vella A, Ceravolo R. Movement disorders: Role of imaging in diagnosis. J Magn Reson Imaging 2012;35:239-56. doi: 10.1002/jmri.22825.
8. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord 2015;30:1591-601. doi: 10.1002/mds.26424.
9. Xu X, Han Q, Lin J, Wang L, Wu F, Shang H. Grey matter abnormalities in Parkinson's disease: A voxel-wise meta-analysis. Eur J Neurol 2020;27:653-9. doi: 10.1111/ene.14132.
10. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: A comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. Brain 2004;127:791-800. doi: 10.1093/brain/awh088.
11. Summerfield C, Junqué C, Tolosa E, Salgado-Pineda P, Gómez-Ansón B, Martí MJ, et al. Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: A voxel-based morphometry study. Arch Neurol 2005;62:281-5. doi: 10.1001/archneur.62.2.281.
12. Saeed U, Lang AE, Masellis M. Neuroimaging advances in Parkinson's disease and atypical Parkinsonian syndromes. Front Neurol 2020;11:572976. doi: 10.3389/fneur.2020.572976.
13. Castellanos G, Fernández-Seara MA, Lorenzo-Betancor O, Ortega-Cubero S, Puigvert M, Uranga J, et al. Automated neuromelanin imaging as a diagnostic biomarker for Parkinson's disease. Mov Disord 2015;30:945-52. doi: 10.1002/mds.26201.

14. Reimão S, Pita Lobo P, Neutel D, Guedes LC, Coelho M, Rosa MM, et al. Substantia nigra neuromelanin-MR imaging differentiates essential tremor from Parkinson's disease. Mov Disord 2015;30:953-9. doi: 10.1002/mds.26182.
15. Stoessl AJ, Mckeown MJ. Movement disorders. Handb Clin Neurol 2016;136:957-69. doi: 10.1016/B978-0-444-53486-6.00049-1.
16. Ogawa T, Fujii S, Kuya K, Kitao SI, Shinohara Y, Ishibashi M, et al. Role of neuroimaging on differentiation of Parkinson's disease and its related diseases. Yonago Acta Med 2018;61:145-55. doi: 10.33160/yam.2018.09.001.
17. Saeed U, Compagnone J, Aviv RI, Strafella AP, Black SE, Lang AE, et al. Imaging biomarkers in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: Current and emerging concepts. Transl Neurodegener 2017;6:8. doi: 10.1186/s40035-017-0076-6.
18. Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, Fera F, Condino F, Pugliese P, et al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. Radiology 2008;246:214-21. doi: 10.1148/radiol.2453061703.
19. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, Wilson SM, Seeley WW, DeArmond SJ, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. Ann Neurol 2011;70:327-40. doi: 10.1002/ana.22424.
20. Heim B, Krismer F, Seppi K. Structural imaging in atypical parkinsonism. Int Rev Neurobiol 2018;142:67-148. doi: 10.1016/bs.irn.2018.08.010.
21. Nakajima M, Yamada S, Miyajima M, Ishii K, Kuriyama N, Kazui H, et al. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus (third edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus. Neurol Med Chir (Tokyo) 2021;61:63-97. doi: 10.2176/nmc.st.2020-0292.
22. Craven CL, Toma AK, Mostafa T, Patel N, Watkins LD. The predictive value of DESH for shunt responsiveness in idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Clin Neurosci 2016;34:294-8. doi: 10.1016/j.jocn.2016.09.004.
23. Kim Y. Neuroimaging in manganese-induced parkinsonism. In: Dushanova J, editor. Diagnostics and Rehabilitation of Parkinson's Disease. London: IntechOpen; 2011. p. 131-48.
24. Höllerhage M. Secondary parkinsonism due to drugs, vascular lesions, tumors, trauma, and other insults. Int Rev Neurobiol 2019;149:377-418. doi: 10.1016/bs.irn.2019.10.010.
25. Ma KKY, Lin S, Mok VCT. Neuroimaging in vascular parkinsonism. Curr Neurol Neurosci Rep 2019;19:102. doi: 10.1007/s11910-019-1019-7.
26. Thobois S, Prange S, Scheiber C, Broussolle E. What a neurologist should know about PET and SPECT functional imaging for parkinsonism: A practical perspective. Parkinsonism Relat Disord 2019;59:93-100. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.08.016.
27. Koch W, Hamann C, Radau PE, Tatsch K. Does combined imaging of the pre- and postsynaptic dopaminergic system increase the diagnostic accuracy in the differential diagnosis of parkinsonism? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007;34:1265-73. doi: 10.1007/s00259-007-0375-8.
28. Mortezazadeh T, Seyedarabi H, Mahmoudian B, Islamian JP. Imaging modalities in differential diagnosis of parkinson's disease: Opportunities and challenges. EJRNM 2021;52:1-12.
29. Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2018;42:512-20. doi: 10.1016/j.clinre.2018.03.007.
30. Tinaz S, Arora J, Nalamada K, Vives-Rodriguez A, Sezgin M, Robakis D, et al. Structural and functional brain changes in hepatic and neurological Wilson disease. Brain Imaging Behav 2021;15:2269-82. doi: 10.1007/s11682-020-00420-5.
31. Kalita J, Kumar V, Misra UK, Kumar S. Movement disorder in Wilson disease: Correlation with MRI and biomarkers of cell injury. J Mol Neurosci 2021;71:338-46. doi: 10.1007/s12031-020-01654-0.
32. Kim TJ, Kim IO, Kim WS, Cheon JE, Moon SG, Kwon JW, et al. MR imaging of the brain in Wilson disease of childhood: Findings before and after treatment with clinical correlation. AJNR Am J Neuroradiol 2006;27:1373-8.

33. Yu XE, Gao S, Yang RM, Han YZ. MR imaging of the brain in neurologic Wilson disease. AJNR Am J Neuroradiol 2019;40:178-83. doi: 10.3174/ajnr.A5936.
34. McColgan P, Tabrizi SJ. Huntington's disease: A clinical review. Eur J Neurol 2018;25:24-34. doi: 10.1111/ene.13413.
35. Ho VB, Chuang HS, Rovira MJ, Koo B. Juvenile Huntington disease: CT and MR features. AJNR Am J Neuroradiol 1995;16:1405-12.
36. Negi RS, Manchanda KL, Sanga S. Imaging of Huntington's disease. Med J Armed Forces India 2014;70:386-8. doi: 10.1016/j.mjafi.2012.08.002.
37. Hayflick SJ, Kurian MA, Hogarth P. Neurodegeneration with brain iron accumulation. Handb Clin Neurol 2018;147:293-305. doi: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00019-1.
38. Lehéricy S, Roze E, Goizet C, Mochel F. MRI of neurodegeneration with brain iron accumulation. Curr Opin Neurol 2020;33:462-73. doi: 10.1097/WCO.0000000000000844.
39. Alam ST, Aswani Y, Anandpara KM, Hira P. CT findings in Fahr's disease. BMJ Case Rep 2015;2015:bcr2014208812. doi: 10.1136/bcr-2014-208812.
40. Raina GB, Cersosimo MG, Folgar SS, Giugni JC, Calandra C, Paviolo JP, et al. Holmes tremor: Clinical description, lesion localization, and treatment in a series of 29 cases. Neurology 2016;86:931-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000002440.

BÖLÜM 4

41. Emre M. Parkinson hastalığı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2010.
42. Edwards M, Quinn N, Bhatia K. Parkinson's disease and other movement disorders. Oxford specialist handbooks in neurology. Oxford: Oxford University Press; 2008.
43. Ertan S. Parkinson Hastalığını nasıl tanıyalım nasıl tedavi edelim. 26-30 Mayıs 2010, Kaya Artemis Otel, Gazimağusa, KKTC. Akademik Geriatri Dergisi 2010;145-7.
44. Elibol B. Hareket bozuklukları. Ankara: Rotatıp kitabevi; 2011.
45. Tüfekçioğlu Z, Hanağası HA. Nörolojide ayırıcı tanı. In: Bebek N, editor. Hareket bozukluklarında ayırıcı tanı. İzmir: O'Tıp Kitabevi; 2017. s. 1-31.
46. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord 2015;30:1591-601. doi: 10.1002/mds.26424.
47. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain 2011;134:2456-77. doi: 10.1093/brain/awr179.

BÖLÜM 5

48. Çakmur R, Parkinson hastalığı'nın kliniği ve tedavisi. In: Emre M, editör. Nöroloji temel kitabı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013. s. 817-28.
49. Çakmur R. Parkinson hastalığı ve medikal tedavisi. Klinik Gelişim 2010;1:53-60.
50. Çakmur R, Dönmez Çolakoğlu B, Yılmaz R, Akbostancı MC. Parkinson hastalığının tedavisinde kanıta dayalı yaklaşım. Türkiye Klinikleri Nöroloji 2008;4:51-9.
51. Emre M. Parkinson hastalığında medikal tedavi prensipleri. Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara: Türk Nöroloji Derneği; 2011. s. 55-7.
52. Morgan JC, Fox SH. Treating the motor symptoms of parkinson disease. Continuum (Minneap Minn) 2016;22:1064-85. doi: 10.1212/CON.0000000000000355.

53. Dietrichs E, Odin P. Algorithms for the treatment of motor problems in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 2017;136:378-85. doi: 10.1111/ane.12733.
54. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol 2013;20:5-15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.
55. Odin P, Ray Chaudhuri K, Slevin JT, Volkmann J, Dietrichs E, Martinez-Martin P, et al. Collective physician perspectives on non-oral medication approaches for the management of clinically relevant unresolved issues in Parkinson's disease: Consensus from an international survey and discussion program. Parkinsonism Relat Disord 2015;21:1133-44. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.07.020.
56. Kulisevsky J, Luquin MR, Arbelo JM, Burguera JA, Carrillo F, Castro A, et al. Advanced Parkinson's disease: Clinical characteristics and treatment. Part II. Neurologia 2013;28:558-83. doi: 10.1016/j.nrl.2013.05.002.
57. Schaeffer E, Pilotto A, Berg D. Pharmacological strategies for the management of levodopa-induced dyskinesia in patients with Parkinson's disease. CNS Drugs 2014;28:1155-84. doi: 10.1007/s40263-014-0205-z.
58. Munhoz RP, Cerasa A, Okun MS. Surgical treatment of dyskinesia in Parkinson's disease. Front Neurol 2014;5:65. doi: 10.3389/fneur.2014.00065.
59. Wirdefeldt K, Odin P, Nyholm D. Levodopa-carbidopa intestinal gel in patients with Parkinson's disease: A systematic review. CNS Drugs 2016;30:381-404. doi: 10.1007/s40263-016-0336-5.
60. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, Chaudhuri KR, Clarke CE, de Bie RM, et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: An evidence-based review. J Neurol 2013;260:2701-14. doi: 10.1007/s00415-012-6798-6.
61. Akbostanci MC. Kapımda 100 hasta beklerken Parkinson hastalığı. 1. Baskı. İstanbul: Sigma Publishing; 2012.
62. Melamed E, Djaldetti R. Camptocormia in Parkinson's disease. J Neurol 2006;253 Suppl 7:VII14-16. doi: 10.1007/s00415-006-7004-5.
63. Martinez-Martin P, Reddy P, Katzenschlager R, Antonini A, Todorova A, Odin P, et al. EuroInf: A multicenter comparative observational study of apomorphine and levodopa infusion in Parkinson's disease. Mov Disord 2015;30:510-6. doi: 10.1002/mds.26067.
64. Abbruzzese G, Marchese R, Avanzino L, Pelosin E. Rehabilitation for Parkinson's disease: Current outlook and future challenges. Parkinsonism Relat Disord 2016;22 Suppl 1:S60-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.005.

BÖLÜM 7

65. Wenning GK, Stefanova N. Recent developments in multiple system atrophy. J Neurol 2009;256:1791-808. doi: 10.1007/s00415-009-5173-8.
66. Kim HJ, Jeon BS, Jellinger KA. Diagnosis and differential diagnosis of MSA: Boundary issues. J Neurol 2015;262:1801-13. doi: 10.1007/s00415-015-7654-2.
67. Bhidayasiri R, Ling H. Multiple system atrophy. Neurologist 2008;14:224-37. doi: 10.1097/NRL.0b013e318167b93f.
68. Stefanova N, Bücke P, Duerr S, Wenning GK. Multiple system atrophy: An update. Lancet Neurol 2009;8:1172-8. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70288-1.
69. Wenning GK, Geser F, Poewe W. Therapeutic strategies in multiple system atrophy. Mov Disord 2005;20 Suppl 12:S67-76. doi: 10.1002/mds.20543.
70. Liscic RM, Srulijes K, Gröger A, Maetzler W, Berg D. Differentiation of progressive supranuclear palsy: Clinical, imaging and laboratory tools. Acta Neurol Scand 2013;127:362-70. doi: 10.1111/ane.12067.
71. Lopez G, Bayulkem K, Hallett M. Progressive supranuclear palsy (PSP): Richardson syndrome and other PSP variants. Acta Neurol Scand 2016;134:242-9. doi: 10.1111/ane.12546.

72. Respondek G, Roeber S, Kretzschmar H, Troakes C, Al-Sarraj S, Gelpi E, et al. Accuracy of the National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Society for Progressive Supranuclear Palsy and neuroprotection and natural history in Parkinson plus syndromes criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy. Mov Disord 2013;28:504-9. doi: 10.1002/mds.25327.
73. Stamelou M, Höglinger G. A review of treatment options for progressive supranuclear palsy. CNS Drugs 2016;30:629-36. doi: 10.1007/s40263-016-0347-2.
74. Alexander SK, Rittman T, Xuereb JH, Bak TH, Hodges JR, Rowe JB. Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85:925-9. doi: 10.1136/jnnp-2013-307035.
75. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology 2013;80:496-503. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1.
76. Macijauskienė J, Lesauskaitė V. Dementia with Lewy bodies: The principles of diagnostics, treatment, and management. Medicina (Kaunas) 2012;48:1-8.
77. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB Consortium. Neurology 2005;65:1863-72. doi: 10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1.

BÖLÜM 8

78. Turnbull C. Vascular parkinsonism--an important update. Age Ageing 2005;34:97-8. doi: 10.1093/ageing/afi048.
79. Salazar G, Fragoso M, Rey A. Lower body parkinsonism patients: Increased blood flow in posterior cerebral arteries. Austin J Neurol Disord Epilepsy 2014;1:1008.
80. Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, Révész T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. Mov Disord 2004;19:630-40. doi: 10.1002/mds.20083.
81. Sibon I, Fenelon G, Quinn NP, Tison F. Vascular parkinsonism. J Neurol 2004;251:513-24. doi: 10.1007/s00415-004-0421-4.

BÖLÜM 9

82. Rana AQ. Anthony J. Neurological Emergencies in Clinical Practice. London: Springer; 2013.
83. Akyürekli Ö. İlaca ve toksinlere bağlı parkinsonism. In: Elibol B, editör. Hareket Bozuklukları. Ankara: Rotatıp Basımevi; 2011. s. 567-77.
84. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Text Revision. Washington: American Association; 2000.
85. Block F. Parkinson syndrom. Block und Prüler. Medikamentöse indizierte neurologische und psychiatrische Störungen. Springer Verlag; 2006. p. 205-16.
86. David M. Gardner, Michael D. Teehan-Antipsychotics and their Side Effects. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
87. Altınyazar V. Psikiyatride sık karşılaşılan toksik sendromlar. Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar 2010;2:532-71.
88. Owens DGC. A guide to the extrapyramidal side effects of antipsychotic drugs. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.
89. Fernandez HH, Friedman JH. Acute parkinsonism. Current Clinical Neurology: In: Frucht SJ, Fahn S, editor. Movement disorders emergencies. New Jersey: Humana Press; 2005. p. 9-28.

90. Marsden CD, Tarsy D, Baldessarini RJ. Psychiatric aspects of neurologic disease. Spontaneous and drug-induced movement disorders in psychotic patients. New York: Grune & Stratton; 1975. p. 219-65.
91. Haddad PM, Dursun S, Deakin B. Adverse syndromes and psychiatric drugs: A clinical Guide. Oxford: Oxford University Press; 2004.
92. Sethi KD, editor. Drug-induced movement disorders. 1st ed. New York: Marcel Dekker; 2004.
93. Stanley N. Neuroletic malignant syndrome. In: Frucht SJ, Fahn S, editors. Current clinical neurology. Movement disorders emergencies. New Jersey: Humana Press; 2005. p. 41-51.
94. Factor S, Factor DO, Lang A, William JW. Drug induced movement disorders. New Jersey: Wiley-Blackwell; 2005.
95. Frucht SJ, Frucht SJ. Movement disorder emergencies diagnosis and treatment. New Jersey: Humana Press; 2013.
96. Sethi KD, editor. Drug-induced movement disorders. 1st ed. New York: Marcel Dekker; 2004.
97. Akyürekli O, Selçuki D. Alcohol withdrawal delirium like neuroleptic malignant syndrome: intensive care case report. J Neurol Sci (Turkish) 2009;26:251-25.
98. Brücke T, Wöber C, Podreka I, Wöber-Bingöl C, Asenbaum S, Aull S, et al. D2 receptor blockade by flunarizine and cinnarizine explains extrapyramidal side effects. A SPECT study. J Cereb Blood Flow Metab 1995;15:513-8. doi: 10.1038/jcbfm.1995.63.
99. Choi IS. Parkinsonism after carbon monoxide poisoning. Eur Neurol 2002;48:30-3. doi: 10.1159/000064954.
100. Le Couteur DG, McLean AJ, Taylor MC, Woodham BL, Board PG. Pesticides and Parkinson's disease. Biomed Pharmacother 1999;53:122-30. doi: 10.1016/S0753-3322(99)80077-8.
101. Darden JH, Hunt WA. Reduction of striatal dopamine release during an ethanol withdrawal syndrome. J Neurochem 1977;29:1143-5. doi: 10.1111/j.1471-4159.1977.tb06522.x.
102. Degner D, Bleich S, Riegel A, Sprung R, Poser W, Rüther E. Follow-up study after enteral manganese poisoning: Clinical, laboratory and neuroradiological findings. Nervenarzt 2000;71:416-9. German. doi: 10.1007/s001150050578.
103. Dressler D, Benecke R. Diagnosis and management of acute movement disorders. J Neurol 2005;252:1299-306. doi: 10.1007/s00415-005-0006-x.
104. Fallgatter AJ, Strik WK. Reversible neuropsychiatric side effects of lithium with normal serum levels. A case report. Nervenarzt 1997;68:586-90. German. doi: 10.1007/s001150050165.
105. Fiore S, Persichino L, Anticoli S, De Pandis MF. A neuroleptic malignant-like syndrome (NMLS) in a patient with Parkinson's disease resolved with rotigotine: A case report. Acta Biomed 2014;85:281-4.
106. Friedman JH, Martha E. Drug-induced parkinsonism. In: Factor SA, Lang AC, Weiner WJ, editors. Drug induced movement disorders. New Jersey: Blackwell Publishing; 2005. p. 103-39.
107. García-Ruiz PJ, García de Yébenes J, Jiménez-Jiménez FJ, Vázquez A, García Urra D, Morales B. Parkinsonism associated with calcium channel blockers: A prospective follow-up study. Clin Neuropharmacol 1992;15:19-26. doi: 10.1097/00002826-199202000-00003.
108. Gerbershagen MU, Ito WD, Wappler F, Fiege M, Schulte am Esch J. Malignant neuroleptic syndrome after haloperidol administration. Anaesthesist 2001;50:329-32. German. doi: 10.1007/s001010170017.
109. Gill J, Singh H, Nugent K. Acute lithium intoxication and neuroleptic malignant syndrome. Pharmacotherapy 2003;23:811-5. doi: 10.1592/phco.23.6.811.32179.
110. Gillman PK. A review of serotonin toxicity data: Implications for the mechanisms of antidepressant drug action. Biol Psychiatry 2006;59:1046-51. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.11.016.
111. Hirose G. Drug-induced parkinsonism. (A review) J Neurol 2006;253 (Suppl 3):22-24.

112. Horn S. Drug-induced movement disorders. Continium 2004;10:142-53.
113. Kumar KK, Bondade S, Sattar FA, Singh N. Malignant catatonia and neuroleptic malignant syndrome in relation to disulfiram overdose. Indian J Psychol Med 2016;38:344-7.
114. Mazhar F, Aktam Sh, Haider N, Ahmed R. Overlapping of serotonin syndrome with neuroleptic malignant syndrome. Londra: Hindawi Publishing Corporation; 2016. p. 1-4.
115. Wilson MP, Vilke GM, Hayden SR, Nordstrom K. Psychiatric emergencies for clinicians: Emergency department management of neuroleptic malignant syndrome. J Emerg Med 2016;51:66-9. doi: 10.1016/j.jemermed.2015.10.042.
116. Mott SH, Packer RJ, Vezina LG, Kapur S, Dinndorf PA, Conry JA, et al. Encephalopathy with parkinsonian features in children following bone marrow transplantations and high-dose amphotericin B. Ann Neurol 1995;37:810-4. doi: 10.1002/ana.410370616.
117. Belvederi Murri M, Guaglianone A, Bugliani M, Calcagno P, Respino M, Serafini G, et al. Second-generation antipsychotics and neuroleptic malignant syndrome: Systematic review and case report analysis. Drugs R D 2015;15:45-62. doi: 10.1007/s40268-014-0078-0.
118. Negrotti A, Calzetti S. A long-term follow-up study of cinnarizine- and flunarizine-induced parkinsonism. Mov Disord 1997;12:107-10. doi: 10.1002/mds.870120119.
119. Nierenberg D, Disch M, Manheimer E, Patterson J, Ross J, Silvestri G, et al. Facilitating prompt diagnosis and treatment of the neuroleptic malignant syndrome. Clin Pharmacol Ther 1991;50:580-6. doi: 10.1038/clpt.1991.184.
120. Onofrj M, Thomas A. Acute akinesia in Parkinson disease. Neurology 2005;64:1162-9. doi: 10.1212/01.WNL.0000157058.17871.7B.
121. Onofrj M, Bonanni L, Cossu G, Manca D, Stocchi F, Thomas A. Emergencies in parkinsonism: Akinetic crisis, life-threatening dyskinesias, and polyneuropathy during L-Dopa gel treatment. Parkinsonism Relat Disord 2009;15:S233-6. doi: 10.1016/S1353-8020(09)70821-1.
122. Özkan S, Özbabalık D. Neuroletic Maling-like Syndrome in Parkinson patients. Parkinson Hast Harek Boz Derg 2008;11:36-9.
123. Sienaert P, Dhossche DM, Vancampfort D, De Hert M, Gazdag G. A clinical review of the treatment of catatonia. Front Psychiatry 2014;5:181. doi: 10.3389/fpsyt.2014.00181.
124. Patil V, Gupta R, Verma R, Balhara YP. Neuroleptic malignant syndrome associated with lithium toxicity. Oman Med J 2016;31:309-11. doi: 10.5001/omj.2016.59.
125. Perl DP, Olanow CW. The neuropathology of manganese-induced Parkinsonism. J Neuropathol Exp Neurol 2007;66:675-82. doi: 10.1097/nen.0b013e31812503cf.
126. Simonetto M, Ferigo L, Zanet L, Capus L, Antonutti L, Zorzon M, et al. Acute Akinesia, an unusual complication in Parkinson's Disease: A case report. Neurol Sci 2008;29:181-3. doi: 10.1007/s10072-008-0933-2.
127. Stacy Horn. Drug-induced movement disorders. Continuum. American Academy of Neurology
128. Stepens A, Logina I, Liguts V, Aldins P, Eksteina I, Platkājis A, et al. A Parkinsonian syndrome in methcathinone users and the role of manganese. N Engl J Med 2008;358:1009-17. doi: 10.1056/NEJMoa072488.
129. Susman VL. Clinical management of neuroleptic malignant syndrome. Psychiatr Q 2001;72:325-36. doi: 10.1023/a:1010389215197.

BÖLÜM 10

130. Akbostanci MC, Slavin KV, Burchiel KJ. Stereotactic ventral intermedial thalamotomy for the treatment of essential tremor: Results of a series of 37 patients. Stereotact Funct Neurosurg 1999;72:174-7. doi: 10.1159/000029722.

131. Benito-León J, Louis ED. Essential tremor: Emerging views of a common disorder. Nat Clin Pract Neurol 2006;2:666-78. doi: 10.1038/ncpneuro0347.

132. Dalakas MC, Teräväinen H, Engel WK. Tremor as a feature of chronic relapsing and dysgammaglobulinemic polyneuropathies. Incidence and management. Arch Neurol 1984;41:711-4. doi: 10.1001/archneur.1984.04050180033012.

133. Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. Brain 2007;130:1456-64. doi: 10.1093/brain/awm018.

134. Deuschl G, Toro C, Valls-Solé J, Zeffiro T, Zee DS, Hallett M. Symptomatic and essential palatal tremor. 1. Clinical, physiological and MRI analysis. Brain 1994;117:775-88. doi: 10.1093/brain/117.4.775.

135. Dogu O, Sevim S, Camdeviren H, Sasmaz T, Bugdayci R, Aral M, et al. Prevalence of essential tremor: Door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. Neurology 2003;61:1804-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000099075.19951.8c.

136. Elble RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. Neurology 2000;54:S2-6.

137. Jacquemont S, Hagerman RJ, Hagerman PJ, Leehey MA. Fragile-X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: Two faces of FMR1. Lancet Neurol 2007;6:45-55. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70676-7.

138. Jankovic J. Essential tremor: A heterogenous disorder. Mov Disord 2002;17:638-44. doi: 10.1002/mds.10221.

139. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:646-50. doi: 10.1136/jnnp.67.5.646.

140. Kim YJ, Pakiam AS, Lang AE. Historical and clinical features of psychogenic tremor: A review of 70 cases. Can J Neurol Sci 1999;26:190-5. doi: 10.1017/s0317167100000238.

141. Louis ED, Dogu O. Isolated head tremor: Part of the clinical spectrum of essential tremor? Data from population-based and clinic-based case samples. Mov Disord 2009;24:2281-5. doi: 10.1002/mds.22777.

142. Louis ED, Dogu O. Does age of onset in essential tremor have a bimodal distribution? Data from a tertiary referral setting and a population-based study. Neuroepidemiology 2007;29:208-12. doi: 10.1159/000111584.

143. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB Jr, et al. Practice parameter: Therapies for essential tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2005;64:2008-20. doi: 10.1212/01.WNL.0000163769.28552.CD.

144. Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Simpson RK Jr, Ondo WG, Tarsy D, et al. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. J Neurosurg 2006;104:506-12. doi: 10.3171/jns.2006.104.4.506.

145. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2007;13:67-76. doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.05.033.

146. Sharott A, Marsden J, Brown P. Primary orthostatic tremor is an exaggeration of a physiological response to instability. Mov Disord 2003;18:195-9. doi: 10.1002/mds.10324.

147. Stefansson H, Steinberg S, Petursson H, Gustafsson O, Gudjonsdottir IH, Jonsdottir GA, et al. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. Nat Genet 2009;41:277-9. doi: 10.1038/ng.299.

BÖLÜM 11

148. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: Report of an EFNS/MDS-ES Task Force. Eur J Neurol 2006;13:433-44. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01537.x.

149. Fahn S. Systemic therapy of dystonia. Can J Neurol Sci 1987;14:528-32. doi: 10.1017/s0317167100038051.

150. Horn S, Comella CL. Dystonia: Etiology, clinical features and treatment. In: Mitchell FB, Comella C, Jankovic J, editors. Pharmacological treatment of generalized dystonia. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2004. p. 71-7.

151. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. Lancet Neurol 2009;8:844-56. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70183-8.

152. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. Eur J Neurol 2011;18:5-18. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03042.x.

153. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VS, et al. Phenomenology and classification of dystonia: A consensus update. Mov Disord 2013;28:863-73. doi: 10.1002/mds.25475.

154. Jankovic J. Treatment of dystonia. Lancet Neurol 2006;5:864-72. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70574-9.

155. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders with tetrabenazine: A double-blind crossover study. Ann Neurol 1982;11:41-7. doi: 10.1002/ana.410110108.

156. Kenney C, Hunter C, Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. Mov Disord 2007;22:193-7. doi: 10.1002/mds.21222.

157. Lang AE. Dopamine agonists and antagonists in the treatment of idiopathic dystonia. Adv Neurol 1988;50:561-70.

158. Comella CL, Pullman SL. Botulinum toxins in neurological disease. Muscle Nerve 2004;29:628-44. doi: 10.1002/mus.20033.

159. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, Comella C, Dubinsky R, Hallett M, et al. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2008;70:1699-706. doi: 10.1212/01.wnl.0000311389.26145.95.

160. Costa J, Espírito-Santo C, Borges A, Ferreira JJ, Coelho M, Moore P, et al. Botulinum toxin type A therapy for cervical dystonia. Cochrane Database Syst Rev 2005;(1):CD003633. doi: 10.1002/14651858.CD003633.pub2.

BÖLÜM 12

161. Armstrong MJ, Miyasaki JM; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: Pharmacologic treatment of chorea in Huntington disease: Report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2012;79:597-603. doi: 10.1212/WNL.0b013e318263c443.

162. Bhidayasiri R, Truong DD. Chorea and related disorders. Postgrad Med J 2004;80:527-34. doi: 10.1136/pgmj.2004.019356.

163. Coppen EM, Roos RA. Current pharmacological approaches to reduce chorea in Huntington's disease. Drugs 2017;77:29-46. doi: 10.1007/s40265-016-0670-4.

164. Mencacci NE, Carecchio M. Recent advances in genetics of chorea. Curr Opin Neurol 2016;29:486-95. doi: 10.1097/WCO.0000000000000352.

165. O'Toole O, Lennon VA, Ahlskog JE, Matsumoto JY, Pittock SJ, Bower J, et al. Autoimmune chorea in adults. Neurology 2013;80:1133-44. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182886991.

166. Park J. Movement disorders following cerebrovascular lesion in the basal ganglia circuit. J Mov Disord 2016;9:71-9. doi: 10.14802/jmd.16005.

167. Reilmann R. Pharmacological treatment of chorea in Huntington's disease-good clinical practice versus evidence-based guideline. Mov Disord 2013;28:1030-3. doi: 10.1002/mds.25500.

168. Williams KA, Swedo SE. Post-infectious autoimmune disorders: Sydenham's chorea, PANDAS and beyond. Brain Res 2015;1617:144-54. doi: 10.1016/j.brainres.2014.09.071.

169. Chorea, PANDAS and beyond. Brain Res 2015;1617:144-54.

BÖLÜM 14

170. Abele M, Bürk K, Schöls L, Schwartz S, Besenthal I, Dichgans J, et al. The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. Brain 2002;125:961-8. doi: 10.1093/brain/awf107.

171. Abele M, Minnerop M, Urbach H, Specht K, Klockgether T. Sporadic adult onset ataxia of unknown etiology : A clinical, electrophysiological and imaging study. J Neurol 2007;254:1384-9. doi: 10.1007/s00415-007-0556-1.

172. Bürk K, Abele M, Fetter M, Dichgans J, Skalej M, Laccone F, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I clinical features and MRI in families with SCA1, SCA2 and SCA3. Brain 1996;119:1497-505. doi: 10.1093/brain/119.5.1497.

173. Corben LA, Lynch D, Pandolfo M, Schulz JB, Delatycki MB; Clinical Management Guidelines Writing Group. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. Orphanet J Rare Dis 2014;9:184. doi: 10.1186/s13023-014-0184-7.

174. Gasser T, Finsterer J, Baets J, Van Broeckhoven C, Di Donato S, Fontaine B, et al. EFNS guidelines on the molecular diagnosis of ataxias and spastic paraplegias. Eur J Neurol 2010;17:179-88. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02873.x.

175. Maschke M, Oehlert G, Xie TD, Perlman S, Subramony SH, Kumar N, et al. Clinical feature profile of spinocerebellar ataxia type 1-8 predicts genetically defined subtypes. Mov Disord 2005;20:1405-12. doi: 10.1002/mds.20533.

176. Musselman KE, Stoyanov CT, Marasigan R, Jenkins ME, Konczak J, Morton SM, et al. Prevalence of ataxia in children: A systematic review. Neurology 2014;82:80-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000438224.25600.6c.

177. Pandolfo M, Manto M. Cerebellar and afferent ataxias. Continuum (Minneap Minn) 2013;19:1312-43. doi: 10.1212/01.CON.0000436158.39285.22.

178. Ramirez-Zamora A, Zeigler W, Desai N, Biller J. Treatable causes of cerebellar ataxia. Mov Disord 2015;30:614-23. doi: 10.1002/mds.26158.

179. van de Warrenburg BP, van Gaalen J, Boesch S, Burgunder JM, Dürr A, Giunti P, et al. EFNS/ENS Consensus on the diagnosis and management of chronic ataxias in adulthood. Eur J Neurol 2014;21:552-62. doi: 10.1111/ene.12341.

180. Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, Fanciulli A, Calandra-Buonaura G, Seppi K, et al. The movement disorder society criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. Mov Disord 2022;37:1131-1148. doi: 10.1002/mds.29005.

BÖLÜM 15

181. Demirkıran M, Altınayar S. Paroksismal hareket bozuklukları. Türkiye Klinikler 2015:8;2:57-65.

182. Demirkiran M. Paroksismal diskineziler. In: Elibol B, editor. Hareket Bozuklukları. Ankara: Rotatıp Kitabevi; 2011. s. 465-78.

183. Chen WJ, Lin Y, Xiong ZQ, Wei W, Ni W, Tan GH, et al. Exome sequencing identifies truncating mutations in PRRT2 that cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia. Nat Genet 2011;43:1252-5. doi: 10.1038/ng.1008.

184. Jen JC, Graves TD, Hess EJ, Hanna MG, Griggs RC, Baloh RW; CINCH investigators. Primary episodic ataxias: Diagnosis, pathogenesis and treatment. Brain 2007;130:2484-93. doi: 10.1093/brain/awm126.

185. Allen RP, Picchietti DL, Garcia-Borreguero D, Ondo WG, Walters AS, Winkelman JW, et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. Sleep Med 2014;15:860-73. doi: 10.1016/j.sleep.2014.03.025.

BÖLÜM 16

186. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Tics and Tourette syndrome. In: Fahn S, Jankovic J, Hallett M, editors. Principles and practice of movement disorders. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 00-00.

187. Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson's disease and movement disorders. 5th ed. Lippincott Williams and Wikins; 2007.

188. Gunduz A, Okun MS. A review and update on Tourette syndrome: Where is the field headed? Curr Neurol Neurosci Rep 2016;16:37. doi: 10.1007/s11910-016-0633-x.

189. Cath DC, Hedderly T, Ludolph AG, Stern JS, Murphy T, Hartmann A, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part I: Assessment. Eur Child Adolesc Psychiatry 2011;20:155-71. doi: 10.1007/s00787-011-0164-6.

190. Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, Skov L, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: Pharmacological treatment. Eur Child Adolesc Psychiatry 2011;20:173-96. doi: 10.1007/s00787-011-0163-7.

191. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. Treatment strategies for tics in Tourette syndrome. Ther Adv Neurol Disord 2011;4:25-45. doi: 10.1177/1756285610390261.

BÖLÜM 18

192. Ricciardi L, Edwards MJ. Functional (psychogenic) movement disorders. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson's disease and movement disorders. Philadelphia; Wolters Kluwer; 2015. p. 449-55.

193. Kamble NL, Pal PK. Electrophysiological evaluation of psychogenic movement disorders. Parkinsonism Relat Disord 2016;22 Suppl 1:S153-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.016.

194. Parees I, Edwards MJ. Psychogenic movement disorders. In: Kennard C, editor. Oxford textbook of movement disorders. Oxford: Oxford University Press; 2013. p. 339-46.

195. Edwards MJ, Bhatia KP. Functional (psychogenic) movement disorders: Merging mind and brain. Lancet Neurol 2012;11:250-60. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70310-6.

196. Voon V, Gallea C, Hattori N, Bruno M, Ekanayake V, Hallett M. The involuntary nature of conversion disorder. Neurology 2010;74:223-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ca00e9.

197. Lang AE, Voon V. Psychogenic movement disorders: Past developments, current status, and future directions. Mov Disord 2011;26:1175-86. doi: 10.1002/mds.23571.

198. Hallett M. Functional (psychogenic) movement disorders - Clinical presentations. Parkinsonism Relat Disord 2016;22 Suppl 1(0 1):S149-52. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.08.036.

199. Erro R, Brigo F, Trinka E, Turri G, Edwards MJ, Tinazzi M. Psychogenic nonepileptic seizures and movement disorders: A comparative review. Neurol Clin Pract 2016;6:138-49. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000235.

BÖLÜM 19

200. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. (DSM-5). Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.

201. Attupurath R, Aziz R, Wollman D, Muralee S, Tampi RR. Chorea associated with gabapentin use in an elderly man. Am J Geriatr Pharmacother 2009;7:220-4. doi: 10.1016/j.amjopharm.2009.08.001.

202. Bhidayasiri R, Fahn S, Weiner WJ, Gronseth GS, Sullivan KL, Zesiewicz TA; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: Treatment of tardive syndromes: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2013;81:463-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829d86b6.

203. Bhoopathi PS, Soares-Weiser K. Benzodiazepines for neuroleptic-induced tardive dyskinesia. Cochrane Database Syst Rev 2006;(3):CD000205. doi: 10.1002/14651858.CD000205.pub2.

204. Dayalu P, Chou KL. Antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms and their management. Expert Opin Pharmacother 2008;9:1451-62. doi: 10.1517/14656566.9.9.1451.

205. Farooq O, Memon Z, Stojanovski SD, Faden HS. Azithromycin-induced agitation and choreoathetosis. Pediatr Neurol 2011;44:311-3. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.11.014.

206. Ganzini L, Casey DE, Hoffman WF, McCall AL. The prevalence of metoclopramide-induced tardive dyskinesia and acute extrapyramidal movement disorders. Arch Intern Med 1993;153:1469-75.

207. Gershanik OS, Gómez Arévalo GJ. Typical and atypical neuroleptics. Handb Clin Neurol 2011;100:579-99. doi: 10.1016/B978-0-444-52014-2.00042-2.

208. Leung JG, Breden EL. Tetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. Ann Pharmacother 2011;45:525-31. doi: 10.1345/aph.1P312.

209. Mentzel CL, Tenback DE, Tijssen MA, Visser-Vandewalle VE, van Harten PN. Efficacy and safety of deep brain stimulation in patients with medication-induced tardive dyskinesia and/or dystonia: A systematic review. J Clin Psychiatry 2012;73:1434-8. doi: 10.4088/JCP.12r07643.

210. Merrill RM, Lyon JL, Matiaco PM. Tardive and spontaneous dyskinesia incidence in the general population. BMC Psychiatry 2013;13:152. doi: 10.1186/1471-244X-13-152.

211. Necioğlu Orken D, Yldrmak Y, Kenangil G, Kandraloğlu N, Forta H, Celik M. Intrathecal methotrexate-induced acute chorea. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31:57-8. doi: 10.1097/MPH.0b013e318190d434.

212. Raveendranathan D, Rao SG. Sertraline induced acute mandibular dystonia. J Neurosci Rural Pract 2015;6:586-7. doi: 10.4103/0976-3147.169804.

213. Vijayakumar D, Jankovic J. Drug-induced dyskinesia, part 2: Treatment of tardive dyskinesia. Drugs 2016;76:779-87. doi: 10.1007/s40265-016-0568-1.

214. Woods SW, Morgenstern H, Saksa JR, Walsh BC, Sullivan MC, Money R, et al. Incidence of tardive dyskinesia with atypical versus conventional antipsychotic medications: A prospective cohort study. J Clin Psychiatry 2010;71:463-74. doi: 10.4088/JCP.07m03890yel.

BÖLÜM 20

215. Beyer MK, Herlofson K, Arsland D, Larsen JP. Causes of death in a community-based study of Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 2001;103:7-11. doi: 10.1034/j.1600-0404.2001.00191.x.

216. Fasano A, Visanji NP, Liu LW, Lang AE, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. Lancet Neurol 2015;14:625-39. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00007-1.

217. Plowman-Prine EK, Sapienza CM, Okun MS, Pollock SL, Jacobson C, Wu SS, et al. The relationship between quality of life and swallowing in Parkinson's disease. Mov Disord 2009;24:1352-8. doi: 10.1002/mds.22617.

218. Cosentino G, Avenali M, Schindler A, Pizzorni N, Montomoli C, Abbruzzese G, et al. A multinational consensus on dysphagia in Parkinson's disease: Screening, diagnosis and prognostic value. J Neurol 2022;269:1335-52. doi: 10.1007/s00415-021-10739-8.

219. Kalf JG, de Swart BJ, Bloem BR, Munneke M. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: A meta-analysis. Parkinsonism Relat Disord 2012;18:311-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.11.006.

220. Simons JA. Swallowing dysfunctions in Parkinson's disease. Int Rev Neurobiol 2017;134:1207-38. doi: 10.1016/bs.irn.2017.05.026.

221. Müller J, Wenning GK, Verny M, McKee A, Chaudhuri KR, Jellinger K, et al. Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem-confirmed parkinsonian disorders. Arch Neurol 2001;58:259-64. doi: 10.1001/archneur.58.2.259.

222. Kwon M, Lee JH. Oro-pharyngeal dysphagia in Parkinson's disease and related movement disorders. J Mov Disord 2019;12:152-60. doi: 10.14802/jmd.19048.

223. Leopold NA, Daniels SK. Supranuclear control of swallowing. Dysphagia 2010;25:250-7. doi: 10.1007/s00455-009-9249-5.

224. Suttrup I, Warnecke T. Dysphagia in Parkinson's disease. Dysphagia 2016;31:24-32. doi: 10.1007/s00455-015-9671-9.

225. Suntrup S, Teismann I, Bejer J, Suttrup I, Winkels M, Mehler D, et al. Evidence for adaptive cortical changes in swallowing in Parkinson's disease. Brain 2013;136:726-38. doi: 10.1093/brain/awt004.

226. Braak H, Müller CM, Rüb U, Ackermann H, Bratzke H, de Vos RA, et al. Pathology associated with sporadic Parkinson's disease--where does it end? J Neural Transm Suppl 2006;(7):89-97. doi: 10.1007/978-3-211-45295-0_15.

227. Mu L, Sobotka S, Chen J, Su H, Sanders I, Adler CH, et al. Altered pharyngeal muscles in Parkinson disease. J Neuropathol Exp Neurol 2012;71:520-30. doi: 10.1097/NEN.0b013e318258381b.

228. Mu L, Sobotka S, Chen J, Su H, Sanders I, Nyirenda T, et al. Parkinson disease affects peripheral sensory nerves in the pharynx. J Neuropathol Exp Neurol 2013;72:614-23. doi: 10.1097/NEN.0b013e3182965886.

229. Suttrup I, Suttrup J, Suntrup-Krueger S, Siemer ML, Bauer J, Hamacher C, et al. Esophageal dysfunction in different stages of Parkinson's disease. Neurogastroenterol Motil 2017;29. doi: 10.1111/nmo.12915.

230. Suzuki M, Asada Y, Ito J, Hayashi K, Inoue H, Kitano H. Activation of cerebellum and basal ganglia on volitional swallowing detected by functional magnetic resonance imaging. Dysphagia 2003;18:71-7. doi: 10.1007/s00455-002-0088-x.

231. Toogood JA, Smith RC, Stevens TK, Gati JS, Menon RS, Theurer J, et al. Swallowing preparation and execution: Insights from a delayed-response functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) study. Dysphagia 2017;32:526-41. doi: 10.1007/s00455-017-9794-2.

232. Ebihara S, Saito H, Kanda A, Nakajoh M, Takahashi H, Arai H, et al. Impaired efficacy of cough in patients with Parkinson disease. Chest 2003;124:1009-15. doi: 10.1378/chest.124.3.1009.

233. Schröder JB, Marian T, Claus I, Muhle P, Pawlowski M, Wiendl H, et al. Substance P saliva reduction predicts pharyngeal dysphagia in Parkinson's disease. Front Neurol 2019;10:386. doi: 10.3389/fneur.2019.00386.

234. Pflug C, Bihler M, Emich K, Niessen A, Nienstedt JC, Flügel T, et al. Critical dysphagia is common in parkinson disease and occurs even in early stages: A prospective cohort study. Dysphagia 2018;33:41-50. doi: 10.1007/s00455-017-9831-1.

235. Sung HY, Kim JS, Lee KS, Kim YI, Song IU, Chung SW, et al. The prevalence and patterns of pharyngoesophageal dysmotility in patients with early stage Parkinson's disease. Mov Disord 2010;25:2361-8. doi: 10.1002/mds.23290.

236. Logemann JA. Evaluation and treatment of swallowing disorders. 2nd ed. Texas: Pro Ed; Subsequent edition; 1998.

237. Noyce AJ, Silveira-Moriyama L, Gilpin P, Ling H, Howard R, Lees AJ. Severe dysphagia as a presentation of Parkinson's disease. Mov Disord 2012;27:457-8. doi: 10.1002/mds.24006.

238. Fernandez HH, Walter BL, Rush T, Ahmed A, editors. A Practical approach to movement disorders: Diagnosis and management. 3rd ed. New York: Demos Medical; 2021.

239. Claus I, Muhle P, Suttrup J, Labeit B, Suntrup-Krueger S, Dziewas R, et al. Predictors of pharyngeal dysphagia in patients with Parkinson's disease. J Parkinsons Dis 2020;10:1727-35. doi: 10.3233/JPD-202081.

240. Lam K, Lam FK, Lau KK, Chan YK, Kan EY, Woo J, et al. Simple clinical tests may predict severe oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease. Mov Disord 2007;22:640-4. doi: 10.1002/mds.21362.

241. Han M, Ohnishi H, Nonaka M, Yamauchi R, Hozuki T, Hayashi T, et al. Relationship between dysphagia and depressive states in patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2011;17:437-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.03.006.

242. Coelho M, Marti MJ, Tolosa E, Ferreira JJ, Valldeoriola F, Rosa M, Sampaio C. Late-stage Parkinson's disease: the Barcelona and Lisbon cohort. J Neurol 2010;257:1524-32. doi: 10.1007/s00415-010-5566-8.

243. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Scale presentation and clinimetric testing results. Mov Disord 2008;23:2129-70. doi: 10.1002/mds.22340.

244. Kalf JG, Borm GF, de Swart BJ, Bloem BR, Zwarts MJ, Munneke M. Reproducibility and validity of patient-rated assessment of speech, swallowing, and saliva control in Parkinson's disease. Arch Phys Med Rehabil 2011;92:1152-8. doi: 10.1016/j.apmr.2011.02.011.

245. Manor Y, Giladi N, Cohen A, Fliss DM, Cohen JT. Validation of a swallowing disturbance questionnaire for detecting dysphagia in patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2007;22:1917-21. doi: 10.1002/mds.21625.

246. Simons JA, Fietzek UM, Waldmann A, Warnecke T, Schuster T, Ceballos-Baumann AO. Development and validation of a new screening questionnaire for dysphagia in early stages of Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2014;20:992-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.06.008.

247. Belafsky PC, Mouadeb DA, Rees CJ, Pryor JC, Postma GN, Allen J, et al. Validity and reliability of the Eating Assessment Tool (EAT-10). Ann Otol Rhinol Laryngol 2008;117:919-24. doi: 10.1177/000348940811701210.

248. Akbostanci MC, Bayram E, Yilmaz V, Rzayev S, Özkan S, Tokcaer AB, et al. Turkish standardization of movement disorders society unified Parkinson's disease rating scale and unified dyskinesia rating scale. Mov Disord Clin Pract 2017;5:54-9. doi: 10.1002/mdc3.12556.

249. McHorney CA, Robbins J, Lomax K, Rosenbek JC, Chignell K, Kramer AE, et al. The SWAL-QOL and SWAL-CARE outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: III. Documentation of reliability and validity. Dysphagia 2002;17:97-114. doi: 10.1007/s00455-001-0109-1.

250. Demir N, Serel Arslan S, İnal Ö, Karaduman AA. Reliability and validity of the Turkish Eating Assessment Tool (T-EAT-10). Dysphagia 2016;31:644-9. doi: 10.1007/s00455-016-9723-9.

251. Demir N, Arslan SS, İnal Ö, Ünlüer NÖ, Karaduman AA. Reliability and validity of the turkish version of the swallow quality of life questionnaire. Fiz Rehabil 2016;27:19-24.

252. Giraldo-Cadavid LF, Leal-Leaño LR, Leon-Basantes GA, Bastidas AR, Garcia R, Ovalle S, et al. Accuracy of endoscopic and videofluoroscopic evaluations of swallowing for oropharyngeal dysphagia. Laryngoscope 2017;127:2002-10. doi: 10.1002/lary.26419.

253. Ertekin C. Electrophysiological evaluation of oropharyngeal Dysphagia in Parkinson's disease. J Mov Disord 2014;7:31-56. doi: 10.14802/jmd.14008.

254. Umay E, Ozturk E, Gurcay E, Delibas O, Celikel F. Swallowing in Parkinson's disease: How is it affected? Clin Neurol Neurosurg 2019;177:37-41. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.12.015.

255. Patel B, Legacy J, Hegland KW, Okun MS, Herndon NE. A comprehensive review of the diagnosis and treatment of Parkinson's disease dysphagia and aspiration. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2020;14:411-24. doi: 10.1080/17474124.2020.1769475.

256. Umemoto G, Furuya H. Management of dysphagia in patients with Parkinson's disease and related disorders. Intern Med 2020;59:7-14. doi: 10.2169/internalmedicine.2373-18.

257. Schindler A, Pizzorni N, Cereda E, Cosentino G, Avenali M, Montomoli C, et al. Consensus on the treatment of dysphagia in Parkinson's disease. J Neurol Sci 2021;430:120008. doi: 10.1016/j.jns.2021.120008.

258. Pitts T, Bolser D, Rosenbek J, Troche M, Okun MS, Sapienza C. Impact of expiratory muscle strength training on voluntary cough and swallow function in Parkinson disease. Chest 2009;135:1301-8. doi: 10.1378/chest.08-1389.

259. Troche MS, Okun MS, Rosenbek JC, Musson N, Fernandez HH, Rodriguez R, et al. Aspiration and swallowing in Parkinson disease and rehabilitation with EMST: A randomized trial. Neurology 2010;75:1912-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181fef115.

260. El Sharkawi A, Ramig L, Logemann JA, Pauloski BR, Rademaker AW, Smith CH, et al. Swallowing and voice effects of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT): A pilot study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002;72:31-6. doi: 10.1136/jnnp.72.1.31.

261. Miles A, Jardine M, Johnston F, de Lisle M, Friary P, Allen J. Effect of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT LOUD®) on swallowing and cough in Parkinson's disease: A pilot study. J Neurol Sci 2017;383:180-7. doi: 10.1016/j.jns.2017.11.015.

262. Battel I, Calvo I, Walshe M. Interventions involving biofeedback to improve swallowing in people with parkinson disease and dysphagia: A systematic review. Arch Phys Med Rehabil 2021;102:314-22. doi: 10.1016/j.apmr.2020.06.033.

263. Manor Y, Mootanah R, Freud D, Giladi N, Cohen JT. Video-assisted swallowing therapy for patients with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2013;19:207-11. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.10.004.

264. Tjaden K. Speech and swallowing in Parkinson's disease. Top Geriatr Rehabil 2008;24:115-26. doi: 10.1097/01.TGR.0000318899.87690.44.

265. Topbaş SS, editor. İletişim bozukluklarına giriş yaşam boyu kanıta dayalı yaklaşım. İstanbul: Mirket Yayınları; 2021.

266. Groher ME, Crary MA. Dysphagia: Clinical management in adults and children. New York: Elsevier Health Sciences; 2016.

267. Sapmaz Atalar M, Genç G. Parkinson hastalığında yutma bozukluklarına yaklaşım. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi 2022;9:189-203.

268. Kalf H, de Swart B, Bonnier-Baars M. Guidelines for Speech-Language Therapy in Parkinson's Disease. Nijmegen, the Netherlands/Miami (FL): ParkinsonNet/NPF; 2008.

269. Ciucci MR, Barkmeier-Kraemer JM, Sherman SJ. Subthalamic nucleus deep brain stimulation improves deglutition in Parkinson's disease. Mov Disord 2008;23:676-83. doi: 10.1002/mds.21891.

270. Troche MS, Brandimore AE, Foote KD, Morishita T, Chen D, Hegland KW, et al. Swallowing outcomes following unilateral STN vs. GPi surgery: A retrospective analysis. Dysphagia 2014;29:425-31. doi: 10.1007/s00455-014-9522-0.

271. Khedr EM, Mohamed KO, Soliman RK, Hassan AMM, Rothwell JC. The effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on advancing Parkinson's disease with dysphagia: Double blind randomized clinical trial. Neurorehabil Neural Repair 2019;33:442-52. doi: 10.1177/1545968319847968.

272. Huang PL, Wang SJ, Sun RF, Zhu ZM, Li XL, Li WS, et al. Increased activation of the caudate nucleus and parahippocampal gyrus in Parkinson's disease patients with dysphagia after repetitive transcranial magnetic stimulation: A case-control study. Neural Regen Res 2022;17:1051-8. doi: 10.4103/1673-5374.324863.

273. Burgos R, Bretón I, Cereda E, Desport JC, Dziewas R, Genton L, et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. Clin Nutr 2018;37:354-96. doi: 10.1016/j.clnu.2017.09.003.

274. Calandra-Buonaura G, Alfonsi E, Vignatelli L, Benarroch EE, Giannini G, Iranzo A, et al. Dysphagia in multiple system atrophy consensus statement on diagnosis, prognosis and treatment. Parkinsonism Relat Disord 2021;86:124-32. doi: 10.1016/j.parkreldis.2021.03.027.

275. Lee HH, Seo HG, Kim KD, Lee SH, Lee WH, Oh BM, et al. Characteristics of early oropharyngeal dysphagia in patients with multiple system atrophy. Neurodegener Dis 2018;18:84-90. doi: 10.1159/000487800.

276. Alfonsi E, Versino M, Merlo IM, Pacchetti C, Martignoni E, Bertino G, et al. Electrophysiologic patterns of oral-pharyngeal swallowing in parkinsonian syndromes. Neurology 2007;68:583-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000254478.46278.67.

277. Higo R, Tayama N, Watanabe T, Nitou T, Ugawa Y. Videofluoroscopic and manometric evaluation of swallowing function in patients with multiple system atrophy. Ann Otol Rhinol Laryngol 2003;112:630-6. doi: 10.1177/000348940311200710.

278. Schmeichel AM, Buchhalter LC, Low PA, Parisi JE, Boeve BW, Sandroni P, et al. Mesopontine cholinergic neuron involvement in Lewy body dementia and multiple system atrophy. Neurology 2008;70:368-73. doi: 10.1212/01.wnl.0000298691.71637.96.

279. Fernagut PO, Vital A, Canron MH, Tison F, Meissner WG. Ambiguous mechanisms of dysphagia in multiple system atrophy. Brain 2012;135:e205-6. doi: 10.1093/brain/awr185.

280. Higo R, Nito T, Tayama N. Swallowing function in patients with multiple-system atrophy with a clinical predominance of cerebellar symptoms (MSA-C). Eur Arch Otorhinolaryngol 2005;262:646-50. doi: 10.1007/s00405-004-0883-0.

281. Do HJ, Seo HG, Lee HH, Oh BM, Kim Y, Kim A, et al. Progression of oropharyngeal dysphagia in patients with multiple system atrophy. Dysphagia 2020;35:24-31. doi: 10.1007/s00455-019-09990-z.

282. Rosenbek JC, Jones HN. Dysphagia in movement disorders. San Diego: Plural Publishing; 2009.

283. Alfonsi E, Merlo IM, Ponzio M, Montomoli C, Tassorelli C, Biancardi C, et al. An electrophysiological approach to the diagnosis of neurogenic dysphagia: Implications for botulinum toxin treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81:54-60. doi: 10.1136/jnnp.2009.174698.

284. Alfonsi E, Restivo DA, Cosentino G, De Icco R, Bertino G, Schindler A, et al. Botulinum toxin is effective in the management of neurogenic dysphagia. Clinical-electrophysiological findings and tips on safety in different neurological disorders. Front Pharmacol 2017;8:80. doi: 10.3389/fphar.2017.00080.

285. O'Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, Silveira-Moriyama L, Kempster PA, Holton JL, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. Brain 2008;131:1362-72. doi: 10.1093/brain/awn065.

286. Higo R, Tayama N, Watanabe T, Nitou T, Takeuchi S. Vocal fold motion impairment in patients with multiple system atrophy: Evaluation of its relationship with swallowing function. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:982-4. doi: 10.1136/jnnp.74.7.982.

287. Ueha R, Nito T, Sakamoto T, Yamauchi A, Tsunoda K, Yamasoba T. Post-operative swallowing in multiple system atrophy. Eur J Neurol 2016;23:393-400. doi: 10.1111/ene.12880.

288. Clark HM, Stierwalt JAG, Tosakulwong N, Botha H, Ali F, Whitwell JL, et al. Dysphagia in progressive supranuclear palsy. Dysphagia 2020;35:667-76. doi: 10.1007/s00455-019-10073-2.

289. dell'Aquila C, Zoccolella S, Cardinali V, de Mari M, Iliceto G, Tartaglione B, et al. Predictors of survival in a series of clinically diagnosed progressive supranuclear palsy patients. Parkinsonism Relat Disord 2013;19:980-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.06.014.

290. Litvan I, Sastry N, Sonies BC. Characterizing swallowing abnormalities in progressive supranuclear palsy. Neurology 1997;48:1654-62. doi: 10.1212/wnl.48.6.1654.

291. Jean A. Brain stem control of swallowing: Neuronal network and cellular mechanisms. Physiol Rev 2001;81:929-69. doi: 10.1152/physrev.2001.81.2.929.

292. Lang IM. Brain stem control of the phases of swallowing. Dysphagia 2009;24:333-48. doi: 10.1007/s00455-009-9211-6.

293. D'Amico E, Zanghì A, Serra A, Murabito P, Zappia M, Patti F, et al. Management of dysphagia in multiple sclerosis: Current best practice. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2019;13:47-54. doi: 10.1080/17474124.2019.1544890.

294. Mourão LF, Friel KM, Sheppard JJ, Kuo HC, Luchesi KF, Gordon AM, et al. The role of the corpus callosum in pediatric dysphagia: Preliminary findings from a diffusion tensor imaging study in children with unilateral spastic cerebral palsy. Dysphagia 2017;32:703-13. doi: 10.1007/s00455-017-9816-0.

295. Li S, Ma Z, Tu S, Zhou M, Chen S, Guo Z, et al. Altered resting-state functional and white matter tract connectivity in stroke patients with dysphagia. Neurorehabil Neural Repair 2014;28:260-72. doi: 10.1177/1545968313508227.

296. Enver N, Borders JC, Curtis JA, Sevitz JS, Vanegas-Arroyave N, Troche MS. The role of vocal fold bowing on cough and swallowing dysfunction in progressive supranuclear palsy. Laryngoscope 2021;131:1217-22. doi: 10.1002/lary.28885.

297. Bluett B, Pantelyat AY, Litvan I, Ali F, Apetauerova D, Bega D, et al. Best practices in the clinical management of progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome: A consensus statement of the CurePSP centers of care. Front Neurol 2021;12:694872. doi: 10.3389/fneur.2021.694872.

298. Warnecke T, Oelenberg S, Teismann I, Hamacher C, Lohmann H, Ringelstein EB, et al. Endoscopic characteristics and levodopa responsiveness of swallowing function in progressive supranuclear palsy. Mov Disord 2010;25:1239-45. doi: 10.1002/mds.23060.

299. Frattali CM, Sonies BC, Chi-Fishman G, Litvan I. Effects of physostigmine on swallowing and oral motor functions in patients with progressive supranuclear palsy: A pilot study. Dysphagia 1999;14:165-8. doi: 10.1007/PL00009600.

300. Nozaki S, Fujiu-Kurachi M, Tanimura T, Ishizuka K, Miyata E, Sugishita S, et al. Effects of Lee Silverman Voice Treatment (LSVT LOUD) on swallowing in patients with progressive supranuclear palsy: A pilot study. Prog Rehabil Med 2021;6:20210012. doi: 10.2490/prm.20210012.

301. Litvan I, Sastry N, Sonies BC. Characterizing swallowing abnormalities in progressive supranuclear palsy. Neurology 1997;48:1654-62. doi: 10.1212/wnl.48.6.1654.

302. Frattali CM, Sonies BC. Speech and swallowing disturbances in corticobasal degeneration. Adv Neurol 2000;82:153-60.

303. Grunho M, Sonies B, Frattali CM, Litvan I. Swallowing disturbances in the corticobasal syndrome. Parkinsonism Relat Disord 2015;21:1342-8. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.09.043.

304. Kalf JG, Smit AM, Bloem BR, Zwarts MJ, Munneke M. Impact of drooling in Parkinson's disease. J Neurol 2007;254:1227-32. doi: 10.1007/s00415-007-0508-9.

305. Politis M, Wu K, Molloy S, G Bain P, Chaudhuri KR, Piccini P. Parkinson's disease symptoms: The patient's perspective. Mov Disord 2010;25:1646-51. doi: 10.1002/mds.23135.

306. Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M. Drooling in Parkinson's disease: A review. Parkinsonism Relat Disord 2014;20:1109-18. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.08.013.

307. Kusbeci OY, Koken T, Demirbas H, Koca B. Sialorrhea and salivary composition in patients with Parkinson’s disease. J Neurol Sci 2009;26:264-70.

308. Tumilasci OR, Cersósimo MG, Belforte JE, Micheli FE, Benarroch EE, Pazo JH. Quantitative study of salivary secretion in Parkinson's disease. Mov Disord 2006;21:660-7. doi: 10.1002/mds.20784.

309. Nicaretta DH, de Rosso AL, Maliska C, Costa MM. Scintigraphic analysis of the parotid glands in patients with sialorrhea and Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2008;14:338-41. doi: 10.1016/j.parkreldis.2007.07.008.

310. Kalf JG, Munneke M, van den Engel-Hoek L, de Swart BJ, Borm GF, Bloem BR, et al. Pathophysiology of diurnal drooling in Parkinson's disease. Mov Disord 2011;26:1670-6. doi: 10.1002/mds.23720.

311. Kalf JG, Bloem BR, Munneke M. Diurnal and nocturnal drooling in Parkinson's disease. J Neurol 2012;259:119-23. doi: 10.1007/s00415-011-6138-2.

312. Meningaud JP, Pitak-Arnnop P, Chikhani L, Bertrand JC. Drooling of saliva: A review of the etiology and management options. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;101:48-57. doi: 10.1016/j.tripleo.2005.08.018.

313. Miller N, Walshe M, Walker RW. Sialorrhea in Parkinson's disease: Prevalence, Impact and Management Strategies. Research and Reviews in Parkinsonism 2019;9:17-28. doi.org/10.2147/JPRLS.S177409.

314. Proulx M, de Courval FP, Wiseman MA, Panisset M. Salivary production in Parkinson's disease. Mov Disord 2005;20:204-7. doi: 10.1002/mds.20189.

315. Rana AQ, Khondker S, Kabir A, Owalia A, Khondker S, Emre M. Impact of cognitive dysfunction on drooling in Parkinson's disease. Eur Neurol 2013;70:42-5. doi: 10.1159/000348571.

316. Del Tredici K, Hawkes CH, Ghebremedhin E, Braak H. Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. Acta Neuropathol 2010;119:703-13. doi: 10.1007/s00401-010-0665-2.

317. Hou Y, Luo C, Yang J, Song W, Ou R, Liu W, et al. A resting-state fMRI study on early-stage drug-naïve Parkinson's disease patients with drooling. Neurosci Lett 2016;634:119-25. doi: 10.1016/j.neulet.2016.10.007.

318. Erasmus CE, Van Hulst K, Rotteveel LJ, Jongerius PH, Van Den Hoogen FJ, Roeleveld N, et al. Drooling in cerebral palsy: Hypersalivation or dysfunctional oral motor control? Dev Med Child Neurol 2009;51:454-9. doi: 10.1111/j.1469-8749.2008.03243.x.

319. Chaudhuri KR, Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, et al. International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. Mov Disord 2006;21:916-23. doi: 10.1002/mds.20844.

320. Evatt ML, Chaudhuri KR, Chou KL, Cubo E, Hinson V, Kompoliti K, et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: Sialorrhea, dysphagia, and constipation--critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease. Mov Disord 2009;24:635-46. doi: 10.1002/mds.22260.

321. Kalf JG, Borm GF, de Swart BJ, Bloem BR, Zwarts MJ, Munneke M. Reproducibility and validity of patient-rated assessment of speech, swallowing, and saliva control in Parkinson's disease. Arch Phys Med Rehabil 2011;92:1152-8. doi: 10.1016/j.apmr.2011.02.011.

322. Perez Lloret S, Pirán Arce G, Rossi M, Caivano Nemet ML, Salsamendi P, Merello M. Validation of a new scale for the evaluation of sialorrhea in patients with Parkinson's disease. Mov Disord 2007;22:107-11. doi: 10.1002/mds.21152.

323. Thomas-Stonell N, Greenberg J. Three treatment approaches and clinical factors in the reduction of drooling. Dysphagia 1988;3:73-8. doi: 10.1007/BF02412423.

324. Genç G, Atalar MS. Reliability and validity study of a Turkish version of the sialorrhea clinical scale for Parkinson's disease (SCS-TR). Noro Psikiyatr Ars 2022;60:49-54. doi: 10.29399/npa.28053.

325. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 2011;17:10-5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.08.003.

326. Cloud LJ, Greene JG. Gastrointestinal features of Parkinson's disease. Curr Neurol Neurosci Rep 2011;11:379-84. doi: 10.1007/s11910-011-0204-0.

327. South AR, Somers SM, Jog MS. Gum chewing improves swallow frequency and latency in Parkinson patients: A preliminary study. Neurology 2010;74:1198-202. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d9002b.

328. Marks L, Turner K, O'Sullivan J, Deighton B, Lees A. Drooling in Parkinson's disease: A novel speech and language therapy intervention. Int J Lang Commun Disord 2001;36 Suppl:282-7. doi: 10.3109/13682820109177898.

329. Isaacson J, Patel S, Torres-Yaghi Y, Pagán F. Sialorrhea in Parkinson's disease. Toxins (Basel) 2020;12:691. doi: 10.3390/toxins12110691.

330. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord 2011;26 Suppl 3:S42-80. doi: 10.1002/mds.23884.

331. Arbouw ME, Movig KL, Koopmann M, Poels PJ, Guchelaar HJ, Egberts TC, et al. Glycopyrrolate for sialorrhea in Parkinson disease: A randomized, double-blind, crossover trial. Neurology 2010;74:1203-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d8c1b7.

332. Hyson HC, Johnson AM, Jog MS. Sublingual atropine for sialorrhea secondary to parkinsonism: A pilot study. Mov Disord 2002;17:1318-20. doi: 10.1002/mds.10276.

333. Thomsen TR, Galpern WR, Asante A, Arenovich T, Fox SH. Ipratropium bromide spray as treatment for sialorrhea in Parkinson's disease. Mov Disord 2007;22:2268-73. doi: 10.1002/mds.21730.

334. Chen Y, Huang H, Ning P, Zhao Q, Wang H, Shen Q, et al. Frequency and factors related to drooling in Chinese patients with multiple system atrophy: A cross-sectional study. Clin Auton Res 2019;29:595-601. doi: 10.1007/s10286-019-00602-2.

335. Su CS, Lan MY, Liu JS, Chang CC, Lai SL, Wu HS, et al. Botulinum toxin type A treatment for Parkinsonian patients with moderate to severe sialorrhea. Acta Neurol Taiwan 2006;15:170-6.

gen | Gelecek **GEN**e Gelecek

Capital 500

Türkiye Sıralamasında

295.

Medikal ve İlaç Sıralamasında

5.

Ankara'da Tüm Sektörlerde

29.

FORTUNE TÜRKİYE 500

Türkiye Sıralamasında

233.

Medikal ve İlaç Sıralamasında

3.

Ankara'da Tüm Sektörlerde

36.

GEN-KM-23-06

/genilac /gen_ilac genilac.com.tr /genilactr /genilac

gen

Gelecek **GEN**e Gelecek

%100 **Yerli ve Halka** Açık Şirket

Türkiye'nin **En Hızlı Büyüyen** İlaç Firmalarından

7 Ülkede **10** Ofis

500+ Çalışan

GMP Onaylı **Üretim Tesisi** ve Geleceğin Tedavilerini Tasarlayan **Ar-Ge Merkezi**

10 Ülkeden **19** **Küresel** Ortak ile

Nadir Hastalıklarda **25+** Yıllık Deneyim

TURQUALITY®

/genilac /gen_ilac genilac.com.tr /genilactr /genilac

GEN-KM-23-05

Hareket Bozuklukları Tanı ve Tedavi Rehberi

TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ
Kızılırmak Mah. 1446 Cad. No: 12 / 7 (Alternatif Plaza) Çukurambar / ANKARA
Tel: +90 312 435 59 92 - Faks: +90 312 431 60 90
www.noroloji.org.tr